

中国循环杂志



ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI

CHINESE CIRCULATION JOURNAL

2016年10月 第31卷 第10期(总第220期)

目次

指南与共识

中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版).....中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会(937)

述评

ST段抬高型急性心肌梗死伴多支冠状动脉病变患者的介入治疗策略.....袁晋青,马元良(954)

冠心病研究

我国二级医院急性ST段抬高型心肌梗死患者住院死亡率的性别差异

及影响因素.....马宁波,武阳丰,李坤坤,等(957)

经皮冠状动脉介入治疗左主干病变所致的恶性心肌梗死临床分析.....王建锋,周国伟,张国兵,等(962)

80岁以上高龄冠心病患者经桡动脉行冠状动脉介入治疗的可行性分析.....朱丹,郭彩艳,缪思斯,等(966)

不合并糖尿病的急性冠状动脉综合征患者入院血糖与远期预后的

相关性分析.....王明慧,卜海伟,孙王乐贤,等(970)

40岁以下不同性别青年急性心肌梗死患者的临床特点及院内

和远期预后分析.....郝问,缪黄泰,王晓,等(976)

左胸小切口与胸骨正中切口非体外冠状动脉旁路移植术中左乳内动脉桥

血流对比分析.....韩增强,陈或,凌云鹏,等(981)

临床研究

同步心率变异性、血压变异性与原发高血压血管损伤的相关性研究.....王靖荣,刘莹,姜一农,等(984)

上海市奉贤区气候因素与心力衰竭患者日急诊数量的相关性分析.....黄建华,张琼,马江伟(989)

先天性心脏病介入封堵术后血小板急剧减少与机体器官出血的原因分析.....杨婷,田野,刘晓桥,等(993)

大动脉炎合并神经系统症状临床特点及预后分析.....梁二鹏,杨丽睿,张慧敏,等(997)

血脂水平与眼压的相关性研究.....查文丽,陈梅珠,余海跃,等(1002)

封闭式负压引流术处理起搏器囊袋感染的疗效观察.....王冬梅,石蓓,龙仙萍,等(1006)

心电监护在辅助超声引导下改良塞丁格技术经外周中心静脉置管的

临床研究.....张瑜,郝春艳,王迎春(1009)

ISSN 1000-3614



中国医学科学院

CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES

邮发代号: 82-212

硫酸氢氯吡格雷片

波立维® 预防ACS患者动脉粥样硬化血栓形成事件

生命的力证

LIVING PROOF

全面力证生命 更能信赖于心



波立维®
氯吡格雷75毫克 Plavix®
生命的力证



简明处方资料

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

详见处方内容（不良反应、注意事项等）详见说明书。



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

【分装企业名称】赛诺菲（杭州）制药有限公司
浙药广审（文）第 2016010018 号

基础与实验研究

体外震波对人脐静脉内皮细胞增殖、细胞周期及细胞间黏附因子-1

表达的影响 马一铭, 李丽, 蔡红雁, 等 (1013)

病例报告

经皮冠状动脉介入治疗后冠状动脉并发慢血流、分支闭塞、

支架内血栓和过敏性休克一例 李向东, 杨跃进, 高立建, 等 (1001)

以声音嘶哑为首发症状的 Stanford A 型主动脉夹层一例 张杰, 何飞, 王佳佳, 等 (1018)

布氏杆菌心肌炎一例 杜梦阳, 袁晋青 (1019)

低钙血症致心室颤动成功救治一例 李燕玲, 李重伟, 谢萍 (1020)

心肌淀粉样变性一例 徐亚妹, 周京敏 (1021)

综述

冠心病患者测定微循环阻力指数的临床意义 李萌玫, 邵一兵 (1022)

NLRP3 炎症小体对心力衰竭后心律失常的影响 舒成霖, 何燕 (1025)

冠状动脉旁路移植术后桥血管转归及影响因素 李丽, 赵强, 盖鲁粤 (1028)

炎症性、风湿性和瓣膜性心脏病患者的室性心动过速和心室颤动诊疗进展 孙玉杰, 张海澄 (1031)

半乳糖凝集素-3 与心力衰竭的研究进展 徐晓晓, 贾如意, 王涛 (1034)

埋藏式心脏复律除颤器植入患者的驾车管理 吴灵敏, 姚焰, 张澍 (1036)

糖尿病影响冠状动脉旁路移植术后临床结局的机制和控制策略 董潇男, 陈燕燕 (1038)

中国工程院院士高润霖荣获 TCT 2016 年度终身成就奖 (975)

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

本刊稿约见第 31 卷第 7 期第 728 页

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

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

本期责任编辑 曹洪红 本期责任排版 彭中康 通联部 陈闻 佟金 新媒体部 卢芳

中国循环杂志

ZHONGGUO XUNHUAN ZAZHI
CHINESE CIRCULATION JOURNAL

月刊 Monthly

1986 年 3 月创刊

Established in March, 1986

主编 高润霖

Editor-in-Chief GAO Run-lin

副社长 杜玉环

Vice President DU Yu-huan

编辑部主任 宁田海

Managing Director NING Tian-hai

编辑部副主任 杨进刚

Vice Managing Director YANG Jin-gang

通联部主任 陈闻

Director, Liaison Department CHEN Wen

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

主管 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会

主办 中国医学科学院
100730, 北京市东单三条九号

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

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

印刷 博大时代(北京)印刷有限公司

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

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

订购 全国各地邮电局
邮发代号: 82-212

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

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

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

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

Printing Printshop Bodashidai Beijing

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

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

National Mail-Order
Code: 82-212

中国循环杂志



《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一等奖。
- 中国科学技术信息研究所2015版“中国科技期刊引证报告(核心版)”2015年本刊核心影响因子1.762, 在21种心血管病学类期刊中排名第2位; 学科影响指标1.0。

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

中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)

中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会

前言

近 30 年来, 中国人群的血脂水平逐步升高, 血脂异常患病率明显增加。2012 年全国调查结果显示^[1], 成人血清总胆固醇(total cholesterol, TC)平均为 4.50 mmol/L, 高胆固醇血症的患病率 4.9%; 甘油三酯(triglyceride, TG)平均为 1.38 mmol/L, 高 TG 血症的患病率 13.1%; 高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)平均为 1.19 mmol/L, 低 HDL-C 血症的患病率 33.9%。中国成人血脂异常总体患病率高达 40.40%, 较 2002 年呈大幅度上升。人群血清胆固醇水平的升高将导致 2010 年-2030 年期间我国心血管病事件约增加 920 万^[2]。我国儿童青少年高胆固醇血症患病率也有明显升高^[3], 预示未来中国成人血脂异常患病及相关疾病负担将继续加重。

以低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)或 TC 升高为特点的血脂异常是动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)重要的危险因素; 降低 LDL-C 水平, 可显著减少 ASCVD 的发病及死亡危险^[4]。其他类型的血脂异常, 如 TG 增高或 HDL-C 降低与 ASCVD 发病危险的升高也存在一定的关联^[5-7]。

有效控制血脂异常, 对我国 ASCVD 防控具有重要意义。鼓励民众采取健康的生活方式, 是防治血脂异常和 ASCVD 的基本策略; 对血脂异常患者, 防治工作重点是提高血脂异常的知晓率、治疗率和控制率。近年来我国成人血脂异常患者的知晓率和治疗率虽有提高^[8], 但仍处于较低水平, 血脂异常的防治工作亟待加强。

2007 年, 由多学科专家组成的联合委员会共同制订了《中国成人血脂异常防治指南》。该指南在充分采用中国人群流行病学和临床研究证据、结合国外研究结果及指南建议的基础上, 提出了更适合中国人群的血脂异常防治建议, 对我国血脂异常的防治工作起到了重要的指导作用^[9]。

2007 年以来, 更多的临床研究证据进一步验证了降胆固醇治疗对 ASCVD 一级预防和二级预防的有效性和安全性, 国际上许多学术机构相继更新或制订了新的血脂异常防治指南。此间我国临床血脂领域的研究有了很大进展。我国人群的前瞻性队列研究, 在长期随访的基础上, 获得了 20 年随访的新数据。在 2007 年指南推荐的 10 年总体危险评估方案基础上, 提出了余生危险评估方案^[10]。

2013 年 11 月, 在国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局的支持下, 由国家心血管病中心、中华医学会心血管病学分会、中华医学会糖尿病学分会、中华医学会内分泌学分会以

及中华医学会检验医学分会组成血脂指南修订联合委员会, 在委员会成员中广泛征集新指南拟回答的核心问题, 经讨论后最终确定了 4 个方面(指南修订的总体原则、心血管总体风险评估、调脂治疗的目标和特殊人群调脂治疗)共 17 个核心问题; 指南工作组针对这些核心问题制定了具体的文献检索和评价策略, 综合评价筛选出相关文献。检索文献库分别为中国生物医学文献数据库(CBM), 万方数据知识服务平台, 中国知识资源总库(CNKI), 美国生物医学文献数据库(PubMed)和荷兰医学文摘检索系统(EMBASE)。同时利用国内长期队列研究的新数据开展了有针对性的分析。指南修订版提出的推荐建议是在系统评价基础上由多学科专家反复讨论形成, 当专家意见出现分歧时, 在充分考虑不同意见的基础上接受多数专家的共识。

指南修订参考了世界卫生组织、中华医学会临床指南制订的标准流程^[11]。指南修订过程中, 由国家心血管病中心筹集资金, 避免与厂家产生利益冲突。

本指南对推荐类别定义借鉴了欧美血脂相关指南^[12, 13]的定义, 具体表述如下: I 类: 指已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的操作或治疗, 推荐使用。II 类: 指有用和(或)有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗。II a 类: 有关证据/观点倾向于有用和(或)有效, 应用这些操作或治疗是合理的。II b 类: 有关证据/观点尚不能被充分证明有用和(或)有效, 可考虑应用。III 类: 指已证实和(或)一致公认无用和(或)无效, 并对一些病例可能有有害的操作或治疗, 不推荐使用。

本指南对证据级别水平定义表述如下: 证据水平 A: 证据基于多项随机临床试验或荟萃分析。证据水平 B: 证据基于单项随机临床试验或多项非随机对照研究。证据水平 C: 仅为专家共识意见和(或)基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。

1 血脂与脂蛋白

要点提示: 血脂是血清中的胆固醇、TG 和类脂(如磷脂)等的总称, 与临床密切相关的血脂主要是胆固醇和 TG。在人体内胆固醇主要以游离胆固醇及胆固醇酯的形式存在; TG 是甘油分子中的 3 个羟基被脂肪酸酯化而形成。血脂不溶于水, 必须与特殊的蛋白质即载脂蛋白结合形成脂蛋白才能溶于血液, 被运输至组织进行代谢。

脂蛋白分为: CM、VLDL、IDL、LDL、HDL 和 Lp(a)。

血脂是血清中的胆固醇、TG 和类脂(如磷脂)等的总称,

与临床密切相关的血脂主要是胆固醇和 TG。在人体内胆固醇主要以游离胆固醇及胆固醇酯的形式存在;TG 是甘油分子中的 3 个羟基被脂肪酸酯化而形成。血脂不溶于水,必须与特殊的蛋白质即载脂蛋白(apolipoprotein, Apo)结合形成脂蛋白才能溶于血液,被运输至组织进行代谢。

脂蛋白分为:乳糜微粒(chylomicrons, CM)、极低密度

脂蛋白(very-low-density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白(intermediate-density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)。此外,还有一种脂蛋白称为脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]。各类脂蛋白的物理特性、主要成分、来源和功能列于表 1^[14, 15]。

表 1 脂蛋白的特性和功能

分类	水合密度(g/ml)	颗粒直径(nm)	主要成分	主要载脂蛋白	来源	功能
CM	< 0.950	80~500	TG	B ₄₈ 、A1、A2	小肠合成	将食物中的 TG 和胆固醇从小肠转运至其他组织
VLDL	0.950~1.006	30~80	TG	B ₁₀₀ 、E、Cs	肝脏合成	转运内源性 TG 至外周组织,经脂酶水解后释放游离脂肪酸
IDL	1.006~1.019	27~30	TG、胆固醇	B ₁₀₀ 、E	VLDL 中 TG 经脂酶水解后形成	属 LDL 前体,部分经肝脏代谢
LDL	1.019~1.063	20~27	胆固醇	B ₁₀₀	VLDL 和 IDL 中 TG 经脂酶水解后形成	胆固醇的主要载体,经 LDL 受体介导而被外周组织摄取和利用,与 ASCVD 直接相关
HDL	1.063~1.210	8~10	磷脂,胆固醇	A1、A2、Cs	主要是肝脏和小肠合成	促进胆固醇从外周组织移去,转运胆固醇至肝脏或其他组织再分布,HDL-C 与 ASCVD 负相关
Lp(a)	1.055~1.085	26	胆固醇	B ₁₀₀ 、(a)	在肝脏载脂蛋白(a)通过二硫键与 LDL 形成的复合物	可能与 ASCVD 相关

注:CM:乳糜微粒;VLDL:极低密度脂蛋白;IDL:中间密度脂蛋白;LDL:低密度脂蛋白;HDL:高密度脂蛋白;Lp(a):脂蛋白(a);TG:甘油三酯;ASCVD:动脉粥样硬化性心血管疾病;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇

1.1 乳糜微粒(CM)

CM 是血液中颗粒最大的脂蛋白,主要成分是 TG,占近 90%,其密度最低。正常人空腹 12 h 后采血时,血清中无 CM。餐后以及某些病理状态下血液中含有大量 CM 时,血液外观白色混浊。将血清试管放在 4℃ 静置过夜,CM 会漂浮到血清上层凝聚,状如奶油,此为检查有无 CM 存在的简便方法。

1.2 极低密度脂蛋白(VLDL)

VLDL 由肝脏合成,其 TG 含量约占 55%,与 CM 一起统称为富含 TG 的脂蛋白。在没有 CM 存在的血清中,TG 浓度能反映 VLDL 的多少。由于 VLDL 分子比 CM 小,空腹 12 h 的血血清清亮透明,当空腹血清 TG 水平 > 3.4 mmol/L (300 mg/dl) 时,血清才呈乳状光泽直至混浊。

1.3 低密度脂蛋白(LDL)

LDL 由 VLDL 和 IDL 转化而来(其中的 TG 经酯酶水解后形成 LDL),LDL 颗粒中含胆固醇约 50%,是血液中胆固醇含量最多的脂蛋白,故称为富含胆固醇的脂蛋白。单纯性高胆固醇血症时,胆固醇浓度的升高与血清 LDL-C 水平呈平行关系。由于 LDL 颗粒小,即使 LDL-C 的浓度很高,血清也不会混浊。LDL 中的载脂蛋白 95% 以上为 Apo B₁₀₀。根据颗粒大小和密度高低不同,可将 LDL 分为不同的亚组分。LDL 将胆固醇运送到外周组织,大多数 LDL 是由肝细胞和肝外的 LDL 受体进行分解代谢。

1.4 高密度脂蛋白(HDL)

HDL 主要由肝脏和小肠合成。HDL 是颗粒最小的脂蛋白,其中脂质和蛋白质部分几乎各占一半。HDL 中的载脂蛋白以 Apo A1 为主。HDL 是一类异质性脂蛋白,由于 HDL 颗粒中所含脂质、载脂蛋白、酶和脂质转运蛋白的量和质各不相同,采用不同分离方法,可将 HDL 分为不同亚组分。这些 HDL 亚组分在形状、密度、颗粒大小、电荷和抗动脉粥样硬化特性等方面均不相同。HDL 将胆固醇从周围组织(包括动脉粥样硬化斑块)转运到肝脏进行再循环或以胆酸的形式排泄,此过程称为胆固醇逆转运。

1.5 脂蛋白(a) [Lp(a)]

Lp(a) 是利用免疫方法发现的一类特殊脂蛋白。Lp(a) 脂质成分类似于 LDL,但其载脂蛋白部分除含有一分子 Apo B₁₀₀ 外,

还含有一分子 Apo(a)。有关 Lp(a) 合成和分解代谢的确切机制了解尚少。

1.6 非高密度脂蛋白胆固醇(非-HDL-C)

非-HDL-C 是指除 HDL 以外其他脂蛋白中含有的胆固醇总和,计算公式如下:非-HDL-C=TC-HDL-C。非-HDL-C 作为 ASCVD 及其高危人群防治时调脂治疗的次要目标,适用于 TG 水平在 2.3~5.6 mmol/L (200~500 mg/dl) 时,LDL-C 不高或已达治疗目标的个体。国际上有血脂指南建议将非-HDL-C 列为 ASCVD 一级预防和二级预防的首要目标^[16]。

2 血脂检测项目

要点提示:临床上血脂检测的基本项目为 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C。其他血脂项目如 Apo A1、Apo B、Lp(a) 的临床应用价值也日益受到关注。

临床上血脂检测的基本项目为 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C。其他血脂项目如 Apo A1、Apo B 和 Lp(a) 的临床应用价值也日益受到关注^[17]。

2.1 总胆固醇(TC)

TC 是指血液中各种脂蛋白所含胆固醇之总和。影响 TC 水平的主要因素有:(1) 年龄与性别:TC 水平常随年龄而上升,但 70 岁后不再上升甚或有所下降,中青年女性低于男性,女性绝经后 TC 水平较同年龄男性高。(2) 饮食习惯:长期高胆固醇、高饱和脂肪酸摄入可使 TC 升高。(3) 遗传因素:与脂蛋白代谢相关酶或受体基因发生突变,是引起 TC 显著升高的主要原因。

TC 对动脉粥样硬化性疾病的危险评估和预测价值不及 LDL-C 精准。利用公式计算非-HDL-C 和 VLDL-C 时,必需检测 TC。

2.2 甘油三酯(TG)

TG 水平受遗传和环境因素的双重影响,与种族、年龄、性别以及生活习惯(如饮食、运动等)有关。与 TC 不同,TG 水平个体内及个体间变异大,同一个体 TG 水平受饮食和不同

时间等因素的影响,所以同一个体在多次测定时, TG 值可能有较大差异。人群中血清 TG 水平呈明显正偏态分布。

TG 轻至中度升高常反映 VLDL 及其残粒(颗粒更小的 VLDL)增多,这些残粒脂蛋白由于颗粒变小,可能具有直接致动脉粥样硬化作用。但多数研究提示, TG 升高很可能是通过影响 LDL 或 HDL 的结构而具有致动脉粥样硬化作用。调查资料表明,血清 TG 水平轻至中度升高者患冠心病危险性增加^[18]。当 TG 重度升高时,常可伴发急性胰腺炎。

2.3 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)

胆固醇占 LDL 比重的 50% 左右,故 LDL-C 浓度基本能反映血液 LDL 总量。影响 TC 的因素均可同样影响 LDL-C 水平。LDL-C 增高是动脉粥样硬化发生、发展的主要危险因素^[12,16]。LDL 通过血管内皮进入血管壁内,在内皮下层滞留的 LDL 被修饰成氧化型 LDL (oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL),巨噬细胞吞噬 Ox-LDL 后形成泡沫细胞,后者不断增多、融合,构成动脉粥样硬化斑块的脂质核心。动脉粥样硬化病理虽表现为慢性炎症性反应特征,但 LDL 很可能是这种慢性炎症始动和维持的基本要素。一般情况下, LDL-C 与 TC 相平行,但 TC 水平也受 HDL-C 水平影响,故最好采用 LDL-C 作为 ASCVD 危险性的评估指标。

2.4 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)

HDL 能将外周组织如血管壁内胆固醇转运至肝脏进行分解代谢,即胆固醇逆转运,可减少胆固醇在血管壁的沉积,起到抗动脉粥样硬化作用。因为 HDL 中胆固醇含量比较稳定,故目前多通过检测其所含胆固醇的量,间接了解血中 HDL 水平。

HDL-C 高低也明显受遗传因素影响。严重营养不良者,伴随血清 TC 明显降低, HDL-C 也低下。肥胖者 HDL-C 也多偏低。吸烟可使 HDL-C 下降。糖尿病、肝炎和肝硬化等疾病状态可伴有低 HDL-C。高 TG 血症患者往往伴有低 HDL-C。而运动和少量饮酒会升高 HDL-C。大量的流行病学资料表明,血清 HDL-C 水平与 ASCVD 发病危险呈负相关^[19]。

2.5 载脂蛋白 A1 (Apo A1)

正常人群血清 Apo A1 水平多在 1.2~1.6 g/L 范围内,女性略高于男性。HDL 颗粒的蛋白质成分即载脂蛋白约占 50%,蛋白质中 Apo A1 约占 65%~75%,而其他脂蛋白中 Apo A1 极少,所以血清 Apo A1 可以反映 HDL 水平,与 HDL-C 水平呈明显正相关,其临床意义也大体相似。

2.6 载脂蛋白 B (Apo B)

正常人群中血清 Apo B 多在 0.8~1.1 g/L 范围内。正常情况下,每一个 LDL、IDL、VLDL 和 Lp(a) 颗粒中均含有 1 分子 Apo B,因 LDL 颗粒占绝大多数,大约 90% 的 Apo B 分布在 LDL 中。Apo B 有 Apo B₄₈ 和 Apo B₁₀₀ 两种,前者主要存在于 CM 中,后者主要存在于 LDL 中。除特殊说明外,临床常规测定的 Apo B 通常指的是 Apo B₁₀₀。

血清 Apo B 主要反映 LDL 水平,与血清 LDL-C 水平呈明显正相关,两者的临床意义相似。在少数情况下,可出现高 Apo B 血症而 LDL-C 浓度正常的情况,提示血液中存在较多

小而密的 LDL (small dense low-density lipoprotein, sLDL)。当高 TG 血症时 (VLDL 高), sLDL (B 型 LDL) 增高。与大而轻 LDL (A 型 LDL) 相比, sLDL 颗粒中 Apo B 含量较多而胆固醇较少,故可出现 LDL-C 虽然不高,但血清 Apo B 增高的所谓“高 Apo B 血症”,它反映 B 型 LDL 增多。所以, Apo B 与 LDL-C 同时测定有利于临床判断。

2.7 脂蛋白(a) [Lp(a)]

血清 Lp(a) 浓度主要与遗传有关,基本不受性别、年龄、体重和大多数降胆固醇药物的影响。正常人群中 Lp(a) 水平呈明显偏态分布,虽然个别可高达 1 000 mg/L 以上,但 80% 的正常人在 200 mg/L 以下。通常以 300 mg/L 为切点,高于此水平者患冠心病的危险性明显增高,提示 Lp(a) 可能具有致动脉粥样硬化作用,但尚缺乏临床研究证据^[20]。此外, Lp(a) 增高还可见于各种急性时相反应、肾病综合征、糖尿病肾病、妊娠和服用生长激素等。在排除各种应激性升高的情况下, Lp(a) 被认为是 ASCVD 的独立危险因素。

各血脂项目测定数值的表达单位按国家标准为 mmol/L,国际上有些国家用 mg/dl,其转换系数如下: TC、HDL-C、LDL-C: 1 mg/dl=0.0259 mmol/L; TG: 1 mg/dl=0.0113 mmol/L。

3 血脂合适水平和异常切点

要点提示: 血脂合适水平和异常切点主要适用于 ASCVD 一级预防目标人群。

血脂异常的主要危害是增加 ASCVD 的发病危险。本指南对我国人群血脂成分合适水平及异常切点的建议(表 2) 基于多项对不同血脂水平的中国人群 ASCVD 发病危险的长期观察性研究结果,包括不同血脂水平对研究人群 10 年和 20 年 ASCVD 累积发病危险的独立影响;也参考了国际范围内多部血脂相关指南对血脂成分合适水平的建议及其依据^[12, 16, 21, 22]。需要强调的是,这些血脂合适水平和异常切点主要适用于 ASCVD 一级预防的目标人群。

表 2 中国 ASCVD 一级预防人群血脂合适水平和异常分层标准 [mmol/L(mg/dl)]

分层	TC	LDL-C	HDL-C	非-HDL-C	TG
理想水平		< 2.6 (100)		< 3.4 (130)	
合适水平	< 5.2 (200)	< 3.4 (130)		< 4.1 (160)	< 1.7 (150)
边缘升高	≥ 5.2 (200) 且 < 6.2 (240)	≥ 3.4 (130) 且 < 4.1 (160)		≥ 4.1 (160) 且 < 4.9 (190)	≥ 1.7 (150) 且 < 2.3 (200)
升高	≥ 6.2 (240)	≥ 4.1 (160)		≥ 4.9 (190)	≥ 2.3 (200)
降低			< 1.0 (40)		

注:ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病;TC: 总胆固醇;LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇;非-HDL-C: 非高密度脂蛋白胆固醇;TG: 甘油三酯

4 血脂异常分类

要点提示: 血脂异常分类比较复杂,最简单的有病因分类和临床分类二种,最实用的是临床分类。

血脂异常通常指血清中胆固醇和(或)TG 水平升高,俗称高脂血症。实际上血脂异常也泛指包括低 HDL-C 血症在内的各种血脂异常。分类较繁杂,最简单的有病因分类和临床分类二种,最实用的是临床分类^[16, 23, 24]。

4.1 血脂异常病因分类

4.1.1 继发性高脂血症

继发性高脂血症是指由于其他疾病所引起的血脂异常。可引起血脂异常的疾病主要有:肥胖、糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退症、肾功能衰竭、肝脏疾病、系统性红斑狼疮、糖原累积症、骨髓瘤、脂肪萎缩症、急性卟啉病、多囊卵巢综合征等。此外,某些药物如利尿剂、非心脏选择性 β -受体阻滞剂、糖皮质激素等也可能引起继发性血脂异常。

4.1.2 原发性高脂血症

除了不良生活方式(如高能量、高脂和高糖饮食、过度饮酒等)与血脂异常有关,大部分原发性高脂血症是由于单一基因或多个基因突变所致。由于基因突变所致的高脂血症多具有家族聚集性,有明显的遗传倾向,特别是单一基因突变者,故临床上通常称为家族性高脂血症。

例如编码 LDL 受体基因的功能缺失型突变,或编码与 LDL 受体结合的 Apo B 基因突变,或分解 LDL 受体的前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertases subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 基因的功能获得型突变,或调整 LDL 受体到细胞膜血浆表面的 LDL 受体调整蛋白基因突变可引起家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)。80% 以上 FH 患者是单一基因突变所致,但高胆固醇血症具有多个基因突变的特性。LDL 受体基因的功能缺失型突变是 FH 的主要病因。纯合子型家族性高胆固醇血症(homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) 发病率约 1/30 万~1/16 万,杂合子型家族性高胆固醇血症(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH) 发病率约 1/500~1/200。

家族性高 TG 血症是单一基因突变所致,通常是参与 TG 代谢的脂蛋白脂解酶、或 Apo C2、或 Apo A5 基因突变导致,表现为重度高 TG 血症(TG > 10 mmol/L),其发病率为 1/100 万。轻中度高 TG 血症通常具有多个基因突变特性^[25, 26]。

4.2 血脂异常临床分类

从实用角度出发,血脂异常可进行简易的临床分类(表 3)。

表 3 血脂异常的临床分类

	TC	TG	HDL-C	相当于 WHO 表型
高胆固醇血症	增高			II a
高 TG 血症		增高		IV、I
混合型高脂血症	增高	增高		II b、III、IV、V
低 HDL-C 血症			降低	

注:TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;WHO:世界卫生组织

5 血脂异常筛查

要点提示:定期检查血脂是血脂异常防治和心血管病防治的重要措施。

早期检出血脂异常个体,监测其血脂水平变化,是有效实施 ASCVD 防治措施的重要基础。我国绝大部分医疗机构均具有血脂检测条件,血脂异常患者检出和监测工作,主要通过通过对医疗机构就诊人群进行常规血脂检测来开展。这些人群既包括已经患有 ASCVD 的人群,也包括尚未患有 ASCVD 的人群。健康体检也是检出血脂异常患者的重要途径。为了及时发现血脂异常,建议 20~40 岁成年人至少每 5 年测量 1 次血脂(包括 TC、LDL-C、

HDL-C 和 TG);建议 40 岁以上男性和绝经后女性每年检测血脂;ASCVD 患者及其高危人群,应每 3~6 个月测定 1 次血脂。因 ASCVD 住院患者,应在入院时或入院 24 h 内检测血脂。

血脂检查的重点对象为:(1)有 ASCVD 病史者。(2)存在多项 ASCVD 危险因素(如高血压、糖尿病、肥胖、吸烟)的人群。(3)有早发性心血管病家族史者(指男性一级直系亲属在 55 岁前或女性一级直系亲属在 65 岁前患缺血性心血管病),或有家族性高脂血症患者。(4)皮肤或肌腱黄色瘤及跟腱增厚者。

血脂检测结果受多种因素影响,建议按临床血脂测定建议(附件 1)的要求开展血脂检测工作。

6 总体心血管危险评估

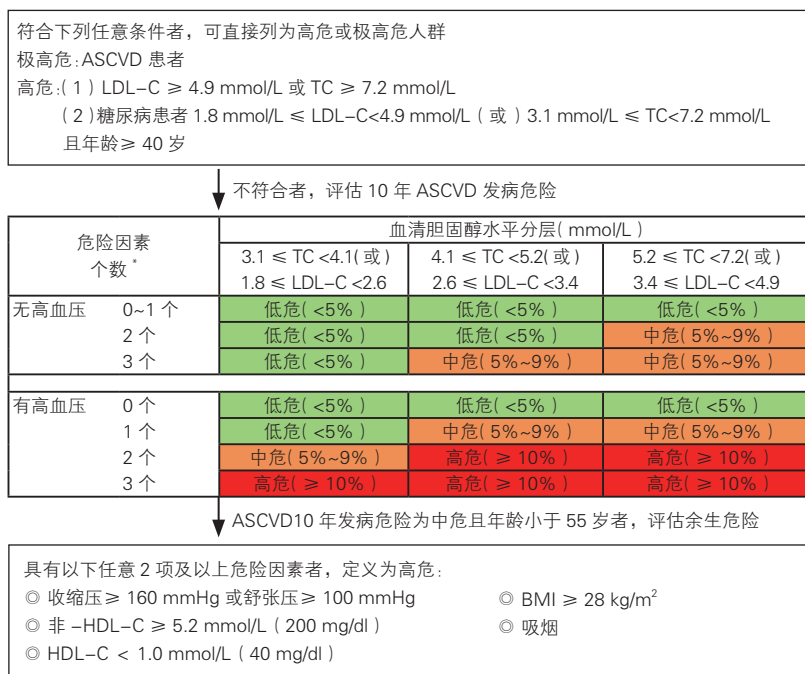
要点提示:依据 ASCVD 发病危险采取不同强度干预措施是血脂异常防治的核心策略。总体心血管危险评估是血脂异常治疗决策的基础;总体心血管危险评估应按推荐的流程进行;对年龄低于 55 岁人群应关注心血管病余生危险。

LDL-C 或 TC 水平对个体或群体 ASCVD 发病危险具有独立的预测作用^[27-29],但个体发生 ASCVD 危险的高低不仅取决于胆固醇水平高低,还取决于同时存在的 ASCVD 其他危险因素的数目和水平^[29-31]。相同 LDL-C 水平个体,其他危险因素数目和水平不同,ASCVD 总体发病危险可存在明显差异。更重要的是,ASCVD 总体危险并不是胆固醇水平和其他危险因素独立作用的简单叠加,而是胆固醇水平与多个危险因素复杂交互作用的结果。这导致同样的胆固醇水平,可因其他危险因素的存在而具有更大的危害。全面评价 ASCVD 总体危险是防治血脂异常的必要前提。评价 ASCVD 总体危险,不仅有助于确定血脂异常患者调脂治疗的决策,也有助于临床医生针对多重危险因素,制定出个体化的综合治疗决策,从而最大程度降低患者 ASCVD 总体危险。目前,国内外发布的血脂异常防治指南的核心内容均包括 ASCVD 发病总体危险的评估方法和危险分层的标准^[9, 12, 13, 16, 22, 32-35]。2007 年版血脂指南中,提出用“缺血性心血管病”(冠心病和缺血性卒中)发病危险来反映血脂异常及其他心血管病主要危险因素的综合致病危险。对 10 年 ASCVD 发病危险为中危且年龄 <55 岁的人群,本版血脂指南增加了进行 ASCVD 余生危险评估的建议^[10],以利于早期识别 ASCVD 余生危险为高危的个体,并进行积极干预。

在进行危险评估时,已诊断 ASCVD 者直接列为极高危人群;符合如下条件之一者直接列为高危人群:(1) LDL-C \geq 4.9 mmol/L (190 mg/dl)。(2) 1.8 mmol/L (70 mg/dl) \leq LDL-C < 4.9 mmol/L (190 mg/dl) 且年龄在 40 岁及以上的糖尿病患者。符合上述条件的极高危和高危人群不需要按危险因素个数进行 ASCVD 危险分层。

不具有以上 3 种情况的个体,在考虑是否需要调脂治疗时,应按照图 1 的流程进行未来 10 年间 ASCVD 总体发病危险的评估。本次指南修订的危险分层按照 LDL-C 或 TC 水平、有无高血压及其他 ASCVD 危险因素个数分成 21 种组合,并按照不同组合的 ASCVD 10 年发病平均危险按 <5%, 5%~9% 和 \geq 10% 分别定义为低危、中危和高危。本次修订延续了 2007 年血脂指南危险分层方案,将高血压作为危险分层的重要参数(图 1)。本版指南提供了更加定量的 ASCVD 发病危险分层彩

图作为危险分层的参考(附件 2)。



注: * 包括吸烟、低 HDL-C 及男性 \geq 45 岁或女性 \geq 55 岁。慢性肾病患者的危险评估及治疗请参见特殊人群血脂异常的治疗。ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; 非-HDL-C: 非高密度脂蛋白胆固醇; BMI: 体重指数。1 mmHg=0.133kPa

图 1 ASCVD 危险评估流程图

由于国内外研究已经揭示危险因素水平对年龄低于 55 岁的人群余生危险的影响^[10, 31, 36, 37], 本次指南修订建议对 ASCVD 10 年发病危险为中危的人群进行 ASCVD 余生危险的评估, 以便识别出中青年 ASCVD 余生危险为高危的个体, 对包括血脂在内的危险因素进行早期干预。对于 ASCVD 10 年发病危险为中危的人群, 如果具有以下任意 2 项及以上危险因素者, 其 ASCVD 余生危险为高危。这些危险因素包括:(1) 收缩压 \geq 160 mmHg (1 mmHg=0.133kPa) 或舒张压 \geq 100 mmHg。(2) 非-HDL-C \geq 5.2 mmol/L (200 mg/dl)。(3) HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dl)。(4) 体重指数 (body mass index, BMI) \geq 28 kg/m²。(5) 吸烟。

7 血脂异常治疗原则

要点提示:

1. 临床上应根据个体 ASCVD 危险程度, 决定是否启动药物调脂治疗。
2. 将降低 LDL-C 水平作为防控 ASCVD 危险的首要干预靶点, 非-HDL-C 可作为次要干预靶点。
3. 调脂治疗需设定目标值: 极高危者 LDL-C < 1.8 mmol/L; 高危者 LDL-C < 2.6 mmol/L; 中危和低危者 LDL-C < 3.4 mmol/L。
4. LDL-C 基线值较高不能达目标值者, LDL-C 至少降低 50%。极高危患者 LDL-C 基线在目标值以内者, LDL-C 仍应降低 30% 左右。
5. 临床调脂达标, 首选他汀类调脂药物。起始宜应用中等强度他汀, 根据个体调脂疗效和耐受情况, 适当调整剂量, 若胆固醇水平不能达标, 与其他调脂药物联合使用。

血脂异常治疗的宗旨是防控 ASCVD, 降低心肌梗死、缺血性卒中或冠心病死亡等心血管病临床事件发生危险。由于遗传背景和生活环境不同, 个体罹患 ASCVD 危险程度显著不同, 调脂治疗能使 ASCVD 患者或高危人群获益。临床应根据个体 ASCVD 危险程度, 决定是否启动药物调脂治疗(**I 类推荐, A 级证据**)。

7.1 调脂治疗靶点

血脂异常尤其是 LDL-C 升高是导致 ASCVD 发生、发展的关键因素。大量临床研究反复证实, 无论采取何种药物或措施, 只要能使血清 LDL-C 水平下降, 就可稳定、延缓或消退动脉粥样硬化病变, 并能显著减少 ASCVD 的发生率、致残率和死亡率。国内外血脂异常防治指南均强调, LDL-C 在 ASCVD 发病中起着核心作用, 提倡以降低血清 LDL-C 水平来防控 ASCVD 危险^[9, 12, 35, 38]。所以, 推荐以 LDL-C 为首要干预靶点(**I 类推荐, A 级证据**)。

而非-HDL-C 可作为次要干预靶点(**II a 类推荐, B 级证据**)。将非-HDL-C 作为次要干预靶点, 是考虑到高 TG 血症患者体内有残粒蛋白升高, 后者很可能具有致动脉粥样硬化作用。

7.2 调脂目标值设定

调脂治疗设定目标值已为临床医生所熟知并习惯应用。然而, 有部分国外新发表的血脂异常诊疗指南不推荐设定调脂目标值^[12, 35]。其理由是: 尚无随机对照研究证据支持具体的血脂治疗目标值是多少, 也不知道何种血脂目标值能带来 ASCVD 危险最大幅度的降低。然而, 若取消调脂目标值则会严重影响患者服用调脂药的依从性。从调脂治疗获益的角度来说, 长期坚持治疗最为重要。只有在设定调脂目标值后, 医生才能更加准确地评价治疗方法的有效性, 并能与患者有效交流, 提高患者服用调脂药的依从性。在我国取消调脂目标值更没有证据和理由^[38, 39], 为此, 调脂治疗需要设定目标值(**I 类推荐, C 级证据**)。

7.3 调脂达标值

应根据 ASCVD 的不同危险程度, 确定调脂治疗需要达到的胆固醇基本目标值。推荐将 LDL-C 降至某一切点(目标值)主要是基于危险-获益程度来考虑: 未来发生心血管事件危险度越高者, 获益越大; 尽管将 LDL-C 降至更低, 心血管临床获益会更多些, 但药物相关不良反应会明显增多。此外, 卫生经济学也是影响治疗决策的一个重要因素, 必须加以考量。

凡临床上诊断为 ASCVD[包括急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)、稳定性冠心病、血运重建术后、缺血性心肌病、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作、外周动脉粥样硬化病等]患者均属极高危人群^[13, 35]。而在非 ASCVD 人群中, 则需根据胆固醇水平和危险因素的严重程度及其数目多少, 进行危险评估, 将其分为高危、中危或低危, 由个体心血管病发病危险程度决定需要降低 LDL-C 的目标值。不同危险人群需要达到的 LDL-C/非-HDL-C 目标值有很大不同(表 4, **I 类推荐, B 级证据**)。

表 4 不同 ASCVD 危险人群降 LDL-C/非-HDL-C 治疗达标值

危险等级	LDL-C	非-HDL-C
低危、中危	<3.4 mmol/L (130 mg/dl)	<4.1 mmol/L (160 mg/dl)
高危	<2.6 mmol/L (100 mg/dl)	<3.4 mmol/L (130 mg/dl)
极高危	<1.8 mmol/L (70 mg/dl)	<2.6 mmol/L (100 mg/dl)

注:ASCVD:动脉粥样硬化性心血管疾病;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;非-HDL-C:非高密度脂蛋白胆固醇

所有强化他汀治疗的临床研究结果均显示,数倍增量他汀确实可使 ASCVD 事件发生危险有所降低,但获益的绝对值小,且全因死亡并未下降^[40]。在他汀联合依折麦布治疗的研究中也得到相似的结果^[41],将 LDL-C 从 1.8 mmol/L 降至 1.4 mmol/L,能够使心血管事件的绝对危险进一步降低 2.0%,相对危险降低 6.4%,但心血管死亡或全因死亡危险未降低。提示将 LDL-C 降至更低,虽然存在临床获益空间,但绝对获益幅度已趋缩小。

如果 LDL-C 基线值较高,若现有调脂药物标准治疗 3 个月,难以使 LDL-C 降至基本目标值,则可考虑将 LDL-C 至少降低 50% 作为替代目标(IIa 类推荐, B 级证据)。临床上也有部分极高危患者 LDL-C 基线值已在基本目标值以内,这时可将其 LDL-C 从基线值降低 30% 左右(I 类推荐, A 级证据)。

非-HDL-C 目标值比 LDL-C 目标值约高 0.8 mmol/L (30 mg/dl)。不同危险人群非-HDL-C 治疗目标值见表 4 (I 类推荐, B 级证据)。

7.4 调脂达标策略

近 20 年来,多项大规模临床试验结果一致显示,他汀类药物在 ASCVD 一级和二级预防中均能显著降低心血管事件(包括心肌梗死、冠心病死亡和缺血性卒中等)危险。他汀类已成为防治这类疾病最为重要的药物。所以,为了调脂达标,临床上应首选他汀类调脂药物(I 类推荐, A 级证据)。

然而,如何合理有效使用他汀类药物存有争议。新近国外有指南推荐临床上起始就使用高强度(相当于最大允许使用剂量)他汀,但在中国人群中,最大允许使用剂量他汀的获益递增及安全性尚未能确定^[42]。HPS2-THRIVE^[43]研究表明,采用完全相同的他汀药物和剂量,中国人群比欧洲人群可以达到更低的 LDL-C 水平。DYSIS-CHINA^[44] 研究显示,增大他汀剂量并未使 LDL-C 达标率增加。CHILLAS^[45] 研究结果未显示高强度他汀在中国 ACS 患者中能更多获益。在中国人群中,安全性是使用高强度他汀需要关注的问题。越来越多的研究表明,高强度他汀治疗伴随着更高的肌病以及肝酶上升风险,而这在中国人群中更为突出。HPS2-THRIVE 研究表明使用中等强度他汀治疗时,中国患者肝脏不良反应发生率明显高于欧洲患者,肝酶升高率(> 正常值上限 3 倍)超过欧洲患者 10 倍,而肌病风险也高于欧洲人群 10 倍。目前,尚无关于中国人群高强度他汀治疗的安全性数据。

他汀类药物调脂疗效的特点是每种他汀的起始剂量均有良好调脂疗效;而当剂量增倍时,LDL-C 进一步降低幅度仅约 6% (他汀疗效 6% 效应)。他汀剂量增倍,药费成比例增加,而降低 LDL-C 疗效的增加相对较小。因此,建议临床上起始应用中强度他汀,根据个体调脂疗效和耐受情况,适当调整剂量,若胆固醇水平不达标,与其他调脂药物(如依折麦布)联合应用,可获得安全有效的调脂效果(I 类推荐, B 级证据)。

7.5 其他血脂异常的干预

除积极干预胆固醇外,其他血脂异常是否也需要进行处

理,尚缺乏相关临床试验获益的证据。血清 TG 的合适水平为 < 1.7 mmol/L (150 mg/dl)。当血清 TG \geq 1.7 mmol/L (150 mg/dl) 时,首先应用非药物干预措施,包括治疗性饮食、减轻体重、减少饮酒、戒烈性酒等。若 TG 水平仅轻、中度升高 [2.3~5.6 mmol/L (200~500 mg/dl)], 为了防控 ASCVD 危险,虽然以降低 LDL-C 水平为主要目标,但同时应强调非-HDL-C 需达到基本目标值。经他汀治疗后,如非-HDL-C 仍不能达到目标值,可在他汀类基础上加用贝特类、高纯度鱼油制剂。对于严重高 TG 血症患者,即空腹 TG \geq 5.7 mmol/L (500 mg/dl), 应首先考虑使用主要降低 TG 和 VLDL-C 的药物(如贝特类、高纯度鱼油制剂或烟酸)。

对于 HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dl) 者,主张控制饮食和改善生活方式,目前无药物干预的足够证据。

7.6 生活方式干预

血脂异常明显受饮食及生活方式的影响,饮食治疗和生活方式改善是治疗血脂异常的基础措施。无论是否进行药物调脂治疗,都必须坚持控制饮食和改善生活方式(I 类推荐, A 级证据)。良好的生活方式包括坚持心脏健康饮食、规律运动、远离烟草和保持理想体重。生活方式干预是一种最佳成本/效益比和风险/获益比的治疗措施。

7.7 治疗过程的监测

饮食与非药物治疗者,开始 3~6 个月应复查血脂水平,如血脂控制达到建议目标,则继续非药物治疗,但仍须每 6 个月~1 年复查,长期达标者可每年复查 1 次。服用调脂药物者,需要进行更严密的血脂监测。首次服用调脂药物者,应在用药 6 周内复查血脂及转氨酶和肌酸激酶。如血脂能达到目标值,且无药物不良反应,逐步改为每 6~12 个月复查 1 次;如血脂未达标且无药物不良反应者,每 3 个月监测 1 次。如治疗 3~6 个月后,血脂仍未达到目标值,则需调整调脂药剂量或种类,或联合应用不同作用机制的调脂药进行治疗。每当调整调脂药种类或剂量时,都应在治疗 6 周内复查。治疗性生活方式改变(therapeutic lifestyle change, TLC)和调脂药物治疗必须长期坚持,才能获得良好的临床益处。

8 治疗性生活方式改变

要点提示:在满足每日必需营养需要的基础上控制总能量;合理选择各营养要素的构成比例;控制体重,戒烟,限酒;坚持规律的中等强度代谢运动。

血脂异常与饮食和生活方式有密切关系,饮食治疗和改善生活方式是血脂异常治疗的基础措施^[46]。无论是否选择药物调脂治疗,都必须坚持控制饮食和改善生活方式(表 5)。在满足每日必需营养和总能量需要的基础上,当摄入饱和脂肪酸和反式脂肪酸的总量超过规定上限时,应该用不饱和脂肪酸来替代。建议每日摄入胆固醇小于 300 mg,尤其是 ASCVD 等高危患者,摄入脂肪不应超过总能量的 20%~30%。一般人群摄入饱和脂肪酸应小于总能量的 10%;而高胆固醇血症者饱和脂肪酸摄入量应小于总能量的 7%,反式脂肪酸摄入量应小于总能量的 1%。高 TG 血症者更应尽可能减少每日摄入脂肪总量,每日烹调油应少于 30 g。脂肪摄入应优先选择富含 n-3 多不饱和脂肪酸的食物(如深海鱼、鱼油、植物油)。

表 5 生活方式改变基本要素

要素	建议
限制使 LDL-C 升高的膳食成分	
饱和脂肪酸	< 总能量的 7%
膳食胆固醇	< 300 mg/d
增加降低 LDL-C 的膳食成分	
植物固醇	2~3 g/d
水溶性膳食纤维	10~25 g/d
总能量	调节到能够保持理想体重或减轻体重
身体活动	保持中等强度锻炼, 每天至少消耗 200 kcal 热量

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

建议每日摄入碳水化合物占总能量的 50%~65%。选择使用富含膳食纤维和低升糖指数的碳水化合物替代饱和脂肪酸, 每日饮食应包含 25~40 g 膳食纤维 (其中 7~13 g 为水溶性膳食纤维)。碳水化合物摄入以谷类、薯类和全谷物为主, 其中添加糖摄入不应超过总能量的 10% (对于肥胖和高 TG 血症者要求比例更低)。食物添加剂如植物固醇/烷醇 (2~3 g/d), 水溶性/粘性膳食纤维 (10~25 g/d) 有利于血脂控制, 但应长期监测其安全性。

8.1 控制体重

肥胖是血脂代谢异常的重要危险因素。血脂代谢紊乱的超重或肥胖者的能量摄入应低于身体能量消耗, 以控制体重增长, 并争取逐渐减少体重至理想状态。减少每日食物总能量 (每日减少 300~500 kcal), 改善饮食结构, 增加身体活动, 可使超重和肥胖者体重减少 10% 以上。维持健康体重 (BMI:20.0~23.9 kg/m²), 有利于血脂控制。

8.2 身体活动

建议每周 5~7 天、每次 30 min 中等强度代谢运动。对于 ASCVD 患者应先进行运动负荷试验, 充分评估其安全性后, 再进行身体活动。

8.3 戒烟

完全戒烟和有效避免吸入二手烟, 有利于预防 ASCVD, 并升高 HDL-C 水平。可以选择戒烟门诊、戒烟热线咨询以及药物来协助戒烟。

8.4 限制饮酒

中等量饮酒 (男性每天 20~30 g 乙醇, 女性每天 10~20 g 乙醇) 能升高 HDL-C 水平。但即使少量饮酒也可使高 TG 血症患者 TG 水平进一步升高。饮酒对于心血管事件的影响尚无确切证据, 提倡限制饮酒。

9 调脂药物治疗

要点提示: 他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石; 推荐将中等强度的他汀作为中国血脂异常人群的常用药物; 他汀不耐受或胆固醇水平不达标者或严重混合型高脂血症者应考虑调脂药物的联合应用; 注意观察调脂药物的不良反应。

人体血脂代谢途径复杂, 有诸多酶、受体和转运蛋白参与。临床上可供选用的调脂药物有许多种类, 大体上可分为两大类: (1) 主要降低胆固醇的药物。 (2) 主要降低 TG 的药物。其中部分调脂药物既能降低胆固醇, 又能降低 TG。对于严重的高脂血症, 常需多种调脂药联合应用, 才能获得良好疗效。

9.1 主要降低胆固醇的药物

这类药物的主要作用机制是抑制肝细胞内胆固醇的合成, 加速 LDL 分解代谢或减少肠道内胆固醇的吸收, 包括他汀类、胆固醇吸收抑制剂、普罗布考、胆酸螯合剂及其他调脂药 (脂必泰、多甘烷醇) 等。

9.1.1 他汀类

他汀类 (statins) 亦称 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 能够抑制胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶, 减少胆固醇合成, 继而上调细胞表面 LDL 受体, 加速血清 LDL 分解代谢。此外, 还可抑制 VLDL 合成。因此他汀类能显著降低血清 TC、LDL-C 和 Apo B 水平, 也能降低血清 TG 水平和轻度升高 HDL-C 水平。

他汀类药物问世在人类 ASCVD 防治史上具有里程碑式的意义。4S^[47] 临床试验首次证实他汀类可降低冠心病死亡率和患者的总死亡率, 此后的 CARE^[48]、LIPID^[49]、LIPS^[50] 等研究也证实这类药物在冠心病二级预防中的重要作用。HPS^[51] 研究表明, 在基线胆固醇不高的高危人群中, 他汀类治疗能获益。强化他汀治疗的临床试验主要有 PROVE-IT^[52]、A to Z^[53]、TNT^[54]、MIRACL^[55] 和 IDEAL^[56] 等, 与常规剂量他汀类相比, 冠心病患者强化他汀治疗可进一步降低心血管事件^[52, 54], 但降低幅度不大^[53, 56], 且不降低总死亡率^[57]。ASTEROID^[58] 研究证实他汀类药物可逆转冠状动脉粥样硬化斑块。WOSCOPS^[59]、AFCAPS/TexCAPS^[60]、CARDS^[61]、JUPITER^[62]、HPS^[51] 等研究将他汀类应用从 ASCVD 患者扩展到一级预防和更广泛的人群。目前他汀类在心血管病高危人群一级预防中的作用已得到肯定, 但在心血管病低危人群中的应用效果有待于进一步研究。多项研究针对特殊人群进行了探索, SPARCL^[63]、PROSPER^[64]、CARDS^[61]、ALLHAT-LLT^[65] 和 ASCOT-LLA^[66] 研究分别显示出他汀在卒中、老年人、糖尿病及高血压患者中有临床获益。此外, 中国的临床研究证据不支持 ACS 患者经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术前短期强化他汀治疗的心血管获益, 最新国外指南也未对 PCI 围术期短期强化他汀干预策略予以推荐。

他汀类药物适用于高胆固醇血症、混合性高脂血症和 ASCVD 患者。目前国内临床上有洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀。不同种类与剂量的他汀降低胆固醇幅度有较大差别, 但任何一种他汀剂量倍增时, LDL-C 进一步降低幅度仅约 6%, 即所谓“他汀疗效 6% 效应”。他汀类可使 TG 水平降低 7%~30%, HDL-C 水平升高 5%~15%。

他汀可在任何时间段每天服用 1 次, 但在晚上服用时 LDL-C 降低幅度可稍有增多。他汀应用取得预期疗效后应继续长期应用, 如能耐受应避免停用。有研究提示, 停用他汀有可能增加心血管事件的发生^[67]。如果应用他汀类后发生不良反应, 可采用换用另一种他汀、减少剂量、隔日服用^[68] 或换用非他汀类调脂药等方法处理。

胆固醇治疗研究者协作组 (CTT) 分析结果表明, 在心血管危险分层不同的人群中, 他汀治疗后, LDL-C 每降低 1 mmol/L, 主要心血管事件相对危险减少 20%, 全因死亡率降低 10%, 而非心血管原因引起的死亡未见增加^[57, 69]。现有研究反复证明, 他汀降低 ASCVD 事件的临床获益大小与其降低 LDL-C 幅度呈

线性正相关, 他汀治疗产生的临床获益来自 LDL-C 降低效应。不同种类与剂量的他汀降低 LDL-C 幅度见表 6^[35]。

表 6 他汀类药物降胆固醇强度

高强度 (每日剂量可降低 LDL-C \geq 50%)	中等强度 (每日剂量可降低 LDL-C 25%~50%)
阿托伐他汀 40~80 mg [*]	阿托伐他汀 10~20 mg
瑞舒伐他汀 20 mg	瑞舒伐他汀 5~10 mg
	氟伐他汀 80 mg
	洛伐他汀 40 mg
	匹伐他汀 2~4 mg
	普伐他汀 40 mg
	辛伐他汀 20~40 mg
	血脂康 1.2 g

注^{*} 阿托伐他汀 80 mg 国人经验不足, 须谨慎使用; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

血脂康胶囊虽被归入调脂中药, 但其调脂机制与他汀类似, 系通过现代 GMP 标准工艺, 由特制红曲加入稻米生物发酵精制而成, 主要成份为 13 种天然复合他汀, 系无晶型结构的洛伐他汀及其同类物。常用剂量为 0.6 g, 2 次/d。中国冠心病二级预防研究 (CCSPS) 及其他临床研究^[70-73] 证实, 血脂康胶囊能够降低胆固醇, 并显著降低冠心病患者总死亡率、冠心病死亡率以及心血管事件发生率, 不良反应少。

绝大多数人对他的耐受性良好, 其不良反应多见于接受大剂量他汀治疗者, 常见表现如下:

肝功能异常^[74, 75]: 主要表现为转氨酶升高, 发生率约 0.5%~3.0%, 呈剂量依赖性。血清丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和 (或) 天 (门) 冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 升高达正常值上限 3 倍以上及合并总胆红素升高患者, 应减量或停药。对于转氨酶升高在正常值上限 3 倍以内者, 可在原剂量或减量的基础上进行观察, 部分患者经此处理后转氨酶可恢复正常。失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭是他汀类药物应用禁忌证。

他汀类药物相关肌肉不良反应包括肌痛、肌炎和横纹肌溶解^[76, 77]。患者有肌肉不适和 (或) 无力, 且连续检测肌酸激酶呈进行性升高时, 应减少他汀类剂量或停药。

长期服用他汀有增加新发糖尿病的危险^[78], 发生率约 10%~12%, 属他汀类效应。他汀类对心血管疾病的总体益处远大于新增糖尿病危险, 无论是糖尿病高危人群还是糖尿病患者, 有他汀类治疗适应证者都应坚持服用此类药物。

他汀治疗可引起认知功能异常^[79], 但多为一过性, 发生概率不高。荟萃分析结果显示他汀对肾功能无不良影响^[80]。他汀类药物的其他不良反应还包括头痛、失眠、抑郁以及消化不良、腹泻、腹痛、恶心等消化道症状。

9.1.2 胆固醇吸收抑制剂

依折麦布能有效抑制肠道内胆固醇的吸收。IMPROVE-IT^[41] 研究表明 ACS 患者在辛伐他汀基础上加用依折麦布能够进一步降低心血管事件。SHARP^[81] 研究显示依折麦布和辛伐他汀联合治疗对改善慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 患者的心血管疾病预后具有良好作用。依折麦布推荐剂量为 10 mg/d。依折麦布的安全性和耐受性良好, 其不良反应轻微且多为一过性, 主要表现为头疼和消化道症状, 与他汀联用也可发生转氨酶增高和肌痛等副作用, 禁用于妊娠期和哺乳期。

9.1.3 普罗布考

普罗布考通过掺入 LDL 颗粒核心中, 影响脂蛋白代谢,

使 LDL 易通过非受体途径被清除。普罗布考常用剂量为每次 0.5g, 2 次/d。主要适用于高胆固醇血症, 尤其是 HoFH 及黄色瘤患者, 有减轻皮肤黄色瘤的作用^[82, 83]。常见不良反应为胃肠道反应; 也可引起头晕、头痛、失眠、皮疹等; 极为少见的严重不良反应为 QT 间期延长。室性心律失常、QT 间期延长、血钾过低者禁用。

9.1.4 胆酸螯合剂

胆酸螯合剂为碱性阴离子交换树脂, 可阻断肠道内胆汁酸中胆固醇的重吸收^[84]。临床用法: 考来烯胺每次 5g, 3 次/d; 考来替泊每次 5g, 3 次/d; 考来维仑每次 1.875g, 2 次/d。与他汀类联用, 可明显提高调脂疗效。常见不良反应有胃肠道不适、便秘和影响某些药物的吸收。此类药物的绝对禁忌证为异常 β 脂蛋白血症和血清 TG > 4.5 mmol/L (400 mg/dl)。

9.1.5 其他调脂药

脂必泰是一种红曲与中药 (山渣、泽泻、白术) 的复合物。常用剂量为每次 0.24~0.48g, 2 次/d, 具有轻中度降低胆固醇作用^[85, 86]。该药的不良反应少见。

多甘烷醇是从甘蔗蜡中提纯的一种含有 8 种高级脂肪醇的混合物, 常用剂量为 10~20 mg/d, 调脂作用起效慢, 不良反应少见^[87, 88]。

9.2 主要降低 TG 的药物

有 3 种主要降低 TG 的药物: 贝特类、烟酸类和高纯度鱼油制剂。

9.2.1 贝特类

贝特类通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor - α , PPAR α) 和激活脂蛋白脂酶 (lipoprotein lipase, LPL) 而降低血清 TG 水平和升高 HDL-C 水平^[89-93]。常用的贝特类药物有: 非诺贝特片每次 0.1g, 3 次/d; 微粒化非诺贝特每次 0.2g/次, 1 次/d; 吉非贝齐每次 0.6g, 2 次/d; 苯扎贝特每次 0.2g, 3 次/d。常见不良反应与他汀类药物类似, 包括肝脏、肌肉和肾毒性等, 血清肌酸激酶和 ALT 水平升高的发生率均 < 1%。临床试验结果荟萃分析提示贝特类药物能使高 TG 伴低 HDL-C 人群心血管事件危险降低 10% 左右, 以降低非致死性心肌梗死和冠状动脉血运重建术为主, 对心血管死亡、致死性心肌梗死或卒中无明显影响^[90-92]。

9.2.2 烟酸类

烟酸也称作维生素 B3, 属人体必需维生素。大剂量时具有降低 TC、LDL-C 和 TG 以及升高 HDL-C 的作用。调脂作用与抑制脂肪组织中激素敏感脂酶活性、减少游离脂肪酸进入肝脏和降低 VLDL 分泌有关。烟酸有普通和缓释 2 种剂型, 以缓释剂型更为常用。缓释片常用量为每次 1~2g, 1 次/d。建议从小剂量 (0.375~0.5 g/d) 开始, 睡前服用; 4 周后逐渐加量至最大常用剂量。最常见的不良反应是颜面潮红, 其他有肝脏损害、高尿酸血症、高血糖、棘皮症和消化道不适等, 慢性活动性肝病、活动性消化性溃疡和严重痛风者禁用。早期临床试验结果荟萃分析发现, 烟酸无论是单用还是与其他调脂药物合用均可改善心血管预后, 心血管事件减少 34%, 冠状动脉事件减少 25%^[94]。由于在他汀基础上联合烟酸的临床研究提示与单用他汀相比无心血管保护作用^[95, 96], 欧美国家已将烟酸类药物淡出调脂药物市场。

9.2.3 高纯度鱼油制剂

鱼油主要成份为 n-3 脂肪酸即 ω -3 脂肪酸。常用剂量为每次 0.5~1.0 g, 3 次/d, 主要用于治疗高 TG 血症^[97-99]。不良反应少见, 发生率约 2%~3%, 包括消化道症状, 少数病例出现转氨酶或肌酸激酶轻度升高, 偶见出血倾向。早期有临床研究^[100]显示高纯度鱼油制剂可降低心血管事件, 但未被随后的临床试验^[101, 102]证实。

9.3 新型调脂药物

近年来在国外已有 3 种新型调脂药被批准临床应用。

9.3.1 微粒体 TG 转移蛋白抑制剂

洛美他派 (lomitapide, 商品名为 Juxtapid) 于 2012 年由美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 主要用于治疗 HoFH。可使 LDL-C 降低约 40%。该药不良反应发生率较高, 主要表现为转氨酶升高或脂肪肝^[103, 104]。

9.3.2 载脂蛋白 B₁₀₀ 合成抑制剂

米泊美生 (mipomersen) 是第 2 代反义寡核苷酸, 2013 年 FDA 批准可单独或与其他调脂药联合用于治疗 HoFH。作用机制是针对 Apo B 信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 转录的反义寡核苷酸, 减少 VLDL 的生成和分泌, 降低 LDL-C 水平, 可使 LDL-C 降低 25%。该药最常见的不良反应为注射部位反应, 包括局部红肿、肿胀、瘙痒、疼痛, 绝大多数不良反应属于轻中度^[105]。

9.3.3 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9/kexin9 型 (PCSK9) 抑制剂

PCSK9 是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶, 可与 LDL 受体结合并使其降解, 从而减少 LDL 受体对血清 LDL-C 的清除。通过抑制 PCSK9, 可阻止 LDL 受体降解, 促进 LDL-C 的清除。PCSK9 抑制剂以 PCSK9 单克隆抗体发展最为迅速, 其中 alirocumab、evolocumab 和 bococizumab 研究较多。研究结果显示 PCSK9 抑制剂无论单独应用或与他汀类药物联合应用均明显降低血清 LDL-C 水平, 同时可改善其他血脂指标, 包括 HDL-C, Lp (a) 等。欧盟医管局和美国 FDA 已批准 evolocumab 与 alirocumab 两种注射型 PCSK9 抑制剂上市。初步临床研究结果表明, 该药可使 LDL-C 降低 40%~70%^[106], 并可减少心血管事件^[106, 107]。至今尚无严重或危及生命的不良反应报道^[108]。国内尚处于临床试验阶段。

9.4 调脂药物的联合应用

调脂药物联合应用可能是血脂异常干预措施的趋势, 优势在于提高血脂控制达标率, 同时降低不良反应发生率。由于他汀类药物作用肯定、不良反应少、可降低总死亡率, 联合调脂方案多由他汀类与另一种作用机制不同的调脂药组成。针对调脂药物的不同作用机制, 有不同的药物联合应用方案。

9.4.1 他汀与依折麦布联合应用

两种药物分别影响胆固醇的合成和吸收, 可产生良好协同作用。联合治疗可使血清 LDL-C 在他汀治疗的基础上再下降 18% 左右, 且不增加他汀类的不良反应^[109-111]。多项临床试验观察到依折麦布与不同种类他汀联用有良好的调脂效果^[110, 112, 113]。IMPROVE-IT 和 SHARP 研究分别显示 ASCVD 极高危患者及 CKD 患者采用他汀与依折麦布联用可降低心血管事件^[41, 81]。对于中等强度他汀治疗胆固醇水平不达标或不耐受者, 可考虑中/低强度他汀与依折麦布联合治疗 (**I 类推荐, B 级证据**)。

9.4.2 他汀与贝特联合应用

两者联用能更有效降低 LDL-C 和 TG 水平及升高 HDL-C 水平, 降低 sLDL-C。贝特类药物包括非诺贝特、吉非贝齐、苯扎贝特等, 以非诺贝特研究最多, 证据最充分^[114]。既往研究提示, 他汀与非诺贝特联用可使高 TG 伴低 HDL-C 水平患者心血管获益^[115]。非诺贝特适用于严重高 TG 血症伴或不伴低 HDL-C 水平的混合型高脂血症患者, 尤其是糖尿病和代谢综合征时伴有的血脂异常, 高危心血管疾病患者他汀类治疗后仍存在 TG 或 HDL-C 水平控制不佳者。由于他汀类和贝特类药物代谢途径相似, 均有潜在损伤肝功能的可能, 并有发生肌炎和肌病的危险, 合用时发生不良反应的机会增多, 因此, 他汀类和贝特类药物联合用药的安全性应高度重视。吉非贝齐与他汀类药物合用发生肌病的危险性相对较多, 开始合用时宜用小剂量, 采取晨服贝特类药物、晚服他汀类药物的方式, 避免血药浓度的显著升高, 并密切监测肌酶和肝酶, 如无不良反应, 可逐步增加他汀剂量。

9.4.3 他汀与 PCSK9 抑制剂联合应用

尽管 PCSK9 抑制剂尚未在中国上市, 他汀与 PCSK9 抑制剂联合应用已成为欧美国家治疗严重血脂异常尤其是 FH 患者的联合方式, 可较任何单一的药物带来更大程度的 LDL-C 水平下降, 提高达标率。FH 尤其是 HoFH 患者, 经生活方式加最大剂量调脂药物 (如他汀 + 依折麦布) 治疗, LDL-C 水平仍 > 2.6 mmol/L 的 ASCVD 患者, 加用 PCSK9 抑制剂, 组成不同作用机制调脂药物的三联应用。

9.4.4 他汀与 n-3 脂肪酸联合应用

他汀与鱼油制剂 n-3 脂肪酸联合应用可用于治疗混合型高脂血症, 且不增加各自的不良反应。由于服用较大剂量 n-3 多不饱和脂肪酸有增加出血的危险, 并增加糖尿病和肥胖患者热卡摄入, 不宜长期应用。此种联合是否能够减少心血管事件尚在探索中。

10 血脂异常治疗的其他措施

要点提示: 脂蛋白血浆置换、肝移植、部分回肠旁路手术和门腔静脉分流术, 作为辅助治疗措施用于 FH 患者。脂蛋白血浆置换效果肯定。

10.1 脂蛋白血浆置换

脂蛋白血浆置换是 FH^[116], 尤其是 HoFH 患者重要的辅助治疗措施, 可使 LDL-C 水平降低 55%~70%。长期治疗可使皮肤黄色瘤消退。最佳的治疗频率是每周 1 次, 但现多采用每 2 周进行 1 次。怀孕期间脂蛋白血浆置换可以持续进行。该治疗措施价格昂贵, 耗时及存在感染风险, 副作用包括低血压、腹痛、恶心、低钙血症、缺铁性贫血和过敏反应, 但随着科技与材料的发展, 相关副作用发生率已降低。

10.2 肝移植和其他手术治疗

肝移植可使 LDL-C 水平明显改善。单纯肝移植或与心脏移植联合, 虽然是一种成功的治疗策略, 但有多种弊端, 包括移植术后并发症多和死亡率高、供体缺乏、终生服用免疫抑制剂等, 因此, 临床上极少应用。虽然部分回肠旁路手术和门腔静脉分流术并不推荐, 但极严重纯合子 FH 患者在缺乏更有效的治疗时, 可考虑采用^[116]。

11 特殊人群血脂异常的管理

要点提示: 高血压、糖尿病等人群的血脂管理, 同样遵循在 ASCVD 发病危险评估基础上, 结合伴随疾病特点开展血脂个性化管理。

11.1 糖尿病

糖尿病合并血脂异常主要表现为 TG 升高, HDL-C 降低, LDL-C 升高或正常^[117]。调脂治疗可以显著降低糖尿病患者发生心血管事件的危险^[61]。应根据心血管疾病危险程度确定 LDL-C 目标水平^[118]。40 岁及以上糖尿病患者血清 LDL-C 水平应控制在 2.6 mmol/L (100 mg/dl) 以下, 保持 HDL-C 目标值在 1.0 mmol/L (40 mg/dl) 以上。糖尿病患者血脂异常的处理原则按照 ASCVD 危险评估流程图(图 1)进行危险分层干预管理。根据血脂异常特点, 首选他汀类药物, 如合并高 TG 或不伴低 HDL-C 者, 可采用他汀类与贝特类药物联合应用。

11.2 高血压

高血压合并血脂异常者, 调脂治疗应根据不同危险程度确定调脂目标值(图 1)。调脂治疗能够使多数高血压患者获得很好的效益, 特别是在减少冠心病事件方面可能更为突出^[66]。因此, 高血压指南建议, 中等危险的高血压患者均应启动他汀治疗。新近公布的 HOPE-3^[119, 120] 研究结果提示, 对于中等危险者, 他汀类治疗显著降低总体人群的心血管事件; 对于收缩压 > 143.5 mmHg 的亚组人群, 他汀与降压药联合应用, 使心血管危险下降更为显著。

11.3 代谢综合征

代谢综合征是一组以肥胖、高血糖(糖调节受损或糖尿病)、高血压以及血脂异常[高 TG 血症和(或)低 HDL-C 血症]集结发病的临床征候群, 特点是机体代谢上相互关联的危险因素在同一个体的组合。这些因素直接促进 ASCVD 的发生, 也增加 2 型糖尿病的发病危险。有证据表明代谢综合征患者是发生心血管疾病的高危人群。与非代谢综合征人群相比, 其罹患心血管病和 2 型糖尿病的危险均显著增加^[121]。

目前, 国际上有关代谢综合征组分中的高血糖、高血压及血脂异常的判断切点已基本达成共识。但是, 作为代谢综合征的核心指标—肥胖, 尤其是中心型肥胖的诊断标准各不相同。基于我国人群的研究证据所制定的代谢综合征诊断标准为具备以下 3 项或更多项:(1)中心型肥胖和(或)腹型肥胖: 腰围男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 85 cm;(2)高血糖: 空腹血糖 ≥ 6.10 mmol/L (110 mg/dl) 或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.80 mmol/L (140 mg/dl) 及(或)已确诊为糖尿病并治疗者;(3)高血压: 血压 $\geq 130/85$ mmHg 及(或)已确诊为高血压并治疗者;(4)空腹 TG ≥ 1.7 mmol/L (150 mg/dl);(5)空腹 HDL-C < 1.0 mmol/L (40 mg/dl)。

代谢综合征的主要防治目标是预防 ASCVD 以及 2 型糖尿病, 对已有 ASCVD 者要预防心血管事件再发。积极持久的生活方式干预是达到治疗目标的重要措施。原则上应先启动生活方式治疗, 如果不能达到目标, 则应针对各个组分采取相应药物治疗。代谢综合征血脂代谢紊乱方面的治疗目标是 LDL-C < 2.6 mmol/L (100 mg/dl)、TG < 1.7 mmol/L (150 mg/dl)、HDL-C ≥ 1.0 mmol/L (40 mg/dl)。

11.4 慢性肾脏疾病 (CKD)

CKD 常伴随血脂代谢异常并促进 ASCVD 的发生。尚无

临床研究对 CKD 患者 LDL-C 治疗目标进行探索。在可耐受的前提下, 推荐 CKD 患者应接受他汀类治疗。治疗目标: 轻、中度 CKD 者 LDL-C < 2.6 mmol/L, 非-HDL-C < 3.4 mmol/L; 重度 CKD、CKD 合并高血压或糖尿病者 LDL-C < 1.8 mmol/L, 非-HDL-C < 2.6 mmol/L。推荐中等强度他汀类治疗, 必要时联合胆固醇吸收抑制剂。终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)和血透患者, 需仔细评估降胆固醇治疗的风险和获益, 建议药物选择和 LDL-C 目标个体化。

CKD 患者是他汀类引起肌病的高危人群, 尤其是在肾功能进行性减退或肾小球滤过率(GFR) < 30 ml/(min·1.73²)时, 并且发病风险与他汀剂量密切相关, 故应避免大剂量应用。中等强度他汀治疗 LDL-C 不能达标时, 推荐联合应用依折麦布^[81]。贝特类可升高肌酐水平, 中重度 CKD 患者与他汀联用时, 可能增加肌病风险。

11.5 家族性高胆固醇血症 (FH)

FH 属常染色体显性遗传性胆固醇代谢障碍, 发生机制主要系 LDL 受体的功能性遗传突变, 少数是由于 Apo B 或 PCSK9 的功能突变产生, 新近发现 LDL 受体调整蛋白基因突变也是其发生的原因之一。其突出的临床特征是血清 LDL-C 水平明显升高和早发冠心病(心肌梗死或心绞痛)。根据显性遗传特点, FH 的临床表型分为纯合子型(HoFH)和杂合子型(HeFH), 按胆固醇水平甄别, HeFH 的血清 TC 水平常 > 8.5 mmol/L (328 mg/dl), 而 HoFH 的血清 TC 水平常 > 13.5 mmol/L (521 mg/dl)。如果未经治疗, HeFH 患者常常在年过 40 岁(男)或 50 岁(女)罹患心血管疾病, 而 HoFH 则多于幼童时期就发生严重心血管疾病, 其青年时期心血管疾病死亡率较非 FH 患者增高 100 倍以上。

FH 治疗的最终目的是降低 ASCVD 危险, 减少致死性和致残性心血管疾病发生^[116]。治疗要点首先是所有 FH 患者包括 HoFH 和 HeFH 患者均须采取全面的治疗性生活方式改变: 饮食(减少脂肪和胆固醇摄入, 全面均衡膳食)、运动和行为习惯(戒烟, 减轻体重)。同时强调防治其他危险因素, 如高血压和糖尿病。其次, FH 患者从青少年起即应开始长期坚持他汀类治疗, 可显著降低 ASCVD 危险。调脂治疗的目标水平与心血管疾病高危者相同。LDL 受体低下的患者接受他汀类治疗后 LDL-C 降低 25%, 而无 LDL 受体的患者仅降低 15%。事实上, FH 患者常需要两种或更多种调脂药物的联合治疗。心血管疾病极高危患者, 经联合调脂药物治疗, 胆固醇水平仍未达到目标水平, 尤其是疾病处于进展中的患者, 可考虑接受脂蛋白血浆置换作为辅助治疗。

11.6 卒中

对于非心源性缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者, 无论是否伴有其他动脉粥样硬化证据, 均推荐给予他汀类药物长期治疗, 以减少卒中和心血管事件危险(I类推荐, A 级证据)^[63]。若患者基线 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L (100 mg/dl), 他汀类药物治疗效果证据明确; 而基线 LDL-C < 2.6 mmol/L (100 mg/dl) 时, 目前尚缺乏临床证据。颅内大动脉粥样硬化性狭窄(狭窄率 70%~99%)导致的缺血性卒中或 TIA 患者, 推荐目标值为 LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dl) (I类推荐, B 级证据)。长期使用他汀类药物总体上是安全的。有脑出血病史的非心源性缺血性卒中或 TIA 患者应

衡风险和获益合理使用他汀类药物。

11.7 高龄老年人

≥80 岁高龄老年人常患有多种慢性疾病需服用多种药物, 要注意药物间的相互作用和不良反应; 高龄患者大多有不同程度的肝肾功能减退, 调脂药物剂量的选择需要个体化, 起始剂量不宜太大, 应根据治疗效果调整调脂药物剂量并严密监测肝肾功能和肌酸激酶。因尚无高龄老年患者他汀类药物治疗靶目标的随机对照研究, 对高龄老年人他汀类药物治疗的靶目标不做特别推荐。现有研究表明, 高龄老年高胆固醇血症合并心血管疾病或糖尿病患者可从调脂治疗中获益。

指南修订联合委员会:

国家心血管病中心国家心血管病专家委员会
中华医学会心血管病学分会
中华医学会糖尿病学分会
中华医学会内分泌学分会
中华医学会检验医学分会

指南修订工作组:

组长: 诸骏仁 高润霖

主要执笔人:

赵水平 陆国平 赵冬 李建军

成员(按拼音顺序):

陈红	陈伟伟	陈文祥	董吁钢	高润霖
高炜	高妍	葛均波	韩雅玲	胡大一
霍勇	纪立农	贾国良	贾伟平	李光伟
李建军	李向平	李小鹰	李莹	李勇
廖玉华	刘静	刘梅林	陆国平	陆菊明
陆宗良	马冠生	马虹	宁光	宁田海
潘柏申	潘长玉	彭道泉	沈卫峰	王拥军
王增武	吴学思	武阳丰	徐成斌	鄢盛恺
严晓伟	杨晓光	叶平	游凯	曾定尹
曾正陪	詹思延	张运	赵冬	赵水平
诸骏仁	邹大进			

学术秘书: 陈伟伟 马丽媛

参考文献

- 国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告. (2015 年). 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- Moran A, Gu D, Zhao D, et al. Future cardiovascular disease in china: markov model and risk factor scenario projections from the coronary heart disease policy model-china. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3: 243-252.
- 丁文清, 董虹宇, 米杰. 中国儿童青少年血脂异常流行现状 meta 分析. *中华流行病学杂志*, 2015, 36: 71-77.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 366: 1267-1278.
- Ren J, Grundy SM, Liu J, et al. Long-term coronary heart disease risk associated with very-low-density lipoprotein cholesterol in Chinese: the results of a 15-Year Chinese Multi-Provincial Cohort Study (CMCS). *Atherosclerosis*, 2010, 211: 327-332.
- 王森, 赵冬, 王薇, 等. 中国 35~64 岁人群血清甘油三酯与心血管病发病危险的关系. *中华心血管病杂志*, 2008, 36: 940-943.
- 李莹, 陈志红, 周北凡, 等. 血脂和脂蛋白水平对我国中年人群缺血性心血管病事件的预测作用. *中华心血管病杂志*, 2004, 32: 643-646.
- 李剑虹, 王丽敏, 米生权, 等. 2010 年我国成年人血脂异常知晓率和治疗率及控制率调查. *中华预防医学杂志*, 2012, 46: 687-691.
- 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 1-30.
- Wang Y, Liu J, Wang W, et al. Lifetime risk for cardiovascular disease in a Chinese population: the Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22: 380-388.
- 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序. *中华医学杂志*, 2016, 96: 250-253.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2889-2934.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidemia of the Europe Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 2011, 32: 1769-1818.
- 赵水平. 血脂基础. 赵水平主编. 血脂学研修全集. 长沙: 中南大学出版社, 2014. 2-107.
- Ballantyne CM. *Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 2nd Ed. Philadelphia: Saunders, 2014.
- Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol*, 2015, 9: 129-169.
- 鄢盛恺. 应进一步加强血脂检验与临床的联系. *临床检验杂志*, 2008, 26: 243-245.
- Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 2292-2333.
- Gotto AM Jr, Brinton EA. Assessing low levels of high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor in coronary heart disease: a working group report and update. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 717-724.
- Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: The PRIME study. *Atherosclerosis*, 2002, 163: 377-384.
- Son JI, Chin SO, Woo JT. Treatment guidelines for dyslipidemia: summary of the expanded second version. *J Lipid Atheroscler*, 2012, 1: 45-59.
- Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, et al. Japan Atherosclerosis Society. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan -2012 version. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20: 517-523.
- 赵水平. 高脂血症的临床表现及分型. *中国临床医生*, 2003, 31: 23-25.
- Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin*

- Lipidol, 2013, 7: 561–565.
- [25] Najam O, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: a review of the natural history, diagnosis, and management. *Cardiol Ther*, 2015, 4: 25–38.
- [26] Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2: 655–666.
- [27] 武阳丰, 赵冬, 周北凡, 等. 中国成人血脂异常诊断和危险分层方案的研究. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 428–433.
- [28] Zhao D, Liu J, Xie W, et al. Cardiovascular risk assessment: a global perspective. *Nature Reviews Cardiology*, 2015, 12: 301–311.
- [29] 王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国 35~64 岁人群胆固醇水平与 10 年心血管病发病危险的前瞻性研究. *中华心血管病杂志*, 2006, 34: 169–173.
- [30] 刘静, 赵冬, 秦兰萍, 等. 低密度脂蛋白胆固醇与心血管病发病关系的前瞻性研究. *中华心血管病杂志*, 2001, 29: 561–565.
- [31] Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, Larson MG, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*, 2009, 119: 3078–3084.
- [32] Grundy SM, Arai H, Barter P, et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: Global recommendations for the management of dyslipidemia – Full report. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: 29–60.
- [33] Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocrine Practice*, 2012;18 Suppl 1: 1–78.
- [34] Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*, 2013, 29: 151–167.
- [35] Rabar S, Harker M, Flynn N, et al. On behalf of the Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*, 2014, 349: 1–6.
- [36] Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*, 2006, 113: 791–798.
- [37] Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, et al. Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 2004, 94: 20–24.
- [38] 胡大一. 降低密度脂蛋白胆固醇是硬道理. *中华心血管病杂志*, 2015, 43: 3–4.
- [39] 赵水平, 黄贤圣, 胡大一. 比较 ACC/AHA 与 ESC/EAS 血脂指南. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 898–899.
- [40] 孙艺红, 胡大一. 如何理解强化剂量他汀的证据和获益. *中华心血管病杂志*, 2014, 42: 899–901.
- [41] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387–2397.
- [42] Dai W, Huang XS, Zhao SP. No evidence to support high-intensity statin in Chinese patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol*, 2016, 204: 57–58.
- [43] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J*, 2013, 34: 1279–1291.
- [44] Zhao SP, Wang Y, Mu Y, et al. Prevalence of dyslipidaemia in patients treated with lipid-lowering agents in China: results of the DYSlipidemia International Study (DYSIS). *Atherosclerosis*, 2014, 235: 463–469.
- [45] Zhao SP, Peng DQ, Yu BL, et al. The effect of moderate-dose versus double-dose statins on patients with acute coronary syndrome in China: results of the CHILLAS trial. *Atherosclerosis*, 2014, 233: 707–712.
- [46] 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. 正确认识合理使用调脂药物. *中华心血管病杂志*, 2001, 29: 705–706.
- [47] Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383–1389.
- [48] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1001–1009.
- [49] The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1349–1357.
- [50] Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, 287: 3215–3222.
- [51] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 7–22.
- [52] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1495–1504.
- [53] de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*, 2004, 292: 1307–1316.
- [54] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1425–1435.
- [55] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1711–1718.
- [56] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 294: 2437–2445.
- [57] Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1670–1681.
- [58] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity

- statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*, 2006, 295: 1556–1565.
- [59] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1301–1307.
- [60] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, 1998, 279: 1615–1622.
- [61] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 685–696.
- [62] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195–2207.
- [63] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006, 355: 549–559.
- [64] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 360: 1623–1630.
- [65] The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002, 288: 2998–3007.
- [66] Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial –Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149–1158.
- [67] 陈红, 任景怡, 武蓓, 等. 停用辛伐他汀对冠心病及冠心病危险因素患者血管内皮功能的影响. *中华心血管病杂志*, 2007, 35: 531–535.
- [68] Li JJ, Yang P, Liu J, et al. Impact of 10 mg rosuvastatin daily or alternate-day on lipid profile and inflammatory markers. *Clin Chim Acta*, 2012, 413: 139–142.
- [69] Mihaylove B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012, 380: 581–590.
- [70] 血脂康调整血脂对冠心病二级预防研究协作组. 中国冠心病二级预防研究. *中华心血管病杂志*, 2005, 33: 109–115.
- [71] Lu ZL, Kou WR, Du BM, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 1689–1693.
- [72] Li JJ, Lu ZL, Kou WR, et al. Impact of Xuezhikang on coronary events in hypertensive patients with previous myocardial infarction from the China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). *Ann Med*, 2010, 42:231–240.
- [73] Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 2004, 110: 915–920.
- [74] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final Conclusions and Recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*, 2006, 97: 89C–94C.
- [75] Bays H, Cohen DE, Chalasani N, et al. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: S47–S57.
- [76] Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: S58–S71.
- [77] Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy—European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015, 36: 1012–1022.
- [78] Maki KC, Ridker PM, Brown WV, et al. An assessment by the Statin Diabetes Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: S17–S29.
- [79] Rojas-Fernandez CH, Goldstein LB, Levey AI, et al. An assessment by the Statin Cognitive Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014, 8: S5–S16.
- [80] Geng Q, Ren JY, Song JX, et al. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. *Am J Cardiol*, 2014, 114: 562–570.
- [81] Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*, 2010, 160: 785–794.
- [82] Yamashita S, Hbujo H, Arai H, et al. Long-term probucol treatment prevents secondary cardiovascular events: a cohort study of patients with heterozygous familial hypercholesterolemia in Japan. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15: 292–303.
- [83] Yamashita S, Matsuzawa Y. Where are we with probucol: a new life for an old drug. *Atherosclerosis*, 2009, 207: 16–23.
- [84] Knapp HH, Schrott H, Ma P, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med*, 2001, 110: 352–360.
- [85] Xu DY, Shu J, Huang QY, et al. Evaluation of the lipid lowering ability, anti-inflammatory effects and clinical safety of intensive therapy with Zhibitai, a Chinese traditional medicine. *Atherosclerosis*, 2010, 211: 237–241.
- [86] 许丹焰, 舒君, 黄全跃, 等. 脂必泰与阿托伐他汀疗效及安全性对比研究. *中华内科杂志*, 2010, 49: 392–395.
- [87] 刘顺, 谭茗月, 赵水平, 等. 多甘烷醇对高脂血症患者血脂谱和血红素氧合镁 1 的作用. *中华心血管病杂志*, 2012, 40: 840–843.
- [88] 多甘烷醇临床应用专家共识组. 新型调脂植物药—多甘烷醇临床应用专家共识. *中华内科杂志*, 2008, 47: 961–963.
- [89] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med*, 1999, 341: 410–418.
- [90] Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1849–1861.
- [91] Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1563–1574.

- [92] Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010, 375: 1875–1884.
- [93] 诸骏仁, 叶平, 寇文镨, 等. 微粒化非诺贝特治疗血脂异常的疗效与耐受性研究. *中华心血管病杂志*, 2002, 30: 152–155.
- [94] Lavigne PM, Karas RH. The current state of niacin in cardiovascular disease prevention: a systematic review and meta-regression. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 440–446.
- [95] Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011, 365: 2255–2267.
- [96] Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2014, 371: 203–212.
- [97] Leaf A, Weber PC. Cardiovascular effects of n-3 fatty acids. *N Engl J Med*, 1988, 318: 549–557.
- [98] Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr*, 1997, 65: 1645S–1654S.
- [99] Harris WS. n-3 fatty acids and lipoproteins: comparison of results from human and animal studies. *Lipids*, 1996, 31: 243–252.
- [100] GISSI-Prevention Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevention trial, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet*, 1999, 354: 447–455.
- [101] Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM, et al. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2015–2026.
- [102] Risk and Prevention Study Collaborative Group. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1800–1808.
- [103] Cuchel M, Meagher EA, du TTH, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2013, 381: 40–46.
- [104] Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*, 2014, 129: 1022–1032.
- [105] Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 375: 998–1006.
- [106] Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1108–1118.
- [107] Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1500–1509.
- [108] Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1489–1499.
- [109] Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol*, 2007, 99: 673–680.
- [110] Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, et al. Meta-analysis of the cholesterol-lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Curr Med Res Opin*, 2007, 232009–2026.
- [111] Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation*, 2003, 107: 2409–2415.
- [112] Davidson MH, McGarry T, Bettis R, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40: 2125–2134.
- [113] Melani L, Mills R, Hassman D, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J*, 2003, 24: 717–728.
- [114] Jones PH, Davidson MH, Goldberg AC, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with a statin in patients with mixed dyslipidemia: Pooled analysis of three phase 3, 12-week randomized, controlled studies. *J Clin Lipidol*, 2009, 3: 125–137.
- [115] 任景怡, 陈红, 罗宇. 联合应用辛伐他汀和非诺贝特治疗混合性高脂血症的疗效及安全性观察. *中华心血管病杂志*, 2005, 33: 122–126.
- [116] Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2014, 35: 2146–2157.
- [117] American Diabetes Association. Dyslipidemia management in adults with diabetes. Position statement & ADA statement. *Diabetes Care*, 2004, 27(suppl): S68–71.
- [118] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 版). *中华糖尿病杂志*, 2014, 6: 447–498.
- [119] Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2021–2031.
- [120] Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2032–2043.
- [121] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, 112: 2735–2752.

(收稿日期: 2016-08-03)

(编辑: 宁田海)

附件 1

临床血脂测定建议

血脂测定是血脂异常防治的重要组成部分,测定结果准确是有效开展血脂异常防治工作的基本要求。多种因素影响血脂测量结果的准确性,包括受试者和标本情况、测定方法、仪器试剂、测定操作等。现根据中华医学会检验医学分会有关建议和我国有关行业或国家标准,考虑我国目前血脂测定实际情况,综合中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会的意见,就血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白(Apo) A1、Apo B 及脂蛋白(a) [Lp(a)] 等血脂项目的测定提出建议,以促进我国血脂测定进一步规范化与标准化,保障血脂异常防治工作的有效开展。

1 受试者准备及标本采集与处理

许多分析前因素会影响血脂水平,主要包括:生物学因素,如个体间、性别、年龄和种族;行为因素,如饮食、肥胖、吸烟、紧张、饮酒、喝咖啡和锻炼等;临床因素,如(1)疾病继发(内分泌或代谢性疾病、肾脏疾病、肝胆疾病及其他), (2)药物诱导(抗高血压药、免疫抑制剂及雌激素等);标本收集与处理,如禁食状态、血液浓缩、抗凝剂与防腐剂、毛细血管与静脉血、标本贮存等。建议采取以下措施减少可控分析前因素对血脂检测结果的影响:

- ① 采集标本前受试者处于稳定代谢状态,至少 2 周内保持一般饮食习惯和稳定体重。
- ② 采集标本前受试者 24 h 内不进行剧烈身体活动。
- ③ 采集标本前受试者禁食约 12 h。
- ④ 用静脉血作血脂测定标本,抽血前受试者坐位休息至少 5 min,除特殊情况外,受试者取坐位接受抽血。
- ⑤ 静脉穿刺时止血带使用不超过 1 min。
- ⑥ 血液标本保持密封,避免震荡。
- ⑦ 用血清作血脂分析样品,血液标本在 1~2 h 内离心,分离血清(含促凝剂采血管可在更短时间内离心)。
- ⑧ 及时分析血清样品,尽量避免样品存放,若必须储存,需保持样品密封,短期(3 天内)可存于 4℃,长期需存于 -70℃ 以下。

2 测定方法选择

血脂测定各方法原理不同,分析性能、易操作性和分析成本也有差异,血脂常规测定应酌情选择合适的测定方法。

2.1 血清 TC 测定

血清 TC 测定方法包括化学法、色谱法和酶法等,其中酶法最为简便、易自动化、分析性能良好,是目前 TC 常规测定普遍使用的方法。其他方法目前仅用于某些特殊情况(如特定化学法和色谱法用作参考方法)。建议采用酶法进行血清 TC 常规测定。

2.2 血清 TG 测定

血清 TG 测定方法包括化学法、色谱法和酶法等,酶法同样是目前普遍采用的 TG 常规测定方法。目前多数 TG 酶法测定的是总甘油,部分酶法扣除游离甘油。建议采用酶法进行血清 TG 常规测定,一般可使用总甘油测定方法,必要时应考虑

使用可消除游离甘油影响的测定方法。

2.3 血清 HDL-C 测定

血清 HDL-C 测定曾出现过许多方法,大致可分为超速离心法、电泳法、色谱法,沉淀法、匀相法等。早期 HDL-C 常规测定主要采用的是沉淀法,经严格论证的沉淀法可实现较高的分析特异性,但其主要缺点是需预先对标本进行沉淀、离心等处理,结果易受高 TG 的影响。目前 HDL-C 常规测定的主要方法为匀相法,包括清除法、PEG 修饰酶法、选择性抑制法、免疫分离法等,匀相法的最大优点是使用方便,不需样品处理,分析性能良好,但部分方法可能存在特异性问题。建议采用匀相法进行血清 HDL-C 常规测定。

2.4 血清 LDL-C 测定

血清 LDL-C 测定方法包括超速离心法、电泳法、色谱法、公式计算法、沉淀法、匀相法等,常规采用的主要方法为公式计算法、沉淀法和匀相法。公式计算法曾是国际上使用最普遍的 LDL-C 测定方法,目前在部分国家仍被广泛使用。此法常用公式是 Friedewald 公式: $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ (mg/dl) 或 $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2$ (mmol/L)。其最大的优点是无需检测、计算简便,在 TG 低于 2.8 mmol/L (250 mg/dl) 的情况下有一定的可靠性;局限性是不能用于 TG > 4.5 mmol/L (TG > 400 mg/dl) 或某些异常脂蛋白血症的标本,LDL-C 结果的可靠性受 TC、TG 和 HDL-C 3 项指标测定质量的影响。部分国家曾用沉淀法测定 LDL-C,但因其特异性有限且操作繁琐,应用不甚广泛。匀相法是我国目前测定 LDL-C 的主要方法,包括清除法、杯芳烃法、可溶性反应法和保护性试剂法等,这类方法使用方便,可分析高 TG 样品,但部分方法可能存在特异性问题。建议常规采用匀相法测定 LDL-C。

2.5 血清 Apo A1、Apo B 和 Lp(a) 测定

血清 Apo A1、Apo B 和 Lp(a) 测定基本上基于免疫化学原理。早期测定多采用免疫电泳法、免疫扩散法、放射免疫法和酶联免疫吸附法等,这些方法操作复杂,分析性能有限,现已很少使用。目前主要采用免疫比浊法,包括透射比浊法和散射比浊法,这些方法使用方便,分析性能良好,部分 Lp(a) 测定方法可能存在较明显的特异性问题。建议采用免疫比浊法常规测定血清 Apo A1、Apo B 和 Lp(a)。

3 分析系统选择

上述方法所需运行的特定仪器、试剂和校准物及其工作参数等称为分析系统。目前血脂常规测定普遍采用商品仪器、试剂和校准物,品牌众多,因此同一方法下可有众多分析系统。不同分析系统的分析性能常不同,因此选择可靠的分析系统是保证血脂分析质量的关键。

3.1 分析系统类型

按分析仪器的自动化程度,可分为全自动(全自动生化分析仪)、半自动(半自动分析仪)和手工(分光光度计)分析系统。半自动和手工分析系统除包括分析仪器、试剂和校准物外,还包括移液和温育等设备或器具。目前我国绝大多数临床实验室使用全自动分析系统,少数小型实验室可能使用半自动分析

系统。自动化程度越高,影响因素越少。建议采用全自动分析系统进行血脂常规测定,适宜时可使用半自动分析系统。

按仪器、试剂和校准物来源,分析系统可分为 3 种:(1) 封闭系统:仪器、试剂和校准物来自同一厂商,配套使用,工作参数内置。(2) 开放系统:试剂和校准物来自同一厂商,配套使用,仪器另选,参数一般由试剂厂商提供。(3) 组合系统:仪器、试剂和校准物来自不同厂商或机构,由实验室自己组合并建立工作参数。目前我国 3 种分析系统均广泛应用,可根据实验室具体情况进行选择。

3.2 分析系统质量技术指标

所选用的分析系统应符合下列质量技术指标。

3.2.1 精密度、正确度和准确度

精密度指在多次独立检验分析中重复分析同一样品所得结果的一致程度,反映分析系统的随机误差,用变异系数表示。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA1、ApoB 和 Lp(a) 测定的变异系数应分别小于 3%、5%、4%、4%、3%、3% 和 4%。

正确度指在多次独立检验分析中重复分析同一样品所得结果的均值与靶值的差异,反映分析系统的系统误差,用偏倚(B)表示。靶值一般指参考(标准)物质定值或参考方法测定值。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA1、ApoB 和 Lp(a) 测定的偏倚应分别在 $\pm 3\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 5\%$ 和 $\pm 10\%$ 范围内。

准确度指在多次独立检验分析中单次分析多个代表性样品所得结果与靶值的最大差异,用总误差表示。靶值一般指参考方法或其他可靠方法的测定值。在分析系统特异性良好的前提下,准确度由精密度和正确度决定(用公式表示为:总误差 = 偏倚绝对值 + $1.96 \times$ 变异系数)。血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 测定的总误差应分别小于 9%、15%、13% 和 12%。

精密度、正确度和准确度,尤其准确度是分析系统的主要分析质量指标。目前我国绝大多数血脂分析系统精密度良好,部分分析系统可能存在正确度和准确度问题。

3.2.2 特异性

特异性是影响准确度的重要因素。分析系统应具备只作用于目标血脂指标、不受其他血清成分影响的能力。目前我国 TC 和 TG 分析系统特异性良好,部分脂蛋白和载脂蛋白分析系统可能存在特异性问题。

3.2.3 校准

校准是正确度的决定因素。分析系统校准物的定值应使

临床标本测定结果可溯源到已有的参考系统。

3.2.4 检测范围

分析系统检测范围应至少覆盖下列血脂范围:TC: 2~10 mmol/L, TG:0.3~10.0 mmol/L, HDL-C:0.3~2.5 mmol/L, LDL-C:0.5~7.0 mmol/L, Apo A1:0.5~2.0g/L, Apo B:0.5~2.0g/L, Lp(a):5~800 mg/L。

3.3 分析系统性能验证

任何新选用的分析系统,在用于临床样品检验前,均应进行性能验证,以保证分析系统性能符合上述质量技术指标。具体验证方法可参阅有关行业标准或文献。

3.4 血脂分析

使用经过验证的分析系统进行临床标本的血脂分析,按分析系统或试剂说明书规定的程序进行分析操作。

4 质量控制和保证

临床实验室应规定血脂测定各主要环节的工作条件和程序,血脂测定应按规定进行。

我国医疗机构中标本采集和检验分析工作多分属不同部门,部门间应密切沟通,保证相关工作程序的有效实施,尽量减小分析前因素对血脂测定的影响。

临床实验室应根据工作经验、行业交流、科学文献等选用性能可靠的血脂测定方法和分析系统(主要是试剂和校准物品牌)。应尽量保持使用同种分析系统,不宜随意、频繁更换。

临床实验室应进行内部质量控制。质控品应适宜血脂分析,足够均匀、稳定,浓度在主要医学决定水平附近,至少有两个水平;应尽量长期保持使用同种质控品,不宜频繁更换;每批检验分析至少分析一次质控品。

临床实验室应定期参加国家或地区认可的室间质量评价计划。

5 结果报告与解释

临床实验室应以我国法定计量单位(mmol/L)报告 TC、TG、HDL-C、LDL-C 测定结果,需要时,可另外给出传统单位(mg/dl)结果。

血脂检验报告应注明我国血脂异常防治指南规定的主要医学决定水平。

对血脂测定结果的解释,需考虑分析变异、个体内生物学变异的影响,血脂结果在医学决定水平附近时,需根据多次血脂测定结果做出判断。

附件 2

动脉粥样硬化性心血管疾病发病危险分层图



注：HDL-C：高密度脂蛋白胆固醇；TC：总胆固醇；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇

述评

ST 段抬高型心肌梗死伴多支冠状动脉病变患者的介入治疗策略

袁晋青, 马元良

摘要 在 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者中, 冠状动脉多支病变者比例较高, 而多支病变又显著增加 STEMI 患者经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后心脏不良事件 (MACE) 风险。在 STEMI 患者 PCI 治疗过程中, PCI 即刻完全血运重建与 PCI 分期治疗之间的关系尚有争议。既往的回顾性研究结果显示, PCI 即刻完全血运重建不能够为 STEMI 患者带来获益, 甚至有害; 而近年来的前瞻性随机试验结果表明, PCI 即刻完全血运重建能够安全有效地用于 STEMI 患者, 并降低其 MACE 发生率。在 STEMI 治疗指南当中, PCI 即刻完全血运重建治疗的地位亦得到提升。未来仍需进一步优化研究方案, 从而明确完全血运重建策略, 能够合理用于多支病变 STEMI 患者的介入治疗。

关键词 述评; 心肌梗死; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉

在 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者中, 冠状动脉多支病变者比例高达 30%^[1,2]。文献报道, 多支病变是导致 STEMI 患者预后不良的重要因素, 能够增加经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 术后 30 天死亡率, 以及心肌梗死复发率^[3,4]。因此, 针对 STEMI 患者的血运重建策略具有重要意义。相关研究显示, 在多支病变 STEMI 患者中存在冠状动脉弥漫性炎症^[5,6]; 光学相干断层成像 (OCT) 也证实, 此类患者冠状动脉存在多处不稳定病变^[7]。上述研究结果均提示, 在 STEMI 患者中, 对多支血管病变进行处理有可能降低心脏不良事件 (MACE) 的发生风险, 但临床试验结果却不尽相同。

HORIZON-AMI 研究的亚组分析^[8] 包含 275 例行一次性 PCI 完全血运重建和 393 例分期 PCI 的 STEMI 患者, 经过 1 年随访发现, 与分期 PCI 相比, 一次性 PCI 完全血运重建与 1 年死亡率增高 [危险比: 4.1, 95% 可信区间 (CI) 1.93 ~ 8.86, $P < 0.0001$]、心源性死亡 (危险比: 3.14, 95%CI: 1.35 ~ 7.27, $P = 0.005$) 以及确定的、可能的支架内血栓 (危险比: 2.49, 95%CI: 1.09 ~ 5.70, $P = 0.02$) 明显相关, 相反分期 PCI 与术后 30 天和 1 年全因死亡率降低呈独立相关性。因此, 研究结论认为在 STEMI 患者的首次 PCI 治疗过程中, 不应进行完全血运重建治疗。

另有一项荟萃分析^[9] 纳入 4 项前瞻性研究和 14 项回顾性研究, 包含 40 280 例 STEMI 患者, 共分为 3 组, 即一次性 PCI 完全血运重建组、分期 PCI 组和仅行罪犯血管 PCI 组。在 18 项研究中, 随访时间最短为 3 个月^[2], 最长达 3.5 年^[10]。结果显示, 对于短期死亡率而言, 分期 PCI 显著优于仅行罪犯血管 PCI (危险比: 3.03, 95%CI: 1.41 ~ 6.51, $P = 0.005$) 和一次性 PCI 完全血运重建 [危险比: 5.31, 95%CI: 2.31 ~ 12.21, $P < 0.0001$]。对于远期死亡率, 分期 PCI 仍然优于仅行罪犯血管 PCI 和一次性 PCI 完全血运重建。此项荟萃分析结果同样表明, 在 STEMI 患者的首次 PCI 过程中, 即使患者存在适合 PCI 的非梗死相关血管病变, 也不应当对多支病变中的非罪犯血管进行一次性 PCI, 而应对其进行择期处理。

鉴于上述临床研究结果, 2013 年美国心脏病学会 (ACC) / 美国心脏病协会 (AHA) 指南推荐: 对于伴有多支病变、且血流动力学稳定的 STEMI 患者, 不应当在首次 PCI 过程中治疗非罪犯血管 (Ⅲ类推荐, B 级证据)^[11]。然而在指南所引用的证据当中, 大多数为随机试验的亚组分析, 或仅为观察性研究, 这些试验的设计方案各不相同, 研究结果同样存在明显差异性和争议, 故不能确定性表明对于伴有多支病变的 STEMI 患者, 一次性 PCI 完全血运重建可引发严重风险。例如在非随机性试验中, PCI 完全血运重建患者死亡率高, 可能与患者本身病情严重有关, 而并非由治疗方法所导致^[12]。因此在近几年开展了若干项随机对照试验, 以进一步明确多支病变 STEMI 患者的治疗策略。

发表于 2013 年 PRAMI 试验^[13], 是一项多中心随机试验, 共纳入 465 例 STEMI 患者, 所有患者均接受罪犯血管 PCI, 其中 234 例接受了 PCI 即刻完全血运重建治疗, 231 例仅接受罪犯血管 PCI。主要研究终点包括: 心源性死亡、非致命性心肌梗死或难治性心绞痛联合终点事件。经过中位时间为 23 个月的随访发现, PCI 完全血运重建有效降低了主要终点事件的发生风险(危险比:0.35, 95%CI:0.21~0.58, $P<0.001$)。由于在试验结束前, 研究数据已证实 PCI 完全血运重建优于罪犯血管 PCI, 因此该试验提前结束。

在此基础上, CvLPRIT 试验^[12]进一步显示完全血运重建治疗对于多支病变 STEMI 患者的获益。CvLPRIT 试验是一项多中心、随机、开放标签试验, 共纳入 296 例 STEMI 患者。在首次住院治疗过程中, 患者随机接受完全血运重建、或仅接受罪犯血管血运重建, 研究终点所包括的 MACE, 由全因死亡、心肌梗死复发、心力衰竭和心肌缺血驱动的血运重建, 以及上述独立终点事件组成。经过 12 个月随访发现, 与罪犯血管血运重建相比, 完全血运重建显著降低 MACE 发生率(分别为 21.2% 和 10.0%, 危险比:0.45, 95%CI:0.24~0.84, $P=0.009$), 且并未增加心源性死亡、卒中、大出血或对比剂肾病的风险。因此, 该研究认为对于伴有多支病变的 STEMI 患者, 应当在其首次入院时给予完全血运重建治疗。然而回顾该研究的设计, 发现其“完全血运重建”组患者实际上包括: 在直接 PCI 即刻完全血运重建或出院前分次完全血运重建治疗两种方式。此外, 该研究所包含的样本量相对较小, 因而研究结论的推广性仍有待考证。

值得一提的是, CvLPRIT 试验结果显示, 在 PCI 术后早期, 两组患者之间的生存曲线就开始出现差异。来自 MACE 事件风险的 Kaplan-Meier 曲线表明: 在完全血运重建组患者的 MACE 发生率始终低于罪犯血管血运重建组患者。尽管在完全血运重建组当中, 各个独立终点事件的发生率及发生风险并未显著降低, 但以上结果仍然表明短期内完全血运重建会为 STEMI 患者带来获益。

DANAMI-3-PRIMULTI 也是一项开放标签、随机、对照试验^[14], 共纳入 627 例 STEMI 患者, 并进行了中位时间为 27 个月的随访。在首次住院治疗过程中, 313 例患者仅接受罪犯血管 PCI 血运重建, 另外 314 例患者于首次 PCI 后 2 天接受了血流储备分数 (FFR) 指导的完全血运重建, 以 FFR 值 0.80 为界限。研究的主要终点为 MACE 发生率, 包括: 全因死亡、复发性心肌梗死或心肌缺血驱动的非罪犯血管相关性血运重建; 次级终点为上述独立终点事件、以及非罪犯血管的血运重建治疗。经过中位时间为 2 年的随访发现, 与罪犯血管血运重建相比, FFR 指导的完全血运重建显著降低 MACE 发生率及风险(分别为 22% 和 13%, 危险比:0.56, 95%CI:0.38~0.83, $P=0.003$)。对 MACE 事件的发生风险进一步分析显示: FFR 指导的完全血运重建并未改变全因死亡或非致命性心肌梗死的风险(P 值分别为 0.43 和 0.87), 但明显降低由缺血驱动的血运重建风险(危险比:0.31, 95%CI:0.18~0.53, $P<0.0001$)。此外, 在次级终点事件中, 完全血运重建显著降低非罪犯血管急诊 PCI(分别为 6% 和 2%, 危险比:0.38, 95%CI:0.16~0.92, $P=0.03$) 和非急诊 PCI(分别为 9% 和 3%, 危险比:0.29, 95%CI:0.13~0.63, $P=0.002$) 的发生率及风险。因此, 研究者认为伴有多支病变的 STEMI 患者应当在首次住院治疗过程中接受完全血运重建治疗, 以减少未来的血运重建风险。

与 CvLPRIT 试验结果相似, DANAMI-3-PRIMULTI 试验同样表明在 STEMI 患者首次住院期间, 接受 PCI 完全血运重建治疗不仅安全可行, 并且能够显著降低 MACE 的发生风险。在这两项研究中, 虽然部分患者的 PCI 完全血运重建以“分期 PCI”的形式完成, 但均于首次住院过程中短期内完成, 故该项策略仍然能够在一定程度上代表 PCI 完全血运重建治疗。此外, DANAMI-3-PRIMULTI 研究突出特点是: 在冠状动脉造影目测狭窄程度的基础上, 根据 FFR 水平进一步评估 STEMI 患者非罪犯血管 PCI 的必要性, 表明 FFR 可能是指导非罪犯血管 PCI 的重要手段。

基于上述前瞻性随机试验结果, 2015 年 ACC/AHA 指南^[15]对一次性多支血管 PCI 在 STEMI 治疗中的地位进行了更新, 即对于伴有多支病变的 STEMI 患者, 无论是进行急诊 PCI 还是分期 PCI, 都可以考虑对非罪犯血管进行 PCI 处理(II b 类推荐, B 级证据)。虽然指南强调这一更新并非推荐在所有多支病变的 STEMI 患者中常规进行一次性 PCI 完全血运重建, 但指南的更新仍然反映了随机对照试验的证据力度和效应。与现实世界中的回顾性观察研究不同, 随机对照试验具有严格的研究设计和筛选条件。尽管如此, 随机对照试验仍不能够完全肯定一次性多支血管 PCI 在 STEMI 治疗中的地位。随着试验设计方案的优化和 PCI 技术的不断进步, 多支病变的 STEMI 患者完全血运重建治疗可能将进一步展现其优势。

结束语: 目前, 对于多支病变 STEMI 患者的 PCI 处理策略尚存在争议。尽管既往的多项回顾性研究结果表明, 一次性 PCI 完全血运重建增加 MACE 的发生风险, 但近期的多项随机对照试验均显示出 PCI 完全血运重建能够为此类患者带来获益, 并且未来也将成为研究热点。除此以外, 术者也应基于患者的个体差异和病变特点进行 PCI 策略的选择。未来期待更大规模的研究来揭示多支病变 STEMI 患者 PCI 处理策略的证据, 尤其是对预后的改善。

参考文献

- [1] Muller DW, Topol EJ, Ellis SG, et al. Multivessel coronary artery disease: a key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *American Heart J*, 1991, 121: 1042-149.
- [2] Toma M, Buller CE, Westerhout CM, et al. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. *Eur heart J*, 2010, 31: 1701-1707.
- [3] Park D, Clare RM, Schulte PJ, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with st-elevation myocardial infarction. *JAMA*, 2014, 312: 2019-2027.
- [4] Jang JS, Spertus JA, Arnold SV, et al. Impact of multivessel revascularization on health status outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2104-2113.
- [5] Arroyo-Espiguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, et al. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur heart J*, 2004, 25: 401-408.
- [6] Zykov MV, Barbarash OL, Kashtalov VV, et al. Interleukin-12 serum level has prognostic value in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Heart Lung*, 2016, 45: 336-340.
- [7] Kubo T, Imanishi T, Kashiwagi M, et al. Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*, 2010, 105: 318-322.
- [8] Kornowski R, Mehran R, Dangas G, et al. Prognostic impact of staged versus "One-Time" multivessel percutaneous intervention in acute myocardial infarction: analysis from the HORIZONS-AMI (harmonizing outcomes with revascularization and stents in acute myocardial infarction) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 704-711.
- [9] Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes Jr DR, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-Segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 692-703.
- [10] Han YL, Wang B, Wang XZ, et al. Comparative effects of percutaneous coronary intervention for infarct-related artery only or for both infarct- and non-infarct-related arteries in patients with ST-elevation myocardial infarction and multi-vessel disease. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121: 2384-2387.
- [11] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: e78-e140.
- [12] Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 963-972.
- [13] Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1115-1123.
- [14] Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 386: 665-671.
- [15] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*, 2016, 133: 1135-1147.

(收稿日期: 2016-08-20)

(编辑: 曹洪红)

冠心病研究

我国二级医院急性 ST 段抬高型心肌梗死患者住院死亡率的性别差异及影响因素

马宁波, 武阳丰, 李坤坤, 李敏, 武毅, 杜昕, 孙艺红, 谢高强, 孔灵芝, 高炜, 霍勇, 胡大一, 高润霖

摘要

目的: 了解我国二级医院急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者住院死亡率的性别差异及其影响因素。

方法: 2011-09 到 2014-06 期间在全国 15 个省或自治区 99 家二级医院收录共计 5 525 例因 STEMI 住院的患者, 其中男性 3 876 例, 女性 1 649 例。比较住院死亡率的性别差异, 使用多因素 Logistic 回归分析差异的相关因素。

结果: 所有研究对象中, 女性占 29.8%, 男性占 70.2%。住院死亡率在女性与男性中分别为 13.2% 和 5.9%, $P < 0.01$ 。该性别差异无论年龄高低、是否既往有心肌梗死、高血压、糖尿病均显著存在, 在不具备任何疾病史和心血管危险因素的患者中, 女性死亡率仍大于男性。与男性相比, 女性患病时的平均年龄偏大, 且更易合并心血管危险因素, 入院后 10 min 内心电图检查、药物治疗及溶栓比例低于男性, 但经过多因素分析调整混杂因素后女性死亡率仍显著大于男性 [比值比 (OR): 1.7, 95% 可信区间 (CI): 1.4~2.0]。

结论: 我国二级医院 STEMI 患者住院死亡率在女性患者中显著高于男性患者。和男性相比, 女性患者具备以下特点: 发病平均年龄较大, 合并心血管危险因素更多, 且入院后 10 min 内心电图检查、药物治疗以及溶栓治疗力度不足。

关键词 心肌梗死; 医院死亡率; 性别分布

Gender Disparity and Influencing Factors for In-hospital Mortality in Patients With ST-segment Elevation Myocardial Infarction at Secondary Hospitals in China

MA Ning-bo, WU Yang-feng, LI Shen-shen, LI Min, WU Tao, DU Xin, SUN Yi-hong, XIE Gao-qiang, KONG Ling-zhi, GAO Wei, HUO Yong, HU Da-yi, GAO Run-lin.

School of Public Health, Peking University, Beijing (100191), China

Corresponding Author: WU Yang-feng, Email: wuyf@bjmu.edu.cn

Abstract

Objective: To understand the gender disparity and influencing factors for in-hospital mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) at secondary hospitals in China.

Methods: A total of 5525 in-hospital STEMI patients from 99 secondary hospitals of 15 provinces or autonomous regions between 2011-09 to 2014-06 were recruited including 1649 female and 3876 male. The in-hospital mortalities were compared between 2 genders and the relevant influencing factors were studied by multiple Logistic regression analysis.

Results: There were about 29.8% female and 70.2% male STEMI patients were studied. The in-hospital mortalities in female and male were 13.2% and 5.9%, $P < 0.01$; gender disparity was obviously existing regardless of age, history of MI, hypertension and diabetes mellitus. The mortality in female was higher than male even without diseases history and cardiovascular risk factors. Compared with male gender, female patients were usually having elder age and likely complicated with cardiovascular risk factors; they were with lower incidence to receive ECG, drug therapy and thrombolysis within 10

作者单位: 100191 北京市, 北京大学公共卫生学院(马宁波、武阳丰、李敏); 北京大学医学部乔治健康研究所(武阳丰、李坤坤、武毅); 首都医科大学附属北京安贞医院(杜昕); 北京大学人民医院(孙艺红、胡大一); 北京大学医学部临床研究所(武阳丰、谢高强); 中华预防医学会(孔灵芝); 北京大学第三医院(高炜); 北京大学第一医院(霍勇); 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(高润霖)

作者简介: 马宁波 硕士研究生 主要从事心血管流行病学研究 Email: ni.n@163.com 通讯作者: 武阳丰 Email: wuyf@bjmu.edu.cn

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0957-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.003

minutes of admission. With adjusted confounding factors, multiple regression analysis presented that female STEMI patients had the higher mortality than male (OR:1.7, 95% CI:1.4-2.0).

Conclusion: The in-hospital mortality for STEMI patients was higher in female than male at secondary hospitals in China. Female patients were usually having elder age, complicated with more cardiovascular risk factors, while with less chances to receive ECG, drug therapy and thrombolysis within 10 minutes of admission.

Key words Myocardial infarction; In-hospital mortality; Gender distribution

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:957.)

心血管疾病是女性的主要死亡原因。尽管过去 30 年间发达国家因心血管病的死亡有所下降,但至今在包括发达国家在内的许多国家,女性患急性冠状动脉综合征(ACS)的预后仍然比男性差。在过去二十年间,来自不同国家的研究均有报道 ACS 患者在诊断和治疗方面,临床医生对女性患者的风险评估不足,女性患者所接受的治疗强度往往不够,女性与男性相比院内结局更差^[1-7]。然而,国内对于这方面的研究报道甚少。本研究利用 ACS 临床路径研究 3 期(CPACS-3 研究)的数据,分析中国资源不足二级医院急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者住院期间死亡率是否存在性别差异,并分析与其差异相关的因素。

1 资料与方法

1.1 研究人群

CPACS-3 研究是一个基于前瞻性注册登记的逐步整群随机对照试验,入选来自全国 15 个省 99 家不具备将患者及时转诊到上级医院的二级医院,这些医院分别位于河北省、辽宁省、吉林省、江苏省、安徽省、甘肃省、山东省、山西省、河南省、湖北省、广东省、四川省、陕西省、内蒙古自治区和贵州省 15 个省区,基本覆盖了全国经济发展和地域分布的不同特点,具有较好代表性。该研究连续收集 2011-09 至 2014-06 期间出院确诊为 ACS 的 5 525 例非干预期 STEMI 住院患者作为研究样本,并排除入院时已死亡或入院后 10 min 内死亡的患者。

1.2 资料收集和结局定义

所收集的临床资料包括患者的人口学特征、病情特点、在急诊室和(或)住院期间的治疗情况、住院期间的转归及死亡情况。数据由接受过专门培训的专人负责收集和录入。病例报告中各变量的定义有专门的《问卷填写指南》进行明确规定。项目进

行过程中,每家医院将至少接受 2 次监察访视,监察内容包括项目文件保存和使用情况、患者真实性核查、基础问卷的原始数据核查等。在完成基线患者入组后,由北京大学医学部临床研究所专人负责数据清理工作。

本研究中定义的危险因素和疾病既往史均为查阅病历记录的既往史(包括糖尿病、高血压、血脂异常、吸烟史、早发冠心病家族史,以及心肌梗死、劳累型心绞痛、心力衰竭和脑卒中)。入院前药物治疗包括:阿司匹林、氯吡格雷、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、他汀类药物。院内药物治疗包括上述各种药物,外加溶栓治疗。主要观察临床终点结局为全因死亡。

1.3 统计学分析方法

所有分析都采用 SAS9.3 软件完成。连续变量使用均数 \pm 标准差进行描述,分类变量使用例数 + 百分比进行描述。人口学特征、心血管疾病危险因素、疾病史、入院前用药、院内治疗将在性别间进行比较。死亡率将在控制年龄组(≤ 65 岁, >65 岁)、疾病史、心血管疾病危险因素的情况下在性别间进行比较。使用 t 检验和卡方检验进行统计学分析。多变量 Logistic 回归分析调整性别、年龄、吸烟、疾病史、心血管危险因素、院前用药以及院内检查和药物、溶栓治疗。双侧检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征(表 1)

研究共纳入 5 525 例患者,其中女性患者 1 649 例(29.8%),男性患者 3 876 例(70.2%)。女性平均年龄比男性平均年龄大 8 岁。在教育程度方面,女性整体水平低于男性。心血管疾病危险因素:除吸

烟外(女性吸烟比例明显低于男性),女性比例均明显高于男性比例。既往疾病史:除心肌梗死外,女性也均明显高于男性。用药方面:入院前,女性服用阿司匹林等心血管预防药物的比例和男性无差别。院内治疗,除血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂外,女性接受药物治疗和溶栓治疗的比例均显著低于男性。此外,入院后 10 min 内完成心电图检查的比例女性明显低于男性。

表 1 5 525 例急性 ST 段抬高型心肌梗死患者基线资料比较 [例(%)]

项目	女性	男性	P 值
例数	1 649 (29.8)	3 876 (70.2)	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	70 \pm 10	62 \pm 12	<0.0001
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23 \pm 4	24 \pm 3	0.0836
教育程度			<0.0001
初中及以下	1 240 (75.2)	2 475 (63.9)	
高中	37 (2.2)	390 (10.1)	
大专及以上学历	6 (0.4)	177 (4.6)	
缺失	366 (22.2)	834 (21.5)	
心血管疾病危险因素			
高血压	832 (50.5)	1 424 (36.7)	<0.0001
糖尿病	266 (16.1)	341 (8.8)	<0.0001
血脂异常	63 (3.8)	119 (3.1)	0.1049
吸烟	100 (6.1)	1 710 (44.1)	<0.0001
早发冠心病家族史	31 (1.9)	98 (2.5)	0.3416
既往疾病史			
心肌梗死	74 (4.5)	261 (6.7)	0.0002
劳累性心绞痛	200 (12.1)	414 (10.7)	0.0261
心力衰竭	63 (3.8)	61 (1.6)	<0.0001
脑卒中	173 (10.5)	296 (7.6)	0.0003
入院前用药			
阿司匹林	144 (8.7)	314 (8.1)	0.6720
氯吡格雷	36 (2.2)	96 (2.5)	0.7232
β 受体阻滞剂	56 (3.4)	119 (3.1)	0.7691
血管紧张素转换酶抑制剂 + 血管紧张素受体拮抗剂	58 (3.5)	130 (3.4)	0.9371
他汀类药物	69 (4.2)	146 (3.8)	0.6860
从症状发作到入院时间(h, $\bar{x} \pm s$)	2 \pm 12	2 \pm 20	0.8547
入院 10 min 内完成心电图检查	318 (19.3)	849 (21.9)	0.0081
入院 24 h 内接受的检查			
血清肌钙蛋白检查	1 123 (68.1)	2 684 (69.3)	0.3568
肌酸激酶 MB 同工酶检查	1 313 (79.6)	3 136 (80.9)	0.1642
肌酐检查	1 225 (74.3)	2 956 (76.3)	0.2660
院内治疗			
阿司匹林	1 572 (95.4)	3 782 (97.6)	<0.0001
氯吡格雷	1 280 (77.6)	3 291 (84.9)	<0.0001
β 受体阻滞剂	977 (59.4)	2 423 (62.6)	0.0216
血管紧张素转换酶抑制剂 + 血管紧张素受体拮抗剂	881 (53.4)	2 100 (54.2)	0.6072
他汀类药物	1 521 (92.2)	3 631 (93.8)	0.0395
溶栓	461 (28.0)	1 613 (41.6)	<0.0001

2.2 住院死亡率的男女差异

女性住院粗死亡率显著高于男性。未经调整的住院死亡率比值比(OR)为 2.4, 95% 可信区间(CI)为 2.0~2.9。按年龄、疾病史、心血管危险因素分层分析后,男女患者死亡率见表 2。可见,住院死

亡率的性别差异无论年龄高低(≤ 65 岁、 >65 岁),是否既往有心肌梗死、高血压、糖尿病均显著存在。在不具备任何疾病史和心血管危险因素的患者中,女性死亡率仍大于男性。

表 2 5 525 例住院期间死亡率在男女间的比较 [% (例)]

项目	女性	男性	P 值
全体	13.2 (217/1649)	5.9 (230/3876)	<0.0001
年龄			
年龄 ≤ 65 岁	7.4 (39/530)	2.9 (68/2372)	<0.0001
年龄 >65 岁	15.9 (178/1119)	10.8 (162/1504)	0.0001
疾病史			
心肌梗死	12.2 (9/74)	5.0 (13/261)	0.0398
劳累性心绞痛	9.5 (19/200)	6.0 (25/414)	0.1191
心力衰竭	12.7 (8/63)	18.0 (11/61)	0.4097
脑卒中	18.5 (32/173)	13.2 (39/296)	0.1208
无疾病史	12.7 (147/1156)	5.3 (152/2891)	<0.0001
心血管危险因素			
高血压	13.3 (111/832)	5.8 (83/1424)	<0.0001
糖尿病	11.7 (31/266)	6.7 (23/341)	0.0350
血脂异常	11.1 (7/63)	6.7 (8/119)	0.3057
吸烟	8.0 (8/100)	4.3 (73/1710)	0.1104
早发冠心病家族史	9.7 (3/31)	2.0 (2/98)	0.0798
无心血管危险因素	13.2 (75/567)	7.8 (79/1019)	0.0004

经多因素分析调整年龄、吸烟、疾病史、心血管危险因素、院内检查、治疗相关变量后,女性发生院内死亡的概率有明显降低,但仍显著大于男性(OR:1.7, 95% CI:1.4~2.0, $P<0.01$)。

3 讨论

本研究数据展示了中国资源不足二级医院 STEMI 住院患者男女间在基线特征以及院内发生死亡事件的差异,主要发现有如下几点。

第一,STEMI 患者住院死亡风险在女性中是男性的大约 2.4 倍。但女性患者平均年龄比男性患者平均年龄更高,且合并有更多的心血管风险因子,如高血压、糖尿病,这些结果与来自卡塔尔的研究结果类似^[8]。另外,10 min 内完成心电图检查以及院内接受药物治疗及溶栓治疗的比例在女性 STEMI 患者中比较低,这暗示着目前二级医院临床上对女性 STEMI 患者的诊断和治疗相对男性不够重视。国外研究也有类似发现^[9]。有研究指出性别相关的结局会随着年龄降低而消失,另外一些研究结果则相反,认为 50 岁以下年轻女性在发生急性心肌梗死后早期死亡风险高出同龄组男性两倍,但在 70 岁以上高龄患者中不存在这种情况^[10-12]。本研究发现死亡率的男女差异在高龄和低龄组均存在,但高龄组相对差别较小。

第二, 女性患 STEMI 的比例远低于男性, 然而发生死亡事件的概率却大于男性, 这一结果与国内大型急性心肌梗死回顾性研究 (China PEACE) 相似^[13]。分析造成这种结果的原因有可能与女性发病年龄大, 合并症更重, 在入院后接受指南推荐药物比例低于男性, 以及入院后接受指南推荐诊疗的比例远低于男性有关。也有研究指出, 在调整了混杂因子后, 死亡率在女性和男性患者中变得相似^[14]。本研究经过多变量调整可能的影响因素后, 男女差异虽有明显减小但仍然显著。这一结论与国外一些研究的结论一致^[15-18]。然而, 由于社会经济等因素造成的对女性患者的不能及时有效诊疗可能来自医、患、家庭等多方面的因素, 其中的差异可能远远超过本文所能测量到的男女两性差别。这也许是何多因素调整后男女住院死亡率仍有显著差别的原因。但也可能有其他我们目前仍未考虑到的原因。

众多 Meta 分析已证实阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂、他汀类药物、 β 受体阻滞剂在效力上并不存在性别差异^[19-22], STEMI 患者中行溶栓治疗的效力在男女中等同^[23]。在本研究所涉及的医院均为资源受限且治疗水平不足的二级医院, 大部分不具备直接经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的条件, 但对于发病 3 h 以内的患者, 溶栓治疗的即刻疗效与直接 PCI 基本相似, 如能提高及时溶栓率, 对二级医院来说可能是最有效地进一步提高女性心肌梗死患者存活率的方法。

本研究存在的不足。研究数据均来自中国无急诊 PCI 且转院困难的二级医院, 结论在推广到全国三级医院或经济发达地区时需慎重。本研究未能比较和分析药物品种和剂量对结果的影响。本研究数据仅反映 STEMI 患者住院期间的情况, 性别对于患者出院后状况及远期预后的影响无法进行推论, 需要更多研究提供相关证据, 以便为 ACS 患者从发病到住院, 再到出院后的预防和康复提供更好诊疗线索。最后, ACS 患者在治疗方面是否需要因性别而异, 临床指南是否需要做差异化规定, 同样需要未来更多的研究来证实。

结论: 我国资源不足二级医院 STEMI 患者住院死亡率存在显著的性别差异, 女性患者住院死亡率大于男性。和男性相比, 女性 STEMI 患者发病平均年龄较大, 合并心血管风险因素更多, 入院后及时接受心电图检查、药物治疗以及溶栓治疗不足。多因素模型调整后, 死亡率的性别差异仍然存在, 进一步的原因仍有待研究。

致谢

CPACS-3 科学指导委员会成员 (按姓氏首字母排序): Kalipso Chalkidou (英国卫生质量标准署)、高润霖* (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)、胡大一 (北京大学人民医院)、霍勇 (北京大学第一医院)、焦雅辉 (国家卫生与计划生育委员会)、孔灵芝 (中华预防医学会)、Anushka Patel (乔治全球健康研究院)、Eric Peterson (杜克临床研究所)、Fiona Turnbull (乔治全球健康研究院)、Mark Woodward (乔治全球健康研究院)、武阳丰* (北京大学医学部)。

*项目共同负责人

CPACS-3 研究医院及主要负责人 (按完成的病例数排序): 宽甸县中心医院 (朱成华)、凌源市中心医院 (孙丽娟)、滑县人民医院 (吕绍江)、郸城县人民医院 (陈明)、静宁县人民医院 (张宏斌)、平舆县人民医院 (甘泉水)、易县医院 (赵双安)、东阿县人民医院 (孟祥宝)、冀州市医院 (王世平)、高平市人民医院 (李军)、颍上县医院 (郭亚颖)、韩城市医院 (刘江如)、翼城县人民医院 (宋长明)、蓬莱市人民医院 (秦焕玉)、东海县人民医院 (杨春水)、庄河市中心医院 (温准)、松滋市人民医院 (邱绪文)、临泉县医院 (张红)、新泰市人民医院 (陈传民)、襄汾县人民医院 (秦俊明)、原平市第一人民医院 (张雨田)、高阳县医院 (吴克彪)、丹江口市第一医院 (陈明)、侯马市人民医院 (赵俊强)、汝阳县人民医院 (李孟飞)、青龙县医院 (段文民)、神木县医院 (李振明)、长白山保护开发区中心医院 (孙凤军)、伊通满族自治县第一人民医院 (孟广斌)、东丰县医院 (崔文)、深泽县医院 (曹彩生)、长垣宏力医院 (滕清晓)、临朐县人民医院 (董永政)、舒城县人民医院 (李圣)、临江市医院 (王中山)、濉溪县医院 (张磊)、临洮县人民医院 (刘建生)、琿春市医院 (林成杰)、户县市医院 (杨兆军)、辉南县人民医院 (孙立)、钟祥市人民医院 (薛晟)、沁源县人民医院 (杨庆峰)、呼伦贝尔市阿荣旗人民医院 (隋成君)、垣曲县人民医院 (狄俊雷)、冕宁县人民医院 (杨建)、长治钢铁集团总院 (王怀平)、富平县医院 (郭游行)、清原满族自治县人民医院 (翟成元)、通辽市扎鲁特旗人民医院 (毛广泽)、平阴县人民医院 (尹燕东)、五华县人民医院 (张任权)、通榆县第一医院 (邓庆)、沂南县人民医院 (蔡建春)、勉县人民医院 (张哲)、台山市人民医院 (谭英强)、围场县医院 (胡艺丰)、灵石县人民医院 (张士文)、成武县人民医院 (张世斌)、桓台县人民医院 (巩同玉)、赞皇县医院 (王国军)、利辛县人民医院 (闫子堂)、大竹县人民医院 (孙爱斌)、乾安县医院 (孙兵)、谷城县人民医院 (何永斌)、武陟县人民医院 (高双银、张立纲)、赤峰市巴林左旗医院 (陈海)、浑源县人民医院 (孟汉水)、连州市人民医院 (王少军)、瓦房店市中心医院 (洛长伟)、北镇市人民医院 (邱刚)、应城市人民医院 (宋长明)、吴川市人民医院 (王琪)、叙永县人民医院 (李正业)、高邮市人民医院 (沈哲)、子长县医院 (吴伟)、凤翔县医院 (罗彬)、平乡县医院 (史凤超)、通辽市霍

林郭勒市医院(刘秀珍)、西峡县人民医院(张丰楼)、无为县人民医院(汪开保)、普安县人民医院(刘江)、商城县人民医院(胡方成)、涡阳县人民医院(刘晓)、东台市人民医院(吴晓宏)、苍溪县人民医院(杨鑫)、德江县人民医院(苏俊)、庄浪县人民医院(周明宏)、霍山县医院(朱运武)、西乡县医院(周凡)、曲周县医院(朱士奎)、娄烦县人民医院(李建刚)、唐县医院(刘凯龙、邱龙辉)、宜都市一医院(杨金勇)、余庆县人民医院(张从志)、威宁县人民医院(陈泰康)、建始县人民医院(钱大智)、古县人民医院(杨晋宏)、阜兰县人民医院(李浩军)、蒲县人民医院(陈姚济)。

资金支持 and 利益冲突:

CPACS-3 项目研究经费由赛诺菲(中国)以无限制条件研究资金形式提供。资助方不参与该研究的设计、数据收集、数据分析、数据解读或撰写报告。项目负责人拥有获取数据的所有权限以及文章投稿的最终决定权。

参考文献

- [1] Jneid H, Fonarow GC, Cannon CP, et al. Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation*, 2008, 118: 2803-2810.
- [2] Novack V, Cutlip DE, Jotkowitz A, et al. Reduction in sex-based mortality difference with implementation of new cardiology guidelines. *Am J Med*, 2008, 121: 597-603.
- [3] Setoguchi S, Solomon DH, Levin R, et al. Gender differences in the management and prognosis of myocardial infarction among patients' ≥ 65 years of age. *Am J Cardiol*, 2008, 101: 1531-1536.
- [4] Bugiardini R, Yan AT, Yan RT, et al. Factors influencing underutilization of evidence based therapies in women. *Eur Heart J*, 2011, 32: 1337-1344.
- [5] Radovanovic D, Erne P, Urban P, et al. Gender differences in management and outcomes in patients with acute coronary syndromes: results on 20, 290 patients from the AMIS Plus Registry. *Heart*, 2007, 93: 1369-1375.
- [6] Sederholm Lawesson S, Alfredsson J, Szummer K, et al. Prevalence and prognostic impact of chronic kidney disease in STEMI from a gender perspective: data from the SWEDEHEART register, a large Swedish prospective cohort. *BMJ Open*, 2015, 5: e008188.
- [7] Sederholm Lawesson S, Tödt T, Alfredsson J, et al. Gender difference in prevalence and prognostic impact of renal insufficiency in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*, 2011, 97: 308-314.
- [8] El-Menyar A, Ahmed E, Albinali H, et al. Mortality Trends in Women and Men Presenting with Acute Coronary Syndrome: Insights from a 20-Year Registry. *PLoS ONE*, 2013, 8: e70066. doi: 10.1371/journal.pone.0070066.
- [9] Izadnegahdar M, Norris C, Kaul P, et al. Basis for sex-dependent outcomes in acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*, 2014, 30: 713-720.
- [10] Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, et al. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 173-181.
- [11] Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al. Sexbased differences in early mortality after myocardial infarction: National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. *N Engl J Med*, 1999, 341: 217-225.
- [12] Redfors B, Angerås O, Råmunddal T, et al. Trends in gender differences in cardiac care and outcome after acute myocardial infarction in Western Sweden: a report from the Swedish Web System for Enhancement of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *J Am Heart Assoc*, 2015, 4: e001995.
- [13] Zheng X, Dreyer RP, Hu S, et al. Age-specific differences in early mortality following ST-segment elevation myocardial infarction in China. *Heart*, 2015, 101: 349-355.
- [14] Worrall-Carter L, McEvedy S, Wilson A, et al. Gender Differences in Presentation, Coronary Intervention, and Outcomes of 28, 985 Acute Coronary Syndrome Patients in Victoria, Australia. *Women's Health Issues*, 2016, 26: 12-14.
- [15] Milcent C, Dormont B, Durand-Zaleski I, et al. Gender differences in hospital mortality and use of percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: microsimulation analysis of the 1999 nationwide French hospitals database. *Circulation*, 2007, 115: 833-839.
- [16] Poon S, Goodman SG, Yan RT, et al. Bridging the gender gap: Insights from a contemporary analysis of sex-related differences in the treatment and outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*, 2012, 163: 66-73.
- [17] Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J*, 2008, 156: 1026-1034.
- [18] Berger JS, Elliott L, Gallup D, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*, 2009, 302: 874-882.
- [19] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373: 1849-1860.
- [20] Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*, 2000, 355: 1575-1581.
- [21] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90, 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 366: 1267-1278.
- [22] Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999, 318: 1730-1737.
- [23] Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*, 1994, 343: 311-322.

(收稿日期:2016-07-20)

(编辑:梅平)

冠心病研究

经皮冠状动脉介入治疗左主干病变所致的急性心肌梗死临床分析

王建锋*, 周国伟, 张国兵, 李为真, 刘少稳

摘要

目的: 探讨左主干病变导致急性心肌梗死(AMI)的临床表现及其经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的疗效。

方法: 我院 2000-01 至 2015-12 期间共有 3 514 例诊断为 AMI 患者进行了冠状动脉造影(CAG), 其中发生的梗死相关动脉(IRA)为左主干的患者 36 例。36 例左主干病变所致的 AMI 患者中, 28 例进行了 PCI, 8 例进行了冠状动脉旁路移植术(CABG)。对这 28 例进行了 PCI 患者的临床表现及疾病转归进行回顾性分析。

结果: 左主干病变所致的 AMI 且进行了 PCI 的 28 例患者中, 女性 5 例, 男性 23 例, 平均年龄(66.5 ± 8.32)岁。16 例为 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI), 12 例为非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)。21 例为急诊 PCI, 7 例为择期 PCI。入院时表现心源性休克为 16 例, 手术成功率为 82.1%, 院内病死率为 35.7%(10/28)。长期随访(66.1 ± 35.2)个月, 有 3 例患者发生再次 NSTEMI, 1 例进行了再次 PCI, 3 例患者死亡, 存活者无事件生存率为 66.7%。

结论: 左主干病变所致的 AMI 进行 PCI 是可行的, 院内生存率为 64.3%, 存活者长期随访的严重不良事件仍较高。

关键词 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 心肌梗死

Clinical Analysis of PCI for Treating the Patients of Acute Myocardial Infarction Caused by Left Main Coronary Artery Lesions

WANG Jian-feng**, ZHOU Guo-wei, ZHANG Guo-bing, LI Wei-zhen, LIU Shao-wen.
Department of Cardiology, Shanghai First People's Hospital, Shanghai (200080), China
Corresponding Author: ZHOU Guo-wei, Email: zhgw120@aliyun.com

Abstract

Objective: To explore clinical features of acute myocardial infarction (AMI) caused by left main (LM) coronary artery lesions and to study the effect of percutaneous coronary intervention (PCI) in relevant patients.

Methods: A total of 3514 AMI patients received coronary angiography (CAG) in our hospital from 2000-01 to 2015-12 were studied, those including 36 of infarct-related artery (IRA) as LM. There were 28/36 patients received PCI and 8 received CABG. The clinical features and outcomes in 28 LM disease patients were investigated.

Results: The patients included 5 female and 23 male at the mean age of (66.5 ± 8.32) years. There were 16 patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and 12 with NSTEMI; 21 received primary PCI and 7 had elective PCI; there were 16 patients suffered from cardiac shock at admission. The procedural success rate was 82.1% and the in-hospital mortality was 35.7% (10/28). During (66.1 ± 35.2) months follow-up period, 3 patients had re-NSTEMI and 1 of them received PCI again, 3 patients died. No event survival rate was 66.7%.

Conclusion: PCI is feasible for treating AMI patients caused by LM lesions, the in-hospital survival rate was 64.3%; while the MACE occurrence rate during long-term follow-up period has been high.

Key words Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Myocardial infarction

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:962.)

作者单位: 200080 上海市第一人民医院 心内科

作者简介: 王建锋 副主任医师 学士 主要从事冠心病介入治疗研究 Email: 824100707@qq.com 通讯作者: 周国伟 Email: zhgw120@aliyun.com

*现在江苏省南通市通州区人民医院心内科工作(226300) **Now working at Nantong City Tongzhou District People's Hospital

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0962-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.004

急性心肌梗死(AMI)是病死率很高的疾病,左主干病变引起的AMI尤为凶险,很多患者可能未到达医院就诊便已经死亡;能够到达医院进行介入治疗的患者病死率仍非常高。本文总结了上海市第一人民医院16年左主干病变引起的AMI进行了经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者的资料,分析这类患者的临床表现和疾病转归。

1 资料与方法

2000-01至2015-12上海市第一人民医院共有3514例诊断为AMI患者进行了冠状动脉造影(CAG),其中2784例为急诊CAG。急诊CAG中判断梗死相关动脉(IRA)为左主干的患者为26例,AMI择期CAG患者有10例判断IRA为左主干。36例左主干病变所致的AMI患者中,28例进行了PCI,其余8例因血管病变复杂及个人意愿,行CAG后未进一步行PCI而转心脏外科进行冠状动脉旁路移植术(CABG)。

28例左主干病变所致的AMI患者均按常规方法进行PCI^[1]。如果为急诊PCI,顿服600mg氯吡格雷和阿司匹林300mg;如果为择期PCI,则术前3d每天服用阿司匹林300mg,氯吡格雷75mg或噻氯吡定500mg。术前根据体重静脉推注普通肝素,首剂用量为100~150U/L,随手术时间延长适当补充2000~3000U。酌情使用低分子肝素或糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗剂。对28例左主干病变所致的AMI患者的临床和PCI资料进行回顾性分析,造影结果用定量冠状动脉测量(QCA)或目测进行评价,病变特点按照美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)标准进行分型^[2]。手术成功定义为经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)后残余狭窄小于50%,支架置入术后残余狭窄<20%,心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流为3级且未发生术中死亡。

AMI诊断标准:参照2012年全球AMI的新定义^[3]:ST段抬高型心肌梗死(STEMI)诊断标准定义为2个相邻导联新出现J点抬高:在V₂、V₃导联,男性≥0.2mV,女性≥0.15mV;和(或)其他导联(非I或aVL)≥0.1mV。非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)诊断标准定义为心肌损伤标记物增高或增高后降低,至少有一次数值超过参考值上限的99百分位,具备至少下列一项心肌缺血证据者:

(1)缺血症状(缺血性胸痛大于15min,含服硝酸甘油缓解不明显);(2)心电图变化提示有新的心肌缺血,即新的ST-T动态演变(新发或一过性ST段压低≥0.1mV,或T波倒置≥0.2mV)。

CAG和IRA判定:CAG路径为股动脉或桡动脉路径。13例患者在发病后6h内行急诊CAG,8例患者在发病后12h内行急诊CAG,7例为择期CAG。判断IRA为左主干的原则是:CAG显示左主干完全闭塞且有血栓征象;若IRA自发再通,左主干为最狭窄的部位且其余血管无不稳定斑块征象。所有CAG均由两位医生进行判断,如果两位医生意见无法统一,则该病例剔除。冠状动脉血流速度分级采用TIMI血流分级^[4]。

统计学处理:数据用SPSS13.0进行分析。

2 结果

2.1 28例左主干病变所致的AMI患者一般临床特点

28例患者中女性5例,男性23例,平均年龄(66.5±8.32)岁。其中STEMI16例,NSTEMI12例。心电图表现为aVR导联ST段抬高(幅度为0.5~3.6mV)患者23例(82.1%)。危险因素:既往糖尿病为11例(39.3%),高血压病为14例(50%),高脂血症为10例(35.7%);吸烟者为22例(78.6%)。入院时为心源性休克16例(57.1%),其中STEMI为10例,NSTEMI为6例。

2.2 28例左主干病变所致的AMI患者CAG情况

CAG发现28例患者中左主干完全闭塞为16例(57.1%),左主干未完全闭塞但为最狭窄的部位且其余血管无不稳定斑块征象为12例(42.9%)。孤立性左主干病变为9例(32.1%),19例(67.9%)非孤立病变中合并左前降支16例(57.1%);合并左回旋支5例(53.6%);合并右冠状动脉11例(39.3%)。其中左主干+单支病变为4例(21.1%),左主干+两支病变7例(36.8%),左主干+三支病变8例(42.1%)。除了2例为均衡型冠状动脉,其余均为右优势型。

2.3 28例左主干病变所致的AMI患者PCI情况(表1)

28例PCI患者,经桡动脉路径9例,股动脉路径19例,桡动脉路径有5例因置入主动脉内球囊反搏(IABP)而同时使用了股动脉。21例急诊PCI均在IABP支持下进行,7例择期患者有1例使用了IABP。手术成功率为82.1%(23/28)。

表 1 28 例左主干病变所致的 AMI 患者 PCI 情况

项目	例数 (%)
置入药物洗脱支架	23 (82.1)
介入技术	
单纯 PTCA	5 (17.9)
单支架	21 (75.0)
双支架	2 (7.1)
对吻支架	1 (3.6)
Crush 支架	1 (3.6)
血栓抽吸术	6 (21.4)
预扩张	26 (92.8)
后扩张	16 (57.1)
血管内超声	8 (25.7)
完全血运重建	13 (46.4)
手术成功	23 (82.1)
休克	
入院时休克	16 (57.1)
术中休克	3 (10.7)
术前心室颤动	3 (10.7)
术前气管插管	2 (7.1)
临时起搏器	6 (21.4)
主动脉内球囊反搏	22 (78.5)

注:AMI:急性心肌梗死;PCI:经皮冠状动脉介入治疗;PTCA:经皮冠状动脉腔内成形术

2.4 28 例患者院内转归

院内病死率为 35.7% (10/28), 院内死亡的原因分别为 PCI 术中心跳骤停 2 例, PCI 术后仍顽固性休克 4 例, PCI 术后仍严重心力衰竭导致多脏器功能衰竭 4 例。入院时心源性休克的病死率高达 62.5% (10/16), 而因缓慢性心律失常需要植入临时起搏器及术前发生心室颤动经电复律的患者均未发生院内死亡。STEMI 病死率为 31.3% (5/16), NSTEMI 病死率为 41.7% (5/12)。在心源性休克患者中, STEMI 病死率为 50% (5/10), NSTEMI 病死率为 83.3% (5/6)。

2.5 随访预后

18 例存活者术后随访 2 个月至 14 年, 平均随访 (66.1 ± 35.2) 个月, 期间有 3 例 (16.7%) 发生猝死, 其中 1 例为入院时未发生心源性休克 NSTEMI 患者, 2 例为 STEMI 患者 (其中 1 例入院时发生心源性休克); 3 例发生再梗死 (均为入院时未发生心源性休克 NSTEMI 患者), 该 3 例患者均再次表现为 NSTEMI, 2 例保守治疗, 1 例再次行了右冠状动脉的 PCI。存活者无事件生存率为 66.7% (12/18)。不论是院内病死率和长期随访, 总体死亡率达到 46.4% (13/28), 心源性休克死亡率 68.8% (11/16), 非心源性休克死亡率 16.7% (2/12)。

3 讨论

左主干病变导致的 AMI 虽然不太常见, 发病率

大约 0.8%~5.4%^[5], 但极为凶险, 有很多患者尚未到达医院便已经死亡。即便到达医院, 很多患者并发严重的循环衰竭, 恶性心律失常甚至猝死。左主干病变的稳定性心绞痛患者通常首选 CABG, 然而, 左主干病变引起的 AMI, 通常起病急, 血液动力学不稳定, 需要尽快的血运重建, 因此 PCI 是可行的方法。

左主干病变导致的 AMI, 临床上可以表现为 STEMI 或 NSTEMI, 从本组资料看, STEMI 略多, 占 57.1%。不过, 不论是 STEMI 或是 NSTEMI, aVR 导联 ST 段抬高是共同的特点, 本组总共有 82.1% 的患者有不同程度的 aVR 导联 ST 段抬高。该发现与 Yamaji 等^[6]报道的 88% 患者 aVR 导联 ST 段抬高较吻合。然而, 这个研究^[6]是先确立了 AMI 的罪犯血管, 再去分析心电图表现; 如果是从 aVR 导联 ST 段抬高的患者来预测是否为左主干病变, Knotts 等^[7]报道, 所有表现为 aVR 导联 ST 段抬高的患者仅有 28% 的患者临床诊断为非 ST 段抬高的急性冠状动脉综合征, 在完成造影的患者中, 也仅仅有 23% 的患者为左主干病变或左主干等同病变。

本组患者中, 孤立的左主干病变仅为 32.1%, 多数患者合并多支病变, 因此心源性休克的比例高达 57.1%。尽管本组患者大部分使用了 IABP 支持, 但总体病死率仍有 46.4%, 其中心源性休克患者病死率 (全部使用了 IABP) 高达 68.8%。而在 Shock II 研究中^[8], 使用了 IABP 的心源性休克患者病死率为 39.7%, 明显低于本研究, 考虑左主干病变引起的心源性休克预后可能不如其他血管病变引起的心源性休克。而且, 根据该研究^[8], 在及时 PCI 的基础上, IABP 不能够进一步降低病死率。然而, IABP 置入的时间或许对预后有影响, 早期置入比补救性置入预后可能会更好。此外, 如果使用更好的左心室辅助装置, 也将有助于提高此类患者的存活率。

通常, 非左主干病变的 AMI, PCI 技术成功率超过 95%, 而本组资料, 技术成功率仅为 82.1%, 其原因可能为: (1) 左主干血管粗大, 血栓负荷严重, PTCA 或支架置入术后发生血流慢相对更常见; (2) 本组资料时间跨度长达 16 年, 血栓抽吸术的比例仅为 21.4%。虽然目前认为, 所有 AMI 进行常规血栓抽吸术不能改变临床预后, 但像左主干这么粗大的血管, 有研究表明抽吸术可以改善预后^[9]; (3) 左主干病变多数位于末端分叉处, 当病变累及左前降支和左回旋支开口时, 可能需要双支架术。但在急诊情形下, 患者临床情况不允许太复杂的操作, 因此

本研究仅仅有 2 例采取了双支架术, 有 5 例仅仅使用了 PTCA 方法。这些特殊情况导致了部分患者残余狭窄较重或血流偏慢, 未能达到 TIMI 血流 3 级。

血管内超声(IVUS)是临床上应用较广泛的腔内影像技术, 指南建议 IVUS 指导下进行左主干病变 PCI^[10], 推荐级别为 IIb。本研究中 IVUS 的应用比例偏低, 仅仅 25.7%。然而, 大部分 IVUS 研究的是非急诊情况下的左主干病变, 是否适用于 AMI 的左主干病变, 仍有待于进一步的探索。

本组 28 例 IRA 为左主干的患者进行了 PCI, 发现入院时表现心原性休克为 16 例, 心原性休克病例中 STEMI 为 10 例, NSTEMI 为 6 例。本组患者院内病死率为 35.7%, 均为入院时表现为心原性休克病例, 其中 STEMI 为 31.3% (5/16), NSTEMI 为 41.7% (5/12)。在心原性休克患者中病死率 STEMI 为 50% (5/10), NSTEMI 为 83.3% (5/6)。似乎心原性休克的 NSTEMI 患者发生急性期病死率更高, 这可能与 NSTEMI 患者从症状出现至确诊至开通 IRA 相对 STEMI 患者时间普遍延迟有关。存活者无事件生存率为 66.7% (12/18), 心原性死亡率为 16.7% (3/18)。不论是院内病死率和长期随访, 这类患者预后均较差, 总体死亡率达到 46.4% (13/28)。本组资料提示左主干病变导致的 AMI 对死亡率影响最大的不是 ST 段是否抬高; 不是是否为缓慢性心律失常需植入临时起搏器; 也不是 PCI 前是否发生心室颤动经过电复律; 而是就诊时是否为心原性休克; 休克则死亡率极高 68.8% (11/16); 非休克相对死亡率相对较低 16.7% (2/12)。

本研究为单中心非随机研究, 样本量小, 因此本文总结的临床特点和预后可能不适于所有左主干

病变引起的 AMI 患者。如何提高这些患者的救治成功率, 有待于大规模临床试验进行研究。

参考文献

- [1] 裴汉军, 俞梦越, 吴永健, 等. 冠状动脉左主干病变患者的临床特征. 中国循环杂志, 2012, 27:338-341.
- [2] 张利彬, 甘舜进, 郭金成, 等. 将抽吸导管用于左主干闭塞急性心肌梗死的临床观察. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23: 390-393.
- [3] 崔锦钢, 吴元, 乔树宾, 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.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 《中华心血管病杂志》编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本). 中华心血管病杂志, 2012, 40: 271-277.
- [5] Cheng CI, Hsueh SK, Lee FY, et al. Clinical presentation and prognostic factors of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction following emergent revascularization for left main coronary artery obstruction. *Circ J*, 2008, 72: 1598-1604.
- [6] Yamaji H, Iwasaki K, Kusachi S, et al. Prediction of acute left main coronary artery obstruction by 12-lead electrocardiography. ST segment elevation in lead aVR with less ST segment elevation in lead V1. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 1348-1354.
- [7] Knotts RJ, Wilson JM, Kim E, et al. Diffuse ST depression with ST elevation in aVR: Is this pattern specific for global ischemia due to left main coronary artery disease? *J Electrocardiol*, 2013, 46: 240-248.
- [8] Thygesen K, Alpert JS, Allan S, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 1581-1598.
- [9] Sidney CS, James TD, Alice KJ, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 2215-2238.
- [10] A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: e44-e122.

(收稿日期: 2016-03-14)

(编辑: 王宝茹)

冠心病研究

80 岁以上高龄冠心病患者经桡动脉行冠状动脉介入诊疗的可行性分析

朱丹, 郭彩艳, 缪思斯, 陈小亮

摘要

目的: 评价 80 岁以上高龄冠心病患者经桡动脉行冠状动脉(冠脉)造影和经皮冠脉介入治疗(PCI)的可行性。

方法: 纳入 2013-12 至 2015-12 在我院行冠脉介入诊疗的 661 例 60 岁以上的冠心病患者为研究对象, 其中 76 例 80 岁以上的高龄老年患者作为观察组, 年龄 80 ~ 92 岁, 平均(83.2 ± 3.8)岁; 60 岁以上的老年患者 585 例作为对照组, 年龄 60~79 岁, 平均(68.3 ± 5.2)岁, 对两组患者的临床特点、冠脉病变、穿刺桡动脉失败率、PCI 成功率和术中、术后并发症等进行回顾性分析并比较。

结果: 对照组和观察组患者在穿刺桡动脉失败改肱动脉途径分别为 1.0% 和 2.6%、穿刺桡动脉失败改股动脉途径分别为 1.5% 和 2.6%、PCI 成功率分别为 96.5% 和 96.4%、手术操作时间分别为(45.7 ± 21.2) min 和(47.6 ± 18.5) min、单冠冠状动脉造影对比剂使用量分别为(28.9 ± 10.2) ml 和(30.6 ± 8.8) ml、冠状动脉造影+PCI 对比剂使用量分别为(150.4 ± 35.7) ml 和(155.6 ± 28.2) ml、术中相关心脏事件分别为 0.7% 和 1.3%、术后血管并发症分别为 0.9% 和 2.6%、术后住院天数分别为(5.7 ± 1.9) d 和(6.3 ± 2.7) d 等差异无统计学意义($P > 0.05$)。

结论: 高龄老年冠心病患者经桡动脉行冠状动脉介入诊疗是安全可行的。

关键词 冠状动脉疾病; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 老年人, 80 以上

Feasibility of Transradial Percutaneous Coronary Intervention in Coronary Artery Disease Patients Elder Than 80 Years of Age

ZHU Dan, GUO Cai-yan, MIAO Si-si, CHEN Xiao-liang.

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

Corresponding Author: CHEN Xiao-liang, Email:2290304514@qq.com

Abstract

Objective: To review the feasibility of transradial percutaneous coronary intervention (PCI) in coronary artery disease (CAD) patients elder than 80 years of age.

Methods: A total of 661 CAD patients elder than 60 years with PCI in our hospital from 2013-12 to 2015-12 were enrolled and divided into 2 groups: Observation group, the patients with the mean age of (83.2±3.8, 80-92) years, $n=76$ and Control group, the patients with the mean age of (68.3±5.2, 60-79) years, $n=585$. Clinical features, coronary lesions, radial puncture failure rate, PCI success rate and intra-, post-operative complications were retrospectively analyzed and compared between 2 groups.

Results: In Control group and Observation group, the patients from failed radial artery puncture changing to brachial artery puncture were 1.0% and 2.6%, from failed radial artery puncture changing to femoral artery puncture were 1.5% and 2.6% respectively; PCI success rates were 96.5% and 96.4%, operational times were (45.7±21.2) min and (47.6±18.5) min, the contrast agent used in coronary angiography (CAG) were (28.9±10.2) ml and (30.6±8.8) ml and in CAG+PCI were (150.4±35.7) ml and (155.6±28.2) ml, intra-operative cardiac events were 0.7% and 1.3%, post-operative vascular complications were 0.9% and 2.6%, post-operative hospital stay times were (5.7±1.9) days and (6.3±2.7) days respectively; the above differences had no statistic meaning.

Conclusion: Transradial PCI is safe and feasible in elder CAD patients.

Key words Coronary artery disease; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Aged, 80 and over

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:966.)

作者单位: 423000 湖南省, 郴州市第一人民医院 心内科

作者简介: 朱丹 住院医师 硕士 主要从事心血管疾病诊治 Email: zzzq5555@126.com 通讯作者: 陈小亮 Email: 2290304514@qq.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0966-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.005

随着社会人口老龄化的进程,冠心病已成为威胁人类健康和导致我国老年人死亡的主要原因^[1],因此高龄患者行冠状动脉(冠脉)造影及接受经皮冠脉介入治疗(PCI)越来越受到关注。国际上习惯将60岁以上的老年人群分为两个亚组,60~80岁的普通老年组及80岁以上的高龄老年组^[2]。冠心病的发病率、病变累及范围和严重程度随着年龄的增加而升高,且高龄老年患者常因为全身基础疾病较多,行冠脉造影及PCI风险极高,故PCI的随机临床研究多将高龄老年患者排除在外。高龄老年患者作为一组特殊患者群体,对这类患者行冠脉介入诊疗操作具有一定特殊性。经桡动脉行冠脉造影和PCI具有损伤小、止血方便、血管并发症少,不影响术后抗凝及患者不需卧床,缩短住院时间等优点^[3,4],目前已成为冠心病介入治疗的常规入路。有研究表明,在普通成年人群和普通老年人群中,经桡动脉行冠脉造影和PCI是安全可靠的^[5,6],但对于80岁以上患者经桡动脉行冠脉造影及PCI的可行性及疗效的相关文献报道较少,本文通过回顾性分析观察高龄老年患者经桡动脉行冠脉造影及PCI的可行性。

1 资料与方法

对象:连续性选取2013-12至2015-12在本院行冠脉造影和PCI的60岁以上的老年冠心病患者共661例,其中76例80岁以上的高龄老年患者[年龄80~92岁,平均(83.2±3.8)岁]作为观察组,585例60岁以上的老年患者[年龄60~79岁,平均(68.3±5.2)岁]作为对照组。

方法:所有患者均以桡动脉为介入治疗路径,术中予静脉注射普通肝素100~150 U/kg体重,以维持术中活化凝血时间>300 s。急诊PCI患者术前口服阿司匹林300 mg,氯吡格雷300~600 mg,无禁忌证者术前予糖蛋白(GP)Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂[欣维宁180 μg/kg静脉注射,隔10 min重复1次,以2.0 μg/(kg·min)维持18~24 h],术后皮下注射低分子肝素5 000 U, q 12 h,持续3~7 d。所有患者在PCI术后予氯吡格雷75 mg, 1次/d,服用12月;阿司匹林100 mg, 1次/d,长期服用。患者取仰卧位,由托架托住,右手臂自然伸直与躯体呈45度夹角。将腕部稍垫高以利于穿刺。常规消毒手掌至肘部,选择右腕横纹近端2~3 cm处桡动脉搏动最强点作为穿刺点,采用Cordis公司桡动脉穿刺包,以1%利多

卡因1~2 ml局部浸润麻醉。Seldinger技术穿刺[进针,见鲜红色血液从针尾冒出后,插入导引钢丝(有阻力时不可插入,防止损伤血管)]。拔出穿刺针,沿导丝送入6F血管鞘,沿鞘推注2 mg异搏定或硝酸甘油200 μg(10 ml肝素盐水稀释),以防止血管痉挛。如进导丝有阻力排除冠脉痉挛导丝仍无法通过肱动脉,则改用泥鳅导丝。仍无法通过肱动脉或腋动脉者则改穿刺左侧桡动脉。使用5F Brachial造影导管在GE INNOVA 2000的全数字平板式造影机对患者行冠脉造影。术中出现血管痉挛者,经造影导管再次推注硝酸甘油200 μg,必要时予异搏定2 mg或硝酸甘油200 μg推注。如造影导管不能到位,则改用Judkin导管。根据术中冠脉病变情况,按照心血管介入指南,结合患者临床症状(包括是否胸痛或胸闷;胸痛部位、性质、持续时间、疼痛与情绪及活动的关系等)及心电图、24小时动态心电图、运动平板试验等检查结果,是否有规范药物治疗等,对狭窄≥70%和(或)伴不稳定斑块或伴血栓形成的靶病变,选择性进行PCI术。均采用Judkin指引导管,如支撑力不够,则根据病变情况选用特殊指引导管,如EBU、Amplatz等。术后即拔鞘,消毒纱布卷压迫,以弹力绷带加压包扎;并测定血氧饱和度确定末端血供情况。术后穿刺侧腕关节制动10 h,10 h后松绷带,24 h拆除弹力绷带。使用GE INNOVA 2000的全数字平板式造影机对患者行冠脉造影。左冠脉分别行四个以上的体位投影,右冠脉行两个以上的体位投影。主要冠脉或其主要分支的狭窄为有意义的狭窄,即以管腔内径狭窄≥50%认为患有冠心病。如右冠、前降支或回旋支中三支血管均存在冠脉病变为三支病变,其中二支存在冠脉病变为双支病变,其中一支存在冠脉病变为单支病变。冠脉介入治疗的标准,当冠脉主要分支狭窄≥70%,左主干狭窄≥50%并有明显的心肌缺血的证据,即可进行手术干预。所有判断为冠脉主要分支严重狭窄的患者(冠脉狭窄≥70%),进行支架置入术,根据患者实际情况有选择地进行血管的血运重建。多支血管病变完全血运重建或主要临床症状相关血管得到治疗,实现部分血运重建,均视为手术成功。对比剂均使用通用公司生产的碘海醇注射液(欧乃派克),药物浓度为350 mg/ml。

观察指标:两组患者的基线资料:性别、吸烟、BMI、高胆固醇血症(胆固醇>572 mmol/L)、冠心病分类、高血压[诊断标准参考《2014年中国高血压患者教育指南》^[7],在未服降压药情况下,非同日

3 次测量收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa) 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg]、糖尿病[诊断标准参照内科学第 8 版:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或葡萄糖耐量试验(OGTT) 2 小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或糖尿病症状加随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L]、慢性肾功能不全(诊断标准参考 2012 年国际肾脏组织指南的最新定义及分期^[8])。比较两组患者在冠脉造影及 PCI 过程中桡动脉穿刺时间、手术操作时间、X 线曝光时间、对比剂用量、支架置入数量、手术成功率、手术相关心脏事件(如急性心肌梗死、心室颤动、心源性猝死)发生率、术后血管并发症如血肿、假性动脉瘤、动静脉瘘、肢体缺血和术后肺栓塞等,以及对比剂肾病(使用对比剂 2~3 d 内出现血清肌酐水平上升 ≥ 44.2 μ mol/L 或较基线水平升高 $> 25\%$, 并排除其他因素所致的急性肾损伤^[9])。

统计学处理:所收集资料用 Excel 建立数据库。采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数间的比较用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者的基线资料比较(表 1):两组患者在性别、吸烟、体重指数(BMI)、高胆固醇血症、冠心病分类方面差异无统计学意义,但观察组患者高血压、糖尿病、慢性肾功能不全发病率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05 \sim 0.01$)。

表 1 两组患者的临床基线资料比较 [例 (%)]

项目	对照组 (n=585)	观察组 (n=76)	P 值
男性	302 (51.6)	41 (53.9)	0.703
体重指数 (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.1 \pm 4.3	24.7 \pm 3.8	0.351
不稳定性心绞痛	393 (67.2)	52 (68.4)	0.828
稳定性心绞痛	87 (14.9)	11 (14.5)	0.927
急性心肌梗死	105 (17.9)	13 (17.1)	0.857
吸烟	168 (28.7)	23 (30.3)	0.780
高血压	191 (32.6)	35 (46.1)	0.020
糖尿病	117 (20.0)	25 (32.9)	0.010
高胆固醇血症	152 (26.0)	22 (29.0)	0.581
慢性肾功能不全	37 (6.3)	13 (7.6)	0.001

两组冠脉造影结果比较(表 2):对照组 585 例普通老年患者和观察组 76 例高龄老年患者成功进行冠脉造影,观察组单支病变较对照组少,但三支病变较对照组多见,差异有统计学意义($P < 0.05$),而在双支病变、累及冠脉主要分支差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者冠脉造影结果比较 [例 (%)]

项目	对照组 (n=585)	观察组 (n=76)	P 值
单支病变	140 (23.9)	9 (11.8)	0.018
双支病变	191 (32.6)	21 (27.6)	0.378
三支病变	237 (40.5)	40 (52.6)	0.044
左主干	12 (3.8)	5 (6.6)	0.243
前降支	286 (48.9)	39 (51.3)	0.691
回旋支	99 (16.9)	13 (17.1)	0.968
右冠	157 (26.8)	19 (25.0)	0.733

两组患者冠脉介入诊疗操作情况比较(表 3):两组在穿刺桡动脉失败、手术操作时间、X 线曝光时间、对比剂使用量、PCI 术成功、平均置入支架数目、术中相关心脏事件、术后血管并发症、术中大出血、对比剂肾病和术后住院时间方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组患者冠状动脉介入诊疗操作情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=585)	观察组 (n=76)	P 值
穿刺桡动脉失败改肱动脉途径 [例 (%)]	6 (1.0)	2 (2.6)	0.228
穿刺桡动脉失败改股动脉途径 [例 (%)]	9 (1.5)	2 (2.6)	0.483
手术操作时间 (min)	45.7 \pm 21.2	47.6 \pm 18.5	0.437
X 线曝光时间 (min)	23.6 \pm 11.3	25.4 \pm 12.1	0.315
PCI [例 (%)]	283 (48.4)	28 (36.8)	0.058
对比剂使用量 (单纯冠脉造影, ml)	28.9 \pm 10.2	30.6 \pm 8.8	0.478
对比剂使用量 (冠脉造影 + PCI, ml)	150.4 \pm 35.7	155.6 \pm 28.2	0.776
PCI 术成功 [例 (%)]	273 (96.5)	27 (96.4)	0.992
平均置入支架数目 (个/人)	1.9 \pm 1.0	2.1 \pm 1.1	0.243
术中相关心脏事件 [例 (%)]	4 (0.7)	1 (1.3)	0.550
术中大出血 [例 (%)]	0 (0)	0 (0)	-
术后血管并发症 [例 (%)]	5 (0.9)	2 (2.6)	0.155
术中大出血 [例 (%)]	0 (0)	0 (0)	-
对比剂肾病 [例 (%)]	0 (0)	0 (0)	-
术后住院时间 (d)	5.7 \pm 1.9	6.3 \pm 2.7	0.297

注:PCI:经皮冠状动脉介入治疗。-:无

3 讨论

高龄老年患者多合并糖尿病、高血压、高脂血症、外周血管疾病、慢性阻塞性肺病和肾脏疾病等,冠脉病变常具有以下临床特点:多支血管病变多,好发部位为左前降支,其次为右冠状动脉和回旋支;病变程度严重,复杂病变、弥漫病变、冠脉血栓、钙化病变、慢性闭塞病变多;急性和亚急性血栓事件发生率高;对冠脉介入操作和手术并发症耐受性较普通老年人差。上述特点使老年患者的介入诊疗难度增大,与非高龄患者相比,高龄老年患者行冠脉介入诊疗风险明显升高,尽量减少手术操作的损伤及并发症对高龄患者的介入操作有重要意义。1992 年荷兰医生 Kiemeneij 等^[10]首次采用桡动脉途径 PCI,由于桡动脉位置表浅,并与尺动脉间

有掌深弓和掌浅弓相交通, 不易发生手部缺血, 周围无重要静脉和神经相邻, 罕有神经损伤和动静脉瘘发生, 术后可即刻拔管。与股动脉途径相比, 经桡动脉途径相对损伤小, 不影响手术前后强化抗凝, 与血管穿刺相关并发症明显减少; 术后不限制患者体位避免了强制体位带来的不适, 住院时间缩短, 易被广大患者接受。但经桡动脉途径行冠脉造影及 PCI, 对操作者的穿刺技术要求高且难度大, 尤其是高龄老年患者由于高龄患者本身血管变异多、血管畸形、钙化, 这是经桡动脉途径行冠脉介入诊疗的一个难点, 但随着当今高龄老年患者的不断增多, 这也是介入医生亟需解决的问题。本研究中高龄老年患者和普通老年患者在穿刺桡动脉失败、手术操作时间、X 线曝光时间、对比剂剂量使用量、PCI 术成功、术中相关心脏事件和住院时间方面比较差异无统计学意义。多个研究证明血管并发症的发生率大约是 3%, 高龄和周围血管疾病都是血管并发症的危险因素。

本研究表明, 高龄患者经桡动脉行冠脉诊疗术后血管并发症与普通老年患者无明显差异^[11,12]。对比剂肾病是高龄老年患者介入术后较常见的并发症。有研究表明, 高龄因素是对比剂肾病发生的独立预测因子^[13]。而且高龄老年患者更多合并肾功能不全、高血压、糖尿病或肾动脉狭窄等, 这些因素也促进了对比剂肾病的发生^[14]。本研究表明, 高龄老年患者与普通老年患者在我院心血管介入中心经桡动脉行冠脉诊疗均未出现对比剂肾病。减少单次 PCI 的时间、分阶段操作和将对对比剂的用量控制在最大对比剂剂量之内有利于减少严重对比剂肾病的发生; 尽量减少对比剂的用量, 使用等渗对比剂碘克沙醇, 以及兼顾心功能的同时水化治疗是预防和减轻高龄患者对比剂肾损害的重要方法。

本研究显示, 80 岁以上高危患者经桡动脉行冠脉造影及 PCI 术是安全可行的。因此, 随着介入水平的提高, 对于高龄患者实施经桡动脉行冠脉介入诊疗仍然有广泛的前景。

参考文献

- [1] He J, Gu D, Wu X, et al. Major causes of death among men and women in China. *N Engl J Med*, 2005, 353: 1124-1134.
- [2] Feldman DN, Gade CL, Slotwiner AJ, et al. Comparison of outcomes of percutaneous coronary interventions in patients of three age groups (<60, 60 to 80, and >80 years) (from the New York State Angioplasty Registry). *Am J Cardiol*, 2006, 98: 1334-1339.
- [3] Kassam S, Cantor WJ, Patel D, et al. Radial versus femoral access for rescue percutaneous coronary intervention with adjuvant glycoprotein IIb/IIIa inhibitor use. *Can J Cardiol*, 2004, 20: 1439-1442.
- [4] Louvard Y, Benamer H, Garot P, et al. Comparison of transradial and transfemoral approaches for coronary angiography and angioplasty in octogenarians (the OCTOPLUS study). *Am J Cardiol*, 2004, 94: 1177-1180.
- [5] Oeefe JH, Sutton MB, McCallister BD, et al. Coronary angioplasty versus bypass surgery in patients >70 years old matched for ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24: 425-430.
- [6] Thompson RC, Holmes DR, Grill DE, et al. Changing outcomes of angioplasty in the elderly. *JACC*, 1996, 27: 8214.
- [7] 高血压联盟(中国), 国家心血管病中心, 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会高血压专业委员会. 2014 年中国高血压患者教育指南(简明版). *中国循环杂志*, 2014, 11: 131-140.
- [8] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60: 850-886.
- [9] 霍飞蛟. 碘克沙醇对高龄肾功能不全冠脉介入患者肾功能的影响分析. *中国临床研究*, 2014, 27: 30-31.
- [10] Kiemeneij F, Laarman GJ. Percutaneous transradial artery approach for coronary stent implantation. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1993, 30: 173-178.
- [11] Applegate R, Sacrinty M, Little W, et al. Prognostic implications of vascular complications following PCI. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 74: 64-73.
- [12] Mahadevan VS, Jimeno S, Benson LN, et al. Pre-closure of femoral venous access sites used for large-sized sheath insertion with the Perclose device in adults undergoing cardiac intervention. *Heart*, 2008, 94: 571-572.
- [13] Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 1780-1785.
- [14] Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol*, 2009, 22: 333-351.

(收稿日期: 2016-04-03)

(编辑: 汪碧蓉)

冠心病研究

不合并糖尿病的急性冠状动脉综合征患者入院血糖与远期预后的相关性分析

王明慧, 卜海伟, 孙王乐贤, 张英, 赵洁, 王文丰, 李舒承, 张娜, 李春华

摘要

目的: 探讨不合并糖尿病的急性冠状动脉综合征(ACS)患者入院血糖水平与其远期预后的关系。

方法: 连续入选 2014-01 至 2015-10 期间承德医学院附属医院心内科住院的 ACS 并行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的患者 585 例, 所有患者均不合并糖尿病。依据入院时血糖水平分为入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组($n=133$)和入院血糖 < 7.0 mmol/L 组($n=452$)。收集所有入组患者的人口学特征、临床症状与治疗资料, 并进行随访评估预后。

结果: 中位随访时间 350 天, 与入院血糖 < 7.0 mmol/L 组相比, 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组患者的全因死亡率较高(2.4% vs 0.9%), 但差异无统计学意义($P>0.05$); 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组的主要不良心血管事件(MACE)发生率、PCI 并发症、复发心绞痛、因心脏事件再入院率均高于血糖 < 7.0 mmol/L 组(P 均 < 0.05)。Cox 比例风险预测模型显示, 除了急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、恶性心律失常和既往心肌梗死病史[危险比(HR)分别为 2.106、3.028、2.293], 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 也是 ACS 患者远期预后不良的独立危险因素(HR = 1.998)。

结论: 对于不合并糖尿病的 ACS 患者, 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 预示远期预后不良。

关键词 急性冠状动脉综合征; 血糖; 血管成形术, 经腔, 经皮冠状动脉; 危险因素

Correlation Analysis Between Admission Blood Glucose Level and Long-term Prognosis in Patients With Acute Coronary Syndrome

WANG Ming-hui, BU Hai-wei, SUN Wang-lexian, ZHANG Ying, ZHAO Jie, WANG Wen-feng, LI Shu-cheng, ZHANG Na, LI Chun-hua.

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde (067000), Hebei, China

Corresponding Author: LI Chun-hua, Email: lichunhua9522@163.com

Abstract

Objective: To investigate the correlation between admission blood glucose (ABG) level and long-term prognosis in patients with acute coronary syndrome (ACS) without diabetes mellitus (DM).

Methods: A total of 585 ACS patients received percutaneous coronary intervention (PCI) in our hospital from 2014-01 to 2015-10 were consecutively enrolled and no one combined with DM. Based on ABG levels, the patients were divided into 2 groups: $ABG \geq 7.0$ mmol/L group, $n=133$ and $ABG < 7.0$ mmol/L group, $n=452$. Demographic, clinical data and treatment conditions were collected to conduct follow-up study and to assess the prognosis.

Results: The median follow-up time was 350 days and all cause death in $ABG \geq 7.0$ mmol/L group and $ABG < 7.0$ mmol/L group was 2.4% vs 0.9%, $P>0.05$. Compared with $ABG < 7.0$ mmol/L group, the patients in $ABG \geq 7.0$ mmol/L group had the higher incidences of MACE, PCI complication, recurrence of angina and more re-admissions for cardiac event, all $P<0.05$. Cox regression mode lanalysis in dicated that in addition to acute STEMI (HR=2.016), malignant arrhythmia (HR=3.028) and previous MI history (HR=2.293), blood glucose ≥ 7.0 mmol/L was also an independent risk factor for poor long-term prognosis in relevant patients.

Conclusion: $ABG \geq 7.0$ mmol/L implies poor long-term prognosis in ACS patients and special attention is necessary in secondary prevention.

Key words Acute coronary syndrome; Blood glucose; Angioplasty, transluminal, percutaneous coronary; Risk factors

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:970.)

作者单位: 067000 河北省承德市, 承德医学院附属医院 心脏内科

作者简介: 王明慧 硕士研究生 主要从事冠心病的基础与临床研究 Email: wangminghui0906@126.com 通讯作者: 李春华 Email: lichunhua9522@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0970-06 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.006

急性冠状动脉综合征(ACS)包括急性ST段抬高型心肌梗死(STEMI)、急性非ST段抬高型心肌梗死(NSTEMI)和不稳定性心绞痛(UA),是心血管病中最常见的猝死类型^[1, 2]。因此,研究影响ACS的预后的危险因素对降低病死率有非常重要的临床意义。既往研究表明合并糖尿病的ACS患者入院血糖水平升高与其住院期间病死率上升有关^[3, 4],而对于不合并糖尿病的行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的ACS患者远期预后的研究较少。本研究探讨不合并糖尿病的ACS患者入院血糖水平对远期预后的影响。

1 资料与方法

研究对象:连续入选2014-01至2015-10期间承德医学院附属医院心内科行PCI的ACS患者585例,所有患者均不合并糖尿病,糖尿病的诊断标准依据2014年美国糖尿病协会诊疗指南^[5]。依据入院血糖水平分为两组:入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L组($n=133$)和入院血糖 <7.0 mmol/L组($n=452$)。另外根据患者是否发生主要不良心血管事件(MACE),分为MACE组($n=53$)和非MACE组($n=532$)。

入选标准:年龄 ≥ 18 岁,符合以下任一项者入选:(1)STEMI诊断标准依据美国心脏协会制定的标准^[6]:心肌坏死标志物,首选肌钙蛋白升高超过一倍第99百分位参考值上限,合并以下至少一项:心肌缺血症状 ≥ 20 min;心电图以R波为主相邻2个或以上导联新出现的ST段抬高。(2)非ST段抬高的ACS诊断依据美国心脏病学会制定的标准^[7],NSTEMI:心肌坏死标志物升高同STEMI,同时至少合并以下一项:心电图ST段压低和(或)明显T波倒置,但无明显ST段抬高;心肌缺血症状;UA:心电图ST段压低和(或)明显的T波倒置,有心肌缺血相关症状,但无明显的心肌坏死标志物升高。依据冠状动脉造影结果行PCI,包括急诊PCI、择期PCI。

排除标准:有以下一项者即排除:(1)其他严重心脏病导致的继发性心绞痛、心肌梗死,经冠状动脉造影证实无明显的冠脉狭窄,如主动脉夹层、重度瓣膜病和肥厚型心肌病等;(2)冠状动脉肌桥、痉挛或冠状动脉扩张导致的心绞痛或心肌梗死;(3)冠状动脉栓塞;(4)结缔组织病合并冠状动脉血管炎;(5)严重系统性疾病、重要器官功能衰竭;(6)已明确

诊断糖尿病者。

建立入选患者基线数据库:由课题组人员统一查阅病历,包括患者的病史、查体、辅助检查、住院期间的治疗措施等各项资料,录入Excel数据库。根据美国心血管造影和介入协会/美国心脏病学会/美国心脏协会制定的ACS患者介入诊疗指南^[8],依据患者的病情需要进行PCI,纳入的患者均行PCI,并给予ACS规范化二级预防。

相关指标的定义:(1)肥胖:体重指数 ≥ 28 kg/m²;(2)血脂异常:甘油三酯(TG) > 1.7 mmol/L、总胆固醇(TC) > 5.18 mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L,或低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) > 3.37 mmol/L;(3)恶性心律失常:室性心动过速、心室颤动或三度房室传导阻滞等;(4)吸烟:依据1984年世界卫生组织(WHO)关于吸烟的定义,即每日吸烟1支以上,持续 ≥ 1 年。

随访:(1)中位随访时间350天。PCI术后1、3、6个月,此后每年1次,采用电话或门诊随访,以信函和家访作为补充;(2)研究终点:①全因死亡;②MACE包括心源性死亡、心源性休克、心脏骤停、心力衰竭等;③PCI后复发心绞痛;④心脏事件再入院:复发心绞痛、心力衰竭等;(3)安全终点:PCI并发症包括穿刺并发症、上消化道出血、药物诱导血小板减少症、对比剂肾病等。

统计学处理:选择SPSS 19.0软件进行数据处理。计量资料符合正态分布用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用 t 检验。偏态分布,采用四分位数表示,组间比较选择秩和检验。计数资料用频数或百分比表示,组间率或构成比的比较选择 χ^2 检验。生存描述选择Kaplan-meier曲线,组间比较采用Log-Rank检验。建立ACS非糖尿病患者的Cox多因素比例风险回归模型。均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床特征比较(表1)

入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L组患者以女性居多,且女性患者的年龄高于男性,65岁以上患者较多,该组患者以STEMI多见,而入院血糖 <7.0 mmol/L组患者以UA/NSTEMI多见;发病24 h内就诊率、Killip心功能3~4级的患者比例均高于入院血糖 <7.0 mmol/L组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。

表 1 两组患者的临床特征比较[例(%)]

项目	入院血糖		χ^2 值	P 值
	≥ 7.0 mmol/L 组 (n=133)	<7.0 mmol/L 组 (n=452)		
女性	39 (29.3)	86 (19.0)	6.485	0.011
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	58.6 \pm 10.6	56.1 \pm 10.7	2.396 [*]	0.017
年龄 ≥ 65 岁	40 (30.1)	89 (19.7)	6.448	0.011
ST 段抬高型心肌梗死	92 (69.2)	153 (33.8)	52.678	<0.001
UA/NSTEMI	41 (30.8)	299 (66.2)	52.678	<0.001
Killip 心功能 3~4 级	7 (6.7)	4 (1.9)	4.832	0.045
发病至就诊时间 ≤ 24 h	104 (78.2)	222 (49.1)	35.223	<0.001
心电图 ST 段抬高	41 (30.8)	85 (18.8)	8.788	0.003
心电图 ST 段压低	43 (32.3)	90 (19.9)	9.032	0.003
心电图 T 波倒置	117 (88.0)	322 (71.2)	15.359	<0.001
心电图病理性 Q 波	98 (73.7)	209 (46.2)	31.038	<0.001
高血压	74 (55.6)	242 (53.5)	0.182	0.669
肥胖	6 (17.6)	37 (14.0)	0.322	0.604
血脂异常	102 (88.7)	359 (88.2)	0.021	0.885
现症吸烟	58 (43.6)	231 (51.1)	2.311	0.128
既往心肌梗死病史	11 (8.3)	46 (10.2)	0.425	0.515
室壁运动减低	92 (76.0)	238 (61.2)	8.913	0.003
左心室扩大	29 (24.0)	55 (14.2)	6.418	0.011
室壁瘤	5 (4.1)	8 (2.1)	1.601	0.201
左心室射血分数 $\leq 50\%$	38 (31.4)	64 (16.5)	12.897	<0.001
冠状动脉病变			3.055	0.383
单支	43 (32.3)	176 (38.9)	-	-
双支	45 (33.8)	143 (31.6)	-	-
三支	43 (33.9)	133 (29.5)	-	-
肌钙蛋白 T >0.1 ng/ml	98 (73.7)	186 (41.2)	43.544	<0.001
利钠肽 >100 pg/ml	49 (36.8)	102 (22.6)	10.936	0.001
恶性心律失常	9 (6.8)	13 (2.9)	4.298	0.038
全因死亡	3 (2.4)	4 (0.9)	1.685	0.192
主要不良心血管事件	22 (16.5)	31 (6.9)	11.694	0.001
因心脏事件再入院	25 (18.8)	48 (10.6)	6.292	0.012
PCI 后复发心绞痛	46 (36.5)	113 (26.0)	5.266	0.022
PCI 并发症	16 (12.0)	16 (3.5)	14.326	<0.001

注: *t 值。UA: 不稳定性心绞痛, NSTEMI: 非 ST 段抬高型心肌梗死, PCI: 经皮冠状动脉介入治疗。-: 无

在危险因素方面, 高血压、肥胖、血脂异常的患者比例在入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组高, 而现症吸烟、既往有心肌梗死病史的患者在入院血糖 <7.0 mmol/L 组较高, 但组间差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。在心电图方面: ST 段抬高、ST 段压低、T 波倒置、病理性 Q 波在入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组患者中多见, 与入院血糖 <7.0 mmol/L 组相比差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。在心律失常与其他辅助检查方面: 恶性心律失常、室壁运动减低、左心室扩大、左心室射血分数减低、肌钙蛋白 T 升高、利钠肽升高等均以入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组多见, 与入院血糖 <7.0 mmol/L 组相比差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。

冠状动脉病变方面, 入院血糖 <7.0 mmol/L 组以单支血管病变常见, 而入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组以双支、三支血管病变常见。在预后方面, 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组全因死亡率高于入院血糖 <7.0 mmol/L 组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组 MACE 发生率、PCI 后复发心绞

痛率、因心脏事件再入院率、PCI 并发症发生率均高于入院血糖 <7.0 mmol/L 组, 且差异有统计学意义 (P 均 <0.05)。

2.2 两组患者的治疗策略比较(表 2)

入院血糖 <7.0 mmol/L 组患者较多进行择期 PCI, 而入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组以急诊 PCI 多见, 且肝素、替罗非班等药物处方率较高 (P 均 <0.05)。入院 24 h 内 β 受体阻滞剂、阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ACEI/ARB) 类药物, 出院阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物处方率均以 <7.0 mmol/L 组较高, 而入院 24 h 内氯吡格雷、出院 ACEI/ARB 类等药物处方率以 ABG ≥ 7.0 mmol/L 组多见, 但差异均无统计学意义 ($P \geq 0.05$)。

表 2 两组患者的治疗策略比较[例(%)]

项目	入院血糖		χ^2 值	P 值
	≥ 7.0 mmol/L 组 (n=133)	<7.0 mmol/L 组 (n=452)		
急诊 PCI	68 (51.1)	72 (15.9)	69.937	<0.001
择期 PCI	65 (48.9)	380 (84.1)	69.937	<0.001
药物治疗				
入院 24 h 内阿司匹林	130 (97.7)	448 (99.1)	1.633	0.197
入院 24 h 内他汀类	131 (98.5)	445 (98.5)	0.001	1.000
入院 24 h 内 β 受体阻滞剂	72 (54.1)	275 (60.8)	1.915	0.166
入院 24 h 内氯吡格雷	128 (96.2)	415 (91.8)	3.021	0.082
入院 24 h 内 ACEI/ARB 类药物	59 (44.4)	206 (45.6)	0.061	0.805
入院 24 h 内肝素	90 (67.7)	236 (52.2)	9.951	0.002
入院 24 h 替罗非班	69 (51.9)	70 (15.5)	75.133	<0.001
出院阿司匹林	130 (97.7)	450 (99.6)	3.987	0.080
出院氯吡格雷	129 (97.0)	449 (99.3)	4.775	0.050
出院他汀类药物	129 (97.0)	447 (98.9)	2.452	0.124
出院 β 受体阻滞剂	86 (64.7)	294 (65.0)	0.007	0.935
出院 ACEI/ARB 类药物	66 (49.6)	204 (45.1)	0.834	0.361

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; ACEI/ARB: 血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂

2.3 MACE 组和非 MACE 组患者的临床特征比较(表 3)

MACE 组中年龄 65 岁以上、STEMI、Killip 心功能 3~4 级、出现恶性心律失常、现症吸烟的 ACS 患者多于非 MACE 组 ($P<0.05$); 超声心动图室壁运动减低及左心室扩大, 实验室检查利钠肽升高的患者比例均高于非 MACE 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。非 MACE 组中, 出院时应用阿司匹林的 ACS 患者多于 MACE 组 ($P<0.05$)。MACE 组患者的 PCI 后复发心绞痛、PCI 并发症发生率高于非 MACE 组 ($P<0.001$)。

2.4 ACS 患者预后危险因素分析(图 1、表 4)

绘制 Kaplan-Meier 生存曲线图, 并进行 Log-Rank 检验发现: 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组和入院血糖 <7.0 mmol/L 组的预后差异有统计学意义 ($P=0.001$)。MACE 组和非 MACE 组患者临床资料比较后, 选择 $P<0.1$ 的变量纳入 Cox 比例风险回归模型,

最终拟合进入模型的变量有: 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L、STEMI、恶性心律失常、出院阿司匹林、室壁瘤、既往心肌梗死病史和现症吸烟等, 其中, 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L、STEMI、恶性心律失常、既往心肌梗死病史是不合并糖尿病的 ACS 患者预后不良的独立危险因素, 其危险比 (HR) 分别为 1.998、2.106、3.028 和 2.293。

表 3 MACE 组和非 MACE 组患者临床资料比较 [例 (%)]

项目	MACE 组 (n=53)	非 MACE 组 (n=532)	χ^2 值	P 值
年龄 ≥ 65 岁	18 (34.0)	111 (20.9)	4.810	0.028
ST 段抬高型心肌梗死	35 (66.0)	210 (39.5)	13.973	<0.001
Killip 心功能 3~4 级	6 (15.4)	5 (1.8)	18.847	0.001
恶性心律失常	8 (15.1)	14 (2.6)	20.684	<0.001
现症吸烟	35 (66.0)	254 (47.7)	6.453	0.011
既往心肌梗死病史	9 (17.0)	48 (9.0)	3.471	0.062
室壁运动减低	36 (81.8)	294 (63.1)	6.175	0.013
室壁瘤	3 (6.8)	10 (2.1)	3.533	0.093
左心室射血分数 $\leq 50\%$	13 (29.5)	89 (19.1)	2.742	0.098
左心室扩大	14 (31.8)	70 (15.1)	8.198	0.004
入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L	22 (41.5)	111 (20.9)	11.694	0.001
肌钙蛋白 T >0.1 ng/ml	32 (60.4)	252 (47.4)	3.265	0.071
利钠肽 >100 pg/ml	22 (41.5)	129 (24.2)	7.499	0.006
出院阿司匹林	49 (92.5)	531 (99.8)	30.804	<0.001
经皮冠状动脉介入治疗后复发心绞痛	28 (52.8)	131 (25.8)	17.195	<0.001
经皮冠状动脉介入治疗并发症	11 (20.8)	21 (3.9)	26.331	<0.001

注: ACEI/ARB: 血管紧张素转换酶抑制剂 / 血管紧张素 II 受体拮抗剂; MACE: 主要不良心血管事件

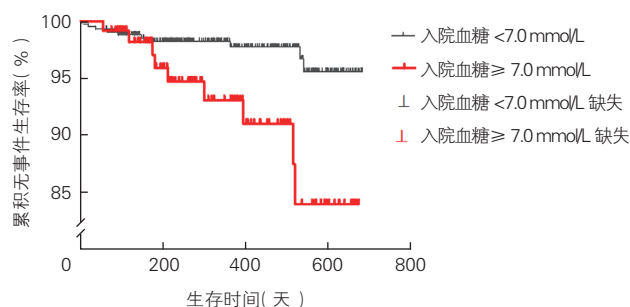


图 1 Kaplan-Meier 生存曲线图

表 4 不合并糖尿病的急性冠状动脉综合征患者预后 Cox 比例风险回归模型

变量	B	SE	Wald	危险比 (95% 可信区间)	P 值
入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L	0.692	0.33	4.462	1.998 (1.051~3.798)	0.035
ST 段抬高型心肌梗死	0.745	0.34	4.665	2.106 (1.071~4.139)	0.031
恶性心律失常	1.108	0.44	6.223	3.028 (1.268~7.230)	0.013
出院阿司匹林	-2.007	1.04	3.701	0.134 (0.017~1.038)	0.054
室壁瘤	0.713	0.63	1.295	2.040 (0.598~6.964)	0.255
既往心肌梗死病史	0.830	0.40	4.240	2.293 (1.041~5.051)	0.039
现症吸烟	0.359	0.32	1.226	1.432 (0.758~2.706)	0.268

3 讨论

糖尿病是冠心病主要危险因素之一^[9, 10], 且血

糖升高与较大的心肌梗死面积及左心室功能减低独立相关^[11-13], 升高的血糖引起心肌再灌注损伤是其主要原因之一^[14]。血糖升高与预后的相关性研究中高血糖界定标准差异较大^[15-17], 美国内科医师协会 (ACP) 建议住院患者随机血糖水平目标值应控制在 7.8~11.1 mmol/L, 美国内分泌学会和美国糖尿病协会均推荐对于非重症住院患者, 将餐前血糖、随机血糖分别控制在 7.8 mmol/L 和 10 mmol/L 以下。但我国因缺乏大样本的流行病学数据, 目前主要根据患者个体差异制定血糖目标值, 尚无统一标准。

本研究针对不合并糖尿病的 ACS 患者入院时不同血糖水平单因素分析发现: 以入院血糖 7.0 mmol/L 为分界点, 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 的 ACS 患者发病至就诊时间 ≤ 24 h 比例较高, 急诊 PCI 选择率也显著高于入院血糖 <7.0 mmol/L 组, 可能与入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 患者较多发生心电图改变, 如: 心电图 ST 段抬高、ST 段压低、T 波倒置、病理性 Q 波等, 容易早期发现、就诊及时有关。此外, 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组临床诊断 STEMI、左心室射血分数减低、左心室扩大、室壁运动减低患者所占比例较高, 与既往研究结果相近^[18]。Qiao 等^[19] 研究发现: 在中国、日本、印度等亚洲国家, 男性高血糖症患者率高于女性。本研究发现入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组, 女性占 29.3%, 低于男性, 且 MACE 组女性所占比率亦低于男性患者, 虽然入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组女性占比高于入院血糖 <7.0 mmol/L 组, 但女性并不是 ACS 非糖尿病患者远期预后的危险性因素。入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组 ACS 患者选择外院溶栓治疗的比例较高, 且在 MACE 组所占百分比高于无 MACE 组, 与 Kocas 等^[20] 研究发现相近。实验室检查发现: 肌钙蛋白 T 升高、利钠肽升高以入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组的比例较高, 与本研究中入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组临床诊断 NSTEMI/STEMI、心功能减低的比例较高有关。此外, 相关研究^[21, 22] 表明肌钙蛋白升高水平与较低的左心室射血分数和较差的心功能相关。入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 时 ACS 患者较多发生 PCI 穿刺并发症、上消化道出血、药物诱导血小板减少症、对比剂肾病等并发症主要机制是升高的血糖通过激活机体的氧化应激系统, 增加炎症反应, 进而加速血管内皮功能紊乱、动脉粥样硬化和心血管疾病的进展^[23, 24]。

本研究中 ACS 患者均接受冠状动脉造影及 PCI 术治疗, 与入院血糖 <7.0 mmol/L 相比, 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组冠状动脉病变以双支和三支血管病

变的比例较高, 入院血糖 <7.0 mmol/L 组以单支血管病变的比例较高, 且入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组急诊 PCI 的比例高于入院血糖 <7.0 mmol/L 组, 可见入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组患者整体病情较为急重。Muhlestein 等^[25] 研究发现: 冠心病行 PCI 的患者空腹血糖升高时其死亡率是正常血糖组 3 倍, 本研究中入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组患者死亡率是入院血糖 <7.0 mmol/L 组患者的 2.7 倍, 与上述研究结果相近。

本研究中位随访时间为 350 天, 研究发现: 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组 ACS 患者全因死亡率、MACE 发生率、PCI 后复发心绞痛率、因心脏事件再入院率、PCI 并发症发生率均高于入院血糖 <7.0 mmol/L 组。经 Log-Rank 检验, 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 组比入院血糖 <7.0 mmol/L 组预后较差。校正 STEMI、恶性心律失常、室壁瘤、心肌梗死病史等因素后, COX 多因素比例风险回归模型显示: 入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L 是 ACS 非糖尿病患者预后不良的独立危险性因素, 与 Timmer 等^[26] 研究结果相近。

总之, ACS 非糖尿病患者入院血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 全因死亡率、远期 MACE 事件发生率及 PCI 后并发症发生率高, 临床上较易出现心电图阳性改变、心功能减低、PCI 后复发心绞痛、因心脏事件再入院等。临床医生评估病情时应给予高度关注。

参考文献

- Go AS, Mozaffarian DR, Véronique L. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014, 129: e28–e292.
- Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, 386: 2287–2323.
- Chiara L, Serafina V, Marco C. Predictors of the early outcome in elderly patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a single center experience. *Intern Emerg Med*, 2011, 6: 41–46.
- Martin WG, Galligan J, Simpson S Jr, et al. Admission blood glucose predicts mortality and length of stay in patients admitted through the emergency department. *Intern Med J*, 2015, 45: 916–924.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care*, 2014, 37: S14–80.
- O'Gara P, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: e78–e140.
- Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014, 130: 2354–2394.
- Dehmer GJ, Blankenship JC, Cilengiroglu M, et al. SCAI/ACC/AHA Expert Consensus Document: 2014 update on percutaneous coronary intervention without on-site surgical backup. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2624–2641.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2013, 34: 3035–3087.
- Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*, 2007, 298: 765–775.
- Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 2003, 146: 674–678.
- Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care*, 2003, 26: 3129–3135.
- Su H, Sun X, Ma H, et al. Acute hyperglycemia exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury and blunts cardioprotective effect of GIK. *Am J Physiol Endocrinol and Metab*, 2007, 293: e629–e635.
- Mapanga RF, Joseph D, Symington B, et al. Detrimental effects of acute hyperglycaemia on the rat heart. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 210: 546–564.
- Lipton JA, Barendse RJ, Van Domburg RT, et al. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2013, 2: 306–313.
- Zaheer SM, Ashraf UM, Rabbani MU, et al. Prognostic importance of admission versus persistent glycemia in acute coronary syndrome. *Diabetes Metab Syndr*, 2013, 7: 42–47.
- Naber CK, Mehta RH, Jünger J, et al. Impact of admission blood glucose on outcomes of nondiabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction (from the German Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol*, 2009, 103: 583–587.
- 孙王乐贤, 赵洁, 刘会玲, 等. 急性前壁 ST 段抬高心肌梗死患者的心电图表现及心肌酶峰与近期左心功能的相关性. *中华医学杂志*, 2014, 94: 187–190.
- Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, et al. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1770–1780.
- Kocas C, Abaci O, Halil GS, et al. Admission hyperglycemia is associated with failed reperfusion following fibrinolytic therapy in patients with STEMI: results of a retrospective study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2015, 15: 35–42.
- Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*, 2006, 92: 987–993.
- La VL, Mezzana G, Zanolla L, et al. Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. *J Heart Lung Transplant*, 2000, 19: 644–652.
- Saad MI, Abdelkhalik TM, Saleh MM, et al. Insights into the molecular

- mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells. *Endocrine*, 2015, 50: 537-567.
- [24] Marenzi G, De Metrio M, Rubino M, et al. Acute hyperglycemia and contrast-induced nephropathy in primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 2010, 160: 1170-1177.
- [25] Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*, 2003, 146: 351-358.
- [26] Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2011, 124: 704-711.
- (收稿日期:2016-06-12)
(编辑:许菁)

中国工程院院士高润霖荣获 TCT 2016 年度终身成就奖

2016 年 10 月 9 日,从美国心血管研究基金会(CRF-Cardiovascular Research Foundation)官方网站获悉,中国工程院院士、中国医学科学院阜外医院高润霖教授荣获 2016 年美国经导管心血管治疗学术会议(TCT)年度终身成就奖。他也是首位获此殊荣的中国心脏病学专家。

“高润霖院士是一位介入心脏病学界令人尊敬的学者,我们非常荣幸地对这位杰出而谦逊的科学家的成就进行表彰。”TCT 主席 Martin B. Leon 教授在接受记者采访时表示。

高润霖院士于 1986 年即在阜外医院成立介入心脏病学中心,目前该中心已经成为世界上最大的经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中心。

他不仅在国内率先开展第一例伴心原性休克急性心肌梗死患者的经皮冠状动脉腔内血管成形术(PTCA)手术,开展冠状动脉支架、血管内近距离放射疗法和药物洗脱支架(DES)等技术;同时他还很注重临床研究的开展。在他的带领下,中国建设起具有世界水准的临床研究体系并设计开展了多项具有重要意义的临床试验,引领了中国介入心脏病学的发展。

同时,高润霖院士还很注重学术交流和继续教育,为此创办了中国介入心脏病学大会(CIT)。目前,CIT 已经成为亚洲乃至世界知名的介入心脏病学盛会,并且也是 TCT 全球战略合作伙伴。

科学探索无止境。高润霖院士近年来还对完全可吸收支架和载基因洗脱支架进行研究,同时还致力于如何缩短中国地区急性冠状动脉综合征(ACS)医学指南和实际治疗的差距。

“在他杰出的职业生涯里,高润霖院士孜孜不倦地投身于介入心脏病学的临床研究和继续教育之中。作为学科的拓荒者,他改变了中国冠心病患者的治疗状况。”Leon 如此评价。

CRF 主席 Gregg W. Stone 教授则称高润霖院士为“心血管领域极具感召力的先锋人物”。Stone 教授说,“他把对循证医学的热情与介入心脏病学的临床实践结合起来,为我们更好地了解裸金属支架(BMS)、DES 和再狭窄治疗做出了重要贡献,推动了医疗事业的发展。”

TCT 执行总监,CRF 首席医学官 Gary S. Mintz 教授则对 CIT 的发展表示了赞扬。他说:“十余年前,CIT 刚刚成立之初,还是一个规模很小的会议,而如今 CIT 已成为中国和亚洲最大规模的介入心脏病学大会。在高润霖院士的带领下,中国 PCI 领域的临床治疗和技术水平已经提升到一个新的高度,在很短的时间内发展成为世界介入心脏病学的领先者。授予高润霖院士这项殊荣,也是对他在中国介入心脏病学领域所作贡献的肯定。”

据悉,颁奖仪式将于 2016 年 10 月 30 日上午 11 时在 TCT 主会场举行,届时 Martin B. Leon 教授和 Gregg W. Stone 教授将共同为高润霖院士授予这项 TCT 的最高荣誉。

《中国循环杂志》编辑部

冠心病研究

40 岁以下不同性别青年急性心肌梗死患者的临床特点及院内和远期预后分析

郝问, 缪黄泰, 王晓, 常杰, 陈子烁, 聂绍平

摘要

目的: 分析 40 岁以下不同性别青年急性心肌梗死(AMI)患者的临床特点, 住院期间和远期预后及不良事件的预测因素。

方法: 连续入选 2012-01-01 至 2015-08-31 在北京安贞医院确诊为 AMI 的青年(年龄 \leq 40 岁)患者 685 例, 依据性别将患者分为两组, 男性组 650 例, 女性组 35 例。收集比较两组患者的基线资料、临床特征、住院期间不良事件发生情况, 对所有患者进行电话随访, 记录分析远期主要不良心血管事件(MACE)发生情况及危险因素。

结果: 男、女性组患者比例分别 94.89% 和 5.11%; 男性组平均年龄高于女性组 [(35.53 \pm 4.21) 岁 vs (34.05 \pm 4.98) 岁, $P=0.046$], 男性组冠状动脉左主干病变比例 (3.2% vs 11.4%, $P=0.012$)、院内急性心力衰竭发生率 (8.3% vs 25.7%, $P=0.001$) 均低于女性组。随访时间中位数(四分位数) 727.0 (411.5, 1 102.0) 天, 男性组有 46 例 (7.1%) 发生 MACE 事件, 女性组为 2 例 (5.7%), 差异无统计学意义 ($P=0.758$)。超敏肌钙蛋白 I 水平升高 [比值比 (OR)=1.003, 95% 可信区间 (CI): 1.001~1.006, $P=0.020$] 和冠状动脉多支血管病变 (OR=1.964, 95%CI: 1.018~3.790, $P=0.044$) 是青年男性患者远期 MACE 的独立预测因素; 经皮冠状动脉介入治疗 (PCI, OR=0.475, 95%CI: 0.241~0.936, $P=0.031$) 是男性患者远期预后的保护因素。

结论: 40 岁以下青年 AMI 患者以男性为主; 男性平均年龄大于女性, 女性患者左主干病变比例更高, 住院期间更易发生急性心力衰竭; 超敏肌钙蛋白 I 水平升高、冠状动脉多支血管病变增加青年男性 MACE 发生率, 而 PCI 对男性患者预后有利。

关键词 心肌梗死; 青年; 不良事件; 预后

Clinical Features With In-hospital and Long-term Prognosis of Acute Myocardial Infarction in Patients Younger Than 40 Years by Different Genders

HAO Wen, MIAO Huang-tai, WANG Xiao, CHANG Jie, CHEN Zi-shuo, NIE Shao-ping.

Emergency & Critical Care Center, Beijing Anzhen Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing (100029), China

Corresponding Author: NIE Shao-ping, Email: spnie@126.com

Abstract

Objective: To evaluate clinical features with in-hospital and long-term prognosis of acute myocardial infarction (AMI) in patients \leq 40 years of age by different genders and to analyze the predictors for major adverse cardiovascular event (MACE) occurrence.

Methods: A total of 685 AMI patients \leq 40 years treated in our hospital from 2012-01-01 to 2015-08-31 were consecutively enrolled. The patients were divided into 2 groups by gender: Male group, $n=650$ and Female group, $n=35$. The baseline data, clinical features, in-hospital MACE incidence were collected by telephone communication and compared between 2 groups; the long-term risk factors for MACE occurrence were analyzed.

Results: The AMI ratio in male patients was 94.89%, in female was 5.11% and the onset age in Male group was higher than Female group (35.53 \pm 4.21) years vs (34.05 \pm 4.98) years, $P=0.046$. Compared with Female group, Male group showed the lower rates of coronary left main diseases (3.2% vs 11.4%, $P=0.012$) and in-hospital heart failure (8.3% vs 25.7%, $P=0.001$).

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (2015AA020102); 北京市自然科学基金资助项目 (7141003); 首都临床特色应用研究 (Z141107002514014)
作者单位: 100029 北京市, 首都医科大学附属北京安贞医院 急诊危重症中心 (郝问、缪黄泰、王晓、聂绍平); 首都医科大学公共卫生学院 (常杰、陈子烁)

作者简介: 郝问 硕士研究生 研究方向为冠心病临床与基础研究 Email: hwzaici@163.com 通讯作者: 聂绍平 Email: spnie@126.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0976-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.007

The median follow-up time was of 727.0 (411.5, 1102.0) days and during that period, MACE occurrence rates in Male group was 46 (7.1%) cases and in Female group was 2 (5.7%) cases, $P=0.758$. Increased level of hs-TnI, (OR=1.003, 95% CI 1.001-1.006, $P=0.020$) and multi coronary artery disease (OR=1.964, 95% CI 1.018-3.790, $P=0.044$) were the independent predictors for long-term adverse event occurrence; while PCI (OR=0.475, 95% CI 0.241-0.936, $P=0.031$) was the protector for long-term prognosis in young male AMI patients.

Conclusion: AMI patients ≤ 40 years were mainly in male gender, the mean onset age in male was elder than female. Increased hs-TnI level and multi coronary artery disease were the predictors for MACE occurrence, while PCI was the protective factor for long-term prognosis in young male AMI patients.

Key words Acute myocardial infarction; Youth; Adverse events; Prognosis

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:976.)

急性心肌梗死(AMI)是严重危害人类健康的常见心血管疾病之一,随着生活条件的改善,越来越多青年人罹患AMI。早期一项研究显示,1984年至1997年,冠状动脉(冠脉)不良事件的年平均增长率为2.7%,尤其男性发病日趋年轻化^[1]。心肌梗死发病年轻化趋势不仅严重影响了患者的生存质量和寿命,更对社会和家庭增添了沉重的医疗和经济负担。但现阶段我们所了解的AMI多来自中老年患者,对于青年AMI缺乏了解,对男女性青年患者的不同特点等更是所知甚少。基于当前现状,本文分析探讨了40岁以下的不同性别青年患者临床特点及住院和随访主要不良心血管事件(MACE)发生情况,旨在为青年AMI防治提供参考依据。

1 资料与方法

研究对象:本研究为回顾性临床研究,采用连续入选的方式,纳入2012-01-01至2015-08-31在我院确诊的青年(年龄 ≤ 40 岁)AMI患者共685例,其中男性650例(94.89%)为男性组,女性35例(5.11%)为女性组,排除标准为:已知肿瘤或系统性疾病(结缔组织病、肾病综合征)患者,急、慢性严重感染患者,严重肝、肾功能不全患者,先天性心脏病患者,孕妇。全部患者入院后均行心电图、超声心动图及血液学等检查,冠脉血管病变情况皆经冠脉造影(CAG)证实。住院期间均行药物、溶栓或手术治疗。

观察指标:一般资料:记录入选患者的基线资料、临床特征、院内MACE(包括非致死性心肌梗死、靶血管再次血运重建、急性心力衰竭、恶性心律失常、全因死亡)。于2016-01-01至2016-03-01对所有患者进行电话随访,记录主要MACE发生情况,评估终点:全因死亡、非致死性心肌梗死、再次血运重建。比较不同性别青年AMI患者临床特点、院

内和随访期间MACE发生情况及其危险因素。心肌梗死诊断标准参照第三版心肌梗死全球定义。

统计学处理:采用SPSS 19.0软件处理相关数据,计量资料用平均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布用中位数(四分位数)表示,组间比较应用 t 检验;计数资料用百分数表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法;MACE发生危险因素分析采用多因素Cox比例风险回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者入院基线资料比较(表1):男性组平均年龄、身高、体质量、吸烟史均高于女性组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 两组患者入院基线资料的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	男性组 (n=650)	女性组 (n=35)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
年龄(岁)	35.53 \pm 4.21	34.05 \pm 4.98	1.997	0.046
身高(cm)	172.84 \pm 5.11	163.49 \pm 7.82	6.992	<0.001
体质量(kg)	82.81 \pm 12.67	72.93 \pm 16.37	4.421	<0.001
体重指数(kg/cm ²)	27.67 \pm 3.70	27.17 \pm 5.24	0.557	0.581
吸烟史[例(%)]	490(75.4)	6(17.1)	56.389	<0.001
高血压史[例(%)]	274(42.2)	11(31.4)	1.572	0.210
糖尿病史[例(%)]	114(17.5)	9(25.7)	1.507	0.220
高脂血症病史[例(%)]	273(42.0)	12(34.3)	0.814	0.367
心律失常病史[例(%)]	9(3.6)	2(3.9)	0.546	0.460
冠心病史[例(%)]	98(15.1)	5(14.3)	0.016	0.898
脑血管病史[例(%)]	12(1.8)	0(0)	0.658	0.417

两组患者入院检查结果比较(表2):谷丙转氨酶、肌酐水平男性组高于女性组($P<0.001$),差异均有统计学意义。男性组患者冠脉多支血管病变(MVD)比例高于女性组($P=0.207$),但差异无统计学意义;而女性组左主干病变(LMD)比例明显高于男性组($P=0.012$),差异有统计学意义。

表 2 两组患者入院实验室检查及影像学检查结果的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	男性组 (n=650)	女性组 (n=35)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
白细胞 ($\times 10^9/L$)	9.42 \pm 3.53	9.21 \pm 3.71	0.348	0.728
C 反应蛋白 * (mg/L)	4.72 (1.59, 17.27)	2.77 (0.79, 13.68)	-1.372	0.170
谷丙转氨酶 * (U/L)	52.00 (34.00, 84.25)	35.00 (20.00, 59.00)	-3.638	<0.001
谷草转氨酶 * (U/L)	46.50 (29.00, 104.50)	42.00 (24.00, 185.00)	-0.574	0.566
空腹血糖 (mmol/L)	7.09 \pm 3.20	7.08 \pm 3.47	0.007	0.995
总胆固醇 (mmol/L)	4.49 \pm 1.21	4.34 \pm 0.94	-0.694	0.488
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.84 \pm 1.04	2.66 \pm 0.86	-0.973	0.331
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	0.97 \pm 0.91	1.01 \pm 0.22	-0.089	0.929
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	84.05 \pm 50.31	61.71 \pm 19.81	2.614	0.009
肌钙蛋白 I [†] (ng/ml)	2.17 (0.23, 17.20)	2.37 (0.09, 36.74)	-0.073	0.942
左心室射血分数 (%)	56.88 \pm 9.59	58.71 \pm 10.33	-1.096	0.273
节段性室壁运动异常 [例 (%)]	423 (65.1)	19 (54.3)	1.690	0.194
室壁瘤形成 [例 (%)]	24 (3.7)	2 (5.7)	0.372	0.542
左主干病变 [例 (%)]	21 (3.2)	4 (11.4)	6.347	0.012
多支血管病变 [例 (%)]	274 (42.2)	11 (31.4)	1.591	0.207

注: * 为非正态分布用中位数 (四分位数) 表示

两组患者住院期间治疗情况比较 (表 3): 男性组接受溶栓、PCI 或冠脉旁路移植术 (CABG) 治疗的比例均高于女性组, 但差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 男性组患者利尿剂应用比例低于女性组 ($P=0.031$), 他汀类药物应用比例高于女性组 ($P=0.030$), 差异均有统计学意义。

表 3 两组患者住院期间治疗情况的比较 [例 (%)]

项目	男性组 (n=650)	女性组 (n=35)	χ^2 值	P 值
溶栓	98 (15.1)	2 (5.7)	2.335	0.126
PCI	472 (72.6)	20 (57.1)	5.651	0.168
CABG	30 (4.6)	1 (2.9)	0.238	0.626
药物治疗				
阿司匹林	640 (98.5)	34 (97.1)	0.366	0.545
氯吡格雷	599 (92.2)	31 (88.6)	0.577	0.447
替格瑞洛	64 (9.8)	2 (5.7)	0.651	0.420
利尿剂	71 (10.9)	8 (22.9)	4.636	0.031
β 受体阻滞剂	584 (89.8)	29 (82.9)	1.725	0.189
他汀类	625 (96.2)	31 (88.6)	4.710	0.030
硝酸酯类	429 (66.0)	18 (51.4)	3.110	0.078
ACEI	355 (54.6)	25 (71.4)	3.801	0.051
ARB	113 (17.4)	4 (11.4)	0.832	0.362

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; CABG: 冠状动脉旁路移植术, ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体阻滞剂

两组患者住院期间 MACE 发生情况比较 (表 4): 男性组住院期间急性心力衰竭发生比例低于女性组 ($P<0.001$)。其余各项差异无统计学意义。

表 4 两组患者住院期间主要不良心血管事件发生情况的比较 [例 (%)]

主要不良心血管事件	男性组 (n=650)	女性组 (n=35)	χ^2 值	P 值
非致死性心肌梗死	14 (2.2)	6 (17.1)	0.077	0.782
再次血运重建	4 (0.6)	0 (0)	0.217	0.642
急性心力衰竭	54 (8.3)	9 (25.7)	12.049	0.001
恶性心律失常	50 (7.7)	4 (11.4)	0.638	0.424
全因死亡	4 (0.6)	0 (0)	0.642	0.810

随访结果: 随访时间中位数为 727.0 (411.5, 1 102.0) 天, MACE 事件男性组为 46 例 (7.1%), 女

性组为 2 例 (5.7%), 差异无统计学意义 ($P=0.758$)。

多因素 Cox 比例风险回归模型分析 (表 5): 结果显示, 超敏肌钙蛋白 I (hs-TnI) 水平升高 [比值比 (OR)=1.003, 95% 可信区间 (CI): 1.001~1.006, $P=0.020$]、MVD (OR=1.964, 95% CI: 1.018~3.790, $P=0.044$) 是青年男性患者远期 MACE 发生的独立危险因素; PCI (OR=0.475, 95% CI: 0.241~0.936, $P=0.031$) 则是其保护因素。吸烟史、体重指数、左心室射血分数、低密度脂蛋白胆固醇、B 型利钠肽、溶栓、CABG 等因素对远期 MACE 的发生无显著性影响。(注: 女性组样本量相对较小, MACE 事件发生数量少, 仅对男性患者行回归分析。)

表 5 男性远期主要不良心血管事件发生危险因素的 Cox 回归分析

变量	回归系数	比值比 (95% 可信区间)	P 值
吸烟史	0.036	1.037 (0.492~2.185)	0.924
体重指数	0.058	1.038 (0.957~1.125)	0.178
左心室射血分数	-0.015	0.985 (0.958~1.012)	0.264
超敏肌钙蛋白 I (峰值)	0.003	1.003 (1.001~1.006)	0.020
B 型利钠肽	0.001	1.000 (1.000~1.001)	0.171
低密度脂蛋白胆固醇	0.098	1.103 (0.862~1.411)	0.436
多支血管病变	0.675	1.964 (1.018~3.790)	0.044
溶栓	0.319	1.376 (0.627~3.020)	0.426
经皮冠状动脉介入治疗	-0.744	0.475 (0.241~0.936)	0.031
冠状动脉旁路移植术	-0.831	0.283 (0.095~1.988)	0.283

3 讨论

青年 AMI 患者以男性为主, 且大部分人血压、血糖水平, 胆固醇含量升高^[2, 3]; 男、女性组吸烟、嗜酒比例、体重指数、高血压、糖尿病、高脂血症、脑血管病、心律失常、冠心病等疾病负担均高于普通正常人群^[2]; 吸烟是青年 AMI 的高危因素, 75% 的青年患者 30 天内有吸烟行为, 而老年患者中该比例为 16.7%^[4]。30 年随访结果显示, 最近 10 年来青年患者发病前即确诊高血压、糖尿病、心功能不全的比例在持续增长^[5, 6]。本研究男性组患者比例占 94.89%, 女性组占 5.11%; 不同性别青年 AMI 患者吸烟比例分别达到 75.4% (男) 和 17.1% (女)。以上结果与国内外文献报道一致。高脂、肥胖与青年人饮食不合理、熬夜以及缺乏体育锻炼等相关^[7]。吸烟通过诱发炎症、氧化应激作用等引起冠脉粥样硬化^[8]; 损伤血管内皮、促进血小板聚集、抑制内

纤溶系统激活, 导致急性动脉内血栓形成; 此外还易引起冠脉痉挛^[9]。医生应积极引导患者改善生活方式, 识别并管理风险因素。

青年 AMI 临床特点和住院期 MACE 发生率存在性别差异。研究显示, 青年女性 AMI 是一种独特、高风险的亚型^[10]。与男性相比, 吸烟、糖尿病、缺乏运动与青年女性 AMI 的相关程度更高^[11]。女性患者身体机能、生活质量等更差, 长期卧床或住院超过 30 天比例、院内死亡率更高^[12]。纳入全年龄层患者的研究发现, 单独的 LMD 更多见于女性, 而 MVD 总体上男性患者比例更高^[13]。尚未发现 LMD 患者预后的性别差异, 但由于左主干支配范围广, 不同性别死亡率皆较高, 早期研究中, 50% LMD 患者 3~5 年内死亡^[14]。本研究显示两组院内死亡率、院内非致死性心肌梗死、恶性心律失常差异无统计学意义, 这可能是女性组现有样本量不能完全体现统计学差异所致; 女性组院内急性心力衰竭发生率明显高于男性, 同时女性组平均年龄比男性组小。两组 MVD 比例差异无统计学意义, 但女性组 LMD 比例明显高于男性组。以上提示尽管男性是青年 AMI 的易发人群, 但一旦女性罹患此病, 则需多加重视, 注意监测。从年龄分析, 男性年龄较大, 可能是雄激素提供了保护作用。睾酮能够抗动脉粥样硬化, 保护血管内皮, 促进凝血纤溶系统激活, 抑制炎症因子, 抑制血栓形成等^[15]。而男性 40 岁后睾酮水平下降, 保护作用减弱。MACE 及急性心力衰竭发生率的差异尚无研究能以基础机制、临床或社会学等因素解释, 可能是激素或遗传学作用^[16]。

本研究显示不同性别青年 AMI 患者的远期预后同样存在差异。有研究报道的 1 年随访结果显示, 女性的预后比同龄 (≤ 55 岁) 男性差, 女性的健康状况评分 (health status scores, 包括心绞痛症状发作频率、生活质量、心理状态等) 低于男性, 合并的疾病负担在发病后也更重^[17]。10 年随访结果显示, 女性患者死亡率高于男性^[18]。考虑可能有以下原因, 社会学方面, 女性患病后的生活质量较低 (与女性伴侣相比, 男性伴侣护理能力较差^[19]); 心理学方面, 女性更易焦虑, 不易排解压力^[20]。青年 AMI 患者 1999 年至 2006 年心肌梗死后心力衰竭的总体发生率有所降低^[21], 与心血管药物和冠脉介入治疗日趋充分有关。本研究未发现不同性别青年 AMI 患者远期预后存在明显差异, 可能与女性患者人数较少, 部分随访时间较短等有关。但提示 hs-TnI 水平和 MVD 是青年男性远期 MACE 发生的独立危险因

素。TnI 是目前评估心肌损伤情况的主要心肌标志物, hs-TnI 的预测尤为精准, 其血清浓度越高, 患者死亡率越高^[22], hs-cTnI 的变化斜率或变化相对值诊断效果更佳^[23]; MVD 患者死亡率及非致死性心肌梗死发生率高于单支病变患者, 可能与非罪犯血管存在不稳定斑块, 心肌灌注、收缩功能受损更严重, 心律失常发生率高有关^[24]。以上指标提示预后不良, 应对此类患者加强宣教。而 PCI 是男性患者远期预后的保护因素, 接受 PCI 治疗的患者死亡率、近远期预后、生存质量、住院天数、症状再发等情况皆有所改善^[25], 因此应鼓励 PCI 适应症患者接受此治疗。Meta 分析比较 CABG 与 PCI, 发现 PCI 患者远期 (> 6 个月) 血运重建发生率更高^[26]。而本研究未发现 CABG 是预后的有利因素, 原因可能是 Meta 纳入的患者血管病变皆较重, 因此其结果主要说明多支病变患者的预后。

实验室检查显示男性组谷丙转氨酶比女性组高, 考虑为男性嗜酒者较多引起肝损害。男性他汀类药物应用较多, 利尿剂、ACEI 类药物应用相对女性组少, 与男性高脂血症比例高、住院期间急性心力衰竭发生率低有关。

目前国内虽有研究分析性别和年龄对 AMI 的影响, 但或未着眼于青年患者 (≤ 40 岁), 或对女性患者分析不足。本研究具体分析了青年 AMI 患者临床特点及住院 MACE 的性别差异。由于是单中心、回顾性分析, 患者入选可能存在偏倚。研究对象相对特殊, 因此女性患者数量较少。未来将进一步增大样本量, 完善随访工作, 延长随访时间。此外, 如能设计覆盖因素更全面的临床实验, 则对了解青年 AMI、加强防治和指导预后更有更大价值。

参考文献

- [1] Wu Z, Yao C, Zhao D, et al. Sino-MONICA project: a collaborative study on trends and determinants in cardiovascular diseases in China, Part i: morbidity and mortality monitoring. *Circulation*, 2001, 103: 4462-4682.
- [2] Chua SK, Hung HF, Shyu KG, et al. Acute ST-elevation myocardial infarction in young patients: 15 years of experience in a single center. *Clin Cardiol*, 2010, 33: 140-148.
- [3] McManus DD, Piacentini SM, Lessard D, et al. Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients < 55 years of age hospitalized with an initial acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 477-482.
- [4] Anderson RE, Pfeffer MA, Thune JJ, et al. High-risk myocardial infarction in the young: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion

- (VALIANT) trial. *Am Heart J*, 2008, 155: 706–711.
- [5] Tisminetzky M, McManus DD, Gore JM, et al. 30-year trends in patient characteristics, treatment practices, and long-term outcomes of adults aged 35 to 54 years hospitalized with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2014, 113: 1137–1141.
- [6] Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, et al. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J*, 2014, 35: 25–32.
- [7] 高晓津, 杨进刚, 杨跃进, 等. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析. *中国循环杂志*, 2015, 30: 206–210.
- [8] Krintus M, Kozinski M, Kubica J, et al. Critical appraisal of inflammatory markers in cardiovascular risk stratification. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2014, 51: 263–279.
- [9] Aksoy S, Cam N, Gurkan U, et al. Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction. *Cardiol J*, 2012, 19: 381–386.
- [10] Levit RD, Reynolds HR, Hochman JS. Cardiovascular disease in young women: a population at risk. *Cardiol Rev*, 2011, 19: 60–65.
- [11] Anand SS, Islam S, Rosengren A, et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *Eur Heart J*, 2008, 29: 932–940.
- [12] Vaccarino V, Krumholz HM, Yarzebski J, et al. Sex differences in 2-year mortality after hospital discharge for myocardial infarction. *Ann Intern Med*, 2001, 134: 173–181.
- [13] Sadowski M, Gutkowski W, Raczynski G. Acute myocardial infarction due to left main coronary artery disease in men and women: does ST-segment elevation matter. *Arch Med Sci*, 2015, 11: 1197–1204.
- [14] Sadowski M, Gutkowski W, Janion-Sadowska A, et al. Acute myocardial infarction due to left main coronary artery disease: a large multicenter national registry. *Cardiol J*, 2013, 20: 190–196.
- [15] Norata GD, Tibolla G, Seccomandi PM, et al. Dihydrotestosterone decreases tumor necrosis factor- α and lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 546–554.
- [16] Sjoström-Strand A, Ivarsson B, Sjöberg T. Women's experience of a myocardial infarction: 5 years later. *Scand J Caring Sci*, 2011, 25: 459–466.
- [17] Dreyer RP, Wang Y, Strait KM, et al. Gender differences in the trajectory of recovery in health status among young patients with acute myocardial infarction: results from the variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) study. *Circulation*, 2015, 131: 1971–1980.
- [18] Vaccarino V, Parsons L, Every NR, et al. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. National registry of myocardial infarction 2 participants. *N Engl J Med*, 1999, 341: 217–225.
- [19] Navaie-Waliser M, Feldman PH, Gould DA, et al. When the caregiver needs care: the plight of vulnerable caregivers. *Am J Public Health*, 2002, 92: 409–413.
- [20] Foa C, Fuochi G, Fruggeri L. Factors affecting women's well-being during the experience of acute myocardial infarction: a literature review. *Acta Biomed*, 2015, 86 Suppl 1: 51–61.
- [21] Awad HH, McManus DD, Anderson FA, et al. Young patients hospitalized with an acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis*, 2013, 24: 54–60.
- [22] Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J*, 2014, 35: 552–556.
- [23] 张能, 张丹, 张煜, 等. 高敏心肌肌钙蛋白 I 动态变化在急性冠状动脉综合征早期诊断中的应用价值. *中国循环杂志*, 2016, 31: 25–30.
- [24] Hassan A, ElGuindy A, Antonucci D. Culprit lesion-only versus complete revascularization in patients with STEMI: Lessons learned from PRAMI, CvLPRIT, and DANAMI-3 PRIMULTI. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2015, 5: 60–64.
- [25] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37: 267–315.
- [26] Jiang WB, Zhao W, Huang H, et al. Meta-analysis of effectiveness of first-generation drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary disease. *Am J Cardiol*, 2012, 110: 1764–1772.

(收稿日期:2016-03-23)

(编辑:常文静)

冠心病研究

左胸小切口与胸骨正中切口非体外冠状动脉旁路移植术中左乳内动脉桥血流对比分析

韩增强, 陈彧, 凌云鹏, 陈生龙, 刘刚, 杨威, 范枕溥, 孙文强

摘要

目的: 通过超声瞬间血流仪在术中评估左胸小切口冠状动脉旁路移植术(MIDCAB)和胸骨正中切口非体外循环下冠状动脉旁路移植术(OPCAB)患者左乳内动脉(LIMA)桥的血流情况。

方法: 2013-01 至 2015-07 期间 300 例患者接受 OPCAB, LIMA 全部与左前降支(LAD)吻合。70 例患者采用 MIDCAB, 为 MIDCAB 组, 同期有 230 例患者采用传统正中开胸 OPCAB, 为传统 OPCAB 组。术中应用即时血流测量技术对旁路血管进行血流测量。对比分析两组术前、术后的各项指标及 LIMA 桥血管的平均流量、搏动指数、舒张期充盈百分比和血流波形。

结果: 传统 OPCAB 组和 MIDCAB 组的手术输血量分别为 (3.00 ± 5.42) U 和 (1.06 ± 2.17) U; 术后心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 峰值分别是 (2.84 ± 9.93) ng/ml 和 (0.69 ± 1.74) ng/ml; 呼吸机使用时间分别是 (27.90 ± 66.90) h 和 (14.20 ± 20.80) h; 重症监护病房停留时间分别是 (64.10 ± 89.60) h 和 (35.20 ± 39.20) h, 两组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的 LIMA 至 LAD 的桥血管平均流量 [29.45 ± 18.19 ml/min vs (29.04 ± 15.85) ml/min]、搏动指数 (2.68 ± 1.19) vs (2.44 ± 0.84) 、舒张期充盈百分比 [(71.47 ± 11.12) % vs (70.25 ± 11.30) %] 的差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

结论: 进行 LIMA 至 LAD 搭桥, 采用 MIDCAB 可取得与传统 OPCAB 同样的效果, 术后早期吻合口质量可靠。
关键词 冠状动脉旁路移植术, 非体外循环; 乳内动脉; 瞬时血流测定技术

Comparative Study of Internal Mammary Artery Flow Between Left Minimal Incision and Median Sternotomy in Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting

HAN Zeng-qiang, CHEN Yu, LING Yun-Peng, CHEN Sheng-long, LIU Gang, YANG Wei, FAN Guang-bo, SUN Wen-qiang.
Department of Cardiac Surgery, Peking University People's Hospital, Beijing (100044), China

Corresponding Author: CHEN Yu, Email: chenyu@pkuph.edu.cn

Abstract

Objective: To compare the blood flow of left internal mammary artery (LIMA) graft vessel between minimally invasive direct coronary artery bypass (MIDCAB) and traditional median sternotomy in off-pump coronary artery bypass (Traditional OPCAB) by transit-time flow meter (TTFM).

Methods: We retrospectively studied 300 patients who received OPCAB in our hospital from 2013-01 to 2015-07, all patients had LIMA to left anterior descending coronary artery (LAD) anastomosis. The patients were divided into 2 groups: MIDCAB group, $n=70$ and Traditional OPCAB group, $n=230$. Intra-operative blood flow in graft vessel was measured by transit-time flow meter. Pre- and post-operative indexes and the mean flow (MF), pulsatile index (PI), diastolic fraction (DF) of LIMA graft were compared between 2 groups.

Results: The following indexes in Traditional OPCAB group and MIDCAB group were as below: intra-operative transfusion was (3.00 ± 5.42) U vs (1.06 ± 2.17) U, post-operative peak value of cTnI was (2.84 ± 9.93) ng/ml vs (0.69 ± 1.74) ng/ml, mechanical ventilation time was (27.9 ± 66.9) h vs (14.2 ± 20.8) h and ICU stay time was (64.1 ± 89.6) h vs (35.2 ± 39.2) h, all $P < 0.05$; while for the graft from LIMA to LAD, MF was (29.45 ± 18.19) ml/min vs (29.04 ± 15.85) ml/min, PI was (2.68 ± 1.19) vs (2.44 ± 0.84) and DF was (71.47 ± 11.12) % vs (70.25 ± 11.30) %, all $P > 0.05$.

作者单位: 100044 北京市, 北京大学人民医院心脏中心 心脏外科

作者简介: 韩增强 主治医师 博士 主要从事心脏外科学术研究 Email: gary6923@sina.com 通讯作者: 陈彧 Email: chenyu@pkuph.edu.cn

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0981-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.008

Conclusion: With LIMA to LAD graft, MIDCAB may achieve the same effect as traditional OPCAB, the early post-operative anastomosis has been reliable.

Key words Coronary artery bypass grafting, off-pump; Internal mammary artery; Transit-time flow meter

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:981.)

近年来,随着微创手术的广泛应用,小切口冠状动脉旁路移植术(MIDCAB)受到关注。最经典的术式是从左胸小切口游离左乳内动脉(LIMA),然后吻合到左前降支(LAD)。它是由 Benetti 等^[1]于 1995 年首次成功开展。小切口直视下获取 LIMA 并完成吻合比较困难,对外科医生的技术要求较高,因此,吻合口质量很关键。本研究即通过即时血流测量技术对 LIMA 桥血管进行血流测量,比较 MIDCAB 和正中切口非体外循环下冠状动脉旁路移植术(OPCAB)的 LIMA 桥血管的血流情况,了解 MIDCAB 手术血管桥吻合口的质量。

1 资料与方法

临床资料:收集 2013-01 至 2015-07 期间于我院心外科行单纯 OPCAB 的 300 例冠心病患者的围术期资料,其中男性 225 例,女性 75 例,平均年龄(63.30 ± 8.73)岁。合并心肌梗死者 91 例,合并左主干病变者 57 例,术前左心室射血分数为(63.05 ± 10.36)%。依据手术方式不同分为 MIDCAB 组($n=70$)和传统 OPCAB 组($n=230$)。MIDCAB 组患者依据乳内动脉获取方式不同,分为直视亚组($n=61$)和机器人辅助亚组($n=9$)。MIDCAB 组多支病变患者根据病情进行分站式杂交手术,搭桥术前或术后采用经皮冠状动脉介入治疗(PCI)处理 LAD 以外的病变血管。

研究方法:MIDCAB 组患者均采用双腔气管插管,左前胸第四或五肋间切口约 5~6 cm,进胸后单肺通气。放置悬吊式乳内动脉牵开系统(FEHLING),直视下获取 LIMA(或通过达芬奇机器人辅助),完成 LIMA 和 LAD 的吻合。传统 OPCAB 组患者采用单腔气管插管,正中切口入路,选择 LIMA、右乳内动脉、桡动脉及大隐静脉作为移植血管,体外或非体外循环下行 LIMA 与 LAD 吻合,应用大隐静脉、右乳内动脉或桡动脉完成其它桥的吻合。所有手术均由同一手术组和麻醉师完成。部血管吻合结束后,循环稳定后,在肝素中和前,根据血管直径选择不同规格的超声探头(2~4 mm),利用 Medi-Stim Butterfly Flowmetre 血流测定仪对桥血管进行血流测

定。对乳内动脉测量时,为防止组织夹在移植血管与探头之间,必须游离一小段乳内动脉。记录桥血管平均流量(MF)、搏动指数(PI)、舒张期充盈百分比(DF)和血流波形等指标,并记录测量当时患者的心率和平均动脉压。对于测量结果不满意者,反复检查吻合口及桥血管无误后重新测量。

统计学分析:应用 SPSS16 统计软件进行分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,单因素分析用 t 检验;计数资料用百分比(率)表示,单因素分析用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者围术期资料比较(表 1)

术前情况:MIDCAB 组较传统 OPCAB 组患者年龄小($P < 0.05$),其他术前情况无差异。术中情况:传统 OPCAB 组冠状动脉远端吻合口数为(3.16 ± 0.82)个;MIDCAB 组手术输血量明显低于传统 OPCAB 组($P < 0.05$);术后情况:MIDCAB 组术后心肌肌钙蛋白 I(cTnI)峰值、术后呼吸机使用时间、ICU 停留时间明显低于传统 OPCAB 组($P < 0.05$)。传统 OPCAB 组术后新发急性肾损伤需要透析者 3 例(1.30%),30 d 内死亡 4 例(1.74%)。余者术后无明显心绞痛症状,无手术后心肌梗死发生,无胸骨不愈合等并发症,均治愈出院。

2.2 两组左乳内动脉至前降支桥血流参数的比较

两组 LIMA-LAD 桥血管的平均流量(ml/min, 29.45 ± 18.19 vs 29.04 ± 15.85)、搏动指数(2.68 ± 1.19 vs 2.44 ± 0.84)、舒张期充盈百分比(%, 71.47 ± 11.12 vs 70.25 ± 11.30)差异无统计学意义。若桥血管远端血管情况尚好,对搏动指数 > 5 同时存在平均流量 < 15 ml/min 应考虑是否有吻合口狭窄或扭曲,传统 OPCAB 组有 2 例, MIDCAB 组有 1 例患者出现以上情况,考虑为吻合口不满意,完全拆除重新吻合后恢复正常。两组测量结果中平均流量 < 15 ml/min[44 例(18.1%) vs 8 例(11.4%)]和搏动指数 > 5 [12 例(4.9%) vs 1 例(1.4%)]的患者例数差异无统计学意义。MIDCAB 组中的直视亚组和机器人辅助亚组的平均流量、搏动指数、舒张期充盈百分比差异无统计学意义(表 2)。

表 1 两组患者围术期资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	传统 OPCAB 组 (n=230)	MIDCAB 组 (n=70)	P 值
女/男(例)	58/172	17/53	0.875
年龄(岁)	63.65 ± 8.23	62.14 ± 10.20	0.022
吸烟[例(%)]	106 (46.1)	34 (48.6)	0.715
高血压[例(%)]	149 (64.8)	42 (60)	0.466
糖尿病[例(%)]	123 (41.0)	25 (35.7)	0.304
纽约心脏协会心功能 III ~ IV 级[例(%)]	46 (20.0)	9 (12.9)	0.176
心肌梗死病史[例(%)]	76 (33.0)	15 (21.4)	0.064
左主干病变[例(%)]	48 (20.9)	9 (12.9)	0.135
左心室射血分数(%)	61.67 ± 10.62	64.72 ± 7.87	0.043
术前血肌酐(μmol/L)	79.70 ± 46.81	70.57 ± 16.15	0.141
病变支数(支)	2.84 ± 0.44	2.07 ± 0.94	0.000
术后胸液量(ml)	1091.00 ± 580.00	784.00 ± 414.00	0.460
手术输血量(U)	3.00 ± 5.42	1.06 ± 2.17	0.002
术后心肌肌钙蛋白 I 峰值(ng/ml)	2.84 ± 9.93	0.69 ± 1.74	0.013
围术期 IABP 使用[例(%)]	4 (1.7)	2 (2.9)	0.559
术后呼吸机使用时间(h)	27.90 ± 66.90	14.20 ± 20.80	0.036
重症监护病房停留时间(h)	64.10 ± 89.60	35.20 ± 39.20	0.006
术后 30 d 内死亡[例(%)]	4 (1.74)	0 (0)	0.267

注:OPCAB: 非体外循环下冠状动脉旁路移植术;MIDCAB: 小切口冠状动脉旁路移植术;IABP: 主动脉球囊反搏

表 2 小切口冠状动脉旁路移植术组患者左乳内动脉至前降支桥血流测量结果($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均流量 (ml/min)	搏动指数	舒张期充盈百分比 (%)
直视亚组	61	29.14 ± 16.19	2.42 ± 0.86	66.13 ± 11.10
机器人辅助亚组	9	28.33 ± 14.18	2.53 ± 0.74	77.11 ± 8.16
P 值		0.994	0.853	0.239

3 讨论

近年来,随着微创手术观念和方法的广泛应用,MIDCAB 逐步应用于临床。MIDCAB 主要适用于左前降支、对角支的单支病变,包括 CABG 术后静脉桥失败或冠状动脉球囊扩张(PTCA)术后再狭窄,也可以和 PTCA 同时应用于高风险的三支病变的患者,即杂交技术^[2]。但是由于手术野暴露差,获取 LIMA 是主要难点,对外科技术要求高。随着新型乳内牵开系统和达芬奇机器人的应用,可通过较小的肋间切口满意获取乳内动脉,辅以左前胸第四或五肋间小切口完成 LIMA-LAD 吻合。

冠状动脉桥血管早期阻塞可造成 CABG 后心肌梗死,导致血流动力学不稳定,甚至死亡等危险,而且也会影响到远期效果^[3]。因此,通过术中测定桥血管的平均流量、搏动指数、舒张期充盈百分比以及桥血管可视流量波形图等指标,可有效地判断和吻合口质量,纠正术中存在的明显外科技术问题^[4]。MIDCAB 手术的术野小,操作空间狭小,对外科技术要求高,也是影响吻合口质量优劣的重要环节。因此,MIDCAB 能否达到常规正中开胸的手术效果更引人关注。

本研究发现 MIDCAB 组与传统 OPCAB 组相比,手术输血量少,术后 cTnI 峰值低,呼吸机使用时间、ICU 停留时间短,充分体现了 MIDCAB 的创伤小、出血少、术后恢复快的优点^[5]。MIDCAB 结合了非体外循环和小切口两项微创理念,首先非体外循环可以降低血液丢失,减少输血;减少心肌酶的漏出和炎症反应,以及减少对相应肾、肺、大脑等脏器的损害。其次,肋间小切口避免了胸骨愈合的并发症。胸骨正中切口愈合不良可导致纵隔炎,尤其在患有慢性阻塞性肺病、肥胖、糖尿病以及高龄等高危人群,死亡率高达 40%^[6]。

我们应用即时血流测量技术对 MIDCAB 组与传统 OPCAB 组患者进行对比分析后发现,两组患者的 LIMA-LAD 桥血管平均流量、搏动指数、舒张期充盈百分比的差异均无统计学意义;两组测量结果中平均流量 <15 ml/min 和搏动指数 >5 的例数差异亦无统计学意义,提示两组 LIMA 桥的术后早期通畅性无差异。依据乳内动脉获取方式不同,直视和机器人辅助患者的三项血流指标均无明显差异,提示达芬奇机器人获取乳内动脉效果满意。不考虑经济因素前提下,机器人辅助的 MIDCAB 视野更清楚,骨骼化乳内动脉可争取更大桥血管长度,并且可使手术切口缩小至 4 cm 左右。

本研究所采用的血流测定仪测定桥的流量由于受术中心率、血压、桥血管粗细、远端血管的条件等影响,不同个体、不同血管桥的流量会有明显的差异。因此该技术存在一定局限性,只有随着这项技术在临床上广泛应用,我们才能真正掌握这项技术。

MIDCAB 的早期效果确切,创伤小、出血少、术后恢复快,大大降低手术风险。但是术中即时血流测量技术尚不能说明远期通畅率与流量的关系,需要我们做进一步的随访以及深入的研究。

参考文献

- Benetti FJ, Ballester C, Sani G, et al. Video assisted coronary bypass surgery. J Card Surg, 1995, 10: 620-625.
- Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, et al. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularization. Lancet, 1996, 347: 757-758.
- Takami Y, Ina H. Relation of intraoperative flow measurement with postoperative angiographic assessment of coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg, 2001, 72: 1270-1274.
- Leong DK, Ashok V, Ishkantha A, et al. Transit-time flow measurement is essential in coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg, 2005, 79: 854-857.
- 凌云鹏, 鲍黎明, 杨威, 等. 左胸小切口非体外循环冠状动脉旁路移植术. 中华胸心血管外科杂志, 2014, 30: 45-46.
- 万峰, 陈彧, 王怀军, 等. 四种不同类型的微创小切口冠状动脉搭桥术. 北京医学, 2003, 25: 42-44.

(收稿日期: 2015-12-08)

(编辑: 许菁)

临床研究

同步心率变异性、血压变异性与原发性高血压血管损伤的相关性研究

王靖荣, 刘莹, 姜一农, 纪智礼, 张海滨

摘要

目的: 通过同步监测心率变异性及血压变异性, 探讨原发性高血压患者自主神经功能与血管损伤的相关性。

方法: 选取 2011-04 至 2014-01 入住大连医科大学附属第一医院高血压病房的原发性高血压患者 275 例, 采用颈一股脉搏波传导速度 (PWV) 分别进行血管功能的评价, 根据 PWV 结果分为 PWV 正常组 (PWV < 9 m/s, $n=185$) 和 PWV 升高组 (PWV ≥ 9 m/s, $n=90$)。所有患者同时进行 24 小时动态心电图 (Holter) 及 24 小时动态血压监测 (ABPM), 应用 t 检验、卡方检验、Person 线性相关及多元线性逐步回归分析 (stepwise) 探讨心率变异性、血压变异性指标与 PWV 的关系。

结果: PWV 升高组的心率变异性及血压变异性指标均出现反常变化。其中反映心率变异性大小的指标每 5 分钟总心搏数 RR 间期均值的标准差 (SDANN) 值 PWV 升高组较 PWV 正常组降低 [分别为 (159.66 ± 66.50) ms、(194.36 ± 119.29) ms, $P < 0.01$], 同时血压变异性的指标 24 h 收缩压标准差 (24 h SSD) 的值 PWV 升高组较 PWV 正常组升高 [分别为 (14.40 ± 3.56) mmHg、(12.98 ± 3.46) mmHg, $P < 0.01$]。夜/白心率比在 PWV 升高组比 PWV 正常组升高 (0.90 ± 0.08 、 0.87 ± 0.06 , $P < 0.01$), 且与 PWV 存在线性相关性 ($r=0.169$, $P=0.005$)。多元线性逐步回归分析提示, 24 h SSD、心率变异性低频带 (LF) 与 PWV 存在明显的独立相关性 (标准化 β 值分别为 0.352、0.212)。

结论: (1) 高血压患者 SDANN 降低, 同时 24hSSD 升高, 容易发生或合并动脉硬化; 且 24hSSD 及心率变异性低频带是影响 PWV 最重要的两个危险因素。(2) 自主神经功能紊乱, 交感神经兴奋性增强, 是促进原发性高血压患者动脉硬化的发生和发展的独立影响因素。(3) 夜/白心率比作为检测自主神经功能状态的敏感指标与高血压血管损害有独立相关性。同步的心率变异性与血压变异性的监测有助于临床识别高血压患者的血管损害。

关键词 自主神经系统; 心率变异性; 血压变异性; 高血压

Correlation Study Between Synchronic Heart Rate Variability, Blood Pressure Variability and Blood Vessel Damage in Patients With Essential Hypertension

WANG Jing-rong, LIU Ying, JIANG Yi-nong, JI Zhi-li, ZHANG Hai-bin.

Department of Cardiology, Capital Medical University Affiliated Beijing Luhe Hospital, Beijing (100011), China

Corresponding Author: LIU Ying, Email: yingliu.med@gmail.com

Abstract

Objective: To investigate the relationship between heart rate variability (HRV), blood pressure variability (BPV) and autonomic nerve function, blood vessel damage in patients with essential hypertension (EH) via synchronous monitoring.

Methods: A total of 275 EH patients admitted to our hospital from 2011-04 to 2014-01 were enrolled. The vascular function was assessed by carotid-femoral pulse wave velocity (PWV). Based on PWV, the patients were divided into 2 groups: Normal PWV group (PWV < 9 m/s), $n=185$ and High PWV group (PWV ≥ 9 m/s), $n=90$. Synchronic 24h dynamic electrocardiogram (Holter) and 24h ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) were performed in all patients. t -test, chi-square test, person liner correlation study and multi stepwise regression analysis were conducted to explore the relationship between HRV, PBV and PWV.

Results: HRV and BPV in High PWV group had been changed unusually. Compared with Normal PWV group, High PWV group showed decreased standard deviation of the average of all normal-to-normal intervals in all 5-minute intervals (SDANN) (159.66 ± 66.50) ms vs (194.36 ± 119.29) ms and increased 24 h systolic blood pressure standard deviation (24h SSD)

作者单位: 100011 北京市, 首都医科大学附属北京潞河医院 心血管内二科 (王靖荣、纪智礼、张海滨); 大连医科大学附属第一医院 高血压科 (刘莹、姜一农)

作者简介: 王靖荣 住院医师 硕士 主要研究方向为自主神经功能与高血压靶器官功能损害 Email: wangjingrong.520@163.com 通讯作者: 刘莹 Email: Yingliu.med@gmail.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0984-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.009

(14.40±3.65) mmHg vs (12.98±3.46) mmHg, all $P<0.01$; increased new index of night/day HR ratio (0.90±0.08) vs (0.87±0.06), $P<0.01$ and it had liner correlation to PWV ($r=0.169$, $P=0.005$). Multi stepwise liner regression analysis indicated that 24hSSD and HRV at low frequency (LF) portion had obvious and independent correlation to PWV (standard β value=0.352 and 0.212 respectively).

Conclusion: ① EP patients were with decreased HRV (SDANN), increased BPV (24h SSD) and the higher incidence of arteriosclerosis; 24h SSD and HRV at LF portion were the most 2 important risk factors affecting PWV. ② Autonomic nerve dysfunction, vagus nerve over-excitatory were the independent risk factors for promoting the occurrence and development of arteriosclerosis in EH patients. ③ Night/day HR ratio as a sensitive index for examining autonomic nerve function was independently related to hypertensive vessel damage. Synchronic monitoring of HRV and BPV is helpful to identify blood vessel damage in EH patients.

Key words Autonomic nerve system; Heart rate variability; Blood pressure variability; Hypertension

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:984.)

高血压明显增加心血管系统疾病的致死率及致残率。随着对高血压认识的不断深入,自主神经功能对高血压的影响越来越受到重视,研究发现自主神经功能紊乱的高血压患者,极易合并心脏、脑、肾脏和血管等靶器官的损伤。本文旨在通过同步监测心率变异性及血压变异性,探讨原发性高血压患者自主神经功能与血管损害的相关性。

1 资料和方法

研究对象:选取 2011-04 至 2014-01 入住大连医科大学附属第一医院高血压病房的原发性高血压患者 275 例,女性 140 例,男性 135 例,平均年龄(56.55 ± 13.43)岁。入选患者均符合 2010 年《中国高血压防治指南》高血压诊断标准[即在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量血压,收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg,可诊断为高血压,或已经诊断为高血压目前正在使用降压药物的患者]。排除标准:患有继发性高血压(包括内分泌疾病、肾脏疾病、颅脑病变、药物因素等)、冠心病、大动脉炎、血管炎、动脉硬化、5 年以上糖尿病病史、正在服用 β 受体阻滞剂或停药不足 1 周、慢性心力衰竭、严重心律失常、口服精神类药物等影响自主神经功能及血管功能的疾病。

研究方法:(1)所有患者均需空腹测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血肌酐、尿酸、血糖。(2)入选患者同步行 24 小时动态心电图、动态血压及颈一股脉搏波传导速度(PWV)监测,根据中国血管病变早期检测技术应用指南将血管损害定义为 $PWV \geq 9$ m/s,并按 PWV 测定结果将入选的

原发性高血压患者分为两组:PWV 正常组($PWV < 9$ m/s, $n=185$)和 PWV 升高组($PWV \geq 9$ m/s, $n=90$)。

同步动态血压、动态心电图的监测:记录前活动不受限制,监测时间为白天(6:00~22:00)及夜间(22:00~次日 6:00)共 24 h。动态心电图的监测数据包括:全部窦性 RR 间期标准差(SDNN)、全部相邻正常 RR 间期差值的均方根(rMSSD)、每 5 分钟总心搏数 RR 间期均值的标准差(SDANN)、低频带(LF)、高频带(HF)及低频带与高频带的比值(LF/HF)、白天平均心率(dHR);夜间平均心率(nHR)。动态血压数据包括:24h 收缩压标准差(24hSSD)、24h 舒张压标准差(24hDSD);白天收缩压标准差(dSSD);夜间收缩压标准差(nSSD);夜间收缩压下降率(SBPF),即:(白天收缩压血压平均值-夜间收缩压血压平均值)/白天血压平均值 $\times 100\%$ 。

统计学方法:统计分析软件为 SPSS 19.0。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行正态性检验后应用 t 检验进行两组间的比较;计数资料采用率表示,并用卡方检验进行两组计数资料的比较;PWV 与各项指标进行 Person 线性相关性研究;PWV 独立影响因素的筛选应用多元线性逐步回归分析(stepwise)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料的比较(表 1)

PWV 升高组年龄、高血压病程较 PWV 正常组增高,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。其余指标性别、吸烟史、体重指数、尿酸、TC、TG、HDL-C、LDL-C、血肌酐、血糖两组间比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表 1 两组患者一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	PWV 正常组 (n=185)	PWV 升高组 (n=90)	P 值
男/女(例)	89/96	47/43	0.581
年龄(岁)	54.32 ± 12.36	61.12 ± 14.39	0.000
高血压病程(年)	9.62 ± 9.29	13.42 ± 12.18	0.010
吸烟史(有/无,例)	59/126	30/59	0.341
体重指数(kg/m ²)	26.62 ± 3.91	26.46 ± 3.43	0.888
尿酸(μmol/L)	334.42 ± 81.42	332.06 ± 81.55	0.822
TC(mmol/L)	4.78 ± 0.95	4.76 ± 0.96	0.855
TG(mmol/L)	1.69 ± 0.31	1.61 ± 0.19	0.442
HDL-C(mmol/L)	1.17 ± 0.23	1.17 ± 0.24	0.801
LDL-C(mmol/L)	2.86 ± 0.66	2.86 ± 0.73	0.812
血肌酐(μmol/L)	64.13 ± 18.35	65.91 ± 17.27	0.442
血糖(mmol/L)	5.67 ± 1.12	5.52 ± 1.00	0.271

注:PWV:颈一股脉搏波传导速度;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇

2.2 两组患者心率变异性、血压变异性指标的比较(表 2)

PWV 升高组 SDANN 较 PWV 正常组减低 ($P < 0.01$);PWV 升高组 LF、HF、LF/HF 及夜/白心率比(nHR/dHR)较 PWV 正常组升高 ($P < 0.05$);SDNN、rMSSD 两组比较差异无统计学意义。PWV 升高组 SBPF 较 PWV 正常组减低;PWV 升高组 24hSSD、dSSD、nSSD 较 PWV 正常组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者心率变异性、血压变异性指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	PWV 正常组 (n=185)	PWV 升高组 (n=90)	P 值
心率变异性指标			
SDANN(ms)	194.36 ± 119.29	159.66 ± 66.50	0.002
SDNN(ms)	130.24 ± 48.40	131.80 ± 37.50	0.788
rMSSD(ms)	75.30 ± 28.41	81.13 ± 67.85	0.360
LF(ms ²)	384.99 ± 286.43	626.01 ± 969.65	0.023
HF(ms ²)	477.56 ± 409.08	805.72 ± 1421.02	0.034
LF/HF	0.88 ± 10.24	1.10 ± 0.81	0.014
nHR/dHR	0.87 ± 0.06	0.90 ± 0.08	0.001
血压变异性指标			
SBPF(%)	9.93 ± 7.35	5.05 ± 8.32	0.000
24hSSD(mmHg)	12.98 ± 3.46	14.40 ± 3.56	0.007
24hDSD(mmHg)	10.30 ± 2.31	10.27 ± 2.55	0.107
dSSD(mmHg)	11.65 ± 3.23	13.65 ± 3.75	0.004
nSSD(mmHg)	10.69 ± 3.30	12.80 ± 4.60	0.000

注:PWV:颈一股脉搏波传导速度;SDANN:每 5 分钟总心搏数 RR 间期均值的标准差;SDNN:窦性 RR 间期标准差;rMSSD:全部相邻正常 RR 间期差值的均方根;LF:低频带;HF:高频带;LF/HF:低频带与高频带的比值;nHR/dHR:夜/白心率比;SBPF:夜间收缩压下降率;24hSSD:24h 收缩压标准差;24hDSD:24h 舒张压标准差;dSSD:白天收缩压标准差;nSSD:夜间收缩压标准差。1 mmHg=0.133 kPa

2.3 颈一股脉搏波传导速度与各项指标的单因素相关性分析(表 3)

PWV 与一般临床指标的单因素相关性分析:单因素相关分析显示 PWV 与年龄显著正相关 ($P < 0.05$);与高血压病程、体重指数、血糖、

TC、TG、HDL-C、LDL-C、血肌酐、尿酸无相关性 ($P > 0.05$)。PWV 与动态心电图心率变异性各项指标的单因素相关分析:单因素相关分析显示 PWV 与 LF、HF 及 LF/HF、nHR/dHR 正相关 (P 均 < 0.05)。PWV 与 24 小时动态血压监测指标的单因素相关分析:单因素相关分析显示 PWV 与 24hSSD、dSSD、nSSD 显著正相关 (P 均 < 0.05);与 SBPF 负相关 ($P < 0.05$)。

表 3 颈一股脉搏波传导速度与各项指标的单因素相关性分析

项目	r 值	P 值
临床指标		
年龄(岁)	0.124	0.040
高血压病程(年)	0.057	0.349
体重指数(kg/m ²)	0.022	0.712
血糖(mmol/L)	-0.280	0.640
TC(mmol/L)	0.020	0.969
TG(mmol/L)	0.004	0.942
HDL-C(mmol/L)	0.015	0.840
LDL-C(mmol/L)	0.008	0.898
血肌酐(μmol/L)	0.015	0.801
尿酸(μmol/L)	0.005	0.935
心率变异性指标		
SDANN(ms)	-0.071	0.244
SDNN(ms)	0.016	0.797
LF(ms ²)	0.188	0.002
HF(ms ²)	0.185	0.009
LF/HF	0.124	0.039
nHR/dHR	0.169	0.005
24 小时动态血压监测指标		
24hSSD(mmHg)	0.215	0.001
24hDSD(mmHg)	-0.010	0.993
dSSD(mmHg)	0.257	0.002
nSSD(mmHg)	0.275	0.004
SBPF(%)	-0.143	0.017

注:TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;SDANN:每 5 分钟总心搏数 RR 间期均值的标准差;SDNN:窦性 RR 间期标准差;LF:低频带;HF:高频带;LF/HF:低频带与高频带的比值;nHR/dHR:夜/白心率比;SBPF:夜间收缩压下降率;24hSSD:24h 收缩压标准差;24hDSD:24h 舒张压标准差;dSSD:白天收缩压标准差;nSSD:夜间收缩压标准差。1 mmHg=0.133 kPa

2.4 颈一股脉搏波传导速度影响因素的多元线性回归分析(表 4、图 1、图 2)

PWV 影响因素的多元线性回归分析显示以 PWV 为因变量进行多元线性逐步回归分析,结果显示:24hSSD、LF、LF/HF、nHR/dHR 独立相关,其中 24hSSD、LF 的相关性最强。

表 4 颈一股脉搏波传导速度影响因素的多元线性回归分析

项目	B	标准化 β 值	t 值	P 值
24hSSD	0.210	0.352	5.670	0.000
LF	0.001	0.212	3.682	0.000
LF/HF	1.027	0.150	2.609	0.010
nHR/dHR	5.972	0.127	2.158	0.032

注:24hSSD:24h 收缩压标准差;LF:低频带;LF/HF:低频带与高频带的比值;nHR/dHR:夜/白心率比

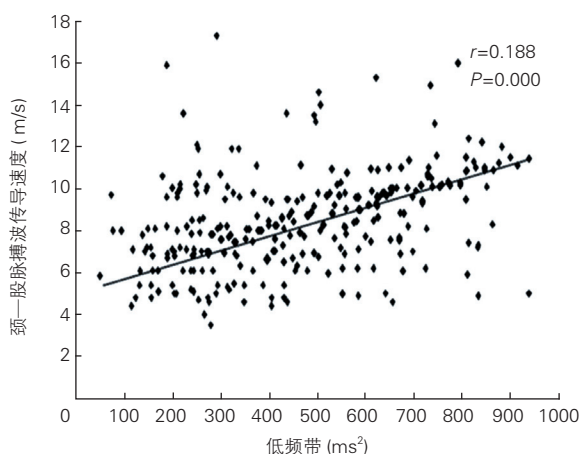


图1 颈一股脉搏波传导速度与低频带的相关性

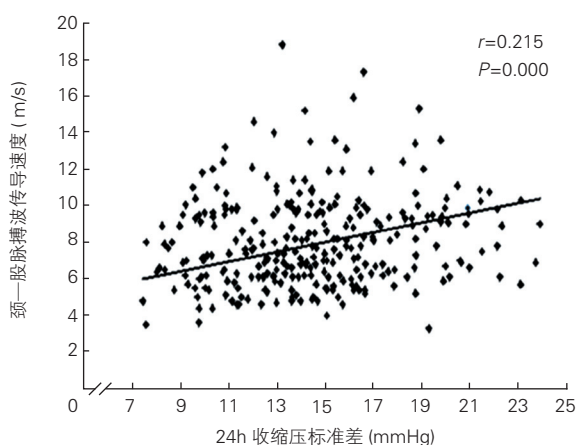


图2 颈一股脉搏波传导速度与 24h 收缩压标准差的相关性

3 讨论

我国高血压患病率及病死率持续升高, 加强高血压的管理及关注其靶器官损害是目前心血管领域亟待解决的问题^[1, 2]。PWV 是目前临床上检测早期动脉硬化的最重要方法, 已成为心脑血管事件的独立预测因子。其中 PWV 为评估动脉硬度的金标准^[3], 同时根据多项国外血管损害项目的研究及中国血管病变早期检测技术应用指南中血管损害的指标 $PWV \geq 9 \text{ m/s}$ 作为血管损害的评估指标。PWV 反映动脉壁的弹性状态受很多病理生理因素影响, Castelpoggi 等^[4] 研究者认为年龄增长, 大动脉弹性纤维减少、管壁增厚、动脉僵硬度增加都会影响 PWV, 例如年龄每增加 10 岁, PWV 升高 10% 左右^[5]。本研究也发现年龄增长易导致动脉硬化, 考虑可能的原因: 年龄增加血管弹性组织也随之发生退行性变, 弹力纤维不断损害消耗, 胶原纤维相应增多,

纤维层之间形成的粘连增加, 导致动脉僵硬、管壁增厚, 弹性降低, PWV 增加成为必然^[6]。

心率变异性可以定量评估交感神经与迷走神经的兴奋性及自主神经系统的平衡状态^[7, 8], 已成为临床上用来无创评估自主神经功能状态及交感神经兴奋性的主要方法。在心率变异性所提供的各项指标中, 一定程度上能够反映整个自主神经功能状态及心率变异性的指标为 SDNN、SDANN, 能够间接反映迷走神经功能状态的指标为 rMSSD, LF 作为心率变异性中非常重要的指标用于反映交感神经的功能状态, 但也有学者认为它也受到了少量副交感神经的影响。HF 反映副交感神经的兴奋性, 以及目前已得到广泛认可的反映自主神经均衡性的指标 LF/HF。进行 24 小时动态血压监测可以较精确的获得血压变异性及血压昼夜节律等信息。若交感神经兴奋性增加, 必然导致昼夜节律失衡、血压变异性增加, 高能量的血压波及血压变换切力易于导致及加重高血压的靶器官损伤^[9, 10]。本研究统计结果显示 PWV 升高组 SDANN 较 PWV 正常组明显减低, 说明 PWV 升高组心率变异性减低。PWV 升高组 LF、HF 及 LF/HF 较 PWV 正常组均升高, 且单因素相关分析显示 PWV 与 LF、HF 及 LF/HF 呈正相关 ($P < 0.05$), 进行多元线性逐步回归分析显示: LF、LF/HF 独立相关, 其中 LF 相关性最强。上述结果显示说明, 自主神经功能失衡、交感神经兴奋性增高与 PWV 存在明显正相关性, 亦可知高血压血管损害, 与自主神经功能紊乱尤其是交感神经兴奋性增加存在独立相关性。

有学者研究发现心率的增快与动脉硬化的危险度相关联^[11-13]。近来 Luis 博士的一项研究表明, 使用 nHR/dHR 可以作为反映血管硬化更为敏感的指标, 优于单纯心率, nHR/dHR 代表了夜间和白天的心率变异性, 与自主神经功能、交感神经兴奋性有密切关系^[14]。本研究结果显示 nHR/dHR 与 PWV 有独立相关性, 与上述研究结果相符。nHR/dHR 是了解心率昼夜节律性最简便的方法, 能够反映自主神经的平衡状态, 有望成为临床检测自主神经功能状态及评估高血压血管损害的敏感指标。

本研究的独特之处在于同步检测动态血压、动态心电图的变化。统计结果显示 PWV 升高组较 PWV 正常组血压变异性指标 24h SSD 升高 ($P > 0.05$); 心率变异性指标中能够反映心率变异性值大小的 SDANN 减低 ($P < 0.01$); 表明 PWV 升高组较 PWV 正常组血压变异性升高但心率变异性减低,

如果临床上同步进行动态血压、动态心电图检测,并且发现这种血压变异性与心率变异性非同向的变化,提示发生动脉硬化的可能性大。而且本研究在进一步行多元线性逐步回归分析示 24 hSSD 和 LF、LF/HF 与 PWV 有独立线性相关性。交感神经的病理性激活是诱发、加重高血压及造成高血压靶器官损伤的重要原因,本研究也证实交感神经兴奋性与高血压血管动脉硬化存在独立正相关性。同步的动态血压及动态心电图检测有助于我们了解自主神经功能状态、交感神经兴奋性,从而进一步评估高血压血管损害的风险,为指导临床选择药物、防治早期高血压血管损害提供了十分有利的帮助。

原发性高血压患者自主神经功能受损可能加重靶器官损害^[15],有研究发现交感神经激活导致的代谢异常,如肾素增加、胰岛素抵抗等,均可刺激血管平滑肌,引起血管正常结构的变化^[16]。有实验也证明高血压合并靶器官损伤的患者交感神经兴奋性高于基础条件与其相同的单纯高血压患者^[17]。也有研究通过靶向敲除小鼠 Chga 基因建立儿茶酚胺升高、交感神经兴奋性增加的高血压小鼠模型,5 个月 Chga 小鼠出现心室肥厚。近年来,交感神经兴奋性与高血压靶器官损伤有关已得到广泛认可,但高血压动脉僵硬度和自主神经功能受损的相关研究尚不清楚,故本研究有一定的临床意义。

本研究尚存在有局限性,研究为临床回顾性研究,样本量偏少且无健康人群作为对照组。另外,尽管 LF/HF 能够代表交感及迷走神经兴奋性的平衡已成为公认的指标,且心率变异性及血压变异性能够一定程度上反应交感神经的兴奋性,但并非检测交感神经兴奋性的金标准。本研究受此限制,待更直接有效且无创的交感神经检测方法应用于临床,可进一步得出更加精确的结论。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005 修订版全文). 高血压杂志, 2005, 13(增刊): 115-119.
- [2] 高晓津, 杨进刚, 杨跃进, 等. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析. 中国循环杂志, 2015, 3: 105-110.
- [3] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2007, 28: 1462-1536.
- [4] Castelpoggi CH, Pereira VS, Fiszman R, et al. A blunted decrease in nocturnal blood pressure is independently associated with increased aortic stiffness in patients with resistant hypertension. *Hypertens Res*, 2009, 32: 591-596.
- [5] 张维忠. 动脉弹性功能检测的理论与实践(上). 心脑血管病防治, 2003, 3: 1-2.
- [6] Khoshdel AR, Thakkestian A, Carney SL, et al. Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2006, 24: 1231-1237.
- [7] Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, et al. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*, 2006, 44: 1031-1051.
- [8] Nolan RP, Jong P, Barry-Bianchi SM, et al. Effects of drug, biobehavioral and exercise therapies on heart rate variability in coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Rehabil*, 2008, 15: 386-396.
- [9] Bramwell J, Hill A. Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of arteries. *Lancet*, 1922, 199: 891-892.
- [10] 陈美玉, 黄武, 李琛, 等. 顽固性高血压患者心率变异性及心律失常分析. 中国循环杂志, 2014, 29: 891-894.
- [11] 汪德娴, 赵玮, 孙燕淑. 高血压患者动态血压参数与左心室肥厚及颈动脉内-中膜厚度的关系. 中华心血管病杂志, 2005, 33: 243-246.
- [12] 林荣, 郭继鸿. 心血管疾病的现代观点. 北京: 北京大学医学出版社, 2005. 332-333.
- [13] Takechi S, Nomura A, Machida M, et al. Different coronary blood flow increase in left ventricular hypertrophy due to hypertension compared to hypertrophic cardiomyopathy at elevated heart rate. *Hypertens Res*, 2003, 26: 789-793.
- [14] García-Ortiz L, García-García A, Ramos-Delgado E, et al. Relationships of night/day heart rate ratio with carotid intima media thickness and markers of arterial stiffness. *Atherosclerosis*, 2011, 217: 420-426.
- [15] Alter P, Grimm W, Vollrath A, et al. Heart rate variability in patients with cardiomegaly—relation to left ventricular mass and etiology. *Am Heart J*, 2006, 151: 829-836.
- [16] Burns J, Sivanathan MU, Ball SG, et al. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*, 2007, 115: 1999-2005.
- [17] Haluska BA, Jeffriess L, Downey M, et al. Influence of cardiovascular risk factors on total arterial compliance. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008, 21: 123-128.

(收稿日期:2016-01-18)

(编辑: 漆利萍)

临床研究

上海市奉贤区气候因素与心力衰竭患者日急诊数量的相关性分析

黄建华, 张琼, 马江伟

摘要

目的: 相关性分析上海市奉贤区气候因素与心力衰竭急诊抢救室患者数(以下代表急诊患者数)的关系, 为预防和控制心力衰竭发病提供依据。

方法: 收集 2012-01-01 至 2014-12-31 上海市奉贤区中心医院急诊抢救室心力衰竭每日病例数, 共 355 例, 并采集同期气象和大气污染资料, 进行 Spearman 相关分析及多元逐步回归分析。

结果:(1) 就诊前 24 h、48 h 及就诊后 48 h 的温度差、湿度差、气压差与心力衰竭日急诊数均呈正相关, 与就诊前 48 h 温度差、气压差具有极显著相关性 ($P<0.001$); (2) 多元逐步回归分析显示最影响急性心力衰竭患者日急诊数的气候因素是日最低气温 ($P<0.05$), 其次是日平均相对湿度 ($P<0.05$)。

结论: 气温、空气相对湿度和气压急变显著提高心力衰竭急诊患者数量; 日最低气温、空气相对湿度的降低是增加心力衰竭急诊数的重要因素。

关键词 心力衰竭; 气候因素; 细颗粒物

Correlation Study Between Meteorological Factors and the Number of Daily Heart Failure Patients in Emergency Room at Fengxian District of Shanghai

HUANG Jian-hua, ZHANG Qiong, MA Jiang-wei.

Department of Cardiology, Shanghai Fengxian District Hospital, Shanghai (201499), China

Corresponding Author: MA Jiang-wei, Email:majiangwei2004@126.com

Abstract

Objective: To analyze the relationship between meteorological factors and the number of daily heart failure (HF) patients for emergency room (ER) visit at Fengxian district of Shanghai in order to provide the experience for prevention and control of HF morbidity.

Methods: Daily number of HF patients treated in ER of our hospital from 2012-01 to 2014-12 with corresponding meteorological, air pollution data at the same period were collected and analyzed by Spearman correlation study and multiple stepwise regression analysis.

Results: ① The differences of temperature, humidity, air pressure at 24-, 48-hour before and 48-hour after ER visit were positively related to the number of HF patients; the number of HF patients was significantly related to the differences of temperature and air pressure at 48-hour before ER visit, $P<0.001$. ② Multiple stepwise regression analysis showed that the most affecting meteorological factor for ER visit of HF patients was the daily lowest temperature, $P<0.05$, the second factor was the daily average relative humidity, $P<0.05$.

Conclusion: Radical changes of temperature, relative humidity and air pressure elevated the number of HF patients for ER visit; daily lowest temperature and decreased relative humidity were the important factors for elevating the number of HF patients for ER visit.

Key words Heart failure; Meteorological factors; Fine particle

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:989.)

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会(面上, 201440611)

作者单位: 201499 上海市奉贤区中心医院 心内科

作者简介: 黄建华 主治医师 硕士研究生 主要从事心内科方面研究 Email:281284528@qq.com 通讯作者: 马江伟 Email:majiangwei2004@126.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0989-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.010

近年来,随着极端天气事件频发,与气候相关的健康效应越来越受到人们关注^[1]。气候变化使心血管疾病(CVD)就诊率上升,其中心力衰竭是CVD死亡的主要病因之一^[2,3]。尽管目前心力衰竭治疗已有很大进展^[4],但心力衰竭急诊数量仍很高,长期生存率接近肿瘤患者。大量研究表明气候变化明显影响心力衰竭死亡率、住院率、发病率^[5-7],以往研究普遍注重分析气候与笼统CVD相关性,对单一疾病急诊数研究较少,且以城市气象特征为主,受空气污染因素混杂影响较大,温室效应明显,而市边郊县地区研究很少,本研究分析3年内上海市奉贤区气候因素变化与心力衰竭急诊数量相关性,为探讨郊区气候因素与心力衰竭关系,预防和控制心力衰竭发病,促进人类健康策略和措施提供理论依据和科学指导。

1 资料与方法

临床资料:收集2012-01-01至2014-12-31我院急诊抢救室心力衰竭每日就诊病例数,共355例,年龄为18~97岁,其中男性174例(49%),女性181例(51%)。参照2014中国心力衰竭诊断和治疗指南为诊断标准,由临床医师根据患者症状体征及辅助检查等确诊为心力衰竭,包括慢性心力衰竭急性发作和急性心力衰竭的患者。

气候资料:包括日降水量、日平均气温、日最高气温、日最低气温、温度日较差、日平均相对湿度、日平均气压、日最高气压、日最低气压、日气压差、日平均风速、瞬时最大风速、日最小风速、日风速差。

大气污染资料:包括二氧化硫(SO₂)、二氧化氮(NO₂)、一氧化碳(CO)、粗颗粒物(PM₁₀)为直径≤10.0 μm、细颗粒物(PM_{2.5})为直径≤2.5 μm。

质量控制:本院为本地区唯一的心脏病治疗中心。临床数据由专人负责登记并经审核。气候因素和空气污染数据分别来自奉贤区气象局和奉贤区环境监测站相关部门,具有权威可靠性。

统计学方法:采用回顾性方法收集资料,应用SPSS22.0软件进行分析。用Spearman相关性分析气候因素、大气污染物与急性心力衰竭日急诊数相关性,最后以多元逐步回归分析筛选出最有影响的气候因素。检验水准P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

气候因素与心力衰竭日急诊数量相关分析:对心力衰竭日急诊数与各气候因素进行spearman相关性检验,结果显示日急诊数与日均气温($r=-0.095$, $P<0.01$)、日最高气温($r=-0.084$, $P<0.01$)、日最低气温($r=-0.097$, $P<0.01$)呈极显著负相关,与日平均相对湿度($r=-0.061$, $P<0.05$)显著负相关;与日最高气压极显著正相关($r=0.083$, $P<0.01$);与日均气压($r=0.076$, $P<0.05$)、日最低气压($r=0.067$, $P<0.05$)、日气压差($r=0.077$, $P<0.05$)及PM_{2.5}均显著正相关($r=0.044$, $P<0.05$);与PM₁₀($r=0.054$, $P>0.05$)、SO₂($r=0.055$, $P>0.05$)、NO₂($r=0.048$, $P>0.05$)、CO($r=0.032$, $P>0.05$)均正相关,但不显著。

心力衰竭日急诊数量与就诊前24h、48h及就诊后48h的温度差、湿度差、气压差的关系(表1):以就诊当天与前第1天、前第2天的温度、湿度、气压日均差分别作为就诊前24h、48h的气候变化,就诊当天与后第2天温度、湿度、气压日均差作为就诊后48h气候变化,进行相关分析。结果显示心力衰竭日急诊数与就诊前24h、48h及就诊后48h的温度差、湿度差、气压差均呈正相关,且与就诊前48小时温度差、气压差具有极显著相关性($P<0.01$)。

表1 心力衰竭患者日急诊数量与就诊前24h、48h及就诊后48h气候变化相关性

就诊前后短期气候差变化	相关系数(r)
就诊前	
24 h 温度差	0.039
24 h 湿度差	0.043
24 h 气压差	0.034
48 h 温度差	0.093**
48 h 湿度差	0.033
48 h 气压差	0.095**
就诊后	
48 h 温度差	0.029
48 h 湿度差	0.030
48 h 气压差	0.043

注: Spearman 相关性检验 ** $P<0.01$

心力衰竭日急诊数与气候因素及大气污染物之间的相关性分析:气候因素及大气污染物之间多数存在显著正相关性或负相关性,以心力衰竭日急诊例数为因变量,将各气候因素及大气污染物作为自变量,采用多元逐步回归分析,筛选影响日急诊数的气候因素(表2),结果发现日最低气温、日平均相对湿度是影响心力衰竭急诊数的主要气候因素($P<0.05$)。按标准化偏回归系数作为自变量对因变

量的影响大小, 则日最低气温的影响大于日平均相对湿度。

表 2 心力衰竭患者日急诊数与气候因素的多元逐步回归分析结果

进入变量	偏回归系数 (β)	标准误 (SE)	标准化偏回归 系数(β')	t 值	P 值
日最低气温	-0.005	0.002	-0.072	-2.272	0.023
日平均相对湿度	-0.004	0.002	-0.068	-2.122	0.034

气温对心力衰竭日急诊数的滞后性影响分析(表 3): 以上分析显示日最低气温为影响心力衰竭日急诊数的主要因素, 由于其作用具有滞后性效应, 故选当天, 滞后 1 d, 滞后 2 d, 滞后 3 d, 滞后 4 d, 滞后 5 d 的最低温度进行 spearman 相关分析, 结果显示心力衰竭日急诊数与滞后 5 d 以内的最低气温均有显著相关性, 与滞后第 4 d 负相关系数最大。

表 3 心力衰竭患者日急诊数与日最低气温不同滞后天数的 spearman 相关分析

	当天 (lag0)	滞后 1 d (lag1)	滞后 2 d (lag2)	滞后 3 d (lag3)	滞后 4 d (lag4)	滞后 5 d (lag5)
r 值	-0.097**	-0.100**	-0.099**	-0.095**	-0.101**	-0.097**
P 值	0.001	0.001	0.001	0.002	0.001	0.001

注: Spearman 相关性检验 ** $P < 0.01$

3 讨论

本研究收集 2012 年~2014 年上海市奉贤区逐日气候因素与逐日心力衰竭急诊病例数作相关性分析, 显示气候因素对心力衰竭急诊数有显著影响, 与李延文等^[8] 研究结果一致。本研究显示心力衰竭日急诊数与短期气候变化影响有关, 与瑞士一跨度为 5 年的调查统计分析相近似^[9]。为排除气候因素之间互相作用影响, 最后筛选出日最低气温、日平均相对湿度为最主要因素。以日最低气温为代表, 得出滞后第 4 天对心力衰竭影响较大。

上述分析显示气温与心力衰竭日急诊数呈显著负相关, 与先前流行病学研究显示气温导致心力衰竭发病率增高有相似结果^[10, 11]。香港大学有研究报告一天内温差与心力衰竭发病有密切关系^[12]。其机制较复杂, 当气温变化时, 交感神经系统(SNS)和肾素-血管紧张素系统(RAS)反应性提高, 增加心脏负荷^[13], 诱发心力衰竭发作。且低温导致皮肤血管收缩, 血液粘滞度增强, 心力衰竭发病增高^[14]。寒冷天气呼吸道粘膜分泌功能减弱, 机体免疫力下降^[15], 呼吸道疾病多发, 诱发心力衰竭发病。

本研究中心心力衰竭日急诊数与气压、气压差均呈正相关, 这可能因为气压升高时常伴随气温下降, 导致儿茶酚胺分泌增加, 诱发心力衰竭发病。且气

压变化引起空气氧含量变化, 导致心率相应变化, 诱发心力衰竭发病。国内外气压与 CVD 相关性结论有所差异。郭冬娜等^[16] 认为气压与发病率呈负相关。Danet 等^[17] 认为气压为 1016 mb 时 CVD 发病率最低。Ravljien 等^[18] 表示气压越低时, 急性冠脉综合征发病率越高。各地研究不相同的原因可能是地理位置, 人口种族差异, 社会因素等综合作用所引起。

本研究在空气相对湿度及变化与心力衰竭日急诊数呈负相关性, 与郭冬娜等^[16] 研究较为一致。上海胸科医院一研究同样显示空气相对湿度变化与心力衰竭就诊有密切关系^[8]。分析原因为空气相对湿度较低时, 呼吸道粘膜分泌功能减退, 纤毛运动减缓, 且湿度较低空气中灰尘悬浮颗粒较多, 易引起呼吸道感染, 肺部血管阻力增高, 引起心力衰竭发病。

本研究中气态污染物和 PM₁₀ 对心力衰竭日急诊数有促进作用, 但无显著性, 主要考虑研究样本偏小及临床资料选择性偏倚造成可能。结果中显示 SO₂、NO₂、O₃、CO 和 PM₁₀、PM_{2.5} 浓度短期升高均增加日心力衰竭就诊, 这与先前研究相似^[19]。《柳叶刀》一项荟萃分析显示 SO₂、NO₂、CO、PM₁₀、PM_{2.5} 短期浓度升高都会使心力衰竭发病率升高^[20]。主要机制为大气污染物引起肺部炎症反应, 炎症因子^[21] 释放, 促使血液高凝状态, 心脏自主神经功能受损, 引起心律失常^[22], 心脏负荷加重。

PM_{2.5} 对心力衰竭发病影响更显著。Francesca 等^[23] 分析心力衰竭发病与当日 PM_{2.5} 浓度正相关。目前国内外关于 PM_{2.5} 对心力衰竭急诊就诊数研究较少, 先前研究主要以 PM_{2.5} 对心力衰竭住院率影响。2009 年 Zanobetti 等^[24] 发现 PM_{2.5} 水平升高 10 mg/m³, 心力衰竭住院率增加 1.85%。同样, 罗马一研究报告 PM_{2.5} 水平升高 10 mg/m³, 心力衰竭住院率增加 2.38%^[25], 都反应了 PM_{2.5} 对心力衰竭有显著影响。这主要由于 PM_{2.5} 是细颗粒污染物, 更易穿透肺泡进入人体血流, 造成心力衰竭发病。

本研究探讨心力衰竭日急诊数与气候各因素的关系, 一定程度上反映了心力衰竭日发病率与气候的关系。以急诊每日心力衰竭病例数为研究对象, 比起以往对 CVD 住院率和死亡率的研究更具有时间、空间代表性, 更能体现气候因素的直接作用。但本研究尚有不足之处, 样本时间空间跨度不够大, 且现实证明过高过低的气候因素都会对人体不利,

其作用是非线性的,有待进一步分析气候因素对心力衰竭的精确相关性。

参考文献

- [1] Conti S, Meli P, Minelli G, et al. Epidemiologic study of mortality during the Summer 2003 heat wave in Italy. *Environ Res*, 2005, 98: 390–399.
- [2] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62: e147–e239.
- [3] 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 Heart J*, 2012, 33: 1787–847.
- [4] 沈璐华. 心力衰竭治疗的进展. *中国循环杂志*, 2004, 19: 153–155.
- [5] Loughnan M. The Impact of “Unseasonably” warm spring temperatures on acute myocardial infarction hospital admissions in Melbourne, Australia: a city with a temperate climate. *J Environ Public Health*, 2014, 2014: 483785–483792.
- [6] Lim YH, Park AK, Kim H. Modifiers of diurnal temperature range and mortality association in six Korean cities. *Int J Biometeorol*, 2011, 56: 33–42.
- [7] 崔蕊蕊, 于鲁明, 张进军, 等. 急性心血管疾病发病与气象因素关系的研究. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23: 465–469.
- [8] 李延文, 谈建国, 蒋锦琪. 气象因素对心力衰竭的影响. *现代生物医学进展*, 2015, 15: 1275–1280.
- [9] Stefan G, Claude E, Stefan G, et al. Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*, 2007, 118: 36–40.
- [10] Gallerani M, Boari B, Manfredini F, et al. Seasonal variation in heart failure hospitalization. *Clinical Cardiology*, 2011, 34: 389–394.
- [11] Sang HH, Song BG, Na KL, et al. Relationship of temperature and humidity with the number of daily emergency department visits for acute heart failure: results from a single institute from 2008–2010. *Korean J Crit Care Med*, 2012: 165–172.
- [12] Qiu H, Yu IT, Tse LA, et al. Is greater temperature change within a day associated with increased emergency hospital admissions for heart failure?. *Circ Heart Fail*, 2013, 6: 930–935.
- [13] Liang WM, Liu WP, Chou SY, et al. Ambient temperature and emergency room admissions for acute coronary syndrome in Taiwan. *Int J Biometeorol*, 2008, 52: 223–229.
- [14] Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, et al. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*, 1994, 343: 435–439.
- [15] 杨贵芳, 彭文, 赵琴, 等. 心力衰竭免疫学机制及治疗的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 193–195.
- [16] 郭冬娜, 王晓卉, 王嵘. 急性心肌梗死的发生与气象因素的关系探讨. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9: 1423–1424.
- [17] Danet S, Richard FM, Beauchant S, et al. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the Lille–World Health Organization MONICA project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *Circulation*, 1999, 100: e1–e7.
- [18] Ravljen M, Bilban M, Kajfež–Bogataj L, et al. Influence of daily individual meteorological parameters on the incidence of acute coronary syndrome. *Int J Environ Res Public Health*, 2014, 11: 11616–11626.
- [19] Changyuan Y, Ailan C, Renjie C, et al. Acute effect of ambient air pollution on heart failure in Guangzhou, China. *Int J Cardiol*, 2014, 177: 436–441.
- [20] Shah AS, Langrish JP, Nair H, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2013, 382: 1039–1048.
- [21] Schneider A, Neas LM, Graff DW, et al. Research Association of cardiac and vascular changes with ambient PM_{2.5} in diabetic individuals. *Part Fibre Toxicol*, 2010, 7: 14.
- [22] Luttmann–Gibson H, Suh HH, Coull BA, et al. Short-term effects of air pollution on heart rate variability in senior adults in Steubenville, Ohio. *J Occup Environ Med*, 2006, 48: 780–788.
- [23] Francesca D, Peng RD, Bell ML, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*, 2006, 295: 1127–1134.
- [24] Zanobetti A, Franklin M, Koutrakis P, et al. Fine particulate air pollution and its components in association with cause-specific emergency admissions. *Environmental Health*, 2009, 8: 3829–3843.
- [25] Valeria B, Annunziata F, Massimo S, et al. Impact of fine and ultrafine particles on emergency hospital admissions for cardiac and respiratory diseases. *Epidemiology*, 2010, 21:414–423.

(收稿日期:2016–03–23)

(编辑:汪碧蓉)

临床研究

先天性心脏病介入封堵术后血小板急剧减少与机体器官出血的原因分析

杨婷, 田野, 刘晓桥, 王记培, 刘会, 罗依然

摘要

目的: 探索先天性心脏病(先心病)介入封堵术后患者血小板急剧减少与机体器官出血的原因。

方法: 先心病介入封堵术患者共 665 例, 其中房间隔缺损(ASD)患者 100 例(ASD 组)、室间隔缺损(VSD)患者 100 例(VSD 组), 动脉导管未闭(PDA)患者 465 例(PDA 组)。对比介入封堵术前后血小板数量变化, 及 PDA 封堵器直径与血小板计数相关性。随机测量部分患者封堵器伞盘两端压力差, 包括 ASD 组 50 例, VSD 组 50 例, PDA 组 102 例, 并根据 PDA 直径大小将 PDA 组分为巨大 PDA 患者 42 例和中小 PDA 患者 60 例, 对比封堵器伞盘两端导管压力差。

结果: ASD 组和 VSD 组患者无血小板重度降低及机体器官出血事件, PDA 组患者发生血小板计数重度降低 36 例(7.74%, 36/465), 机体器官出血 18 例(3.87%, 18/465), 且仅发生在巨大 PDA 患者中。PDA 组 PDA 封堵器直径与术后血小板计数呈负相关性($r=-0.659$, $P=0.001$)。封堵术前后封堵器伞盘两端压力差比较: 术后即刻与术前比, PDA 组收缩期、舒张期压差及平均压差均升高(P 均 <0.05); 收缩期压差 VSD 组(56.57 ± 15.33) mmHg (1 mmHg= 0.133 kPa), 中小 PDA 患者(58.33 ± 26.65) mmHg, 巨大 PDA 患者(94.66 ± 27.62) mmHg, 巨大 PDA 患者较 VSD 及中小 PDA 患者均显著升高(P 均 <0.01)。

结论: 先心病介入封堵术后发生血小板急剧减少与机体器官出血仅见于巨大 PDA 患者。封堵器两端的高压力差形成滤过封堵器的高速血流对血小板的冲刷性损伤是术后血小板急剧减少的主要原因。

关键词 心脏缺损, 先天性; 介入封堵术; 血小板减少

The Cause of Rapid Thrombocytopenia and Organ Hemorrhage in Congenital Heart Disease Patients After Interventional Occlusion

YANG Ting, TIAN Ye, LIU Xiao-qiao, WANG Ji-pei, LIU Hui, LUO Yi-ran.

Nursing Division, Zunyi Medical College Affiliated Guihang 300 Hospital, Guiyang (550006), Guizhou, China

Corresponding Author: LIU Xiao-qiao, Email: liuxq6400@sina.com

Abstract

Objective: To study the cause of rapid thrombocytopenia and organ hemorrhage in congenital heart disease (CHD) patients after interventional occlusion.

Methods: A total of 665 CHD patients received interventional occlusion in our hospital from 2011-01 to 2015-12 were enrolled. The patients were divided into 3 groups according to the defects: Atrial septal defect (ASD) group, $n=100$, Ventricular septal defect (VSD) group, $n=100$ and Patent ductus arteriosus (PDA) group, $n=465$. Pre- and post-interventional occlusion platelet levels, the relationship between PDA occluder diameter and platelet counts were compared. Pressure difference between both sides of occluder was randomly measured in a part of patients including 50 in ASD group, 50 in VSD group and 102 in PDA group. Based on occluder diameter, the 102 PDA patients were further divided into 2 subgroups: Giant PDA, $n=42$ and Medium-small PDA, $n=60$; pressure differences between both sides of occluder were compared between 2 subgroups.

Results: No severe thrombocytopenia and organ hemorrhage occurred in ASD group or VSD group. PDA group had 36/465 (7.74%) patients with severe thrombocytopenia, 18 (3.87%) with organ hemorrhage and all of them occurred in giant PDA subgroup; the diameter of PDA occluder was negatively related to post-operative to platelet counts ($r=-0.659$, $P=0.001$). For pressure difference on both sides of occluder, compared with prior operation, PDA group showed increased systolic and diastolic pressure differences

基金项目: 贵州省社会发展公关项目(黔科合 SY 字[2013]3018 号)

作者单位: 550006 贵州省贵阳市, 遵义医学院附属贵航三 00 医院 护理部(杨婷); 贵州省人民医院 心内科(田野、刘晓桥、王记培、刘会、罗依然)

作者简介: 杨婷 副主任护师 主要从事护理管理、教学与科研工作 Email: Yangting1130@sina.com 通讯作者: 刘晓桥 Email: liuxq6400@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0993-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.011

and increased mean pressure difference at immediately post operation, all $P < 0.05$; systolic pressure difference in VSD group was (56.57±15.33) mmHg, in Medium-small PDA subgroup was (58.33±26.65) mmHg and in Giant PDA subgroup was (94.66±27.62) mmHg which was much higher than those in VSD group and Medium-small PDA subgroup, all $P < 0.01$.

Conclusion: Rapid thrombocytopenia and organ hemorrhage in CHD after interventional occlusion only happened in giant PDA patients. High pressure difference formed high-speed filtration blood flow which may cause scouring damage on platelets and it was the main reason for thrombocytopenia occurrence.

Key words Heart defect Congenital; Interventional occlusion; Thrombocytopenia

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:993.)

目前,介入封堵术已经成为左向右分流型先天性心脏病(先心病)治疗的常用方法,但近年来介入封堵术后血小板减少渐渐引起国内外关注,尤其动脉导管未闭(PDA)所导致的小血小板减少合并相关器官出血,已经成为亟待解决的临床问题。本研究分析我院 2011-01 至 2015-12 行先心病介入封堵术后患者的临床资料,探讨血小板数量变化规律及机体器官出血的原因。

1 资料与方法

选取 2011-01 至 2015-12 在我院心内科行先心病介入封堵患者 665 例,男性 279 例,女性 386 例,平均年龄 (15.5 ± 5.22) 岁。其中房间隔缺损(ASD)患者 100 例(ASD 组),室间隔缺损(VSD)患者 100 例(VSD 组),PDA 患者 465 例(PDA 组)。

纳入标准:体重 > 5 kg,年龄 1~60 岁,确诊为左向右分流型先心病,并接受介入封堵的患者。排除标准:合并梗阻性肺动脉高压;合并依赖先心病生存的其他先天性心血管畸形;伴有活动性心内膜炎炎症或其他心导管操作的禁忌症;血常规或凝血功能异常,合并出血性疾病或既往有血液系统疾病的患者;术前正在使用抗血小板或抗凝药物。

全部手术均按先心病介入封堵指南进行介入封堵术^[1-3]。随机测量部分患者封堵器伞盘两端压力差,包括 ASD 组 50 例,VSD 组 50 例,PDA 组 102 例,并根据 PDA 直径大小将 PDA 组分为巨大 PDA 患者 42 例和中小 PDA 患者 60 例。具体标准为 14 岁以下儿童体重 < 8 kg 并 PDA 直径 > 6 mm,成人 PDA 直径 > 10 mm 患者为巨大 PDA^[4,5],其他为中小 PDA。

术后 48 h 全部患者进行超声心动图及血常规检查,观察患者有无机体器官出血(如鼻衄、牙龈出血、皮肤粘膜出血,大便隐血及泌尿消化道出

血)。根据血小板减少程度不同分为,轻度减少:血小板计数下降 ≤ 30%;中度减少:血小板计数下降 31%~49%;重度减少:血小板计数下降 ≥ 50%^[6]。机体器官出血分为,轻度出血:瘀点,瘀斑,鼻衄时间小于 1 h,牙龈出血,轻度的口唇出血,体液潜血阳性,视网膜出血但不影响视力;中度出血:肉眼可见的出血,未导致血流动力学改变;重度出血:可导致血液动力学改变的大出血,或重要器官的出血。

统计学处理:采用 SPSS 统计软件进行数据分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间及自身前后对比采用 t 检验。计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。用 Spearman 相关系数反映相关方向。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者封堵术前后血小板计数变化比较

3 组患者术后 48 h 与术前比,血小板计数均有不同程度降低 ($P < 0.05 \sim 0.01$, 表 1)。ASD 组和 VSD 组患者无血小板重度降低及机体器官出血事件,PDA 组患者发生血小板重度降低 36 例 (7.74%, 36/465),机体器官出血 18 例 (3.87%, 18/465),且仅发生在巨大 PDA 患者中。18 例机体器官出血患者均为鼻衄,其中合并牙龈出血 3 例、合并上消化道出血 1 例,均予止血及输血小板治疗后,出血停止,血小板也逐渐恢复正常。另外,有 3 例血小板重度降低患者,虽未出血,但为避免发生内脏出血仍然予输血小板治疗。轻、中度血小板减少患者未予特殊治疗,进行临床观察未发现血小板进一步下降及机体器官出血。

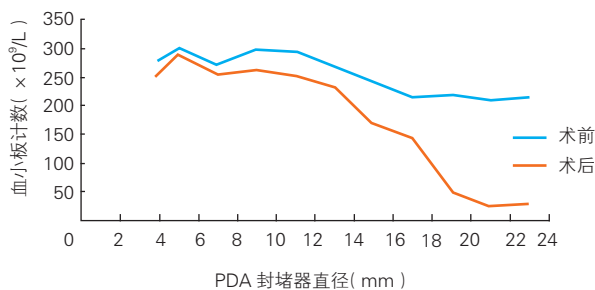
表 1 3 组患者手术前后血小板计数变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血小板计数 ($\times 10^9/L$)		
		术前	术后 48 h	P 值
ASD 组	100	302.87 ± 99.00	261.57 ± 88.66	<0.01
VSD 组	100	248.28 ± 91.29	211.62 ± 70.56	<0.05
PDA 组	465	270.34 ± 93.21	181.57 ± 92.49	<0.01

注:ASD: 房间隔缺损;VSD: 室间隔缺损;PDA: 动脉导管未闭

2.2 PDA 组患者封堵器直径大小与血小板计数的相关性分析(图 1)

PDA 组患者封堵器直径与术后血小板计数呈负相关性($r=-0.659, P=0.001$)。



注: PDA: 动脉导管未闭

图 1 PDA 组患者封堵器直径大小与血小板计数的相关性分析

2.3 3 组患者封堵术前后封堵器伞盘两端压力差变化情况(表 2)

封堵术前后封堵器伞盘两端压力差比较: 术后即刻与术前比, PDA 组的中小 PDA 和巨大 PDA 患者收缩期压差、舒张期压差及平均压差均升高 (P 均 <0.05)。收缩期压差, VSD 组 (56.57 ± 15.33) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 中小 PDA 患者 (58.33 ± 26.65) mmHg, 巨大 PDA 患者 (94.66 ± 27.62) mmHg; 巨大 PDA 患者较 VSD 组及中小 PDA 患者均显著升高 (P 均 <0.01)。

表 2 3 组患者封堵术前后封堵器伞盘两端压力差变化情况 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

项目	例数	收缩期压差		平均压差		舒张期压差	
		术前	术后即刻	术前	术后即刻	术前	术后即刻
ASD 组	50	5.22 ± 2.52	-	3.52 ± 2.19	-	2.12 ± 2.56	-
VSD 组	50	61.53 ± 18.57	56.57 ± 15.33	23.65 ± 8.82	22.57 ± 7.59	7.55 ± 4.56	8.25 ± 5.67
PDA 组							
中小 PDA	60	45.67 ± 18.35	58.33 ± 26.65*	41.35 ± 11.87	53.22 ± 15.68*	39.76 ± 12.52	52.33 ± 15.69*
巨大 PDA	42	37.23 ± 11.55	94.66 ± 27.32**▲	52.35 ± 6.53	69.56 ± 16.32*	44.87 ± 6.33	57.68 ± 13.22*

注: ASD: 房间隔缺损; VSD: 室间隔缺损; PDA: 动脉导管未闭; -: 未测。与术前比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与 VSD 组比 ▲ $P<0.01$; 与中小 PDA 患者比较 ▲ $P<0.01$ 。1 mmHg=0.133 kPa

3 讨论

本研究 3 组患者中, 仅巨大 PDA 患者中发生了严重血小板减少, 考虑与血小板自身的功能特性、封堵器的大小及术后封堵器两端压力变化有关。通常非阻力型 PDA 患者在封堵伞释放后肺动脉侧的压力下降, 而主动脉侧的压力则呈上升趋势^[7-9]。PDA 封堵器越大则术后主动脉与肺动脉两端的压差就越显著, 本研究也显示, 中小 PDA 术

后即刻收缩期压差为 (58.33 ± 26.65) mmHg, 巨大 PDA 为 (94.66 ± 27.32) mmHg, 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。高压差形成的高速血流可经过封堵器内聚酯涤纶填充物中的小腔隙从高压的主动脉面冲刷到低压的肺动脉内, 而血小板有极强的黏附、聚集功能, 当其进入封堵器聚酯涤纶纤维中的小腔隙后也可黏附聚集形成血小板血栓, 但在高速血流冲刷下会变形、损伤形成碎片后被冲刷掉, 新的血小板又黏附到封堵器的聚酯涤纶成分上, 部分血小板仍然再次被冲刷掉, 如此反复, 大量的血小板被持续不断地消耗, 大大超过了血小板的再生能力时, 临床就表现为急剧的血小板数量减少^[10]。

有资料显示先心病介入封堵术后血小板急剧减少易发生于巨大 PDA 的患者^[11-13], 与本研究相符。考虑封堵器直径越大, 可容纳血液分流与滤过的腔隙就越多, 主动脉与肺动脉的压差极大, 在高速血流的冲刷下, 血栓不易完全封堵分流通道, 导致血小板不断的冲刷消耗, 故而发生急剧的血小板下降。如果封堵器较小无明显残余分流时, 血小板可很快黏附在封堵器金属网眼及其内的聚酯涤纶网眼中, 启动外源性凝血途径, 形成相对固定血栓, 血小板损失的数量也较少, 且血小板的再生周期为 7~14 d, 每天能更新总量的 10%, 只要无持续性的血小板损耗, 则血小板的丢失与再生形成动态平衡。故临床上多数使用小封堵器的患者未表现出血小板的急剧下降, 只出现了轻、中度的血小板减少。

本研究发现血小板急剧下降及机体器官出血患者均发生在巨大 PDA 患者, 且以鼻衄及牙龈粘膜出血为主要表现。因为封堵术后主动脉流向肺动脉分流通道的关闭使进入主动脉的血流只能沿胸腹主动脉通道向远端行进, 机体短时间内未能适应这种血流动力学的变化易导致外周动脉痉挛。主动脉弓降部的压力较封堵术前升高, 头面部的血压也随之升高, 而鼻腔及牙龈粘膜血管较丰富、表浅、易损伤, 血压骤然升高后鼻腔牙龈粘膜小血管痉挛、充血、管壁脆性增加、弹性减退, 在血小板急剧减少时就极易引起鼻腔、牙龈毛细血管破裂出血。术后, 随着时间的推移, 由肺循环进入左心室及主动脉内的血流量下降, 机体外周血管也逐渐适应了 PDA 封堵术后的血流动力学改变, 外

周血管痉挛的程度随之减轻,封堵器两侧的压差减小,相对稳定的血栓在封堵器内形成,最后残余分流完全消失,血小板就停止下降,部分患者经过输血治疗血小板计数就可较快速的恢复到正常水平。但血小板低于 $50 \times 10^9 / L$ 时机体器官有自发出血倾向,甚至危及生命。巨大 PDA 介入封堵术后血小板的时机尚需进一步研究以明确。

ASD 组患者无一例发生急剧重度的血小板减少,考虑 ASD 患者左右心房间隔的压力差较小,一般小于 10 mmHg,故黏附于其上的血小板未受到高速血流的冲刷损伤,可较快诱发外源性凝血途径,形成较稳定的血栓阻断了封堵伞上的分流腔隙,无持续的分流束冲刷损伤就无显著的血小板下降。

VSD 时左右心室之间的压力差显然要高于 ASD,但同样未导致血小板的急剧重度减少,考虑与 VSD 封堵术后左右心室压力差值明显低于巨大 PDA 时主动脉与肺动脉之间的压力差值,故对血小板的冲刷性损伤程度就明显减弱。而且 VSD 封堵器的伞盘直径与腰部直径均较小,其内所含聚酯涤纶成分也明显减少,分流通道较易在血栓形成后发生完全封堵,故没有高速血流的冲刷损伤就没有血小板的急剧重度下降。

与文献报道使用肝素所致血小板减少的临床表现不同^[14],本研究中,血小板的急剧下降在 PDA 介入封堵术后 48 h 发生,难以自行恢复,无一例发生血栓栓塞。同期行 ASD 与 VSD 介入封堵患者均按 80~100 U/kg 应用肝素也未导致急剧重度的血小板减少与器官出血。接受冠状动脉支架置入或射频消融治疗患者,术中还需使用大剂量肝素,虽然术中、术后也偶有机体器官出血发生,但均为手术并发症或者因用抗血栓药物所致,出血前极少发生重度的血小板减少,与 PDA 术后血小板急剧减少基础上发生出血机制显然不同,故应用肝素诱发的血小板减少不能解释 PDA 介入封堵术后血小板的显著下降与机体器官出血。

在先天性 3 种常见类型 ASD、VSD、PDA 其金属网架及聚酯涤纶阻流体的材质均相同,而 ASD 与 VSD 介入封堵术后均无血小板的严重急剧下降,也无一例患者需要输血治疗,故对封堵器材质过敏也不能解释 PDA 介入封堵术后血小板的显著急剧下降。

综上所述,源于解剖位置的不同,先天性介入

封堵术后封堵器两端的压力差以巨大 PDA 为最高,PDA 封堵器两端的压力差越大则滤过封堵器网眼的血流速度越高,高速血流对血小板的冲刷性损伤是术后血小板减少的主要原因。术中选择恰当大小的封堵器保证封堵器与未闭动脉导管的贴合性与稳定性,提高封堵器内聚酯涤纶成份的密度与膨胀性,用聚酯涤纶纤维薄膜内衬并外包封堵器最大限度的减少封堵器上的分流通道或许是 PDA 介入封堵术后防治血小板急剧下降的有效措施^[15]。

参考文献

- [1] 中国医师协会心血管内科分会先天性心脏病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识房间隔缺损介入治疗. 介入放射学杂志, 2011, 20: 3-9.
- [2] 中国医师协会心血管内科分会先天性心脏病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识房间隔缺损介入治疗. 介入放射学杂志, 2011, 20: 87-92.
- [3] 中国医师协会心血管内科分会先天性心脏病工作委员会. 常见先天性心脏病介入治疗中国专家共识-动脉导管未闭的介入治疗. 介入放射学杂志, 2011, 20: 172-176.
- [4] Kalavrouzios G, Kourtesis A, Paphitis C, et al. Closure of a large patent ductus arteriosus in children and adults with pulmonary hypertension. Hellenic J Cardiol, 2010, 51: 15-18.
- [5] Wang JK, Wu MH, Lin MT, et al. Transcatheter closure of moderate-to-large patent ductus arteriosus in infants using Amplatzer duct occluder. Circulation, 2010, 74: 361-364.
- [6] 张坡, 朱鲜阳. 先天性心脏病介入封堵术后血小板减少的发生率及特征. 中国循环杂志, 2015, 30 增刊: 104.
- [7] 郭炜华, 史旭波, 王国宏, 等. 巨大动脉导管未闭合并肺动脉高压患者介入治疗的可行性和有效性研究. 临床荟萃, 2011, 26: 1473-1475.
- [8] 韩莉, 肖宪杰, 旅朝霞, 等. 动脉导管未闭封堵术后即刻血压变化研究. 临床医学, 2014, 36: 160-163.
- [9] 张克成, 袁杰, 于波, 等. 动脉导管未闭介入治疗后肺动脉压改变的研究. 心血管康复医学杂志, 2012, 21: 409-412.
- [10] 田野, 刘晓桥, 张萍, 等. 动脉导管未闭介入封堵术后血小板急剧减少三例. 中华心血管病杂志, 2012, 40: 340-341.
- [11] 郑林琼, 张伟华, 鲁一兵, 等. 动脉导管未闭介入封堵术后血小板减少 10 例临床分析. 中国介入心脏病学杂志, 2012, 20: 275-277.
- [12] 廖祁伟, 张伟华, 光雪峰, 等. 动脉导管未闭介入封堵术后血小板减少的相关因素分析. 中华心血管病杂志, 2013, 41: 229-232.
- [13] 欧阳文斌, 胡盛寿, 王珊, 等. 经胸微创封堵术治疗婴幼儿动脉导管未闭的临床研究. 中国循环杂志, 2015, 30: 967-970.
- [14] 解启莲, 张密林, 王震. 动脉导管未闭患儿介入封堵相关的心血小板减少症三例. 中华医学杂志, 2005, 85: 2532.
- [15] 杨婷, 田野, 刘晓桥, 等. 新型先天性心脏病动脉导管未闭介入封堵器. 临床心血管病杂志, 2016, 32: 12-14.

(收稿日期: 2016-01-21)

(编辑: 王宝茹)

临床研究

大动脉炎合并神经系统症状临床特点及预后分析

梁二鹏, 杨丽睿, 张慧敏, 宋雷, 钱海燕, 邹玉宝, 马文君, 蒋雄京, 吴海英, 周宪梁, 蔡军, 惠汝太, 郑德裕

摘要

目的: 探讨大动脉炎合并神经系统症状的临床特点及预后情况。

方法: 回顾性分析我院 2002-01 至 2013-10 住院的大动脉炎合并神经系统症状 274 例患者临床特点、影像学资料及预后情况。

结果: 男女比例 1:4.3, 平均发病年龄 (28.2 ± 11.2) 岁, 最常见神经系统表现为头晕 214 例 (78.1%), 最常见的分型为 III 型 (广泛型) 112 例 (40.9%), 最常受累动脉为左锁骨下动脉 147 例 (53.6%)。累及 3~4 支弓上动脉的患者 77 例 (28.1%)。脑卒中患者中, 缺血性卒中多见于锁骨下动脉及颈总动脉狭窄闭塞性病变, 而出血性卒中患者多见于降腹主动脉和 (或) 肾动脉狭窄闭塞性病变。心力衰竭是最常见死亡原因, 也是存活人群中最常见的心血管事件。

结论: 大动脉炎患者合并神经系统症状有多种表现, 并与累及动脉数量及部位相关。

关键词 大动脉炎; 神经系统; 脑卒中

Analysis for Clinical Features and Prognosis of Takayasu Arteritis Combining Neurological Symptoms

LIANG Er-peng, YANG Li-rui, ZHANG Hui-min, SONG Lei, QIAN Hai-yan, ZOU Yu-bao, MA Wen-jun, JIANG Xiong-jing, WU Hai-ying, ZHOU Xian-liang, CAI Jun, HUI Ru-tai, ZHENG De-yu.

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

Corresponding Author: ZHANG Hui-min, Email: fwzhanghuimin@163.com

Abstract

Objective: To explore the clinical features and prognosis in patients with Takayasu arteritis (TA) combining neurological symptoms.

Methods: We retrospectively studied 274 TA patients combining neurological symptoms who admitted to our hospital from 2002-01 to 2013-10 for their clinical and imaging features with prognosis.

Results: The ratio of male to female was 1:4.3 and the mean age of disease onset was at (28.2 ± 11.2) years. The most common neurological symptom was dizziness (214/274 cases, 78.1%), most frequent type was type III TA (112 cases, 40.9%), most common affected artery was left subclavian artery (147 cases, 53.6%), and there were 77 cases (28.1%) with (3-4) branches of the aortic arch involvement. For stroke conditions, ischemic stroke was more frequently observed in patients with steno-occlusive lesions in subclavian artery and common carotid artery, while hemorrhagic stroke was more frequently found in patients with steno-occlusive lesions in descending aorta, abdominal aorta and/or renal artery. Heart failure was the most common cause of death, it was also the most common cardiovascular event in surviving cohorts.

Conclusion: TA patients could have many neurological symptoms, which were related to the number and site of artery involvement.

Key words Takayasu arteritis; Neurological system; Stroke

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:997.)

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 高血压诊治中心

作者简介: 梁二鹏 硕士研究生 主要从事高血压与大动脉炎的临床研究 Email: epliang@sina.cn 通讯作者: 张慧敏 Email: fwzhanghuimin@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-0997-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.012

大动脉炎是一种病因不明的慢性非特异性炎症性疾病,可累及主动脉及其一级分支如肺动脉、冠状动脉等^[1],病变特点以狭窄、闭塞、扩张为主。初始临床表现可有颈痛、不明原因发热、全身不适等。随病情进展,器官缺血的症状及体征逐渐出现,根据受累血管位置和程度不同,临床表现亦有所不同。欧洲、美国、南美、日本及印度等报道了大动脉炎的临床特征,其中约 57%~80% 的大动脉炎患者有头晕、头痛、视力缺损、脑卒中及一过性脑缺血(TIA)等神经系统表现^[2-5]。国内有关大动脉炎合并神经系统症状的研究样本量相对较小^[6]。本研究系统回顾了 274 例大动脉炎合并神经系统症状的实验室检查、影像学表现、治疗及远期随访结果。

1 资料与方法

回顾分析 2002-01 至 2013-10 住我院的连续 610 例大动脉炎患者,收集并分析患者的临床资料,包括性别、年龄、发病时间、延迟诊断时间、症状、体征、实验室检查、影像学检查、累及部位、治疗及随访等。

大动脉炎的诊断符合 1990 年美国风湿病学协会关于大动脉炎的诊断标准^[7]。根据受累部位分为 4 种类型:Ⅰ型,主动脉弓及其分支;Ⅱ型,降主动脉及腹主动脉;Ⅲ型(广泛型),即Ⅰ型、Ⅱ型混合;Ⅳ型肺动脉受累^[8]。

神经系统表现包括:头晕、头痛、视力缺损或丧失、TIA、脑卒中。TIA、脑卒中参考美国心脏协会/美国卒中协会(AHA/ASA)有关 TIA 及脑卒中的定义^[9,10]。

统计学分析:运用 SPSS19.0 统计软件分析。连续变量应用均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,分类变量应用百分比表示。组间差异比较采用卡方检验,应用二分类回归分析评估年龄、发病年龄、延迟诊断时间、疾病活动性、锁骨下动脉(SCA)、颈总动脉(CCA)、椎动脉(VA)、头臂动脉(BCA)狭窄或闭塞与神经系统表现的关系。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

临床资料:610 例大动脉炎患者中 274 例(44.9%)有神经系统表现,其中男性 52 例(19.0%),女性 222 例(81.0%),男:女=1:4.3,年龄(36.5 ± 12.9)

岁,发病年龄(28.2 ± 11.2)岁,大动脉炎确诊至出现神经系统表现时间(52.4 ± 5.5)个月。具体临床资料见表 1。全身症状主要包括发热、颈痛、全身不适等。神经系统最常见的表现是头晕(214 例,78.1%)。4 例(1.4%)患者双目失明,1 例(0.4%)右眼视野缺损。30 例(10.9%)脑卒中患者中 7 例是以脑卒中为首发临床表现的,20 例脑卒中发生在大动脉炎诊断之前,10 例脑卒中发生于大动脉炎诊断之后。27 例(9.9%)缺血性脑卒中,2 例出血性卒中,1 例先后发生缺血性卒中和出血性卒中。

表 1 大动脉炎合并神经系统表现患者的临床资料($n=274$)

项目	例数 [例 (%)]
女性	222 (81.0)
男性	52 (19.0)
炎症表现	
发热	21 (7.7)
颈痛	5 (1.8)
全身不适	8 (2.9)
心血管危险因素	
高血压	199 (72.6)
糖尿病	8 (2.9)
高脂血症	17 (6.2)
吸烟(例)	
未戒	18 (6.6)
已戒	24 (8.8)
神经系统表现	
头晕	214 (78.1)
头痛	70 (25.5)
视力缺损或丧失	58 (21.2)
晕厥	60 (21.9)
一过性脑缺血(例)	58 (21.2)
脑卒中(例)	30 (10.9)
缺血性脑卒中(例)	27 (9.9)
出血性脑卒中(例)	2 (0.7)
缺血性合并出血性脑卒中(例)	1 (0.4)

注:-:无

大动脉炎分型特点:Ⅲ型最多,共 112 例(40.9%)。其次为Ⅰ型 72 例(26.3%),Ⅱ型 55 例(20.1%),Ⅳ型 35 例(12.8%)。

实验室检查:血沉(18.6 ± 19.1) mm/h,其中男性(16.0 ± 20.1) mm/h(参考值 < 15 mm/h),女性(19.1 ± 18.9) mm/h(参考值 < 20 mm/h),C-反应蛋白(9.4 ± 15.8) mg/L(参考值:0~8 mg/L)。

大动脉炎活动期与非活动期主要临床特征的比较:共有 132 例(48.2%)患者处于活动期。头痛在活动期和非活动期患者中所占比例差异无统计学意义(21.2% vs 29.6%, $P=0.128$),而头晕在非活动期患者中所占比例大于在活动期患者中所占比例(83.8% vs 72.0%, $P=0.020$),晕厥、脑血管事件、视力缺损在活动期患者中所占比例分别高于在非活动期患者中所占比例(31.1% vs 13.4%, $P < 0.001$; 55.3% vs 6.3%, $P < 0.001$; 28.0% vs 14.8%, $P=0.008$)。晕厥、

脑血管事件、视力缺损与疾病活动相关 ($\chi^2=0.462$, $P<0.001$; $\chi^2=0.143$, $P=0.018$; $\chi^2=0.216$, $P<0.001$)。

影像学检查: 主要受累血管部位及性质见表 2。弓上动脉分支中最常受累部位为左锁骨下动脉 (147 例, 53.6%)。

表 2 大动脉炎主要受累血管部位及性质 [n=274, 例 (%)]

受累部位	总病变 (例)	扩张	动脉瘤	狭窄		闭塞或 几近闭塞
				50%~69%	70%~95%	
左颈总动脉	111	4 (3.6)	1 (0.9)	30 (27.0)	15 (13.5)	61 (55.0)
右颈总动脉	84	6 (7.1)	0 (0)	34 (40.5)	9 (10.7)	35 (41.7)
左锁骨下动脉	147	5 (3.4)	0 (0)	17 (11.6)	21 (14.3)	104 (70.7)
右锁骨下动脉	100	8 (8.0)	3 (3.0)	11 (11.0)	17 (17.0)	61 (61.0)
左椎动脉	29	3 (10.3)	0 (0)	8 (27.6)	5 (17.2)	13 (44.8)
右椎动脉	23	3 (13.0)	0 (0)	8 (34.8)	7 (30.4)	5 (21.7)
肱动脉	49	7 (14.2)	0 (0)	27 (55.1)	5 (10.2)	10 (20.4)
降主动脉	41	7 (17.0)	7 (17.0)	10 (24.3)	16 (39.0)	1 (2.4)
腹主动脉	58	7 (12.0)	7 (12.0)	25 (43.1)	15 (25.9)	4 (6.9)
左肾动脉	91	4 (4.4)	1 (1.1)	16 (17.6)	42 (46.1)	28 (30.8)
右肾动脉	95	3 (3.1)	2 (2.1)	19 (20.0)	38 (40.0)	33 (34.7)

四支弓上动脉 (双侧颈总动脉和双侧锁骨下动脉) 中, 单支病变和双支病变分别有 68 例 (24.8%) 和 58 例 (21.2%); 三支病变 45 例 (16.4%), 其中单侧锁骨下动脉受累伴双侧颈总动脉受累者 27 例 (9.9%), 双侧锁骨下动脉受累伴单侧颈总动脉受累者 18 例 (6.6%); 四支动脉均有受累者 32 例 (11.7%)。锁骨下动脉狭窄闭塞 [比值比 (OR)=7.3, 95% 可信区间 (CI): 1.6~33.4, $P=0.011$], 颈总动脉狭窄闭塞 (OR=0.6, 95%CI: 0.4~0.8, $P=0.028$) 以及延迟诊断 (OR=0.998, 95%CI: 0.996~1.000, $P=0.021$) 与神经系统表现有相关性。

大动脉炎患者中累及弓上动脉者共计 184 例, 具体受累部位及神经系统表现见表 3。

表 3 累及弓上动脉患者具体受累部位及神经系统表现 [n=184, 例 (%)]

受累部位	头晕 (n=148)	视力缺损或失明 (n=58)	一过性脑缺血 (n=58)	缺血性脑卒中 (n=27)	出血性脑卒中 (n=3)
锁骨下动脉					
单支	96 (64.9)	24 (41.3)	22 (38.0)	15 (55.6)	2 (66.7)
双支	42 (28.4)	15 (26.0)	22 (38.0)	6 (22.2)	0 (0)
颈总动脉					
单支	50 (33.8)	10 (17.2)	11 (19.0)	7 (26.0)	0 (0)
双支	44 (29.7)	24 (41.4)	26 (44.8)	5 (18.5)	1 (33.3)
椎动脉					
单支	23 (15.5)	11 (19.0)	14 (24.1)	2 (7.4)	0 (0)
双支	6 (4.1)	2 (3.4)	3 (5.1)	0 (0)	0 (0)
锁骨下 + 颈总动脉	77 (52.0)	32 (55.17)	33 (56.9)	12 (44.4)	1 (33.3)
锁骨下 + 椎动脉	29 (19.6)	12 (20.7)	17 (29.3)	1 (3.7)	0 (0)
颈总动脉 + 椎动脉	22 (14.9)	12 (20.7)	13 (22.4)	0 (0)	0 (0)
锁骨下动脉 + 椎动脉 + 颈总动脉	22 (14.9)	12 (20.7)	13 (22.4)	0 (0)	0 (0)

头晕和锁骨下动脉受累及椎动脉受累有相关性 ($\chi^2=10.9$, $P=0.001$; $\chi^2=15.8$, $P=0.001$), 而在有头

晕症状的患者中锁骨下动脉狭窄和椎动脉狭窄并无相关性 (82.6% vs 17.4%, $\chi^2=3.3$, $P=0.069$)。58 例有视力缺损或失明的患者中累及单侧或双侧 (多为双侧) 颈总动脉的占到 34 例 (58.6%), 视力缺损和颈总动脉受累有相关性 ($\chi^2=6.2$, $P=0.012$), 双目失明患者多有严重的双侧颈总动脉和双侧锁骨下动脉狭窄或闭塞。58 例 TIA 患者中单侧或双侧颈总动脉受累者达到 37 例 (63.8%), TIA 与锁骨下动脉受累有相关性 ($\chi^2=17.9$, $P<0.001$)。

弓上动脉受累情况: 在 27 例缺血性脑卒中患者中单支病变 12 例 (44.4%), 双支病变 4 例 (14.8%), 三支病变 2 例 (7.4%), 4 例 (14.8%) 患者弓上动脉四支均狭窄闭塞; 2 例 (7.4%) 有重度主动脉瓣反流, 并已行 Bentall 手术, 术后行计算机断层扫描血管造影术 (CTA) 复查发现患者颈总动脉和锁骨下动脉严重受累; 4 例 (14.8%) 肾动脉狭窄伴 1 或 2 支锁骨下动脉或颈总动脉狭窄。缺血性脑卒中和颈总动脉狭窄闭塞有相关性 ($\chi^2=10.3$, $P=0.001$)。30 例脑卒中患者中 2 例 (0.7%) 出血性脑卒中患者合并肾动脉闭塞引起的肾血管性高血压, 1 例 (0.3%) 反复脑出血患者血压持续性升高且难以控制, 行 CTA 发现腹主动脉严重狭窄。此 3 例患者均无锁骨下动脉、颈总动脉或椎动脉狭窄。

治疗: 184 例弓上动脉受累患者中有 75 例 (40.8%) 行经皮腔内血管成形术 (PTCA), 30 例 (16.3%) 行支架置入术。172 例累及肾动脉及腹主动脉而导致继发性高血压者中 101 例 (58.7%) 行肾动脉再血管化治疗, 12 例 (6.5%) 行腹主动脉再血管化治疗, 余 59 例 (34.3%) 运用降压药物控制血压。9 例 (3.2%) 重度主动脉瓣关闭不全患者行 Bentall 手术。共 224 例 (81.8%) 患者口服强的松 20~40 mg/d 治疗, 缓慢减量至 5~10 mg/d 后至少维持 6 个月。6 例 (2.1%) 因激素减量期间大动脉炎复发而运用免疫抑制剂治疗。207 (75.6%) 例应用抗血小板治疗, 其中 104 例 (38.0%) 应用阿司匹林单药治疗, 4 例 (1.5%) 应用氯吡格雷单药治疗, 99 例 (36.1%) 行双联抗血小板治疗, 维持 3 个月后停用氯吡格雷。

随访结果: 175 例 (63.9%) 随访 (3.7 ± 0.3) 年 (0.27 年 ~10.8 年), 62 例 (22.6%) 随访结束时仍应用小剂量激素 [(14.0 ± 8.4) mg/d, 2.5~30.0 mg] 治疗。共 6

随访 (3.7 ± 0.3) 年 (0.27 年 ~10.8 年), 62 例 (22.6%) 随访结束时仍应用小剂量激素 [(14.0 ± 8.4) mg/d, 2.5~30.0 mg] 治疗。共 6

例(3.4%)死亡(其中2例死于新发脑出血,4例死于心力衰竭)。在10例初始临床症状为脑卒中的患者中,1例死于心力衰竭,5例遗留有包括肢体活动障碍(4例)和言语功能障碍(1例)在内的神经系统后遗症,4例大动脉炎缓解且无神经系统后遗症。169例存活患者中有3例(1.8%)心力衰竭,2例(1.2%)脑梗死,1例(0.6%)慢性肾功能衰竭。随访期间3例(1.8%)复发脑卒中,此3例均再次接受了弓上动脉的再血管化治疗。

3 讨论

大动脉炎是一种累及主动脉及其主要分支的慢性进行性非特异性血管炎症,发病年龄多小于40岁,临床症状随受累部位及严重程度不同而有所不同。本研究发现大动脉炎合并神经系统症状患者的平均年龄为(28.2±11.2)岁,因神经系统疾病在此类年龄女性并不多见,故漏诊、误诊率较高。既往研究发现约一半的大动脉炎患者有神经系统症状^[6, 11],本研究发现大动脉炎合并神经系统症状的患者所占比例为44.9%,与先前报道接近(44.0%, 42.9%)^[11, 12]。

神经系统症状随受累部位及受累程度不同可有不同表现,轻度可仅有头晕,重度可出现脑卒中。头晕是最常见的神经系统表现,所占比例为77.4%^[11]。有头晕症状的患者累及锁骨下动脉、颈总动脉、椎动脉等多支血管的较为常见,而累及单支血管的并不常见,这可能与慢性代偿作用有关。

本研究发现共有14.4%的大动脉炎患者发生TIA或脑卒中,与已有研究类似(10%~20%)^[13]。大动脉炎患病率低,且表现为TIA或脑卒中时与其他原因引起的脑血管事件较难区分,故时常漏诊或误诊。脑卒中是大动脉炎最严重的并发症,可以造成严重的神经系统缺陷,预后较差^[14]。以脑卒中为首发临床表现的大动脉炎较少,目前只有少数病案报道^[12, 15]。本研究中共7例患者以脑卒中为首发临床表现。

缺血性卒中多见于弓上动脉的多支重度狭窄闭塞性病变,血管狭窄及血栓形成导致的血流动力学改变是引起缺血性卒中的重要原因^[16]。出血性卒中多见于降主动脉、腹主动脉或肾动脉重度狭窄导致的血压急剧升高。

本研究发现锁骨下动脉狭窄,颈总动脉狭窄以及延迟诊断与神经系统并发症相关性较大,故对有锁骨下动脉和颈总动脉有弥漫严重狭窄的患者早期

诊断可减少其发生TIA及脑卒中的概率。此外特定的神经系统表现如晕厥、脑血管事件、视力缺损与大动脉炎活动相关,故判断和监测大动脉炎的活动性对于预防此类患者发生脑卒中有重要意义。

以往大动脉炎患者需行双联抗血小板治疗(即阿司匹林、氯吡格雷)。近年来随着对大动脉炎病理机制的研究深入发现阿司匹林单药即可有效抑制血小板活性^[17-19]。

本研为单中心回顾性研究,样本量虽较大,但失访率较高,系统的影像学检查及头颅影像学检查的缺失是本项目研究的缺点。多中心随机对照研究可以弥补这一缺陷。

参考文献

- [1] 张慧敏,孙腾,关婷,等.大动脉炎累及冠状动脉临床特点及预后分析.中国循环杂志,2012;349-352.
- [2] Ringleb PA, Strittmatter EI, Loewer M, et al. Cerebrovascular manifestations of Takayasu arteritis in Europe. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44: 1012-1015.
- [3] Soto ME, Espinola N, Flores-Suarez LF, et al. Takayasu arteritis: clinical features in 110 mexican mestizo patients and cardiovascular impact on survival and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26: S9-S15.
- [4] Maksimowicz-Mckinnon K, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis patients. *Arthritis Rheum*, 2007, 56: 1000-1009.
- [5] Sato EI, Lima DN, Espirito SB, et al. Takayasu arteritis. Treatment and prognosis in a university center in Brazil. *Int J Cardiol*, 2000, 75 (Suppl 1): S163-S166.
- [6] Li-Xin Z, Jun N, Shan G, et al. Neurological manifestations of Takayasu arteritis. *Chin Med Sci J*, 2011, 26: 227-230.
- [7] Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*, 1990, 33: 1129-1134.
- [8] Lupi-Herrera E, Sanchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J*, 1977, 93: 94-103.
- [9] Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*, 2009, 40: 2276-2293.
- [10] Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013, 44: 2064-2089.
- [11] Kim HJ, Suh DC, Kim JK, et al. Correlation of neurological manifestations of Takayasu's arteritis with cerebral angiographic findings. *Clin Imaging*, 2005, 29: 79-85.
- [12] Klos K, Flemming KD, Petty GW, et al. Takayasu's arteritis with arteriographic evidence of intracranial vessel involvement. *Neurology*, 2003, 60: 1550-1551.
- [13] Sikaroodi H, Motamedi M, Kahnooji H, et al. Stroke as the first manifestation of Takayasu arteritis. *Acta Neurol Belg*, 2007, 107: 18-21.
- [14] Pereira VC, de Freitas CC, Luvizutto GJ, et al. Stroke as the first

- clinical manifestation of Takayasu's arteritis. *Case Rep Neurol*, 2014, 6: 271-274.
- [15] Hwang J, Kim SJ, Bang OY, et al. Ischemic stroke in Takayasu's arteritis: lesion patterns and possible mechanisms. *J Clin Neurol*, 2012, 8: 109-115.
- [16] Tabuchi A, Taniguchi R, Takahashi K, et al. Action of aspirin on whole blood-aggregation evaluated by the screen filtration pressure method. *Circ J*, 2008, 72: 420-426.
- [17] Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, et al. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis. *Circulation*, 2008, 118: 2738-2747.
- [18] Tabuchi A, Taniguchi R, Takahashi K, et al. Action of aspirin on whole blood-aggregation evaluated by the screen filtration pressure method. *Circ J*, 2008, 72: 420-426.
- [19] de Souza AW, Machado NP, Pereira VM, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of arterial ischemic events in takayasu arteritis. *Circ J*, 2010, 74: 1236-1241.

(收稿日期:2016-03-07)

(编辑:常文静)

病例报告

经皮冠状动脉介入治疗后冠状动脉并发慢血流、分支闭塞、支架内血栓和过敏性休克一例

李向东, 杨跃进, 高立建, 钱杰, 陈珏, 钱海燕, 乔树宾

1 临床资料

患者男, 61 岁, 因“间断胸闷 7 年”入院, 入院诊断: 冠心病、陈旧性下壁心肌梗死、冠状动脉(冠脉)支架置入术后。否认药物或食物过敏史。常规术前碘过敏试验阴性, 对比剂采用碘克沙醇(商品名威视派克)。术前血压 100/80 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。冠脉造影示: 前降支(LAD)近段 90% 狭窄, 第一对角支(D1)和 D2 从病变起始部和中间发出; 右冠脉(RCA)中段原支架通畅、远段 70% 狭窄。

导丝保护 D2, 于 LAD 置入 NOYA 3.5 mm × 23.0 mm 支架 1 枚, 出现 LAD 慢血流[心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流 2 级]和 D2 闭塞, 且患者血压降至 50/30 mmHg, 诉胸闷、憋气。患者持续咳嗽, 给予多巴胺 3 mg 静推及硝酸甘油 0.1 mg 冠脉内注入, LAD 血流恢复。但血压难以维持, 给予肾上腺素 1mg 静推, 血压升至 100/50 mmHg。考虑患者为对比剂过敏性休克, 更换管道及对比剂, 给予甲基强的松龙 500 mg 静推 × 3 次, 肾上腺素 2 mg 静推 + 15 μg/min 泵入, 多巴胺 500~1 000 μg/min 泵入, 10 min 后血压稳定。抢救期间开通 D2, 恢复 TIMI 血流 1 级, 但出现支架内血栓和 D1 闭塞。患者症状再次加重, 并出现胸痛, 给予吗啡止痛, 反复扩张 LAD 支架后血栓减轻。经多次尝试导丝进入 D1, 血流恢复 TIMI 血流 2 级, 但再次出现支架内血栓。补充肝素 10 mg, 测活化凝血时间(ACT)示 303 s, 于 D1 置入 NOYA 2.5 mm × 13.0 mm 支架 1 枚并对吻, LAD 及 D1 TIMI 血流 3 级, 但 LAD 支架内仍有血栓。于 LAD 原支架处置入 Firebird2 3.5 mm × 23.0 mm 支架 1 枚覆盖血栓, 并给予替罗非班泵入。此时, 患者病情已稳定, 血管内超声(IVUS)示: LAD 和 D1 支架均贴壁良好, 未见支架内血栓。30 min 后造影示: D1 和 D2 血流 ≥ TIMI 血流 2 级、无支架内血栓, RCA 通畅无血栓, 结束手术。术后替罗非班泵入 24 h 后停用, 多巴胺和肾上腺素在血压稳定后逐渐减量至停用, 后好转出院。

2 讨论

本例患者罕见之处在于慢血流、分支闭塞、支架内血栓及对比剂过敏性休克同时发生, 且抢救成功, 实属罕见。本例患者低血压休克之所以考虑为对比剂过敏性休克所致, 是由于患者虽有慢血流, 但在很快恢复血流后血压并未稳定。不考虑分支闭塞所致, 是因为最初闭塞的 D2 很小, 不致引起如此严重的低血压休克。另外, 在给予肾上腺素及甲基强的松龙后血压才得以稳定, 因此考虑患者低血压休克的根本原因为对比剂过敏。但慢血流和分支闭塞可能在其中起到了推波助澜的作用, 而其后的支架内血栓则是在休克和慢血流基础上的继发改变。

碘克沙醇等非离子型对比剂的过敏机制尚不明确, 可能与抗原抗体反应、补体、激肽系统激活有关, 释放的炎症因子引起血管扩张和通透性增加、平滑肌收缩和嗜酸性粒细胞浸润, 严重时有效循环血量急剧下降, 导致过敏性休克。在过敏性损害过程中, 肥大细胞活化释放的炎症介质可引起冠脉痉挛, 直接导致心绞痛和心肌梗死, 为过敏性心绞痛综合征, 即 Kounis 综合征。因此, 在冠脉介入术中发生的过敏性休克, 后果都很严重。

术前碘对比剂过敏试验的可靠性很低, 欧美等国家已不再要求对非离子型碘对比剂做过敏试验。因此, 术前识别对比剂过敏高危患者, 对防止严重碘对比剂过敏反应的发生尤其重要。对有药物或食物过敏史等高危患者, 术前要: 建立好静脉通路, 预防性应用苯海拉明、地塞米松等抗过敏药物, 尽量用非离子型碘对比剂。术中要早发现、早诊断、早治疗, 患者一旦出现胸闷、憋气、恶心、血压降低等过敏反应, 要及时吸氧、保持气道通畅。药物维持血流动力学稳定为重中之重, 给予多巴胺、肾上腺素(首选)等维持血压稳定, 给予甲基强的松龙或地塞米松来抑制过敏反应的进一步发展, 根据情况给予氨茶碱、阿托品、吗啡、速尿等药物。

(收稿日期:2016-01-04)

(编辑:常文静)

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: 李向东 主治医师 博士后 主要从事心肌梗死及心肌保护研究工作 Email: lixiangdong@fuwai.com 通讯作者: 杨跃进
 Email: angyjfw@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 010-1001-001

临床研究

血脂水平与眼压的相关性研究

查文丽, 陈梅珠, 余海跃, 王云鹏

摘要

目的: 分析成年人血浆血脂水平与眼压的关系。

方法: 收集 2015-01 至 2015-09 于南京军区福州总医院体检中心的体检者 1 660 例, 男 880 例, 女 780 例, 年龄 40-96 岁, 平均(68.36 ± 10.98)岁, 分为高脂血症组($n=356$)和非高脂血症组($n=1 304$), 所有纳入研究者均测量收缩压、舒张压、眼压及总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 A1(ApoA1)和载脂蛋白 B(ApoB)等血浆血脂水平。采用 SPSS19.0 对血浆血脂水平与眼压的关系进行单因素及多因素线性回归分析。

结果: 单因素线性回归分析提示眼压与收缩压、舒张压、TC、TG、LDL-C 和 ApoB 呈正相关($P<0.05$), 与 HDL-C 呈负相关($P=0.028$)。多因素线性回归分析在对年龄、收缩压和舒张压等因素进行调整后, 分析结果提示眼压与 TC、TG、LDL-C、ApoA1 和 ApoB 呈正相关, 而与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$)。高脂血症组与非高脂血症组中, 男性及女性的 ApoB 均与眼压有显著的相关性($P<0.05$)。

结论: 在所有的血浆血脂指标中, ApoB 与眼压的相关性最为显著, 在临床研究中 ApoB 或许可作为预测眼压升高的指标, 而关于其有效性尚需进一步研究。

关键词 眼内压; 血脂异常

Correlation Study Between Blood Lipid Profiles and Intraocular Pressure in Adult Subjects

ZHA Wen-li, CHEN Mei-zhu, YU Hai-yue, WANG Yun-peng.

Department of Ophthalmology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Dongfang Hospital Affiliated to Xiamen University, Fuzhou (350025), Fujian, China

Corresponding Author: CHEN Mei-zhu, Email: jumychen@tom.com

Abstract

Objective: To investigate the relationship between blood lipid profiles and intraocular pressure (IOP) in adult subjects.

Methods: A total of 1660 adult subjects received regular physical examination in our hospital from 2015-01 to 2015-09 were enrolled. The subjects were divided into 2 groups: Hyperlipidemia group, $n=356$ and Non-hyperlipidemia group, $n=1304$. Systolic, diastolic blood pressure (SBP), (DBP), IOP and serum levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein A1(ApoA1) and apolipoprotein B (ApoB) levels were measured in all subjects. SPSS19.0 software was used to study the relationship between blood lipid profiles and IOP by univariate and multivariate liner regression analysis respectively.

Results: Univariate regression analysis revealed that IOP was positively related to SBP, DBP, TC, TG, LDL-C and ApoB, all $P<0.05$, while negatively related to HDL-C, $P=0.028$. Multivariate regression analysis indicated that with adjusted age, SBP and DBP, IOP was positively related to TC, TG, LDL-C, ApoA1 and ApoB, while negatively related to HDL-C, all $P<0.05$. ApoB level in either Hyperlipidemia group or Non-hyperlipidemia group was significantly related to IOP in both male and female genders, $P<0.05$.

Conclusion: ApoB level was most obviously related to IOP and it might be used as a predictor for IOP elevation in clinical research, while its validity should be further studied.

Key words Intraocular pressure; Dyslipidemias

(Chinese Circulation Journal, 2016, 31:1002.)

基金项目: 福建省科技厅引导性项目(2016Y0067)

作者单位: 350025 福建省福州市, 中国人民解放军南京军区福州总医院 眼科(查文丽、陈梅珠、余海跃、王云鹏); 厦门大学附属东方医院 眼科(陈梅珠)

作者简介: 查文丽 硕士 研究方向为青光眼、眼底病 Email: zhaqingchen@qq.com 通讯作者: 陈梅珠 Email: jumychen@tom.com

中图分类号: R541/R775 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1002-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.013

青光眼已成为全球性的第二致盲眼病, 严重威胁到人类健康, 据估计到 2020 年将有 8 千万青光眼患者^[1]。而眼压作为一个潜在的、可变的危险因素已成为备受关注的焦点。虽然眼压升高的机制目前尚不清楚, 但近年的研究结果显示眼压升高与糖尿病、高血压和肥胖指数都有显著相关性^[2-4]。众所周知, 高血压、糖尿病、血脂异常和肥胖为心血管疾病的危险因素。而且有学者指出, 心血管疾病危险因素与眼压相关^[5, 6], 同时血脂异常也是高眼压的危险因素^[7, 8], 但目前关于血浆脂蛋白水平与眼压关系的研究较少。因此, 本文旨在分析血浆脂蛋白水平与眼压的关系, 探讨血脂水平的改变是否可作为预测眼压升高的指标。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2015-01 至 2015-09 于南京军区福州总医院体检中心的体检者 1 660 例, 分为高脂血症组 ($n=356$) 和非高脂血症组 ($n=1 304$), 所有纳入研究者均行裂隙灯显微镜检查排除眼前节异常。排除标准:(1) 角膜溃疡、角膜白斑、圆锥角膜和角膜外伤等角膜疾病者;(2) 眼球震颤、双眼不能固视者;(3) 既往眼外伤, 无晶体眼, 角膜接触镜配戴史, 角膜激光术、白内障、玻璃体切除等眼部手术史者;(4) 近 3 个月局部或全身应用可能引起眼压波动的药物者;(5) 肥胖及既往高血压、糖尿病史者;(6) 高脂血症已使用药物者。剔除标准:(1) 入组后发现符合排除标准者;(2) 不能配合完成各项检查及主动要求退出者;(3) 未能签署知情同意书者。

1.2 方法

眼科检查: 所有受试者均于上午 8:00~10:00 间进行眼科检查, 包括最佳矫正视力、中央角膜厚度、裂隙灯显微镜检查排除眼前节异常以及 Goldman 压平式眼压计测量眼压。所有纳入研究者均由操作熟练的同一护士分别 3 次测量双眼中央角膜处眼压, 取平均值, 双眼眼压均纳入研究进行分析。

血脂检查: 所有受试者经 8 h 禁食后于清晨使用真空采血管抽取肘静脉血, 分离血清, 使用日立 7600 全自动生化分析仪, 测定总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白 A1 (ApoA1) 和载脂蛋白 B (ApoB)。

血压测量: 采用标准立式水银柱血压计, 于上午 8:00 ~ 10:00 进行血压测量, 测量血压前 1 h 嘱其忌吸烟及喝咖啡。根据被检者的上臂围选择适当袖带, 坐位, 至少安静休息 10 min 以上, 测量右上臂收缩压与舒张压, 重复测量 3 次取平均值。

1.3 统计学分析

采用 SPSS19.0 进行统计学分析, 所有计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示并且进行正态性检验; 男女间差异采用两独立样本 t 检验。因收缩压、舒张压、TC、TG、HDL-C、LDL-C、ApoA1 和 ApoB 等为偏态分布, 均对其进行对数转换。眼压与血脂间的联系进行单因素及多因素线性回归分析。高脂血症组和非高脂血症组血脂水平与眼压的相关性采用 Spearman 相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

受试者一般临床资料 (表 1): 本研究共纳入 1 660 例研究对象 (男 880 例, 女 780 例), 年龄 40 ~ 96 岁, 平均 (68.36 ± 10.98) 岁。高脂血症组患者 356 例, 143 例口服辛伐他汀胶囊 10 mg/次, 1 次/日; 89 例口服阿托伐他汀 30 mg/次, 1 次/日; 124 例口服瑞舒伐他汀 10 mg/次, 1 次/日。男性及女性年龄差异无统计学意义 ($P=0.120$)。男性收缩压、舒张压、TC、TG、LDL-C、ApoB 和双眼眼压均显著高于女性, 而女性 HDL-C 和 ApoA1 显著高于男性 ($P < 0.001$), 差异均有统计学意义。

表 1 1 660 例受试者一般临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

项目	总数 ($n=1 660$)	男性 ($n=880$)	女性 ($n=780$)	P 值
年龄 (岁)	68.36 ± 10.98	69.31 ± 10.58	67.29 ± 11.39	0.120
收缩压 (mmHg)	144.75 ± 23.20	145.86 ± 24.05	143.49 ± 22.30	<0.001
舒张压 (mmHg)	78.25 ± 12.29	78.94 ± 12.30	77.47 ± 12.20	<0.001
TC (mmol/L)	4.97 ± 1.36	5.33 ± 1.38	4.46 ± 1.25	<0.001
TG (mmol/L)	1.66 ± 1.37	1.84 ± 1.67	1.49 ± 1.01	<0.001
HDL-C (mmol/L)	1.30 ± 0.49	1.20 ± 0.54	1.41 ± 0.39	<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.15 ± 1.09	3.35 ± 1.09	2.97 ± 1.05	<0.001
ApoA1 (g/L)	1.23 ± 0.27	1.18 ± 0.25	1.30 ± 0.28	<0.001
ApoB (g/L)	0.97 ± 0.30	1.02 ± 0.30	0.93 ± 0.29	<0.001
右眼眼压 (mmHg)	14.95 ± 3.37	15.17 ± 3.85	14.69 ± 2.75	<0.001
左眼眼压 (mmHg)	15.89 ± 2.61	14.97 ± 2.36	14.81 ± 2.89	<0.001
双眼眼压 (mmHg)	14.92 ± 2.51	15.07 ± 2.59	14.75 ± 2.43	<0.001

注: TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ApoA1: 载脂蛋白 A1; ApoB: 载脂蛋白 B。
1 mmHg=0.133 kPa

眼压的单因素线性回归分析 (表 2): 从血脂水平与眼压的单因素回归分析结果可见, 收缩

压、舒张压、TC、TG、LDL-C 和 ApoB 均与眼压呈正相关 ($P < 0.05$), HDL-C 与眼压呈负相关 ($P = 0.028$), 而 ApoA1 与眼压无相关性 ($P = 0.269$)。眼压与年龄呈负相关 ($P = 0.054$), 但相关性不显著。就性别差异而言, 男性患者年龄及 HDL-C 与眼压呈负相关 (P 分别为 0.024, 0.036), 而收缩压、舒张压、TC、TG、LDL-C 和 ApoB 与眼压均呈正相关 ($P < 0.05$); 在女性患者中, HDL-C 与眼压呈负相关 ($P = 0.032$), 而 ApoA1 与眼压无相关性 ($P = 0.681$)。

表 2 眼压的单因素线性回归分析

变量	总数 (n=1 660)			男性 (n=880)			女性 (n=780)		
	β	SE	P 值	β	SE	P 值	β	SE	P 值
年龄	-0.005	0.003	0.054	-0.003	0.026	0.024	-0.007	0.025	0.032
收缩压	1.830	1.182	0.023	3.028	1.651	0.015	0.560	1.696	<0.001
舒张压	0.386	1.256	0.031	0.303	1.753	0.018	0.621	1.820	0.004
TC	0.880	0.714	0.002	0.981	1.036	0.007	1.237	1.052	0.010
TG	0.379	0.348	0.009	0.458	0.577	<0.001	0.381	0.434	0.005
HDL-C	-0.187	0.631	0.028	-0.611	0.862	0.036	-0.020	1.044	0.032
LDL-C	0.711	0.525	<0.001	0.785	0.734	<0.001	0.845	0.781	<0.001
ApoA1	-0.658	0.938	0.269	0.303	1.753	0.538	-1.470	1.327	0.681
ApoB	1.632	0.622	0.004	1.879	0.901	0.002	1.638	0.881	<0.001

注: TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ApoA1: 载脂蛋白 A1; ApoB: 载脂蛋白 B

眼压的多因素线性回归分析 (表 3): 在对年龄、收缩压、舒张压和中央角膜厚度等因素进行校正后的多因素线性回归分析提示, 眼压与 TC、TG、LDL-C、ApoA1 和 ApoB 呈正相关, 而与 HDL-C 呈负相关。在相同检验水准下, 男性眼压与 ApoA1 呈正相关 ($P = 0.031$), 而女性眼压与 ApoA1 无相关性 ($P = 0.538$)。在单因素及多因素分析中, 男性和女性的 ApoB 均与眼压呈显著的正相关 ($P < 0.01$)。

表 3 眼压的多因素线性回归分析

变量	总数 (n=1 660)			男性 (n=880)			女性 (n=780)		
	β	SE	P 值	β	SE	P 值	β	SE	P 值
TC	1.645	0.087	0.005	1.645	0.374	0.015	1.638	0.368	0.029
TG	2.203	0.268	0.013	1.086	0.035	<0.001	1.108	0.432	0.006
HDL-C	-2.658	0.178	0.006	-0.406	0.205	0.011	-0.831	0.316	0.001
LDL-C	0.864	0.274	<0.001	0.407	0.187	0.016	0.628	0.189	0.008
ApoA1	0.627	0.206	0.016	1.275	0.368	0.031	0.187	0.304	0.538
ApoB	1.896	0.153	<0.001	1.385	0.591	<0.001	1.037	0.209	<0.001

注: TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ApoA1: 载脂蛋白 A1; ApoB: 载脂蛋白 B

高脂血症组和非高脂血症组血脂水平与眼压的相关性 (表 4): 高脂血症组与非高脂血症组中, 男

性及女性的 ApoB 均与眼压有显著的相关性, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 4 高脂血症组和非高脂血症组血脂水平与眼压的相关性 (r 值)

组别	TC		TG		HDL-C		LDL-C		ApoA1		ApoB	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
非高脂血症组	0.30	0.28	0.23	0.13	-0.43 [*]	0.32	0.28	0.26	0.35	-0.24	0.57 [*]	0.48 [*]
高脂血症组	0.40	0.35	0.44 [*]	0.16	-0.52	0.17	0.33	0.27	0.15	-0.12	0.67 [*]	0.62 [*]

注: TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ApoA1: 载脂蛋白 A1; ApoB: 载脂蛋白 B。* $P < 0.05$

3 讨论

本研究中, 男性双眼眼压为 (15.07 ± 2.59) mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 女性为 (14.75 ± 2.43) mmHg, 男性明显高于女性 ($P < 0.001$)。这可能与男女眼球结构差异有关, 有研究发现男性中央角膜厚度及角膜曲率大于女性, 且中央角膜厚度和角膜曲率大者眼压偏高^[9]; 此外生活习惯、饮食结构以及身体因素等也是引起男女眼压差异的原因^[10]。在本研究中我们还发现眼压随年龄增长呈下降趋势, 这与亚洲地区其他国家的横断面及纵向研究结果一致^[3, 11, 12], 而与欧美地区研究结果相反, 有文献报道 40 岁以上欧洲及美洲人群眼压随年龄增长而升高, 但在老年人群中呈下降趋势^[13]。孔祥斌等^[4]认为随着年龄增长, 睫状体分泌房水减少以及眼眶脂肪萎缩使眼眶内压和巩膜壁压力降低是眼压下降的主要原因。从眼球解剖结构来看, 中央角膜厚度是决定眼压的主要因素, Wang 等^[14]研究结果显示中央角膜厚度随年龄增加而变薄, 这在一定程度上可以解释眼压与年龄呈负相关。此外, 眼压与收缩压和舒张压均呈正相关, 这与以往的研究结果一致^[3]。眼压升高主要是与血压升高引起睫状动脉压升高, 促使房水生成和超滤过增加有关^[14]。

以往文献报道眼压与 TC 水平呈正相关^[15, 16], 本研究也不例外, 这可能与高 TC 水平下眼眶脂肪组织大量生成, 眼窝内压力升高, 巩膜外压力增加和房水外流受阻, 进而出现眼压升高^[17]。此外, 血浆中大量的 TG 使血液粘稠度增加, 也将影响房水回流^[18]。眼压与 TG 相关性研究的报道较多, 大量的脂肪摄入增加肥胖风险, 使 TG 水平升高而

HDL-C 下降, 诱发动脉血管硬化性改变以及血清渗透压升高, 巩膜外压力升高, 从而引起眼压升高^[19]。目前就 HDL-C 和 LDL-C 与眼压相关性的研究, 还未达成一致, Kim 等^[18] 研究结果提示 HDL-C 与眼压呈正相关, 而 Han 等^[8] 则发现二者呈负相关, 本研究结果与前者一致。本研究中, 单因素回归分析提示眼压与 HDL-C 呈负相关, 而与 LDL-C 呈正相关, 这一研究结果与近期 Kim 等^[18] 的研究结果相一致。在对年龄、收缩压和舒张压等混杂因素调整后, 多因素分析结果仍提示眼压与 HDL-C 呈负相关, 与 LDL-C 呈正相关。既往就眼压与 LDL-C 和 HDL-C 的相关性有不少研究, 但仍需进一步研究来澄清此种情况。

ApoA1、ApoB 分别是 HDL-C 和 LDL-C 的主要颗粒蛋白, ApoA1 降低和 ApoB 升高被认为是动脉粥样硬化形成的危险因素, 二者的含量及其比值反映了血浆中抗动脉粥样硬化和促动脉粥样硬化因素的平衡。因此在临床中 ApoA1 和 ApoB 的测定可直接反映 HDL-C、LDL-C 的水平。此外, ApoB 也是中密度脂蛋白和极低密度脂蛋白的组成部分, 临床中在评价心血管疾病方面优于 LDL-C。Sabino 等^[20] 曾报道在控制了年龄、性别、吸烟、高血压和血脂异常等因素后, ApoB 与脑卒中和外周血管疾病密切相关。然而, 有研究显示眼压与 HDL-C 呈负相关, 而与 ApoA1 无相关性。虽然眼压随 LDL-C 和 ApoB 升高而升高, 但差异无统计学意义^[15]。

对年龄、收缩压、舒张压和中央角膜厚度等因素进行调整后的多因素回归分析结果提示 ApoA1 与眼压呈正相关, 与单因素分析结果相反, 但在单因素及多因素回归分析中 ApoB 均与眼压呈正相关, 而且相关性比其他血脂指标更为显著, 因此在临床研究中 ApoB 或许可作为预测眼压升高的指标, 而关于其有效性尚需进一步研究。

参考文献

- Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*, 2006, 90: 262-267.
- Wang YX, Xu L, Zhang XH, et al. Five-year change in intraocular pressure associated with changes in arterial blood pressure and body mass index. The Beijing eye study. *PLoS One*, 2013, 8: e77180.
- Yoshida M, Ishikawa M, Karita K, et al. Association of blood pressure and body mass index with intraocular pressure in middle-aged and older Japanese residents: a cross-sectional and longitudinal study. *Acta Med Okayama*, 2014, 68: 27-34.
- 孔祥斌, 牛勇, 何明光. 眼压与全身因素的相关性研究. *中华实验眼科杂志*, 2013, 31: 261-264.
- Hoehn R, Mirshahi A, Hoffmann EM, et al. Distribution of intraocular pressure and its association with ocular features and cardiovascular risk factors: the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology*, 2013, 120: 961-968.
- Park SS, Lee EH, Jargal G, et al. The distribution of intraocular pressure and its association with metabolic syndrome in a community. *J Prev Med Public Health*, 2010, 43: 125-130.
- Kitamura K, Yokomichi H, Yamagata Z, et al. Changes in intraocular pressure and associated systemic factors over 10 years in subjects without ocular disease at baseline. *J Glaucoma*, 2014, 23: 185-189.
- Han YS, Lee JW, Lee JS. Intraocular pressure and influencing systemic health parameters in a Korean population. *Indian J Ophthalmol*, 2014, 62: 305-310.
- Tomoyose E, Higa A, Sakai H, et al. Intraocular pressure and related systemic and ocular biometric factors in a population-based study in Japan: the Kumejima study. *Am J Ophthalmol*, 2010, 150: 279-286.
- Kim MJ, Park KH, Kim CY, et al. The distribution of intraocular pressure and associated systemic factors in a Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Acta Ophthalmol*, 2014, 92: e507-e513.
- Baek SU, Kee C, Suh W. Longitudinal analysis of age-related changes in intraocular pressure in South Korea. *Eye (Lond)*, 2015, 29: 625-629.
- Lin CP, Lin YS, Wu SC, et al. Age- and gender-specific association between intraocular pressure and metabolic variables in a Taiwanese population. *Eur J Intern Med*, 2012, 23: 76-82.
- Wu SY, Nemesure B, Hennis A, et al. Nine-year changes in intraocular pressure: the Barbados Eye Studies. *Arch Ophthalmol*, 2006, 124: 1631-1636.
- Wang D, Huang W, Li Y, et al. Intraocular pressure, central corneal thickness, and glaucoma in Chinese adults: the Liwan eye study. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152: 454-462.
- Chang YC, Lin JW, Wang LC, et al. Association of intraocular pressure with the metabolic syndrome and novel cardiometabolic risk factors. *Eye (Lond)*, 2010, 24: 1037-1043.
- Park BJ, Park JO, Kang HT, et al. Elevated intraocular pressure is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Menopause*, 2013, 20: 742-746.
- Park SS, Lee EH, Jargal G, et al. The distribution of intraocular pressure and its association with metabolic syndrome in a community. *J Prev Med Public Health*, 2010, 43: 125-130.
- Kim YH, Jung SW, Nam GE, et al. High intraocular pressure is associated with cardiometabolic risk factors in South Korean men: Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008-2010. *Eye (Lond)*, 2014, 28: 672-679.
- Jang HD, Kim DH, Han K, et al. Relationship Between Intraocular Pressure and Parameters of Obesity in Korean Adults: The 2008-2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Curr Eye Res*, 2015, 40: 1008-1017.
- Sabino AP, De Oliveira SM, Moreira LL, et al. ApoB/ApoA-I ratio in young patients with ischemic cerebral stroke or peripheral arterial disease. *Transl Res*, 2008, 152: 113-118.

(收稿日期: 2015-12-23)

(编辑: 漆利萍)

临床研究

封闭式负压引流术处理起搏器囊袋感染的疗效观察

王冬梅, 石蓓, 龙仙萍, 荣季冬

摘要

目的: 完全移除心脏起搏器植入术后囊袋感染患者的电子系统存在种种困难, 探讨保守处理此类感染的可行性。

方法: 纳入我科 2015-01 至 2016-02 共 4 例起搏器囊袋感染患者, 对感染囊袋及装置进行彻底清创、消毒, 并结合封闭式负压引流术处理囊袋。4 例患者均未拔除电极导线, 术后予静脉用抗生素治疗 7~10 天。

结果: 4 例患者术后发生囊袋感染时间平均 14.75 个月, 均为单纯囊袋感染。经囊袋清创及封闭式负压引流术处理后, 随访 5~10 个月(平均 7.25 个月), 起搏器囊袋感染消失, 伤口愈合良好, 疗效满意。

结论: 通过对感染囊袋的彻底清创、对残留电子系统的合理处理并结合封闭式负压引流术, 可有效控制感染实现痊愈, 并避免电极导线拔除。

关键词 心脏起搏器, 人工; 囊袋感染; 封闭式负压引流

Observation for the Effect of Vacuum Sealing Drainage in Treating the Patients With Pacemaker Pocket Infection

WANG Dong-Mei, SHI Bei, LONG Xian-Ping, RONG Ji-Dong.

Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi (563000), Guizhou, China

Corresponding Author: SHI Bei, Email: shibeit2147@163.com

Abstract

Objective: Pocket infection in patients after total removal of implanted pacemaker has many problems for their electronic system; our research intends to explore the feasibility of conservatively treating such infection and retain the electronic system.

Methods: A total of 4 patients with pacemaker pocket infection in our hospital from 2015-01 to 2016-02 were studied. Thorough debridement and disinfection were conducted in infected pockets and devices, meanwhile vacuum sealing drainage was applied. Electrode wire was kept and intravenous antibiotics were given for (7-10) days after the operation in all patients.

Results: The average time of infection occurred at 14.75 months after operation with the type of isolated pacemaker pocket infection. Pocket vacuum suction drainage was performed, with the mean of 7.25 (5-10) months follow-up observation, infection was disappeared and the patients had good wound healing.

Conclusion: With thorough debridement of infected pocket, rational treatment of residual electronic system and vacuum sealing drainage, the infection might be effectively controlled for complete recovery without lead extraction in relevant patients.

Key words Cardiac pacemaker, artificial; Pocket infection; Vacuum sealing drainage

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1006.)

随着治疗领域的拓展及适应证的不断增加, 起搏器植入已成为心律失常及心力衰竭的重要治疗手段, 与之相随的, 起搏器感染率亦日渐增加。美国 1993 年~2008 年永久心脏起搏器与植入型心律转复除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 感染登记, 提示总的感染发生率为 1.61%, 2004 年之

后感染率有较明显升高^[1,2]。起搏器植入术后的感染程度分为囊袋浅表皮肤感染、囊袋感染、血行感染和感染性心内膜炎, 其中囊袋感染是最常见的并发症。尽管国内外指南建议根治起搏器感染需要移除全套起搏器系统, 但随着植入时间的延长, 起搏导线往往难以拔除, 对于起搏依赖的起搏器感染患者,

作者单位: 563000 贵州省遵义市, 遵义医学院第一附属医院 心血管内科

作者简介: 王冬梅 副主任医师 硕士 主要从事心脏起搏与电生理研究 Email: wdm7891@126.com 通讯作者: 石蓓 Email: shibeit2147@163.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1006-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.014

处理过程更为困难。而且由于社会、经济原因,目前大多数起搏器感染患者希望保留原有起搏器。因此,对于单纯囊袋感染患者,本院采用封闭式负压引流术(vacuum sealing drainage, VSD)进行治疗,效果满意。

1 资料与方法

1.1 病例特征

2015-01 至 2016-02 期间因起搏器囊袋感染于我科住院的 4 例患者,均为男性,平均年龄 71.25 岁。其中有 1 例为更换术后,2 例曾进行过起搏器囊袋清创术,另 1 例为前次起搏器植入术后。术后发生囊袋感染时间平均 14.75 个月。4 例均为囊袋破溃,起搏器或电极裸露(图 1),血培养阴性,无继发性全身感染及感染性心内膜炎发生。



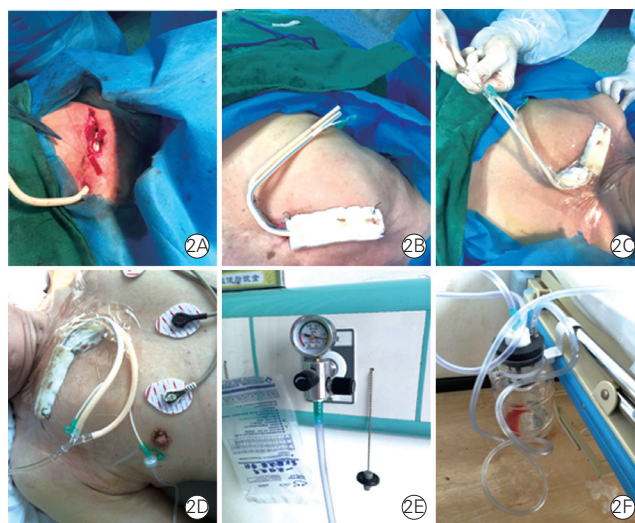
注:1A:电极裸露;1B:起搏器外露

图 1 起搏器囊袋感染

1.2 感染处置流程

(1) 局部取分泌物行细菌培养及药敏试验,先予经验性抗感染(头孢哌酮-他唑巴坦及左氧氟沙星)5~7 天,根据药敏调整抗生素;(2) 如起搏器依赖,需予临时起搏器保护,严格消毒后切开囊袋取出起搏器,清洁处置后碘伏浸泡 30 min 以上;其中 1 例因起搏器裸露时间长(1 年)予更换起搏器;(3) 囊袋内及游离电极予过氧化氢及碘伏反复冲洗,彻底清除局部炎症、坏死组织,并行培养及药敏;对局部出血采用电刀彻底止血;(4) 重新铺巾,更换手术器械,术者及助手更换手术衣、手套,沿囊袋下方或内侧延伸囊袋,将原电极及原起搏器连接后放

入新囊袋中,关闭囊袋,将原囊袋隔离开,缝合皮下、皮肤;(5) 内置的硅胶引流管经创面周围正常组织处皮下戳口引出、并固定。将一次性使用负压引流泡沫型专用敷料剪裁合适。用生物透性贴膜将泡沫敷料和硅胶管与周围正常皮肤一起覆盖密封。引流管经皮下引出的一端以三通连接于中心负压瓶,术后打开负压瓶并维持 125~130 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 负压吸引,观察连接负压后的 VSD 泡沫敷料明显收缩变硬。另一内置硅胶管予生理盐水每日 500 ml 行囊袋冲洗,术后引流管始终保持通畅,将创面内的渗出物经引流管引出,如堵塞可冲洗或者更换薄膜(图 2),5~7 天后拆除 VSD 泡沫敷料及引流管;(6) 术后继续抗感染 7~10 天,并根据药敏调整抗生素。



注:2A:内置的硅胶引流管经创面周围正常组织处皮下戳口引出、并固定;2B:固定一次性使用负压引流泡沫型专用敷料;2C:用生物透性贴膜将泡沫敷料和硅胶管与周围正常皮肤一起覆盖密封;2D:分别连接负压引流及生理盐水;2E:中心负压引流;2F:密封引流瓶

图 2 负压引流装置的植入及连接

1.3 随访

通过电话随访并结合起搏器门诊,于术后每个月进行 1 次随访。

2 结果

4 例处置起搏器囊袋感染情况(表 1):4 例患者术后发生囊袋感染时间平均 14.75 个月,均为单纯囊袋感染。经囊袋清创、消毒及 VSD 处置后,随访 5~10 个月(平均 7.25 个月),起搏器囊袋未见再度感染、破溃,均无继发全身感染及感染性心内膜炎,

伤口愈合良好, 疗效满意。

表 1 4 例患者封闭式负压引流术处置起搏器囊袋感染情况

病例	性别	年龄 (岁)	手术 类型	起搏器 类型	囊袋破溃距 植入时间(月)	术后随访 时间(月)	病原菌	结果
1	男	85	植入	双腔起搏器	16	10	无	愈合
2	男	65	植入	双腔起搏器	22	8	表皮葡萄球菌	愈合
3	男	85	更换	单腔 ICD	9	6	凝固酶阴性 葡萄球菌	愈合
4	男	50	植入	双腔起搏器	12	5	表皮葡萄球菌 无	愈合

注:ICD: 植入型心律转复除颤器

3 讨论

起搏器植入术是当前治疗严重缓慢型心律失常的唯一有效治疗手段, 能有效延长患者生命和提高患者生活质量^[3]。随着植入量的增多, 其并发症尤其是囊袋感染的发生率也日益增高, 约为 0.5%~5%; 一旦发生, 将给患者带来极大的身心损害与经济负担, 若未及时有效的处理, 可导致患者全身感染, 严重者危及患者生命^[4,5]。根据最新指南及专家共识的意见, 完全移除起搏器及电极导线是唯一行之有效的治愈方法^[6,7]。但是, 取出整套起搏装置, 清创废用囊袋, 对侧植入新起搏器这一方案对高龄患者、尤其是植入时间长的患者拔除电极的风险相对较高, 患者的经济条件受限、不愿接受对侧植入等均限制了此技术在临床广泛开展, 因此, 仍有各种技术尝试对囊袋感染患者采用相对保守的治疗方法^[8,9]。

VSD 是由德国的 Fleischman 博士于 1992 年首创的一种伤口治疗的全新方法, 后被推广用于各种复杂创面的治疗^[10,11]。封闭式负压引流可在创面上形成均布的负压, 负压大小为 125~130 mmHg。封闭式负压引流可加速创面组织水肿的消退, 促使创面毛细血管扩张、改善血液循环, 促进坏死组织和细菌清除, 从而加速创面的愈合速度。另一方面, 负压产生的机械应力可促进修复细胞的增殖, 加速肉芽组织生成, 能降低创面中免疫蛋白酶活性, 增加纤维连接蛋白含量^[12,13]。

本研究采用 VSD 处理起搏器囊袋感染, 整个流程无特殊的器械要求及技术难点, 围术期风险较小, 同时在严密随访下保留了进一步器械去除起搏器系统的机会。另一方面, 本研究对于原囊袋清创时采用电刀彻底止血, 结合负压引流有效杜绝了囊袋血肿的发生, 降低了再次感染的风险。

当然, 本项技术也存在一定局限性: 对于已有

感染或感染性心内膜炎的患者并非首选, 此时全起搏系统取出更为合理; 仍有重新引发感染并导致感染扩散的潜在风险。若起搏器植入患者能坚持定期复诊随访, 并做好手术囊袋局部的观察护理, 多数感染即可在早期及时发现, 并在出现全身感染播散或累及心内膜前及时处理。同时, 本项技术存在样本量较小, 随访时间相对较短等不足, 临床效果有待进一步验证。

参考文献

- Zhan C, Baine W, Sedrakyan A, et al. Cardiac device implantation in the United States from 1997 through 2004: a population-based analysis. *J Gen Intern Med*, 2008, 23: 13-19.
- Greenspon AJ, Patel JD, Lau E, et al. 16-year trends in the infection burden for pacemakers and implantable cardioverterdefibrillators in the United States 1993 to 2008. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 1001-1006.
- 阮磊, 姚济华, 张存泰, 等. 起搏器植入的老年患者不同起搏模式微伏级 T 波电交替研究. *中华老年医学杂志*, 2014, 33: 4-6.
- 牛红霞, 王伟. 2013 版《ESC/EHRA 心脏起搏和心脏再同步治疗指南》解读. *中国循环杂志*, 2013, 28: 53-55.
- 王伟. 埋藏式心律转复除颤器在心脏性猝死的一级预防的应用. *中国循环杂志*, 2012, 27: 403-405.
- Sandoc JA, Barlow G, Chambers JB, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of implantable cardiac electronic device infection. Report of a joint Working Party project on behalf of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy(BSAC, host organization), British Heart Rhythm Society(BHRS), British Cardiovascular Society(BCS), British Heart Valve Society(BHVS)and British Society for Echocardiography(BSE). *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70: 325-359.
- 中国生物医学工程学会心律分会. 心律植入装置感染与处理的中国专家共识. *临床心电学杂志*, 2013, 22: 241-253.
- 段徐, 凌峰. 原囊袋下方重做囊袋处理起搏器囊袋感染 2 例报告. *心脑血管病防治*, 2011, 11: 74-75.
- 王磊, 王立军, 张启高, 等. “防火墙”技术处置起搏器囊袋感染 11 例分析. *人民军医*, 2015, 12: 561-562.
- 贾喆, 王艳艳, 于大玲, 等. 负压吸引治疗糖尿病合并压疮的疗效观察. *临床和实验医学杂志*, 2013, 35: 501-502.
- Sampedro MF, Huddleston PM, Piper KE, et al. A biofilm approach to detect bacteria on removed spinal implants. *Spine*, 2010, 35: 1218-1224.
- Petzina R, Gustafsson L, Mokhtari A, et al. Effect of vacuumassisted closure on blood flow in the peristnal thoracic wall after internal mammary artery harvesting. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, 30: 85-89.
- Cresti S, Ouassi M, Sielezneff I, et al. Advantage of vacuum assisted closure on healing of wound associated with omentoplasty after abdominoperineal excision: a case report. *World J Surg Oncol*, 2008, 6: 136.

(收稿日期: 2016-06-14)

(编辑: 梅平)

临床研究

心电监护在辅助超声引导下改良塞丁格技术经外周中心静脉置管的临床研究

张瑜, 郝春艳, 王迎春

摘要

目的: 研究心电监护在辅助超声引导下改良塞丁格技术(MST)经外周中心静脉置管(PICC)并根据心电图变化判断导管末端位置的准确率。

方法: 104 例患者连接心电监护仪, 置管时利用导线与心电监护仪 RA 导联相连引出腔内心电图, 根据 P 波特征性变化对 PICC 导管末端位置进行判断, 判断结果再与置管后根据 X 线胸片判断的导管末端位置结果进行比较, 比较两种方法判断结果的一致性, 计算心电判断法的灵敏度和特异度。

结果: 104 例患者中有 100 例患者出现特征性 P 波, 心电判断结果与 X 线胸片判断结果一致率为 96.2%。4 例未出现特征性 P 波的患者 X 线胸片显示, 有 2 例导管末端位于上腔静脉上段、1 例位于上腔静脉下端、1 例位于对侧头臂静脉。两种方法的判断结果无统计学差异。灵敏度为 99%, 特异度为 100%。

结论: 心电监护辅助超声引导下改良塞丁格技术 PICC 时可以根据心电图特征性 P 波对导管末端位置进行判断, 而无需拍摄 X 线胸片, 且此方法不会对患者带来额外的创伤, 也无放射性污染。心电监护与临床超声引导下改良塞丁格技术 PICC 相结合可以使 PICC 得到更广泛的应用。

关键词 心电图描记术; 导管插入术, 中心静脉; P 波

Clinical Research of Electrocardiogram Monitoring Assisted Ultrasound Guidance for Modified Seldinger Technique in Peripherally Inserted Central Catheters

ZHANG Yu, HAO Chun-yan, WANG Ying-chun.

Jingzhou Medical University, Jinzhou (121000), Liaoning, China

Corresponding Author: HAO chun-yan, Email: hcy7127@163.com

Abstract

Objective: To study electrocardiogram (ECG) monitoring assisted ultrasound guidance for modified seldinger technique (MST) in peripherally inserted central catheters (PICC) and to estimate the accuracy of ECG for presenting catheter tip location.

Methods: The patients were connected with ECG monitoring system, the guide wire was connected to RA electrode in ECG monitor for leading out P wave of intracavitary ECG. The location of catheter tip was estimated by P wave characteristics and then, estimated ECG result was further compared with chest X-ray presented catheter tip position. The coherence of catheter tip position between ECG and chest X-ray was compared, the sensitivity and specificity of ECG estimation were calculated.

Results: There were 100/104 patients showed specific P wave in ECG, the coherence to chest X-ray was 96.2%; 4 patients had no specific P wave and their chest X-ray presented that the catheter tip position at upper superior vena cava in 2 patients, at lower superior vena cava in 1 patient, at contralateral brachiocephalic vein in 1 patient. The accuracy of 2 methods had no statistic meaning. ECG estimation for PICC catheter tip position had the sensitivity at 99% and specificity at 100%.

Conclusion: ECG monitoring may determine the catheter tip position for MST in PICC guided by ultrasound. It doesn't need chest X-ray, without additional trauma and no radioactive contamination, which make PICC catheters get more extensive application in clinical practice.

Key word Electrocardiography; Catheterization, central venous; P wave

(Chinese Circulation Journal, 2016,31: 1009.)

作者单位: 121000 辽宁省锦州市, 锦州医科大学 (张瑜, 郝春艳), 锦州医科大学附属第一医院 肿瘤科 (王迎春)

作者简介: 张瑜 硕士研究生 主要从事周围静脉置管的研究 Email: dkofg@sina.com 通讯作者: 郝春艳 Email: hcy7127@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1009-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.015

经外周中心静脉置管(PICC)即将导管通过外周静脉置入到中心静脉的一种技术。PICC 在临床广泛应用于长期静脉药物治疗如抗生素、化疗药物以及全胃肠外静脉营养^[1]。现临床普遍认为 PICC 导管末端应为上腔静脉下 1/3 至上腔静脉(SVC)与右心耳(RA)交界处之间^[2]。目前根据 X 线胸片拍摄结果判断是临床判断 PICC 导管末端位置的金标准^[3]。使用 X 线胸片法判断导管末端位置时需要在 PICC 后根据所拍 X 线胸片显示的导管末端位置进行判断,为了能够在 PICC 的同时快速、准确地对导管末端位置进行判断,我们开展了利用心电监护辅助超声引导下改良塞丁格技术(modified seldinger technique, MST) PICC 导管末端位置的判断,临床效果良好,现报道如下。

1 资料与方法

研究对象:选择 2015-03 至 2015-06 在我院 PICC 门诊行 PICC 且符合纳入及排除标准的 104 例患者。年龄 36 岁~80 岁,平均(57.94±9.70)岁。其中男 53 例(51%),女 51 例(49%)。纳入标准:年龄在 18 周岁以上;接受化学药物治疗的肿瘤患者;在本院放射科拍摄 X 线胸片且导管末端位置及心影清晰者;签署知情同意书的患者。排除标准:穿刺部位有感染、烧伤及放射治疗史;有上腔静脉压迫综合征;有血栓史;血管外伤及手术史;置管前心电监护基础心电图无法辨认清晰者;有心脏疾病史的患者。

用物准备:血管超声仪(美国,视锐 5TM BARD ACCESS SYSTEMS, INC.)、床旁心电监护仪(UT4000B 深圳市金科威实业有限公司)、超声血管导引穿刺套件(美国,900013B01 Bard Access System, Inc)、经外周插管的中心静脉导管套件及附件(美国,7655405 Bard Access System, Inc)、塞丁格穿刺套件(美国,0668945 Bard Access System, Inc)、PICC 穿刺专用敷料包、正压接头、2% 盐酸利多卡因、生理盐水 250 ml、一次性电极片及 1 ml、5 ml、20 ml 注射器各一支。

自制连接器的制作步骤:超声血管导引穿刺套件中穿刺针头一个、外周插管的中心静脉导管套件及附件中的肝素帽一个、塞丁格穿刺套件中的导丝一根。在导管送入血管约 25 cm 时,用穿刺针将导丝导入肝素帽,将肝素帽接于导管外露末端,导丝

的另一端由助手涂抹耦合剂与 RA 电极相连。导入肝素帽的导丝长度以与 PICC 导管内导丝相连为宜,不宜过长以免外露导丝过短无法与 RA 电极相连,也不宜过短以免没有与 PICC 导管内导丝相连无法引导腔内心电图。

置管方法:患者平躺,穿刺侧上肢呈 90° 外展。在超声引导下评估患者血管,确定穿刺的部位。将心电监护仪的 RA、RL、LA、LL、C 分别贴于右锁骨中线下 0.5 cm 处、右侧肋弓处、左锁骨中线下 0.5 cm 处、左侧肋弓处、心前区 V₁₋₆ 任何位置^[4],传导出稳定清晰的正常心电图,打印 1~2 个节律带并保存。消毒穿刺点周围的皮肤,打开换药包戴无菌手套,穿无菌手术衣,铺无菌中单建立最大无菌区。在超声引导下进行穿刺,应用塞丁格改良技术将导管置入血管约 25 cm,体外测量置管长度(测量自穿刺点至右胸锁关节再向下至第三肋间隙)。制作自制连接器将 RA 电极与导管内导丝相连,盐水通过 PICC 导管持续注入,同时匀速将导管送入血管内,并观察心电监护仪上 II 导联心电图 P 波振幅的变化。II 导联 P 波振幅开始显著增高即出现特征性 P 波时提示导管进入上腔静脉,当 P 波振幅增高至约为 QRS 波的 50% 时,停止送管。撤出导丝固定导管后拍摄 X 线胸片。PICC 导管送入静脉过程中若 II 导联 P 波振幅无明显增高则提示导管末端不在中心静脉内,操作者可以嘱患者头偏向对侧,用超声探头扫查颈内静脉,观察超声下颈内静脉内是否有异常亮点,同时向导管内推注生理盐水观察超声下颈内静脉内是否有高亮度水流显影,若超声下颈内静脉有异常亮点或者高亮度水流显影时,则说明导管异位入颈内静脉。此时操作者将异位入颈内静脉的导管退至约 15 cm 后再重新送入,直至超声下显示导管不位于颈内静脉。若 II 导联 P 波振幅增高不明显且超声下显示导管不位于颈内静脉,则操作者将导管退至 25 cm,再重新送管,若之后 P 波振幅仍无明显增高时,则置入预测长度后撤出导丝固定导管后拍摄 X 线胸片。在心电图辅助 PICC 置管过程中,在操作者根据心电监护仪上 II 导联 P 波的变化将导管置入预置位置后停止送管时,保存并打印导管固定时心电监护仪上 II 导联上稳定清晰的心电图,与置管记录一并保存。

观察指标:记录患者一般资料(性别、年龄、疾病诊断)、置管位置、穿刺血管、心电判断结果、X 线胸片判断结果。

X 线胸片判断导管末端位置的判断标准:右侧

第一肋软骨内端与右侧心影与大血管显影交界点之间区域的中下部^[5]。

统计学处理:将数据输入 SPSS 19.0 统计软件处理,计数资料比较采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或者方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以 X 线胸片判断结果作为“金标准”计算心电判断法的灵敏度、特异度及 kappa 值。

2 结果

一般情况:疾病诊断:104 例患者中肺癌 34 例(32.7%)、乳腺癌 21 例(20.2%)、肠癌 20 例(19.2%)、胃癌 6 例(5.8%)、其他 23 例(22.1%)。置管位置:左侧上肢贵要静脉 77 例(74%)、右侧上肢贵要静脉 27 例(26%)。置管长度:33 cm~46 cm, (39.68 ± 2.91) cm。患者年龄、性别、疾病诊断、置管位置、置管长度对两种导管末端位置判断结果的差异性无统计学意义。

104 例患者中有 99 例患者置管时无需调整导管即出现了特征性 P 波,5 例患者置管时经过调整后出现特征性 P 波。100 例(96.2%)心电判断结果与 X 线胸片判断结果一致。4 例未出现特征性 P 波的患者中,X 线胸片显示其中有 2 例导管末端位于上腔静脉上段、1 例位于上腔静脉下段、1 例位于对侧头臂静脉。心电判断法的灵敏度为 99%,特异度 100%,Kappa=0.852, $P < 0.05$,结果表明两种判断法有极好的一致性。两种判断方法判断结果见表 1。

表 1 两种判断法下 104 例导管末端位置的判断结果 [例]

项目	心电判断法		合计
	导管位置准确	导管位置不准确	
X 线胸片判断法			
导管位置准确	100	1	101
导管位置不准确	0	3	3
合计	100	4	104

3 讨论

PICC 导管末端位置放置不准确会增加相应的并发症的发生率。当 PICC 导管末端位于周围静脉时,因周围静脉血管内的血容量及血流速度不能够及时将导管内输注的液体稀释,使静脉管壁内皮细胞层受到腐蚀性或细胞毒性药物的损伤。当 PICC 导管末端异位于心脏则会引起严重的心律失常甚至是房

室壁穿孔。若 PICC 导管末端位于上腔静脉上 1/3 处,则 PICC 导管可能会与上腔静脉形成一定的角度,随着血液的流动导管末端会不断损伤管壁,可能会导致血管穿孔,血管管壁的受损会增加血栓形成和感染的发生率^[6]。故 PICC 置管时将导管末端置入准确的位置可以减少甚至避免相应并发症的发生。

心电图上 P 波反应的是心房除极的过程^[7],P 波的大小由电极与窦房结起搏点之间的位置和距离决定,II 导联心电图能够最大程度上反映 P 波的改变^[8]。有研究已经证实:0.9% 氯化钠溶液及 PICC 导管的支撑导丝可作为探测电极导出稳定的、清晰的心电图^[9]。本研究中利用现有的置管材料当场制作简易连接器,与汪华萍等^[10]制作的自制连接器的原理相同,但是本研究中是将改良塞丁格技术中的导丝与 PICC 导管支撑丝通过肝素帽及生理盐水相连,直接将腔内心电图传递到另一端与导丝相连的 RA 电极上,导丝、肝素帽、生理盐水都为无菌用品。操作者可以根据心电监护仪上 II 导联 P 波的特征性改变来判断 PICC 导管末端的位置。当导管末端位于腋静脉、颈内静脉、锁骨下静脉及头静脉时,P 波振幅与体表心电图无异;当导管末端进入上腔静脉时,P 波振幅增高明显;正常体表心电图 QRS 波较 P 波高^[11],当导管末端位于上腔静脉与 RA 交界处或 RA 顶部时 P 波振幅达到最高,与 QRS 波齐平甚至超过 QRS 波;当导管末端由 RA 顶部进入心房中部和下部时,P 波振幅开始逐渐降低甚至出现负向 P 波^[12]。在 PICC 置入过程中若没有出现 P 波的改变时,可能提示导管末端不在中心静脉内,需及时在原无菌状态下调整导管。若调整失败,置管后还需拍摄 X 线胸片确定导管位置。研究结果中有 1 例因异位入对侧头臂静脉经调整 2 次后仍无 P 波无明显改变,其他 3 例因为导管到达预测值时后继续送管 2 cm 时还未出现特征性 P 波,操作者因担心导管进入右心房内对心脏造成损伤而停止送管。

由于血管超声自身的限制无法清楚地显示奇静脉、头臂静脉、上腔静脉、心脏右心耳等位置,故无法判断导管末端位置。因此现超声引导下 PICC 判段导管末端位置方法仍然是临床使用最为广泛的 X 线胸片判断法^[13]。虽然 X 线胸片判断法可以直观地看到导管末端所在的位置,但是 X 线胸片拍摄和导管置管不能够同时进行。若先拍片后撤导丝会增加感染的机会;若先撤导丝后拍片,一旦发生导管异位,重新送管难以达到理想效果而且会增加感染

的机会。心电判断法可以有效地解决 PICC 置管和导管末端位置判断在时间和地点不一致的问题。同时也解决了临床上部分患者因病情限制 X 线胸片拍摄困难甚至无法拍摄 X 线胸片进行导管末端位置判断的问题。塞丁格技术也称微插管鞘技术,是经皮穿刺并用导丝交换方式置入各种导管的技术。改良塞丁格技术是将原塞丁格技术中单一功能的扩张器改变为扩张器、插管鞘组件,便于从外周血管置入插管鞘送入 PICC,从而提高 PICC 成功率^[14]。改良塞丁格技术下穿刺置管使用的穿刺针较细,对患者皮下以及皮下组织损伤较少,可以减少患者痛苦。改良塞丁格技术在血管超声仪引导下置管可以利用血管超声仪直观地观察到上臂深静脉及颈内静脉,由此可以提高导管的穿刺成功率,有效地减少甚至避免机械性静脉炎的发生以及避免导管异位颈内静脉的发生,导管穿刺位置也由肘窝处上移至上臂,增加了患者的舒适度。有研究已经表明:心电监护在 PICC 的应用可以进一步减少导管异位入周围静脉的情况发生,还能够提高导管末端位置的准确率^[15]。当心电监护应用于超声引导改良塞丁格技术 PICC 时,引导腔内心电图时科室无需另外购买心电连接器,在置管过程中即可制作,且为无菌状态,避免了非无菌连接器与导管支撑丝相连增加了感染的机会。本研究结果显示:两种判断法判断结果一致率为 96.2%,心电判断法的灵敏度为 99%、特异度为 100%、kappa 值为 0.852,结果表明心电判断法与 X 线胸片判断法的具有极好的一致性,心电判断法可以代替 X 线胸片判断法在 PICC 过程中对 PICC 导管末端位置进行判断,此研究结果与宋炳红等^[3]的研究结果一致。

综上所述,心电监护辅助超声引导下改良塞丁格技术 PICC 置管可以最大程度上实现高穿刺成功率、高置管成功率、减少置管相关并发症的发生、增加患者舒适度、减轻患者痛苦,能够为患者节约

拍摄 X 线胸片的费用和时间,避免危重患者在拍片途中出现意外,也避免了患者在拍片时受到 X 线照射的损害。心电监护与临床超声引导下改良塞丁格技术 PICC 相结合可以使 PICC 得到更广泛的应用。

参考文献

- [1] Valdis L, Abhishek K, Pratik A. Analysis of the Sherlock II tip location system for inserting peripherally inserted central venous catheters. *Clin Imaging*, 2013, 37: 917-921.
- [2] Gemma O, Matt J. Evaluation of an electrocardiograph based PICC tip verification system. *Br J Nurs*, 2013, 22: s24-s28.
- [3] 宋炳红, 潘国芬. 心电图特征性 P 波在 PICC 尖端定位中的应用. *中华现代护理杂志*, 2015, 21: 1675-1677.
- [4] 贾灵芝. 实用 ICU 护理手册. 北京: 化学工业出版社, 2012. 198.
- [5] 乔爱珍, 苏迅. 外周中心静脉导管技术与管理. 北京: 人民军医出版社, 2010. 60.
- [6] 张晓菊, 胡雁, 李全磊, 等. PICC 体外测量方法的系统评价. *护理学杂志*, 2014, 29: 78-82.
- [7] 卢才义, 宋有城, 蒲介麟, 等. 右心房点活动的无创标测. *中国循环杂志*, 1992, 7: 193-195.
- [8] 莫平, 卢振和, 何荣芝, 等. 中心静脉导管位置与新型静脉内心电图. *临床麻醉学杂志*, 2007, 23: 569-571.
- [9] 冯毕龙, 姚述远, 周素军, 等. PICC 置管过程中腔内心电图的变化及其对置管操作的指导作用. *中华护理杂志*, 2010, 45: 26-28.
- [10] 汪华萍, 黄秀兰. 自制连接器在 PICC 置管心电图定位中的应用. *护理实践与研究*, 2015, 12: 95.
- [11] 徐金义, 邱妍妍, 陈琼, 等. RR-Lorenz 心电散点图回顾分析窦性心律伴长 RR 间期的研究. *中国循环杂志*, 2014, 29: 529-531.
- [12] 姚辉, 宋敏, 刘玉莹. 静脉内心电图引导 PICC 尖端定位的临床研究. *中华护理杂志*, 2011, 46: 748-750.
- [13] Nicole S. Are supine chest and abdominal radiographs the best way to confirm PICC placement in neonates?. *Neonatal Netw*, 2010, 29: 23-35.
- [14] 缪景霞, 周红珍. 肿瘤科护理细节问答全书. 北京: 化学工业出版社, 2013. 54-255.
- [15] 徐仲煌, 谭刚, 任洪智, 等. 静脉内心电图引导中心静脉置管新技术的临床应用. *基础医学与临床*, 2010, 30: 651-653.

(收稿日期: 2015-10-25)

(编辑: 汪碧蓉)

基础与实验研究

体外震波对人脐静脉内皮细胞增殖、细胞周期及细胞间黏附因子-1 表达的影响

马一铭, 李丽, 蔡红雁, 胡钊, 郭涛

摘要

目的: 观察体外震波治疗对人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 增殖、细胞周期及细胞间黏附因子-1 (ICAM-1) 表达的影响。

方法: 将体外培养的人脐静脉内皮细胞分组, 实验部分分别给予 0.03、0.09、0.18、0.24 mJ/mm² 能量震波 500 击处理(分别设定为 0.03、0.09、0.18、0.24 mJ/mm² 能量组), 对照组不给予震波处理。细胞计数试剂盒 (CCK) 比色法检测细胞增殖情况, 流式细胞术检测细胞周期, 实时定量聚合酶链反应 (PCR) 及蛋白质印迹方法 (Western blot) 分别检测低能量震波处理后 ICAM-1 信使核糖核酸 (mRNA) 和蛋白的表达水平。

结果: CCK 比色法检测结果显示: 只有 0.09 mJ/mm² 能量组与对照组比能促进 HUVECs 增殖, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而其他能量组与对照组比, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同能量组与对照组比较, 0.09 mJ/mm² 能量组 G0/G1 期细胞比例明显减少 ($P < 0.05$), S 期和 G2/M 期细胞比例明显增加 ($P < 0.05$), 0.03 mJ/mm² 能量组仅增加 G2/M 期细胞比例 ($P < 0.05$), 而其他能量组与对照组比差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。实时定量 PCR 检测显示: 0.09 mJ/mm² 能量组 ICAM-1 mRNA 表达均较对照组明显增高 (9.27 ± 0.95 vs 1.02 ± 0.27 , $P < 0.001$), 0.03 mJ/mm² 能量组 ICAM-1 mRNA 表达均较对照组亦增高 (7.08 ± 0.60 vs 1.02 ± 0.27 , $P < 0.01$)。Western blot 检测显示: 0.09 mJ/mm² 能量组 ICAM-1 蛋白表达较对照组明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

结论: 体外震波治疗, 特别是 0.09 mJ/mm² 能量的体外震波能加速 HUVECs 细胞周期由 G0 期 /G1 期向 S 期和 G2/M 期的转换, 促进细胞增殖, 并且提高 ICAM-1 的表达, 这在体外震波促进血管新生机制中起重要作用。

关键词 体外震波治疗; 脐静脉; 内皮细胞; 细胞周期

Effect of Extracorporeal Shock Wave on Proliferation, Cell Cycle and Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Human Umbilical Vein Endothelial Cells

MA Yi-ming, LI Li, CAI Hong-yan, HU Zhao, GUO Tao.

Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming (650000), Yunnan, China

Corresponding Author: CAI Hong-yan, Email: hyflykm@sina.com.

Abstract

Objective: To observe the effect of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on proliferation, cell cycle and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs).

Methods: HUVECs were cultured *in vitro* at the concentration of (1×10^5 /ml) and the cells were divided into 2 sets of groups: CSWT group, the cells were treated by different energy of (0.03, 0.09, 0.18, 0.24) mJ/mm² respectively and corresponding Control group, in which the cells had no CSWT. HUVEC proliferation was detected by CCK colorimetric method, cell cycle was measured by flow cytometry, mRNA and protein expressions of ICAM-1 were examined by RT-PCR and Western blot analysis respectively.

Results: Compared with Control group, (0.09 mJ/mm²) CSWT group had promoted HUVECs proliferation, $P < 0.05$ and the other CSWT groups were similar to corresponding Control groups, $P > 0.05$; (0.09 mJ/mm²) CSWT group showed decreased

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81260027); 云南省卫生厅科技计划项目 (2012WS005); 云南省科技计划项目 (2014FZ023);

云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金 (2013FB128)

作者单位: 650000 云南省昆明市, 昆明医科大学第一附属医院 心内科

作者简介: 马一铭 硕士研究生 主要从事冠心病介入治疗研究 Email: mymkm@sina.com 通讯作者: 蔡红雁 Email: hyflykm@sina.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1013-05 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.016

proportion of G0/G1 stage and increased S and G2/M stages, all $P < 0.05$; while (0.03 mJ/mm^2) CSWT group only increased the proportion of G2/M stage, $P < 0.05$ and the other CSWT groups were similar to corresponding Control group, $P > 0.05$. Compared with Control group, (0.09 mJ/mm^2) and (0.03 mJ/mm^2) CSWT groups showed increased mRNA expression of ICAM-1 (9.27 ± 0.95) vs (1.02 ± 0.27), $P < 0.001$ and (7.08 ± 0.60) vs (1.02 ± 0.27), $P < 0.01$; (0.09 mJ/mm^2) CSWT group had elevated protein expression of ICAM-1, $P < 0.05$.

Conclusion: ESWT especially at (0.09 mJ/mm^2) may accelerate cell cycle transition from G0/G1 stage to S and G2/M stages, promote HUVECs proliferation and increase ICAM-1 expression which may play important roles in ESWT facilitated angiogenesis in vitro.

Key words Extracorporeal shock wave therapy; Human umbilical vein; Endothelial cells; Cell cycle;

(Chinese Circulation Journal, 2016,31:1013.)

体外震波作为物理疗法,已成功运用于泌尿系结石、胆道结石、骨骼肌肉系统疾病、肩周炎、糖尿病足等多年,近年来发现体外震波能促进血管新生用于冠心病治疗,改善心肌缺血。目前国内外已在细胞水平、动物实验、临床水平证实了其促血管新生的确切疗效,且有效能量级别为 0.09 mJ/mm^2 (相当于体外震波碎石能量的 $1/10$)^[1-4],但其显效机制目前尚不明确。血管内皮细胞是血管形成的基础,在血管形成的过程中起重要作用^[5-7],可以说内皮细胞增殖是血管形成的先决条件,促进血管内皮细胞的增殖能提高血管新生。但血管新生过程复杂,还需要多种细胞因子的参与,细胞间粘附因子-1(ICAM-1)可在增生的内皮细胞高度表达,介导细胞与细胞间或细胞与基质间相互接触和结合从而加速血管新生^[8]。体外震波能否促进血管内皮细胞增殖和 ICAM-1 的表达进而促进血管新生,值得我们进一步研究,故本实验从细胞水平探讨体外震波促进血管新生的有效能量,观察其对脐静脉内皮细胞(HUVECs)细胞增殖、细胞周期及 ICAM-1 表达的影响,探讨低能量体外震波促血管新生的可能机制,进一步寻找体外震波促血管新生的理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

胎牛血清白蛋白(美国 Hyclone 公司), HUVECs(中国科学院昆明动物研究所), DMEM 培养基(美国 Hyclone 公司), 0.25% 胰蛋白酶(美国 Gibco 公司), 青链霉素(美国 Sigma 公司), 细胞计数试剂盒(CCK, 日本 Dojindo 公司), 细胞周期检

测试剂盒(美国 Beckman Coulter 公司), 二喹林甲酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒(杭州碧云天公司), 鼠抗人 ICAM-1 多克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司), 山羊抗鼠 HRP 标记 IgG 抗体(美国 Santa Cruz 公司), 核糖核酸(RNA)抽提试剂盒(德国 Qiagen 公司), cDNA 合成试剂(德国 Promega 公司), 聚合酶链反应(PCR)定量反应试剂盒(德国 Qiagen 公司), 引物(上海生物工程公司), $10 \times$ Loading Buffer(DNA)(日本 TaKaRa 公司), ELX800 酶标仪(美国 Chermicon 公司), SDS-PAGE 凝胶电泳、转膜装置(美国 Bio-Rad 公司), PCR 扩增仪(7300 型, 美国 ABI 公司), 流式细胞仪(美国 Becton Coulter 公司)。

1.2 细胞培养

将购于中国科学院昆明动物研究所的 HUVECs 培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中,置于 37°C , 5% CO_2 孵箱培养 3 d,用磷酸缓冲盐溶液(PBS, 浓度 0.01 mol/L , $\text{pH}=7.4$, 含 NaCl 、 Na_2HPO_4 、 KCl 、 KH_2PO_4)洗掉非贴壁细胞,按 1:3 的比例传代。

1.3 HUVECs 分组与震波处理

将培养至对数生长期细胞用 0.25% 的胰蛋白酶消化,用 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基制成细胞悬液,调节细胞浓度为 $1 \times 10^5/\text{ml}$,分别置于 5 支 2 ml 试管中,培养 24 h,使细胞同步化并随机分组处理。采用瑞士 STORZMEDICAL 公司生产的震波仪(MODULITHSLC)进行震波处理,实验部分分别给予 0.03、0.09、0.18、0.24 mJ/mm^2 能量震波 500 击处理(分别设定为 0.03、0.09、0.18、0.24 mJ/mm^2 能量组),对照组置于震波仪器中但不进行震波处理,继续培养细胞 24 h,进行后续检测。

1.4 CCK 检测 HUVECs 增殖情况

各组细胞悬液加入 96 孔板中($100 \mu\text{l}/\text{孔}$),再

向每孔加入 10 μl 的 CCK 溶液, 将培养板在 (37℃, 5%CO₂) 培养箱内孵育 4 h, 用酶标仪测定在波长 450 nm 处的吸光度值 (A₄₅₀), 用吸光度值表示细胞增殖能力^[9]。

1.5 流式细胞仪检测 HUVECs 细胞周期的分布情况

将各细胞悬液收集于 15 ml 试管中, 以 626 g 离心 5 min, 加少量 DMEM 培养液, 计数, 各组细胞量约 1 × 10⁵, 收集沉淀重悬于 200 μl 的 PBS 中, 再次离心收集沉淀, 75% 冰冻乙醇 4℃ 固定细胞, 离心弃固定液, 再加 PBS 离心洗涤 1 次, 沉淀重悬于 200~500 μl 的 PBS, 加入 RnaseA 37℃ 水浴 1 h, 加入碘化丙啶 (PI) 染色, 终浓度 50 ng/ml, 4℃ 避光 30 min, 过 300 目筛网流式细胞仪检测细胞周期^[10]。

1.6 蛋白质印迹方法 (Western blot) 检测

提取震波后各组细胞总蛋白, 用 BCA 法^[11]测定总蛋白浓度。取 20 μg 蛋白样品上样, 聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDSPAGE), 电转移 90 min 至聚偏二氟乙烯膜 (PVDF) 上, 5% 脱脂奶粉封闭 2 h 后与 ICAM-1 (1:6 000) 一抗 4℃ 孵育过夜。与山羊抗鼠辣根过氧化物酶 (HRP) 标记 IgG 抗体 (1:10 000) 二抗室温孵育 1 h 后, 再与化学发光试剂 (ECL) 室温作用 3 min, 后曝光、显影和定影。

1.7 实时定量 PCR 法检测

提取并纯化震波后各组 HUVECs 细胞 RNA, 按照 MBI 公司逆转录试剂盒操作明合成 cDNA, 利用 primer premier 5.0 软件设计引物, 引物 (上海生物工程公司合成): ICAM-1 (正义链) 5'-tccagacatgaccgctgagt-3', (反义链) 5'-ctcattggccaacctgcctt-3', 扩增片段长度为 210 bp; GAPDH (正义链) 5'-caaggtcatccatgacaactttg-3', (反义链) 5'-gtccaccaccctgttgctgtag-3', 扩增片段长度为 496 bp, 设定反应条件进行 PCR 反应。琼脂糖凝胶电泳, 凝胶成像、扫描, 紫外灯下观察结果并拍照记录。用 GAPDH 基因为内参基因, ICAM-1 样品目的基因的相对表达率 (RQ) 参照文献 [12] 方法采用 2^{-ΔΔCt} 法计算, 公式如下: RQ = 2^{-ΔΔCt}; ΔΔCt = 待测样本目的基因 ΔCt - 对照组目的基因 ΔCt; ΔCt = 目的基因 Ct - 内参基因 Ct。

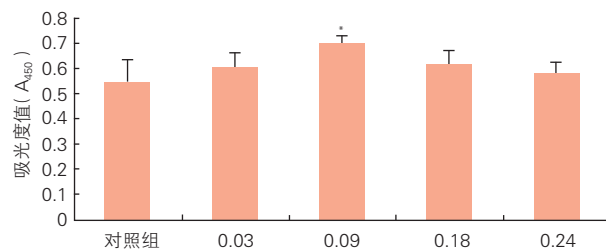
1.8 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析。实验数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-t 检验, 以 P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 体外震波治疗对 HUMVCs 增殖的影响 (图 1)

不同能量组与对照组比较, 0.09 mJ/mm² 能量组增殖能力较对照组升高 (吸光度值升高), 且差异有统计学意义 (P < 0.05); 而 0.03、0.18、0.24 mJ/mm² 能量组的增殖能力 (0.60 ± 0.06、0.62 ± 0.06、0.58 ± 0.04) 与对照组相比差异无统计学意义 (P > 0.05)。



注: 0.03: 0.03 mJ/mm² 能量组; 0.09: 0.09 mJ/mm² 能量组; 0.18: 0.18 mJ/mm² 能量组; 0.24: 0.24 mJ/mm² 能量组; 每组 n=6。HUVECs: 人脐静脉内皮细胞。与对照组相比 *P < 0.05

图 1 不同震波能量级别对 HUVECs 增殖的影响

2.2 体外震波治疗对 HUMVCs 细胞周期分布的影响 (表 1)

0.09 mJ/mm² 能量组与对照组相比, G0/G1 期细胞比例降低 [(53.16 ± 5.89)% vs (71.30 ± 4.95)%], P < 0.05, S 期及 G2/M 期细胞比例明显升高 [(39.05 ± 5.25)% vs (25.01 ± 5.39)%、(8.21 ± 1.44)% vs (4.03 ± 0.73)%], 且差异有统计学意义 (P < 0.05)。0.03 mJ/mm² 能量组仅 G2/M 期细胞比例高于对照组 [(5.69 ± 0.93)% vs (4.03 ± 0.73)%], P < 0.05。其余各组细胞周期比例较对照组均无统计学意义 (P > 0.05)。

表 1 各组 HUVECs 的细胞周期分布比例 (n=6, $\bar{x} \pm s$)

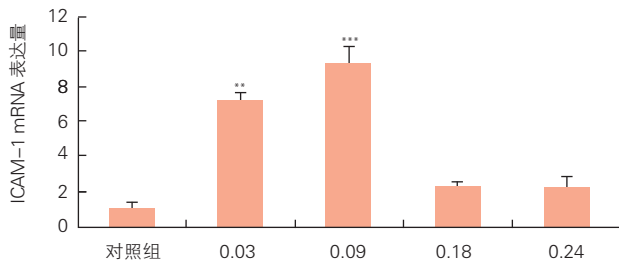
分组	细胞周期分布 (%)		
	G0/G1 期	S 期	G2/M 期
对照组	71.30 ± 4.95	25.01 ± 5.39	4.03 ± 0.73
0.03 mJ/mm ² 能量组	63.05 ± 5.99	31.27 ± 5.60	5.69 ± 0.93*
0.09 mJ/mm ² 能量组	53.16 ± 5.89*	39.05 ± 5.25*	8.21 ± 1.44*
0.18 mJ/mm ² 能量组	65.86 ± 8.66	29.33 ± 7.70	4.81 ± 1.16
0.24 mJ/mm ² 能量组	67.03 ± 7.02	28.56 ± 7.34	4.34 ± 0.65

注: HUVECs: 人脐静脉内皮细胞。与对照组相比 *P < 0.05

2.3 实时定量 PCR 检测 ICAM-1 mRNA 的表达 (图 2)

琼脂糖凝胶电泳显示, ICAM-1 PCR 反应所

得的产物条带均与预期扩增产物的长度一致,无明显杂带,扩增曲线以“S”型为扩增成功。与对照组相比,0.09 mJ/mm² 能量组 HUVECs ICAM-1 mRNA 的表达明显增加 [(9.27 ± 0.95) vs (1.02 ± 0.27), $P < 0.001$]; 0.03 mJ/mm² 能量组亦能增加 ICAM-1 mRNA 的表达 (7.08 ± 0.60 vs 1.02 ± 0.27, $P < 0.01$), 但不如 0.09 mJ/mm² 能量组明显。

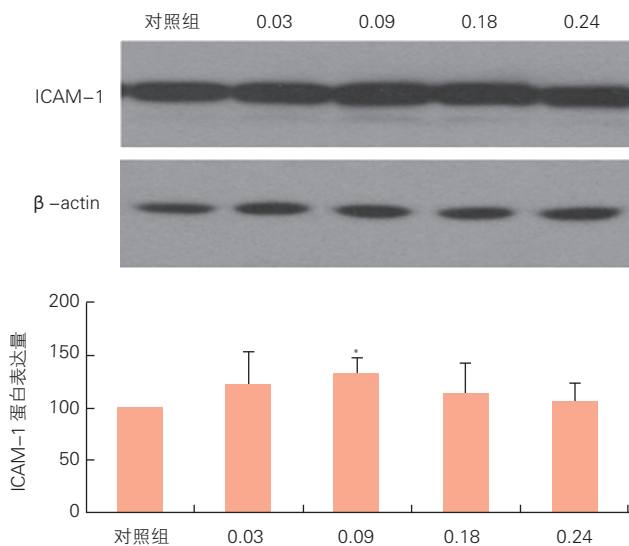


注: 0.03: 0.03 mJ/mm² 能量组; 0.09: 0.09 mJ/mm² 能量组; 0.18: 0.18 mJ/mm² 能量组; 0.24: 0.24 mJ/mm² 能量组; 每组 $n=3$ 。ICAM-1: 细胞间粘附因子-1; mRNA: 信使核糖核酸; HUVECs: 人脐静脉内皮细胞。与对照组相比 ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

图2 体外震波对 HUVECs ICAM-1 mRNA 表达的影响

2.4 Western blot 检测 ICAM-1 蛋白的变化(图3)

与对照组相比,0.09 mJ/mm² 能量组处理 HUVECs 时 ICAM-1 蛋白表达明显增加 [(132.32 ± 14.43) vs (100.00 ± 0.00), $P < 0.05$], 其余能量组与对照组比较差异无统计学意义。



注: 0.03: 0.03 mJ/mm² 能量组; 0.09: 0.09 mJ/mm² 能量组; 0.18: 0.18 mJ/mm² 能量组; 0.24: 0.24 mJ/mm² 能量组; 每组 $n=8$ 。ICAM-1: 细胞间粘附因子-1; β -actin: β 肌动蛋白; HUVECs: 人脐静脉内皮细胞。与对照组相比 * $P < 0.05$

图3 体外震波对 HUVECs ICAM-1 蛋白表达的影响

3 讨论

目前,冠心病已经成为人类疾病死亡的主要原因,严重危害人类健康,当心肌发生缺血、坏死时,机体可代偿性的促进内皮细胞增殖、迁移,从而促进梗死周围区侧枝循环的建立,但这种微循环的重建代偿不足以满足机体改善心肌供血的需要^[13]。寻找新的无创方法通过人为因素来促进缺血区血管新生,从而改善缺血组织的血液供应,已经成为近年来心血管疾病治疗研究的热点方向。近年来发现体外震波作为一种新型的血管再生疗法,通过低能量脉冲波对心肌及血管内皮细胞产生剪切力和空穴效应,能够刺激新生血管形成,提高局部心肌血流和毛细血管密度^[1,2]。体外震波能够增加缺血心肌供血,减轻冠心病患者心绞痛症状,减少硝酸酯类用量,改善心功能,期间未发现明显不良反应,初步证实其安全有效^[3,14],但其具体机制仍然不清楚,仍需我们不断研究。

本研究采用能够近似反映人类血管内皮细胞真实情况的 HUVECs 进行实验,结果发现 0.09 mJ/mm² 500 击低能量震波能加速 HUVECs 细胞周期由 G0/G1 期向 G2/M 期和 S 期的转换,增加 S 期及 G2/M 期细胞数,从而促进细胞增殖。0.09 mJ/mm² 能量被认为最佳能量,这与国外报道类似^[1,2,14],但对血管内皮细胞增殖、细胞周期的影响至今少见报道。而内皮细胞增殖同迁移、成熟和毛细血管形成一样,是血管新生中极为重要的一环^[15],因此认为体外震波可以通过诱导内皮细胞增殖来促进血管新生。

研究发现人为地增加心肌局部细胞生长因子的浓度,对缓解以致解除心肌缺血有潜在的可行性^[16]。血管内皮生长因子(VEGF)是促血管生成的重要调节因子,低能量体外震波能促进受损心肌组织高表达 VEGF、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)等血管相关细胞因子,参与促进缺血心肌组织新生毛细血管的形成和侧枝循环的建立^[1,17,18]。研究还发现体外震波能促进具有分化成血管内皮细胞的间充质细胞(MSCs)的增殖、分化和旁分泌活动,参与血管新生^[19-21]。ICAM-1 属于黏附因子中免疫球蛋白超家族(IGSF)中的成员,是介导黏附反应重要的一个黏附因子,ICAM-1 广泛分布于内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞表面,内皮细胞上的细胞间黏附因子介导细胞与细胞间或细胞与基质间相互接触和结合,从而参与细胞的信号转导与活化、细胞组织生

长及分化、免疫反应、炎症反应、血管生成及肿瘤转移等生理病理过程。

血管形成是一个复杂的过程,血管生成过程中需要血管内皮细胞与细胞外基质间、血管内皮细胞相互间及血管内皮细胞与其他周围细胞间的相互作用,这种作用是黏附因子完成的,研究证明 ICAM-1 通过影响机体免疫抑制活性,有助于异位组织逃避机体免疫系统,促进异位组织侵入后的血管生成^[22]。亦有研究发现 ICAM-1 介导白细胞与血管内皮细胞的黏附,促发炎症反应,一方面聚集的白细胞释放大炎症介质和化学物质,可引起血管内皮损伤,另一方面也可以促进缺血组织炎症血管新生^[23],炎症反应对缺血组织的这种双重作用以哪种为主与缺血的程度和时间相关。我们的研究结果显示,体外震波处理 HUVECs 在 0.03~0.09 mJ/mm² 能量时促进 ICAM-1 mRNA 的表达,而 Western blot 检测发现只有 0.09 mJ/mm² 能量时才表达 ICAM-1 蛋白,出现这样的结果可能与较低的能量使细胞出现的炎症反应低,只出现基因水平的变化,而适宜的能量不仅出现基因水平的变化,而且出现蛋白质水平的变化,认为体外震波促进 ICAM-1 的表达在促进血管新生中起到重要作用,此时作为炎症因子正面作用更大。

本实验结果显示,体外震波能够促进血管内皮细胞增殖,提高黏附因子 ICAM-1 的表达而参与血管新生,且 0.09 mJ/mm² 为最佳能量。但本实验仅检测了具有代表性的黏附因子 ICAM-1,震波作用后与血管新生相关的其他细胞因子、酶、基因等也有待进一步研究。

参考文献

- Nishida T, Shimokawa H, Oi K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy markedly ameliorates ischemia induced-myocardial dysfunction in pigs in vivo. *Circulation*, 2004, 110: 3055-3061.
- Uwatoku T, Ito K, Abe K, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy proves left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in pigs. *Coron Artery Dis*, 2007, 18: 397-404.
- Kikuchi Y, Ito K, Ito Y, et al. Double-blind and placebo-controlled study of the effectiveness and safety of extracorporeal cardiac shock wave therapy for severe angina pectoris. *Circ J*, 2010, 74: 589-591.
- 周超,王静,庞玺倬,等.体外心脏震波治疗冠心病新进展.中国循环杂志,2015,30:287-289.
- Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*, 1992, 267: 10931-10934.
- Dimmeler S, Zeiher AM. Endothelial cell apoptosis in angiogenesis and vessel regression. *Circulation Res*, 2000, 87: 434-439.
- Lorier G, Tourino C, Kalil RA. Coronary angiogenesis as an endogenous response to myocardial ischemia in adults. *Arq Bras Cardiol*, 2011, 97: e140-e148.
- Hoefler IE, van Royen N, Rectenwald JE, et al. Arteriogenesis proceeds via ICAM-1/Mac-1-mediated mechanisms. *Circ Res*, 2004, 94: 1179-1185.
- Lei H, Weihua C, Jichao Y, et al. Sodium valproate inhibits proliferation in rat neural stem cells through p21 pathway. *J Third Military Medical University*, 2013, 6: 487-490.
- 魏子寒,王颖,杨国杰,等.磷酸肌酸钠对血管紧张素 II 诱导的乳鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原合成的影响及机制研究.中国循环杂志,2014,29:738-742.
- 曹娜,葛力萁,程明月,等.阿托伐他汀通过 SIRT1/NADPH 氧化酶对抗高糖诱导的人脐静脉内皮细胞的氧化损伤作用.中国循环杂志,2014,29:1000-1004.
- Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*, 2001, 25: 402-408.
- 史彤彤,程明月,张超群,等.白藜芦醇对人脐静脉内皮细胞血管生成的影响及其可能机制.中国循环杂志,2014,29:643-646.
- Fukamoto Y, Ito A, Uwatoku T, et al. Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 2006, 17: 63-70.
- Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000, 407: 249-257.
- 马洁,周召锋,徐晤,等.白藜芦醇对兔心肌梗死后血管新生的诱导作用.中国循环杂志,2011,26:141-144.
- Ito K, Fukamoto Y, Shimokawa K. Extracorporeal shock wave therapy for ischemic cardiovascular disorders. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11: 295-302.
- Mariotto S, Cavalieri E, Amelio E, et al. Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production. *Nitric Oxide*, 2005, 12: 89-96.
- Suhr F, Delhasse Y, Bungartz G, et al. Cell biological effects of mechanical stimulations generated by focused extracorporeal shock wave applications on cultured human bone marrow stromal cells. *Stem Cell Res*, 2013, 11: 951-964.
- Zhao Y, Wang J, Wang M, et al. Activation of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells—a new mechanism of defocused low-energy shock wave in regenerative medicine. *Cytotherapy*, 2013, 15: 1449-1457.
- 王静,周超,郭涛.心脏震波联合干细胞治疗在心血管领域的运用展望.中国循环杂志,2015,30:602-604.
- Griffioen AW. Anti-angiogenesis: making the tumor vulnerable to the immune system. *Cancer Immunol Immunother*, 2008, 57: 1553-1558.
- 宋宜慧,黄熙.细胞间黏附分子-1与血管生成的研究进展.免疫学杂志,2012,23:530-533.

(收稿日期:2016-01-24)

(编辑:王宝茹)

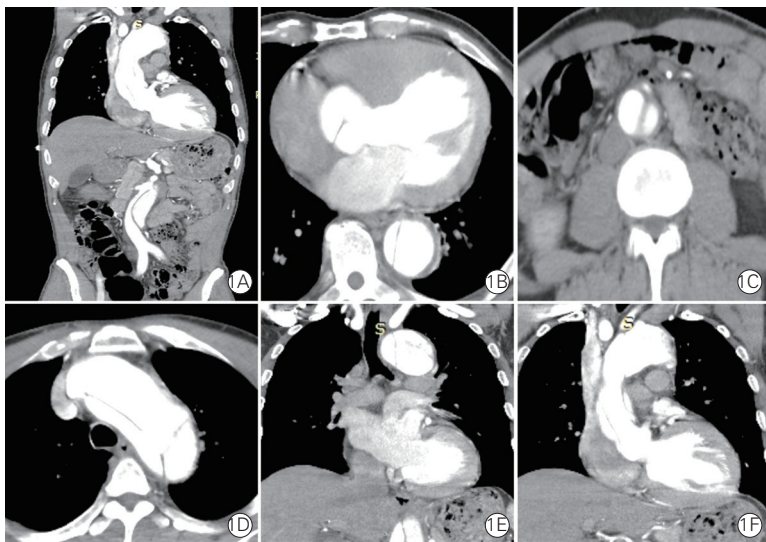
病例报告

以声音嘶哑为首发症状的 Stanford A 型主动脉夹层一例

张杰, 何飞, 王佳佳, 刘超, 焦周阳, 张航

1 临床资料

男性患者, 49 岁, 以“声音嘶哑 5 天”为主诉于 2015-12-10 入我院。5 天前无明显诱因出现声音嘶哑, 伴干咳, 无胸背部剧痛、胸闷、晕厥等不适, 遂至当地医院行喉部检查未见明显异常。X 线胸片示: 纵隔增宽。超声心动图示: 升主动脉内条状强回声——主动脉夹层(AD)左心增大; 升主动脉及主动脉内径增宽; 主动脉瓣关闭不全(中度)。为进一步诊治来我院。既往高血压病史 7 年, 血压最高 180/100 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 服用“北京降压 0 号”, 血压控制差, 近 3 年未服用降压药。无糖尿病、脑血管疾病病史。间断少量吸烟, 饮酒 30 余年, 平均 100 ml/d。入院查体: 血压 175/85 mmHg, 神志清, 听诊双肺无干湿性啰音, 听诊心率 88 次/min, 律齐, 主动脉瓣听诊区可闻及舒张期 3/6 级泼水样杂音, 不传导。双侧桡动脉搏动强弱一致, 可触及水冲脉。余未见明显阳性体征。入院后心电图示: 窦性心律, 左心室高电压。急诊行主动脉全层增强计算机断层摄影术血管造影(CTA, 图 1)。



注: 1A: 额状面所示主动脉全程血管内膜呈螺旋状撕裂; 1B: 水平面所示主动脉夹层起于升主动脉窦部; 1C: 水平面所示主动脉夹层止于肠系膜下动脉起始平面以下; 1D: 水平面所示夹层假腔压迫走行于气管食管沟中的左喉返神经; 1E: 额状面所示夹层假腔压迫走行于气管旁的左喉返神经, 并使气管向右侧稍偏移; 1F: 额状面所示主动脉弓扩张, 左侧喉返神经走行区相应受压迫

图 1 患者主动脉全层增强计算机断层摄影术

图 1 可见:(1) AD (Stanford A 型), 累及左右冠窦。升主动脉瘤。(2) 颈部大血管均受累。(3) 腹腔干起始处管腔狭

窄, 近段内膜撕裂并呈瘤样扩张。(4) 右肾双肾动脉供血。左肾动脉起自假腔, 左肾灌注减低, 左肾囊肿。实验室检查示: N 末端 B 型肌钙蛋白 1 161 pg/ml, 心肌酶未见明显升高。立即给予硝普钠持续静脉泵入以控制血压, 琥珀酸美托洛尔缓释片口服以控制心率。2015-12-12 于我院心外科在全身麻醉下行正中切口体外循环下升主动脉置换+全弓置换+硬象鼻技术。术中见: 心包无粘连, 心包内可见约 400 ml 血性积液, 升主动脉扩张, 宽约 8 cm。纵切升主动脉, 升主动脉内可见夹层破口, 撕裂至主动脉瓣根部, 并累及右冠窦及左冠窦。左锁骨下动脉及左颈总动脉开口可见撕裂内膜。手术过程顺利, 术后患者各项生命体征平稳, 声音嘶哑缓解, 未诉特殊不适, 于 2015-12-30 出院。术后 1 个月随访, 患者未出现胸背部疼痛、头晕、头痛等不适, 声音嘶哑消失。

2 讨论

AD 是心血管疾病中的灾难性危重急症。累及升主动脉者称为 Stanford A 型, 起源于胸降主动脉且未累及升主动脉者称为 Stanford B 型。A 型 AD 患者中, 85% 出现突发的严重胸痛和(或)后背疼痛, 40%~75% 出现主动脉瓣关闭不全, 15% 出现胸腔积液, 而因左侧喉返神经受压所引起的声音嘶哑极为罕见。心血管病变导致左侧声带病变与喉返神经的解剖有重要关系。迷走神经进入胸腔后发出左、右喉返神经, 右喉返神经勾绕右锁骨下动脉, 在环状软骨后方进入喉内; 左喉返神经发自迷走神经干的胸段, 在迷走神经过主动脉弓时离开迷走神经, 绕主动脉弓部的前下方, 然后沿气管食管沟上行, 在环甲关节后方进入喉内。左喉返神经相对较长, 而且与心血管关系密切, 所以更容易出现左侧声带麻痹, 以主动脉弓下方与肺动脉之间的这一段左侧喉返神经最容易受到影响。由此提示: AD 或假性动脉瘤、左心房扩大、先天性心脏病、肺动脉扩张、肺栓塞均可引起左喉返神经压迫, 导致声音嘶哑。临床上以风湿性心脏病二尖瓣狭窄引起的左心房增大较为常见。本例患者以声音嘶哑为唯一症状, 不伴有胸背部疼痛等不适, 临床上通常对于无痛性以声音嘶哑为首发症状的患者往往未能想到 AD。本例提示, 发现不明原因的声音嘶哑特别是伴有长期高血压的男性患者, 临床上要想到 AD 可能, 可行 X 线胸片、超声心动图及必要时行主动脉全层 CT 增强扫描。

(收稿日期: 2016-01-04)

(编辑: 梅平)

基金项目: 河南卫生科技创新型人才工程; 中青年科技创新人才计划和河南省医学科技计划(20140303)

作者单位: 450000 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院 心血管内科(张杰、何飞、王佳佳), 心血管外科(刘超、焦周阳、张航)

作者简介: 张杰 硕士研究生 主要从事心力衰竭临床研究 Email: 1436903320@qq.com 通讯作者: 何飞 Email: hefeih71@sina.com

中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1018-01

病例报告

布氏杆菌心肌炎一例

杜梦阳, 袁晋青

1 临床资料

患者男性, 31 岁。主因“流涕伴发热 3 d, 胸痛 9 h”于 2016-01-22 入院。入院前 3 天受凉感冒后出现流涕伴咽部不适, 体温最高 38℃, 无寒战、头痛、胸痛、咳嗽、关节痛等, 服感冒药物后缓解。入院当日凌晨 5:00 am 左右无明显诱因出现胸痛, 伴出汗, 位于胸骨中上段之后, 深吸气时明显, 急诊行以“冠心病, 心肌炎不排除”入院, 查体: 体温不高, 血压 108/73 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 心率 82 次/min, 呼吸 16 次/min, 心脏未及杂音, 双肺清, 肝脾未及, 双下肢不肿, 全身浅表淋巴结未及肿大。血常规: 白细胞 $5.84 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 66.0%, 淋巴细胞百分率 19.2% ↓; 丙氨酸氨基转移酶 66 IU/L ↑, 天门冬氨酸氨基转移酶 85 IU/L ↑; 肌酸激酶 790 IU/L ↑, 肌酸激酶同工酶 51 IU/L ↑, 乳酸脱氢酶 304 IU/L ↑; 降钙素原 0.24 ng/ml; 血沉 12 mm/L; 全血肌红蛋白 88.7 ng/L ↑, 肌钙蛋白 I 3.69 ng/ml ↑, 凝血、肾功能及尿便常规未见异常。呼吸道合胞病毒、EB 病毒、柯萨奇病毒、副流感病毒、肺炎支原体等相关血清学检查为阴性。心电图显示窦性心律, I、II、aVL、aVF、V₄₋₆ 导联 ST 段抬高 0.05~0.10 mV, III 导联 T 波倒置 (图 1)。心脏超声: 左心房舒张末内径 34 mm, 左心室舒张末内径 51 mm, 左心室射血分数 58%, 左心室壁运动减低。当日 5:42 pm 冠状动脉造影显示: 前降支中段肌桥压迫 40%, 第一钝缘支开口狭窄 50%。次日复查心电图原有导联 ST 段抬高均回落并出现 T 波倒置。核素心肌灌注显像+心肌代谢显像: 左心室各室壁心肌血流灌注/代谢大致正常。心脏磁共振成像: 心肌灌注延迟强化提示左心室侧壁中远段心外膜下强化, 符合心肌炎改变 (图 2)。至此诊断为心肌炎。住院间期无胸痛发作, 卧床休息, 控制液体入量, 并给予维生素 C 静脉滴注。

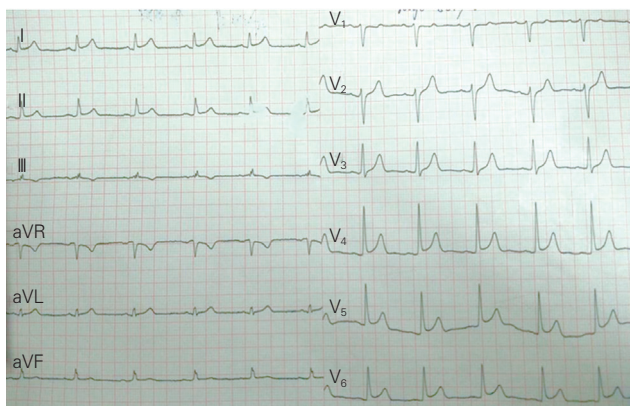


图 1 窦性心律, I、II、aVL、aVF、V₄₋₆ 导联 ST 段抬高 0.05~0.10 mV, III 导联 T 波倒置心电图

入院第 10 天 (2016-01-24) 的血培养结果回报为羊布氏杆菌。追问病史, 患者日常生活曾有马羊接触史。故布氏杆菌性心肌炎诊断明确。给予口服盐酸多西环素 100 mg bid, 利福平 600 mg qd 及静脉滴注左氧氟沙星 250 mg qd 头孢哌酮舒巴坦 2.25 g qd 治疗 4 周后改为口服多西环素 100 mg bid, 利福平 600 mg qd, 继续口服半年后复查布氏杆菌凝集试验为阴性并停药, 复查心电图原有 ST-T 改变消失。

2 讨论

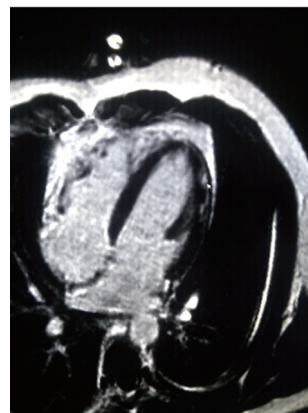
心肌炎是很多急性心力衰竭猝死及慢性扩张型心肌病的病因, 多数为病毒性, 通常短期内有自愈倾向, 患者多无特异症状, 可表现为乏力、胸痛、呼吸困难、心悸等。目前心内膜心肌活检被认为是诊断心肌炎的金标准, 然而因其并发症多、敏感性低, 临床应用收到极大限制, 而心脏磁共振成像具有无创/敏感性高, 易于随访的特点, 其机制是心肌炎病变时心肌细胞的完整性遭到破坏, 对比剂可自由进入细胞内部并聚集, 表现为延迟强化, 本例患者的对心肌炎的诊断有赖于心脏磁共振成像。

布氏杆菌病临床表现多样化, 无特异性, 在全世界广泛分布, 地中海区域多发, 以多种接触途径传播给人类, 特别在接触胎盘等情况下易被感染, 有 1~3 周的潜伏期。几乎每个器官、系统均可能被累及, 肝、脾、关节较易受累。心肌炎、心包炎及心内膜炎很少见, 其中心内膜炎最多, 心肌炎罕见, 而不合并心内膜炎的心肌炎极罕见。本例无明显波状热及肝脾肿大。此外布氏杆菌生长缓慢, 入院血培养 10 天后结果显示为布氏杆菌感染。由于布氏杆菌寄宿于多种细胞。单一用药难以完全杀死细菌, 本例患者尽管未发现有心内膜炎, 且症状很快缓解, 但一旦罹患此病预后凶险, 且既往有报道心肌炎导致急性心衰死亡病例, 故在多西环素+利福平抗菌的基础上加用了喹诺酮类及三代头孢 1 个月, 继而给予双联抗菌口服治疗直至凝集试验转为阴性。

此病例给我们的启示, 及时的心脏磁共振成像能帮助尽早确定心肌炎诊断, 而对心肌炎患者应积极查找病原, 针对性用药才能有效防止病情的进展。

(收稿日期: 2016-06-21)

(编辑: 常文静)



注: 心肌灌注延迟强化提示左心室侧壁中远段心外膜下强化, 符合心肌炎改变

图 2 心脏磁共振成像图

作者单位: 100037 北京市, 北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院 心内科

作者简介: 杜梦阳 主治医师 博士研究生 主要研究方向冠心病 Email: dumengyang1985@163.com 通讯作者: 袁晋青 Email: jqyuanfw@126.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1019-01

病例报告

低钙血症致心室颤动成功救治一例

李燕玲, 李重伟, 谢萍

1 临床资料

患者女性, 56 岁。主因“突发晕厥 2 次”入院。于入院前 4 h 在家无明显诱因突发晕厥, 伴抽搐、牙关紧闭, 无双眼上翻, 无大小便失禁, 家属立即胸外按压约 4 min, 患者意识恢复, 后感明显胸闷、气短, 呈端坐呼吸, 伴恶心, 头晕不适, 无咳粉红色泡沫液痰, 无头痛、胸痛, 急呼“120”送我院急诊科, 行心电图示: 窦性心律, 心率 101 次/min, 除 aVR、V₁ 导联外, 其他导联 T 波明显倒置(-0.3~-1.3 mV), QT 间期延长至 560 ms(图 1), 急查头颅计算机断层扫描摄影术(CT)示右侧脑室旁低密度灶, 怀疑脑梗死。患者在急诊科再发晕厥, 伴抽搐, 心电监护显示室性心动过速、心室颤动, 即刻给予电除颤(200 J)1 次后转为窦性心律, 意识恢复, 自感胸闷、气短明显。入院查体: 体温: 36.3℃, 脉搏 104 次/min, 呼吸 20 次/min, 血压 100/70 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 神清, 精神差, 颈静脉无怒张, 甲状腺无肿大, 双肺呼吸音粗, 两肺可闻及湿性罗音, 左侧啰音较右侧位置高, 心界不大, 心率 104 次/min, 律齐、心音低钝, 各瓣膜听诊区未闻及杂音, 双下肢无浮肿。既往无慢性肝肾疾病病史, 无胰腺炎、无甲状腺手术或放射治疗史。入院后动态复查心电图, 提示: V₁₋₃ 导联 ST 段一过性弓背向上抬高(0.15-0.30 mV), T 波倒置(图 2), 不排除为急性心肌梗死引起的恶性心律失常, 急查生化, 完善实验室检查, 同时给予钾镁液补充治疗, 急诊行冠状动脉(冠脉)造影检查。

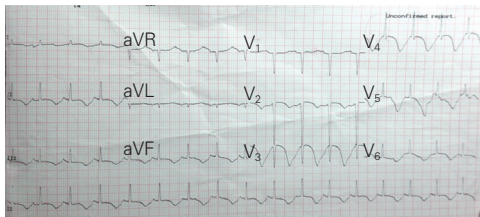


图 1 急诊心电图

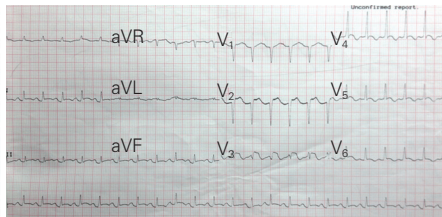


图 2 入院心电图

冠脉造影结果显示: 冠脉供血左优势, 左主干正常, 前降支血流缓慢, 回旋支正常, 右冠脉正常。实验室急查结果: 肌钙蛋白 T(TNT)阴性, B 型利钠肽(BNP)301 pg/ml, 血钾 3.6 mmol/L, 血钙 1.04 mmol/L, 血氯 99.7 mmol/L、血磷 1.86 mmol/L、血镁 0.47 mmol/L, 肌酸激酶(CK)259.5 U/L, 肌酸激酶同工酶(CK-MB)203.3 U/L, 血常规: 白细胞计数(WBC)11.7×10⁹/L, 中性粒细胞占比 80.2%; 床旁 X 线胸片提示双肺炎症; 心脏超声心动图提示: 节段性室壁运动障碍, 二尖瓣中度反流, 肺动脉高压(64 mmHg), 左心室舒张功能减低。

实验室检查结果显示: 电解质紊乱, 明显低钙血症, 追问病史, 既往有反复手足抽搐史, 自述血钙较低, 间断服用钙剂(具体不详), 考虑为原发性甲状旁腺功能减退症所致低钙血症, 查血甲状旁腺激素(PTH)6.3 pg/ml, 血磷增高 2.12 mmol/L, 诊断为原发性甲状旁腺功能减退症, 低钙血症, 心律失常, 心室颤动。予以补钙(葡萄糖酸钙、碳酸钙 D3 及骨化三醇), 同时补充钾镁液, 并积极抗感染治疗。患者胸闷、气短症状明显缓解, 再未出现恶性心律失常。复查电解质: 血钙仍较低, 为 1.71 mmol/L, 继续给予补钙剂治疗, 复查心电图 V₁₋₆ 导联的 T 波为正负双向, QT 间期缩短至 400 ms, 出院后继续服用碳酸钙 D3 及骨化三醇。

2 讨论

甲状旁腺功能减退症引起低钙血症所致心室颤动实属罕见。低钙血症对心脏电生理的影响表现为复极时间延长, 心电图表现为显著 QT 间期延长, T 波低平或倒置, 本例患者心电图符合上述特点, 且经补钙治疗后, QT 间期缩短, T 波为正负双向。分析本例低钙血症所致室颤成功救治特点: (1) 患者间断服用钙剂, 平时心衰症状并不明显, 推测感染加重离子紊乱, 使血钙快速下降, 致 QT 间期显著延长, 发生室性心动过速、心室颤动; (2) 院外突发晕厥, 家属立即给予有效胸外按压约 4 min, 患者意识恢复, 为后续进一步诊治赢得宝贵时间; (3) 在我院急诊科留观时, 突发意识丧失, 伴抽搐, 心电监护显示心室颤动, 立即给予 200 J 电除颤后, 转为窦性心律, 患者意识恢复, 明确意识丧失原因为恶性心律失常所致; (4) 入院后动态复查心电图, 出现一过性 ST 段抬高(V₁₋₃ 导联), 急诊冠脉造影提示冠脉无明显病变, 仅前降支血流缓慢, 推测与突发心室颤动致血流动力学紊乱, 影响冠脉血流灌注有关。 (5) 发病至入院 4 h 查心肌酶虽有升高, 但 4 h 后复查降至正常, 且心肌坏死标志物 TNT 阴性, 推测心肌酶升高原因为低血钙使细胞膜通透性升高, 肌肉细胞胞浆蛋白漏出, 同时不排除电除颤的影响; (6) 结合患者病史, 实验室相关检查, 明确低钙血症为原发性甲状旁腺功能减退症所致, 积极给予补钙治疗, 纠正电解质紊乱, 再未出现晕厥, 且心电图 QT 间期缩短至 400 ms, 倒置 T 波变为正负双向, 患者胸闷、气短症状明显缓解。

(收稿日期: 2015-10-30)

(编辑: 许菁)

作者单位: 73000 兰州市, 甘肃省人民医院 心内一科

作者简介: 李燕玲 主治医师 硕士 主要从事冠心病研究 Email: 61792442@qq.com 通讯作者: 谢萍 Email: pingxie66@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1020-01

病例报告

心肌淀粉样变性一例

徐亚妹, 周京敏

1 临床资料

患者男性, 60 岁, 因“胸闷乏力 9 个月”入院。患者 9 个月前开始出现阵发性胸闷, 活动后及夜间多发, 伴有双下肢轻度浮肿, 当地医院行冠状动脉造影未见明显异常, 超声心动图提示轻度瓣膜反流, 心肌损伤标志物正常, 未予以特殊治疗。2 个月前胸闷乏力症状加重, 活动耐量进行性减退, 双下肢浮肿明显, 遂入院治疗。否认高血压、糖尿病、甲状腺功能亢进及其他病史。入院查体: 血压 95/50 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 颈静脉显露, 心界不大, 心率 84 次/min, 频发早搏, 未闻及杂音, 双下肺少许湿罗音, 双下肢浮肿至踝部。超声心动图示, 双心房明显扩大; 左右心室内径正常, 室壁增厚伴颗粒状闪烁回声增强(图 1), 收缩活动稍减弱; 左心室舒张功能减退; 下腔静脉增宽; 少量心包积液。心电图显示窦性心律, I 度房室传导阻滞, 频发室性早搏, 前壁 R 波递增不良伴 T 波双向倒置。心肌肌钙蛋白 0.066 pg/ml, N 末端 B 型利钠肽前体 1458.0 pg/ml。高度怀疑浸润性心肌病可能, 遂进一步完善检查。正电子发射计算机断层显像(PET)检查未见明显糖代谢异常增高灶, 脊柱及骨盆骨局部骨质密度减低, 双侧胸腔、心包、肝周、盆腔有少量积液。

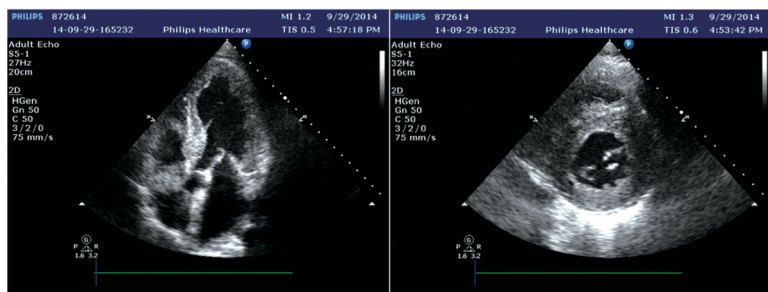


图 1 超声心动图可见弥漫性增厚伴颗粒状闪烁回声增强

免疫固定电泳: 免疫球蛋白 G (IgG) κ 轻链阳性; 血免疫球蛋白系列: IgG 18.83 g/L, IgA 0.56 g/L, IgM 0.17 g/L, IgE 26 IU/ml, κ 轻链 6.26 g/L (正常范围 1.38~3.75 g/L), 血清游离 κ 轻链 162.0 mg/L (66.7~22.4 mg/L), 尿 κ 轻链 72.6 mg/L。24 h 尿蛋白定量为 0.36 g, 24 h 尿 κ 轻链为 54.45 mg。肝肾功能正常, 风湿指标正常。骨髓涂片: 粒、红两系增生可, 巨核系增生活跃, 浆细胞比例 10.5%, 幼浆 1%。骨髓活检: 造血三系细胞均可见, 浆细胞占 5%, 免疫组化提示 κ 呈限制性表达, 刚果红(散在+), 考虑浆细胞瘤。腹壁脂肪活检: 纤维组织明显增生半胶原化, 刚果红染色(少数+)。诊断考虑多发性骨髓瘤, 骨髓瘤相关淀粉样变性, 限制型心肌病, 心功能不全。给予利尿剂缓解症状,

同时予以硼替佐米+地塞米松(VD 方案)化疗, 化疗第一天患者突发意识丧失, 提示为室性心动过速, 给予电复律, 之后心电图监护提示反复短阵室性心动过速发作, 经充分商量考虑后予以植入埋藏式心律转复除颤器(ICD), 后继续化疗。先后行 3 次化疗, 随访骨髓穿刺提示微小缓解, 病程中有 ICD 反复放电, 患者 3 个月后因心力衰竭恶化死亡。

2 讨论

心肌淀粉样变性以往诊断不多, 近几年来随着对这一疾病的不断认识, 临床诊断明显增加, 尤其在老年患者中。对于以下情况的患者要高度警惕心肌淀粉样变性可能: (1) 难治性心力衰竭, 病情进展迅速者; (2) 心肌肥厚伴有低血压者; (3) 心肌肥厚但心电图提示低电压者; (4) 超声心动图提示, 舒张功能受损严重且除外心包疾病者; (5) 心力衰竭合并肾脏受损、消化道症状者。

心肌淀粉样变性多为原发性, 占 85% 左右, 由于浆细胞单克隆异常增生, 产生过多的轻链, 导致重轻链比例失衡, 过度轻链不能被代谢, 聚合形成淀粉样蛋白沉积于心肌细胞外, 亦可累及肾脏、肠粘膜、舌肌等众多器官、组织。其中部分伴有多发性骨髓瘤^[1]。

心肌淀粉样变性治疗困难, 预后极差, 生存期多在 1~2 年左右, 原发性骨髓瘤相关者最差, 中位生存期 6 个月左右^[2]。继发性患者主要基于基础疾病的治疗, 预后与基础疾病相关, 对于原发性患者尚无特殊治疗。针对心力衰竭的治疗主要是应用利尿剂改善症状^[3], 洋地黄类药物在此类人群中易诱发心律失常, β 受体阻滞剂由于降低频率适应性往往加重心力衰竭症状, 肾素-血管紧张素系统抑制剂容易加重低血压状态, 需谨慎使用且密切监测。心肌淀粉样变性患者主要死亡原因为心力衰竭恶化及猝死, ICD 可用于预防猝死, 但由于此类患者预期寿命不长, 因此在选择时也需要谨慎。

参考文献

- [1] Banypersad SM, Moon JC, Whelan C, et al. Updates in cardiac amyloidosis: a Review. J Am Heart Assoc, 2012, 1: e000364.
- [2] Yuda S, Hayashi T, Yasui K, et al. Pericardial effusion and multiple organ involvement are independent predictors of mortality in patients with systemic light chain amyloidosis. Intern Med, 2015, 54: 1833-1840.
- [3] Vranian MN, Sperry BW, Valent J, et al. Emerging advances in the management of cardiac amyloidosis. Curr Cardiol Rep, 2015, 17: 100.

(收稿日期: 2016-05-20)

(编辑: 卢芳)

作者单位: 200032 上海市, 复旦大学附属中山医院 心内科

作者简介: 徐亚妹 博士主要研究方向为心力衰竭 Email: youyou_xym@163.com 通讯作者: 周京敏 Email: Zhou.jingmin@zs-hospital.sh.cn

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 010-1021-01

综述

冠心病患者测定微循环阻力指数的临床意义

李萌玫综述, 邵一兵审校

摘要 冠状动脉微循环在心肌灌注和心肌代谢中起着至关重要的作用。大量研究显示, 冠状动脉微血管的功能异常是很多心脏疾病发生的重要病因, 评估冠状动脉微循环的功能状态是评价很多心脏疾病, 尤其是急性 ST 段抬高型心肌梗死预后的重要指标。微循环阻力指数 (IMR) 与实际微血管阻力 (TMR) 有很好的相关性。在稳定期冠心病患者和接受急诊经皮冠状动脉介入治疗术后的 ST 段抬高型心肌梗死患者中证实 IMR 与 TMR 也有很好的相关性。

关键词 综述; 微循环阻力指数; 心肌梗死; 侧支循环

冠状动脉微循环是指由微动脉、毛细血管和微静脉构成的微循环系统。冠状动脉微循环在冠状动脉血流的代谢调控中起着至关重要的作用^[1], 即使有心外膜冠状动脉的再血管化的存在, 微血管主动的收缩与舒张可以调节冠状动脉的血流和心肌的灌注。微循环血管床是保证心肌充分灌注的基础。研究显示, 急性心肌梗死患者在接受经皮冠状动脉介入治疗后, 大约有三分之一的患者因为微循环的阻塞而不能获益(排除冠状动脉血流再灌注)^[2]。研究发现, 微循环阻力指数 (IMR) 可以实时的反映冠状动脉微循环^[3]。

1 微循环阻力指数的定义、测量方法及与微循环的相关性

IMR 代表的是在峰值血流通过的情况下最小的微血管阻力, 因此是反映微血管功能的数量级指标。随着技术的发展, 目前可以用动脉生理检测仪, 头端带有压力-温度感受器冠状动脉内的导丝来测量冠状动脉的血流^[2], 测量 IMR 的原理是热稀释法, 需要动脉生理检测仪 (RadiAnalyzerTM) 和一根 0.014 in (1 in=2.54 cm) 头端带有压力-温度感受器的软指引导丝(该导丝既可以用于 IMR 的测量, 也可以用来行经皮冠状动脉介入治疗)。以公式计算得出 IMR^[4]。IMR = Pd × Tmn (在最大充血状态下), 通过冠状动脉狭窄远端的压力为 Pd 可近似为压力阶差, Tmn 是最大充血状态下平均传导时间, 值得注意的是, 在最大充血状态下测量 Tmn 时, 达到了微血管最低阻力, 同时静息血管的张力和血流动力学的变异被清除了。

一项研究^[5]在 8 头猪冠状动脉内注射 5 mg 和 10 mg 罂粟碱以达到静息下最大充血状态, 并分别在 2、5、8、10 min 后测量 Pd 和 Tmn, 然后向在左前降支放置的微导管选择性的注射 40 μm 的微球来阻断微循环, 得出 IMR 可以实时反映冠状动脉微循环。尽管目前还没有研究能够得出 IMR 正常值, 一项对 101 例心外膜冠状动脉狭窄患者的分析中, 得出正常的 IMR 值应该在 25 U 以下^[5]。然而, 在测量不同的心外膜狭窄程度过程中, IMR 有很大的重复性, 提示在某种程度上微血管功能障碍是一个独立的现象。反之, 没有冠状动脉造影证据的冠状动脉粥样硬化包括两种独立的研究, 这两种研究得出了相

似的平均 IMR 值为 (19 ± 5) U 和 (18.8 ± 5.6) U^[5, 6]。

2 微循环阻力指数与心外膜冠状动脉疾病及侧支循环的关系

在严重的心外膜冠状动脉狭窄时, 心肌血流同时包含冠状动脉和侧支血流。由于侧支循环的存在, 冠状动脉远端压力降低较少, 因此如果不校正侧支血流, 就会导致 IMR 的值偏高。因此用测量 IMR (IMR_{true}) 的校正公式, 需要测量冠状动脉楔压来衡量侧支血管压力, 计算如下: $IMR_{true} = Pa \times Tmn \times ([Pd - Pw] / [Pa - Pw])$ ^[7]。Pa 是平均动脉压力, Pw 是平均楔压(由侧支血流压力决定, 是球囊堵塞侧支动脉时测量的)。IMR_{true} 公式里的 $([Pd - Pw] / [Pa - Pw])$ 也被称为冠状动脉血流储备分数 (FFR_{cor}), 这反映了实际最大可达到的血流与靶冠状动脉理论上最大血流比值。FFR_{myo} 与经常在临床工作中应用的 FFR_{cor} 不同, 是评估心肌血流(不是冠状动脉血流), 没有考虑到侧支血流(楔压)。Yong 等^[8]发现 FFR_{cor} 和心肌血流储备分数 (FFR_{myo}) 之间有着可预测的数学上的联系, 因此计算 IMR_{true} 可以不用测量楔压。应用这一理论, 他们提出了一个新的公式来计算 IMR_{true}, 用 IMR_{calc} 表示, 并在 72 例患者中证实了这一公式: $IMR_{calc} = Pa \times Tmn \times [(1.35 \times Pd) / Pa - 0.32]$ 。Layland 等^[9]在 40 例稳定性心绞痛患者的队列研究中发现, 当把侧支血流计算在内时, IMR_{true} 与狭窄的程度关系不大, 他们还发现 IMR_{true}, 也就是微血管的状态, 在非冠状动脉也是类似的。Pagonas 等^[10]在 22 例稳定的冠心病患者分别在基础值上及 7 周后行冠状动脉导管术, 测量了基础值 IMR 及以下几种方式测量 IMR, $IMR = Pd \times Tmn$; $IMR_{true} = Pa \times Tmn \times (Pd - Pw) / (Pa - Pw)$; $IMR_{evp} = (Pa - Pv) \times Tmn \times (Pd - Pw) / (Pa - Pw)$ 。从而得出, IMR 在随访研究中是可重复性指标, 当侧支循环被忽略时, IMR 数值独立于任何过高评估, 在测量 IMR 时, 中心静脉压力 (Pv) 可以被忽略。以上研究提示 IMR_{true} 可以可靠的衡量微血管的状态而不受心外膜下冠状动脉的影响。

Seiler^[11]认为冠心病患者, 一个充分的冠状动脉侧支循环可以降低心肌梗死的面积、左心室的功能减退和所有引起死亡的原因, 需要精确和数量级的测量手段来有效的识别患

作者单位: 266071 山东省青岛市, 青岛大学附属青岛市市立医院东院区 心血管内科

作者简介: 李萌玫 硕士研究生 主要研究方向为介入治疗后患者的预后情况 Email: 609590827@qq.com 通讯作者: 邵一兵 Email: syb2004@yeah.net

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1022-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.017

者侧支循环的形成情况,从而预防由于冠状动脉阻塞引起的心肌缺血。侵入性的手段来评估侧支循环是不可避免的。Meier 等^[12]在 MEDLINE, EMBASE, ISI Web of Science (2001 to 25 April 2011) 和各项相关学术会议上搜索了有关冠状动脉侧支循环对死亡率影响的研究,从中随机挑选研究对象来计算总的 RR 值,一共有 12 项研究涉及 6 529 例参与者参与了分析。从而得出在冠心病患者中,冠状动脉的侧支循环的形成有着相关保护作用,高度侧支循环形成的患者与低度侧支循环形成的患者相比死亡风险降低 36%。Kim 等^[13]在 306 例 ST 段抬高型心肌梗死患者血管再通后的 1 周内行心脏核磁共振,与梗死动脉有关的最初侧支循环血流则由冠状动脉造影评估,在心脏核磁共振显像下,测量心肌梗死的面积和存活心肌,得出在急性心肌梗死患者中,阻塞动脉充分形成的来自非阻塞血管的侧支循环的存在,可以降低梗死的负担和提高心肌存活度。由于微循环在调节冠状动脉血流和最终心肌灌注中起着关键的作用^[14],而由上得出侧支循环可以降低心肌梗死的面积、左心室的功能减退和所有引起死亡的原因,因此冠状动脉侧支循环对微循环是否具有保护作用还有待于进一步的研究。

3 微循环阻力指数与心绞痛的关系

在不稳定性心绞痛患者中,IMR 可以反映冠状动脉微循环的状态,反映不稳定性心绞痛患者围手术期心肌梗死,并与心肌标志物有着很高的关联性,IMR 可以预测不稳定性心绞痛患者发生围手术期心肌梗死。Ng 等^[15]在不稳定性心绞痛患者合并左前降支病变行择期经皮冠状动脉介入治疗的患者中测量了 IMR,发现冠状动脉微循环在发生择期经皮冠状动脉介入治疗相关心肌梗死中起着重要的作用,IMR 可以预测术后发生心肌损伤的风险并指导相关的预防性措施。

IMR 还可以对 X 综合征患者进行评估,在一项深入的研究当中^[16],139 例有心绞痛没有阻塞性冠状动脉疾病的患者评估内皮功能,测量 IMR、冠状动脉血流储备(CFR)、FFR,并行血管内超声,平均年龄为(54.0 ± 11.4)岁,107 例为女性(77%)。总体来说,只有 32 例(23%)患者不能用冠状动脉原因为了解释他们的心绞痛,他们内皮功能正常,冠状动脉生理评估正常,没有心肌桥。从而得出大部分心绞痛患者没有阻塞性冠状动脉疾病,而有隐蔽的冠状动脉异常,在冠状动脉造影时用侵入性的方法评估这些患者,可以提供影响治疗和预后的诊断信息。

4 微循环阻力指数与 ST 段抬高型心肌梗死

冠状动脉微循环的状态是心肌梗死预后的决定性因素,与心外膜冠状动脉血流无关^[17]。在直接经皮冠状动脉介入治疗领域,IMR 出现之前,缺乏简单、特异性强、可重复性高的在心导管术中评估冠状动脉微循环的数量级方法。在 ST 段抬高型心肌梗死患者中测量 IMR 的意义已在很多研究中体现出来。在一项 29 例 ST 段抬高型心肌梗死患者接受直接经皮冠状动脉介入治疗术的研究中,经皮冠状动脉介入治疗术后立即测量 IMR,发现 IMR 和肌酸激酶峰值一样与心肌梗死的面积有很强的相关性,而其他的数量级或特异的微循环测量方法都没有相关性^[18]。在这项研究当中,IMR > 32 U 与左心室功能减退有明显的关系,左心室功能是由 3 个月的超声心动图的室壁运动积分(WMS)来评估。最近研究还发现,IMR 是左心室功能和梗死面积的负向独立预测因子。用多普

勒技术测量微循环阻力可以预测前壁心肌梗死再灌注患者的左心室重构,是血管成形术后的微血管保留度的重要基础^[19]。研究结果显示,IMR 和 CFR 数值的改善在直接经皮冠状动脉介入治疗术后即刻和术后 24 h 后与术后 6 个月后更高的左心室射血分数有关^[20],提示在急性心肌梗死后的冠状动脉微循环的状态不是静止的而是动态变化的,微血管功能的恢复与心肌损伤的降低和心脏功能的恢复有关。最新研究还发现^[21],IMR 可预测冠状动脉完全闭塞病变患者择期行经皮冠状动脉介入治疗术后左心室功能恢复情况,左心室射血分数 >50% 的 IMR 最佳界值为 32.5 U,提示微循环异常患者即使择期行经皮冠状动脉介入治疗术,术后的心功能仍有很好的评估价值。

最近,IMR 被证实可以用来预测 ST 段抬高型心肌梗死的死亡率。Fearon 等^[22]报道在 253 例患者直接经皮冠状动脉介入治疗术后立即测量 IMR,其中 IMR > 40 U 的患者在术后 12 个月的随访期间因为心力衰竭的死亡率和再住院率较高(17.1% vs 6.6%, $P=0.027$)。可以确定的是,IMR > 40 U 是随访期间死亡唯一的独立预测因素(危险率 4.3%, $P=0.02$)。IMR 比其他血管造影的指数能更好的预测心肌微血管灌注。Park 等^[23]在 89 例 ST 段抬高型心肌梗死患者行经皮冠状动脉介入治疗术后立即测量 CFR 和 IMR 来评估冠状动脉微循环,在平均 3 年随访中评估心血管和脑血管事件包括心血管死亡、靶血管衰竭、心力衰竭和脑卒中,发现用 IMR 和 CFR 评估微循环可以评价心肌存活度和 ST 段抬高型心肌梗死患者的长期预后。然而,在经皮冠状动脉介入治疗术中支架置入后心肌灌注增加并不是普遍的,支架置入术治疗完成时微血管功能降低的原因是多方面的,但是可以反映晚期临床表现和(或)血栓负荷的位置或程度,在一项研究当中,De Maria 等^[24]在 85 例 ST 段抬高型心肌梗死患者支架置入术前和术后立即测量 CFR 和 IMR,支架置入提高了冠状动脉生理状态的所有测量参数,IMR 从 67.7 U (四分位数间距 56.2 ~ 95.8 U) 至 36.7 U (四分位数间距 22.7 ~ 59.5 U), $P<0.001$;然而,支架置入术后,IMR 在 28 例(32.9%)患者中仍然保持较高数值(IMR > 40 U)。15 例(17.6%)患者的 IMR 数值只有少量的降低,从而得出,这很可能是表现较晚(>6 h 疼痛),心肌损害的程度和支架前 IMR 数值可以预测支架置入术后 IMR 数值降低($\Delta\text{IMR}=\text{术后 IMR}-\text{术前 IMR}$),而血栓负荷和有效支架体积可以导致 IMR 数值升高。

在直接经皮冠状动脉介入治疗术中测量 IMR 的研究提示,通过测量微血管功能保留度,IMR 可以预测心肌梗死的面积、心肌存活度、心肌挽救和心肌梗死的特性。IMR 还可以预测这些患者的临床转归。ST 段抬高型心肌梗死后对心外膜和微血管床状态的综合评估很可能提高我们对高风险人群的识别和管理。

5 微循环阻力指数指导干预冠状动脉微循环

目前为止,与心外膜冠状动脉相比,很少有针对冠状动脉血管的治疗,主要是因为缺乏可靠的评估其功能的手段。由于 IMR 被证明是微循环状态可靠的和数量级的评估手段,它对针对冠状动脉微循环的治疗有着潜在的指导意义。

一些研究测量 IMR 来评估在 ST 段抬高型心肌梗死患者微循环的治疗意义,在直接经皮冠状动脉介入治疗前行血栓抽吸术,在经皮冠状动脉介入治疗术后有着更好的 IMR 数

值 (23.5 U vs 34.2 U, $P=0.018$)、6 个月随访时左心室射血分数和室壁运动指数是提高了^[25]。在直接经皮冠状动脉介入治疗术中应用远端保护装置^[26]和硝酸钠^[27]被证明可以降低 IMR。在 ST 段抬高型心肌梗死有微血管严重阻塞的和有着高死亡率的患者中, 推测 IMR 的评估可以更加准确的识别潜在的患者和微血管侧支循环的治疗。雷诺嗪、黄嘌呤衍生物等非传统药物^[28]治疗有一定的前景, 因此未来开展对于传统抗栓抗缺血治疗、非传统药物治疗后临床转归的研究是十分有意义的。

6 结语

IMR 是简单、可重复的、稳定的在心脏导管实验下评估冠状动脉微循环的特殊数量级方法。IMR 可以与血流储备分数一同测量, 可以综合评价心外膜和微血管组成的冠状动脉循环。IMR 的测量可以不受心外膜疾病和侧支循环的影响。冠状动脉侧支循环可以降低心肌梗死的面积、降低左心室的功能减退和所有引起死亡的原因, 因此冠状动脉侧支循环对微循环是否具有保护作用还有待于进一步的研究。在大部分心绞痛患者中, 没有阻塞性冠状动脉疾病而有隐蔽的冠状动脉异常, 用 IMR 评估这些患者可以安全的提供可以影响治疗和预后的诊断信息。在 ST 段抬高型心肌梗死患者, IMR 的测量可以预测心肌梗死面积、心肌存活度、心肌侧支循环和远期的死亡率。IMR 可以促进冠状动脉微循环的治疗和保护研究的进展。

参考文献

- [1] Beyer AM, Gutterman DD. Regulation of the human coronary microcirculation. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 52: 814–821.
- [2] Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 281–292.
- [3] Fiarresga A, Selas M, Oliveira E, et al. Invasive assessment of the coronary microcirculation using the index of microcirculatory resistance: Description and validation of an animal. *Rev Port Cardiol*, 2014, 33: 207–212.
- [4] Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation*, 2002, 105: 2482–2486.
- [5] Melikian N, Vercauteren S, Fearon WF, et al. Quantitative assessment of coronary microvascular function in patients with and without epicardial atherosclerosis. *EuroIntervention*, 2010, 5: 939–945.
- [6] Luo C, Long M, Hu X, et al. Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 43–48.
- [7] Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, et al. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation*, 2004, 110: 2137–2142.
- [8] Yong AS, Ho M, Shah MG, et al. Coronary microcirculatory resistance is independent of epicardial stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 103–108.
- [9] Layland J, MacIsaac AI, Burns AT, et al. When collateral supply is accounted for epicardial stenosis does not increase microvascular resistance. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 97–102.
- [10] Pagonas N, Gross CM, Li M, et al. Influence of epicardial stenosis severity and central venous pressure on the index of microcirculatory resistance in a follow-up study. *EuroIntervention*, 2014, 9: 1063–1068.
- [11] Seiler C. Assessment and impact of the human coronary collateral circulation on myocardial ischemia and outcome. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 719–728.
- [12] Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis. *Eur Heart J*, 2012, 33: 614–621.
- [13] Kim EK, Choi JH, Song YB, et al. A protective role of early collateral blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J*, 2016, 171: 56–63.
- [14] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1101–1111.
- [15] Ng MK, Yong AS, Ho M, et al. The index of microcirculatory resistance predicts myocardial infarction related to percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 515–522.
- [16] Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation*, 2015, 131: 1054–1060.
- [17] Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*, 2000, 101: 125–130.
- [18] Fearon WF, Shah M, Ng M, et al. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 560–565.
- [19] Kitabata H, Kubo T, Ishibashi K, et al. Prognostic value of microvascular resistance index immediately after primary percutaneous coronary intervention on left ventricular remodeling in patients with reperfused anterior acute ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 1046–1054.
- [20] Cuculi F, Dall Armellina E, Manlhiot C, et al. Early change in invasive measures of microvascular function can predict myocardial recovery following PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1971–1980.
- [21] 王世超, 刘玉昊, 武越, 等. 微循环阻力指数对冠状动脉完全闭塞病变择期介入治疗的预测价值及影响因素. *中国循环杂志*, 2016, 31: 332–336.
- [22] Fearon WF, Low AF, Yong AS, et al. Prognostic value of the index of microcirculatory resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2013, 127: 2436–2441.
- [23] Park SD, Baek YS, Lee MJ. Comprehensive assessment of microcirculation after primary percutaneous intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: insight from thermodilution-derived index of microcirculatory resistance and coronary flow reserve. *Coronary Artery Disease*, 2016, 27: 34–39.
- [24] De Maria GL, Cuculi F, Patel N, et al. How does coronary stent implantation impact on the status of the microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction?. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3165–3177.
- [25] Woo SI, Park SD, Kim DH, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for preserving the index of microcirculatory resistance: a randomised study. *EuroIntervention*, 2014, 9: 1057–1062.
- [26] Ito N, Nanto S, Doi Y, et al. Distal protection during primary coronary intervention can preserve the index of microcirculatory resistance in patients with acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ J*, 2011, 75: 94–98.
- [27] Morimoto K, Ito S, Nakasuka K, et al. Acute effect of sodium nitroprusside on microvascular dysfunction in patients who underwent percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Int Heart J*, 2012, 53: 337–340.
- [28] 诸葛瑞琪, 周荣, 倪新海. 冠状动脉微血管功能障碍临床诊疗新进展. *中国循环杂志*, 2016, 31: 307–310.

(收稿日期: 2016-03-04)

(编辑: 漆利萍)

综述

NLRP3 炎症小体对心力衰竭后心律失常的影响

舒成霖综述, 何燕审校

摘要 心力衰竭(心衰)是各类心脏疾病的终末阶段,在其发展过程中,既存在结构重构,也存在电重构,二者共同构成心律失常的基础。NLRP3 炎症小体与心衰密切相关,研究其对心衰后心律失常的影响对患者有着重要意义。本文将就 NLRP3 对心衰后心律失常的影响机制进行简要综述。

关键词 综述;心律失常;心力衰竭;炎症小体

心力衰竭(心衰)是各类心脏疾病的终末阶段,它主要由心肌梗死,动脉高压,心肌病以及瓣膜性疾病引起^[1]。心衰的发生发展过程中,既存在着心脏水平的结构重构,也存在着离子通道水平的电重构,且二者互为因果,共同构成心律失常的基础^[2]。既往研究已经证实炎症反应在心血管疾病的发病机制中发挥着重要作用^[3]。NLRP3 炎症小体是一种大分子多蛋白复合体,是一种被广泛研究的炎症小体,其可由内源性危险信号及多种外源性因素激活^[4]。研究表明,NLRP3 炎症小体与心衰的发病机制密切相关^[5]。因此,进一步研究 NLRP3 炎症小体对心衰后心律失常的影响,可为干预心衰后心律失常的发生提供新思路,笔者就此研究进展进行综述。

1 NLRP3 炎症小体与心衰

1.1 NLRP3 炎症小体与炎症反应

NLRP3 炎症小体是一种分子量约为 700 kDa 的大分子多蛋白复合体,由核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLRs)家族成员 NLRP3、接头蛋白 ASC 和效应蛋白 Caspase-1 组成^[6]。其中 Caspase-1 负责将无活性的促炎细胞因子 pro-白介素(IL)-1 β 和 pro-IL-18 水解成具有活性的 IL-1 β 和 IL-18,进而发挥其在免疫应答方面的作用。

NLRP3 的活化机制尚不完全明了,由于其可被病原相关分子模式和损伤相关分子模式激活,故普遍认为其活化并不是直接识别刺激物,而是通过感知细胞内稳态的变化^[7]。目前主要存在 3 种信号通路:(1) K⁺ 外流:大量研究表明,K⁺ 外流是 NLRP3 活化的必须的上游信号,细胞外三磷酸腺苷(ATP)可通过 P₂X₇ 受体和 pannexin-1 孔道引起 K⁺ 外流来直接或间接活化 NLRP3^[8]。(2) 组织蛋白酶的释放:结晶和微粒会引起巨噬细胞中的溶酶体失稳,释放组织蛋白酶^[9]。(3) 活性氧簇(ROS)的形成:相关研究表明,NLRP3 的活化与 ROS 的形成有着密切的关系,但也有研究表明,升高的 ROS 并非直接活化 NLRP3,而是在转录水平促进 NLRP3 的表达^[10,11]。出现这种差异可能和实验时药物的剂量、作用时间、细胞类型有关。另外,有研究表明,细胞内 Ca²⁺ 的

浓度也与 NLRP3 的活化密切相关^[12]。

NLRP3 炎症小体是机体固有免疫的重要组成部分,在无细菌性炎症与感染性炎症中均发挥重要作用。活化的 NLRP3 通过促进 IL-1 β 和 IL-18 的生成,刺激下游炎症反应。

1.2 炎症反应与心衰

既往研究表明,心衰与炎症反应有着密切的联系,而且炎症标记物也可用于判断心衰患者的预后^[13,14]。心衰患者有持续的免疫激活特征,炎症反应的诱导原本是通过对抗病原入侵及修复机体损伤来发挥保护机体的作用,但长期的炎症刺激会严重损害心功能,其促进心肌纤维化的作用会不断加重患者的症状^[15]。炎症细胞会释放各种炎症因子,它们在靶细胞的增殖,分化,转移以及进一步控制炎症因子的分泌中发挥着重要作用^[16]。血清中的炎症因子及趋化因子与心功能的恶化程度成正比,在患有稳定性冠状动脉疾病的患者中,C 反应蛋白,纤维蛋白原和白细胞升高与心衰的发病率有关^[17]。而且,在衰竭的心肌层中也发现炎症介质表达增多。

2 NLRP3 炎症小体与心律失常

2.1 心衰后电重构

电重构可分为原发性重构与继发性重构。原发电重构是指重构原发于对功能性损伤的应答,如电激动顺序紊乱。而由心衰、心脏肥大及心肌梗死等结构改变发展而来的电重构则称为继发性重构。继发性电重构牵涉到离子通道的重构, Ca²⁺ 调节的改变,细胞外基质的重构,细胞间隙连接的异常改变等^[18]。在几乎所有的心衰实验模型与心衰患者中,动作电位时程的延长是其共同的特点。这种动作电位重构的离子机制牵涉到外向 K⁺ 电流的减少,晚钠电流的增多,以及内向的 Ca²⁺ 电流增多的相互影响^[19,20]。与此同时, I_k、I_{Ca}、I_{Na} 的空间分布也会发生变化,这些现象在心衰中最为突出。这些变化共同促进了心律失常的发生。

2.1.1 心衰时钠通道的变化

心衰时,钠通道 Na_{v1.5} 的表达会下调,峰钠电流会因此减少,但峰钠电流在动作电位时程的延长中并不起主要

基金项目:国家自然科学基金(81560061)

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

作者简介:舒成霖 硕士研究生 主要从事心律失常研究 Email:shclin@tom.com 通讯作者:何燕 Email:hxyjwxy@126.com

中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)10-1025-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.1018

作用^[21]。相反,晚钠电流在衰竭心脏中的增强却至关重要^[22]。晚钠电流在正常的心肌中极小,但心衰时心肌供血不足,ROS生成增加,钙离子代谢紊乱,钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II (CAMKII) 表达上调,这些会促进晚钠离子通道成倍增加。这种离子通道的变化会诱导早后除极 (EAD) 和晚后除极 (DAD) 的发生^[23]。后两者被普遍认为与尖端扭转型室性心动过速的发生有关。另外,编码钠通道的基因 SCN5A 在心衰时转录过程中会出现异常拼接^[24]。这可能也与晚钠电流的增加有关。

2.1.2 心衰时钾通道的变化

在心衰的每个阶段,钾离子通道谱的变化并不完全一致。正常心肌中会存在几种不同特性的钾通道,都可以产生外向钾电流。在心衰的代偿期,一种钾通道功能受抑制会引起其他钾通道的代偿,以阻止动作电位的延长。但当电生理改变超过可调节范围,病情就会恶化。 I_{to} 下调是电重构中最常见的现象之一,首要效应是早期复极减缓。研究表明, I_{to} 参与了平台电位构成与兴奋-收缩偶联的调节^[25]。 I_{to} 在不同的部位衰减的程度不同,其在外膜的衰减程度远高于心内膜^[26]。这种变化可能会促进由心外膜形成的异常冲动的传导。另一方面, I_{to} 减少也会加强 Ca^{2+} 内流,触发肥厚性基因通路的激活^[27]。相比之下,延迟整流钾通道 (I_K) 主要影响动作电位平台期电流。既往研究中, I_{K1} 、 I_{Kr} 、 I_{Ks} 的变化具有多样性,这可能与电重构的发生原因有关,且这种变化相互之间呈现出一定的互补性,这对于维持动作电位的稳定有着重要意义^[28]。近来又有研究发现,微小 RNA 的表达异常可以部分解释 I_K 的变化^[29]。

2.1.3 心衰时钙通道的变化

心衰时, I_{Ca-L} 电流密度下降,兴奋-收缩偶联受到影响^[30]。这可能与 β 肾上腺素受体的调控有关。虽然心衰患者的左心室心肌细胞 I_{Ca-L} 电流密度降低,但基础电流密度不变,可能是因为通道的磷酸化程度升高而得到维持。有研究证实通过抑制蛋白磷酸酶 1 (PP1) 提高心肌细胞表面的 I_{Ca-L} 电流密度^[31]。 I_{Ca-L} 可以通过磷酸化而维持电流密度稳定,进行稳态调节。T 型钙通道主要在胚胎期心脏中表达,但心衰时,其在心房肌和心室肌中的表达均上调^[32]。这可能是继发于 L 型钙通道表达下调的一种变化。

2.2 炎症因子与心律失常

心衰患者存在大量炎症细胞,多种炎症因子的表达增加使心肌组织发生持续的炎症反应。各种炎症因子不仅可以促进组织纤维化,并通过 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) /p38 通路诱导细胞凋亡而诱发心律失常,还可以影响离子通道的功能,从而诱发心律失常^[33]。炎症致心律失常的机制主要有以下两个方面:

2.2.1 炎症因子参与结构重构

心脏结构重构主要是指心肌细胞、非心肌细胞(成纤维细胞、血管平滑肌细胞和内皮细胞等)及细胞外基质(胶原纤维)发生变化,包括了房室扩大,心肌纤维化,心肌超微结构的改变。心衰时,炎症细胞增多,其可通过 $\beta 1$ 整合蛋白使细胞间直接相互作用,促进转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 释放来激活心脏成纤维细胞,进而引起心肌纤维化,而成纤维细胞又能提供促炎症介质,并促进炎症细胞向心肌转移,形成恶性循环^[34, 35],另外,炎症细胞也可直接

分泌炎症介质来进一步促进纤维化^[36]。心肌的纤维化会造成心肌细胞的排列紊乱,心肌局部传导异常。这种传导的不均一性会增加心律失常发生的概率。活化的巨噬细胞生成 IL-18 则引起更多的血管平滑肌细胞坏死,促进动脉粥样硬化的发生发展,导致心肌缺血缺氧,诱发心律失常^[37]。

2.2.2 炎症因子参与电重构

心肌细胞和间质的炎性反应中间产物及炎症因子可以作用于离子通道,致使心肌收缩,舒张时间和幅度下降,从而改变有效不应期和动作电位时程,导致心律失常的发生。在心肌梗死后心律失常模型中,伴随着心肌组织中 TNF- α 的增加,心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度不断升高^[38]。研究发现,IL-1 β 也能影响 Ca^{2+} 通道功能^[39]。在一些疾病的病理生理过程中,TGF- β 对 Na^+ 通道具有调节作用,而 Na^+ - K^+ ATP 酶是一种维持细胞内离子稳态和控制 Na^+ 和 K^+ 跨膜运输的载体蛋白。TGF- $\beta 1$ 通过激活磷酸化 FOXO1 的 P13K-AKT 途径 (SCN5A 的负调节剂) 的混合物介导快钠离子通道,由肌纤维母细胞释放的 TGF- $\beta 1$ 可以对负责瞬时外向电流的心脏钠通道转录调节和相关功能的修饰^[40]。这说明不同的炎症因子对于离子通道的影响可能具有一定的选择性。

2.3 NLRP3 炎症小体与心律失常

在 NLR 家族蛋白所参与构成的炎症小体中,NLRP3 是被研究得最广泛的。既往的研究表明,NLRP3 炎症小体在心肌缺血再灌注、急性心肌梗死及心衰等动物模型中均表达上调。当心肌处于灌注不足状态或 I/R 损伤时,NLRP3 炎症小体被激活,产生 IL-1 β 和 IL-18。IL-1 β 可激活核转录因子 (NF- κB)^[41]。NF- κB 是介导炎症反应最重要的核心转录因子。许多炎症因子都可以通过激活 NF- κB 来参与炎症反应过程。反过来,NF- κB 的激活也可以诱导 IL-18 和 IL-1 β 等前体的表达。IL-18 与 I、III 型胶原表达呈剂量依赖关系,诱导心肌重构和心肌间质纤维化。组织纤维化的特点是细胞外基质蛋白的沉积增加或改变,如纤维连接蛋白、胶原蛋白、层黏连蛋白和硫酸类肝素蛋白多糖等,纤维化的心肌会导致电传导的不均一性,有利于形成折返,诱发心律失常。IL-1 β 能通过增加肌浆网 Ca^{2+} 的泄露增加心肌细胞心律失常的易感性,但 NLRP3 炎症小体是否参与其他离子通道的调节,尚不明了。

3 小结与展望

在心衰发生过的病理生理过程中,NLRP3 炎症小体可能通过上调 IL-1 β 及 IL-18 等炎症因子,促进心脏电重构及结构重构,促进多种离子通道的表达及功能异常,进而诱发心律失常。NLRP3 炎症小体的上调也许可以用来预测心衰后心律失常发生的可能性,甚至可以通过沉默 NLRP3 基因的表达来达到治疗疾病的目的,但这些都还有待更深层次的研究。虽然一切比较遥远,但相信随着时代的进步,研究的深入,干预 NLRP3 表达会成为防治心衰后心律失常的新的途径。

参考文献

- [1] Rosca MG, Tandler B, Hoppel CL. Mitochondria in cardiac hypertrophy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2013, 55: 31-41.
- [2] Long VP, Bonilla IM, Vargass-Pinto P, et al. Heart failure duration progressively modulates the arrhythmia substrate through structural and electrical remodeling. *Life Sci*, 2015, 123: 61-71.

- [3] Golia E, Limongelli G, Natale F, et al. Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16: 1–7.
- [4] Cassel SL, Joly S, Sutterwala FS. The NLRP3 inflammasome: a sensor of immune danger signals. *Semin Immunol*, 2009, 21: 194–198.
- [5] Gullestad L, Ueland T, Vinje LE, et al. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology–Basel*, 2012, 122: 23.
- [6] Takahashi M. NLRP3 inflammasome as a novel player in myocardial infarction. *Int Heart J*, 2013, 55: 101–105.
- [7] Wen H, Miao EA, Ting JP. Mechanisms of NOD-like receptor-associated inflammasome activation. *Immunity*, 2013, 39: 432–441.
- [8] Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes and their roles in health and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2012, 28: 137–161.
- [9] Jin C, Flavell RA. Molecular mechanism of NLRP3 inflammasome activation. *J Clin Immunol*, 2010, 30: 628–631.
- [10] Bauernfeind F, Bartok E, Rieger A, et al. Cutting edge: reactive oxygen species inhibitors block priming, but not activation, of the NLRP3 inflammasome. *J Immunol*, 2011, 187: 613–617.
- [11] Zhou R, Yazdi AS, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2011, 469: 221–225.
- [12] Murakami T, Ockinger J, Yu J, et al. Critical role for calcium mobilization in activation of the NLRP3 inflammasome. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109: 11282–11287.
- [13] Azak A, Huddam B, Gonen N, et al. Salt intake is associated with inflammation in chronic heart failure. *Int Cardiovasc Res J*, 2014, 8: 89.
- [14] 杨贵芳, 彭文, 赵琴, 等. 心力衰竭免疫学机制及治疗的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 30: 193–195.
- [15] Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*, 2011, 4: 44–52.
- [16] Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13: 1161–1171.
- [17] Eisen A, Benderly M, Behar S, et al. Inflammation and future risk of symptomatic heart failure in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J*, 2014, 167: 707–714.
- [18] Coronel R, Wilders R, Verkerk AO, et al. Electrophysiological changes in heart failure and their implications for arrhythmogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832: 2432–2441.
- [19] Anumonwo JM, Pandit SV. Ionic Mechanisms of Arrhythmogenesis. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25: 487–496.
- [20] Cerrone M, Cummings S, Alansari T, et al. A clinical approach to inherited arrhythmias. *Circ Cardiovasc Genet*, 2012, 5: 581–590.
- [21] Gao G, Xie A, Huang SC, et al. Role of RBM25/LUC7L3 in abnormal cardiac sodium channel splicing regulation in human heart failure. *Circulation*, 2011, 124: 1124–1131.
- [22] Antzelevitch C, Nesterenko V, Shryock JC, et al. The role of late I_{Na} in development of cardiac arrhythmias. *Handb Exp Pharmacol*, 2014, 221: 137–168.
- [23] Pezhouman A, Madahian S, Stepanyan H, et al. Selective inhibition of late sodium current suppresses ventricular tachycardia and fibrillation in intact rat hearts. *Heart Rhythm*, 2014, 11: 492–501.
- [24] Zhou A, Dudley SC. Ion channel messenger RNA processing defects and arrhythmia. *Curr Biomark Find*, 2014, 4: 151–160.
- [25] Schmitt N, Grunnet M, Olesen SP. Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia. *Physiol Rev*, 2014, 94: 609–653.
- [26] He Q, Feng Y, Wang Y. Transient outward potassium channel: a heart failure mediator. *Heart Fail Rev*, 2015, 20: 349–362.
- [27] Anderson ME, Brown JH, Bers DM. CaMKII in myocardial hypertrophy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51: 468–473.
- [28] Michael G, Xiao L, Qi XY, et al. Remodelling of cardiac repolarization: how homeostatic responses can lead to arrhythmogenesis. *Cardiovasc Res*, 2009, 81: 491–499.
- [29] Kim GH. MicroRNA regulation of cardiac conduction and arrhythmias. *Transl Res*, 2013, 161: 381–392.
- [30] Iyer V, Heller V, Armondas AA. Altered spatial calcium regulation enhances electrical heterogeneity in the failing canine left ventricle: implications for electrical instability. *J Appl Physiol*, 2012, 112: 944–955.
- [31] Kashiwara T, Nakada T, Shimojo H, et al. Chronic receptor-mediated activation of G_{i/o} proteins alters basal t-tubular and sarcolemmal L-type Ca²⁺ channel activity through phosphatases in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 302: H1645–H1654.
- [32] Ono K, Iijima T. Cardiac T-type Ca²⁺ channels in the heart. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48: 65–70.
- [33] Eisenhut M, Wallace H. Ion channels in inflammation. *Pflugers Arch*, 2011, 461: 401–421.
- [34] Mewhort HE, Lipon BD, Svystonyuk DA, et al. Inflammation and ischemic heart failure: monocyte-mediated cardiac fibroblast activation and matrix remodeling through a direct cell-cell contact mechanism. *Circulation*, 2014, 130(Suppl 2): A15392–A15392.
- [35] Lindner D, Zietsch C, Tank J, et al. Cardiac fibroblasts support cardiac inflammation in heart failure. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109: 1–16.
- [36] 房晓楠, 张荣成, 张健. T 细胞免疫调节机制在心力衰竭心肌纤维化中的作用. *中国循环杂志*, 2015, 30: 508–510.
- [37] Hernesniemi JA, Karhunen PJ, Rontu R, et al. Interleukin-18 promoter polymorphism associates with the occurrence of sudden cardiac death among caucasian males: the Helsinki Sudden Death Study. *Atherosclerosis*, 2008, 196: 643–649.
- [38] Tian M, Yuan YC, Li JY, et al. Tumor necrosis factor- α and its role as a mediator in myocardial infarction: A brief review. *Chronic Diseases & Translational Medicine*, 2015, 1: 18–26.
- [39] Khoury N, Mathieu S, Fiset C. Interleukin-1 β reduces L-type Ca²⁺ current through protein kinase C ϵ activation in mouse heart. *J Biol Chem*, 2014, 289: 21896–21908.
- [40] Wang W, Wang X, Chun J, et al. Inflammasome-independent NLRP3 augments TGF- β signaling in kidney epithelium. *J Immunol*, 2013, 190: 1239–1249.
- [41] Yuan MJ, Huang CX, Tang YH, et al. A novel peptide ghrelin inhibits neural remodeling after myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol*, 2009, 618: 52–57.

(收稿日期:2016-03-05)

(编辑: 王宝茹)

综述

冠状动脉旁路移植术后桥血管转归及影响因素

李丽、赵强综述, 盖鲁粤审校

摘要 冠状动脉(冠脉)旁路移植术(CABG)仍是复杂冠脉病变主要的治疗方法,但术后桥血管往往有再狭窄或闭塞等病变,桥血管病变也是造成术后缺血症状复发的主要原因,因此综述分析移植血管的病变特征、转归和影响因素,对桥血管病变的防治具有重要的临床指导意义。

关键词 综述;冠状动脉旁路移植术;桥血管病变;转归;影响因素

近年来经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)已广泛应用于冠心病治疗,适应证不断拓宽,但是 SYNTAX 和 CARDia 等研究结果提示对于复杂的三支血管病变、左主干病变和糖尿病弥漫性病变,PCI 疗效并不优于冠脉旁路移植术(CABG),因此, CABG 仍然是复杂冠脉病变的主要治疗手段。然而在 CABG 术后约有 4%~20% 患者再次出现心肌缺血症状,我们先前的报道中约 8% 的患者因症状复发而再次血管造影检查^[1]。研究表明 CABG 术后症状复发的原因有桥血管病变、血运重建不完全、自体血管病变加重和冠脉新发病变等,其中桥血管病变是造成术后心肌缺血症状复发的主要原因。因此本文拟就 CABG 术后移植血管病变特征、转归及其影响因素进行综述分析,对移植血管病变的防治具有一定的临床指导意义。

1 移植血管病变特征

CABG 术后动脉粥样硬化的病理基础仍然存在,冠脉病变仍可能加重,不同类型移植血管因生理解剖特性的差异而有不同的病理改变。近年来,桥血管的血管重塑在再狭窄发生、发展中的作用日渐受到人们的重视。血管重塑即细胞增殖、迁移以及细胞外基质合成和降解所致的血管壁结构的动态变化过程,血管重塑贯穿于血管重建术后的整个过程。桥血管的病变特征与时间有密切关系。研究表明术后 1 个月内的症状复发通常与桥血管血栓性闭塞有关,如术中损伤血管内膜导致急性血栓形成、移植血管过长扭曲或过短牵拉、不适当的吻合口位置、冠脉靶血管过细以及多发生于内乳动脉(IMA)的 String 现象等; CABG 术后 1 个月至 1 年桥血管病变主要是移植血管内膜及中层增厚,且主要发生在静脉桥血管; 1 年以后移植血管内膜增厚停止,但出现粥样硬化; 3 年后则多为桥血管广泛的粥样硬化以及合并存在的血栓、溃疡等病理变化^[2-5]。

2 各类移植血管生理特点及转归情况

目前可用来移植的动脉血管有 IMA、桡动脉(RA)、胃网膜右动脉和腹壁下动脉,常用的有 IMA 和 RA。IMA 为弹力血管,其管壁弹力层多而平滑肌细胞成分很少,对管壁缺

血的耐受性很强,致密的内弹力层是阻止平滑肌细胞迁移的重要屏障,可以防止管壁内膜增生的发展; IMA 对血管壁滋养血管的依赖性也不如肌性动脉强,所以低氧缺血条件下不容易发生痉挛^[6]。因此, IMA 具有动脉粥样硬化发生率低和晚期通畅率高的特点。RA 为肌性动脉,其管壁比冠脉、IMA 均厚,中膜弹性纤维少,而平滑肌细胞则多,管壁可以承受较高压力,动脉粥样硬化发生率低;但它对滋养血管的依赖性则强,因此低氧缺血时易发生痉挛^[7]。动脉桥的优点是较少发生粥样硬化,其管径可以根据血流量而进行自身调节,因此远期通畅率也高。

IMA 原位移植术后 10 年仍能保持 85%~98% 的通畅率^[8,9]。IMA 桥病变常发生于远端吻合口,其次是体部,主要与手术技术有关,如吻合口狭窄、左内乳动脉(LIMA)过细或形成夹层等;吻合口后狭窄也是导致术后 IMA 桥缺血的常见原因。有报道 LIMA 桥在 CABG 术后产生“线样征”(string sign phenomenon),一般认为是靶血管的狭窄较轻、LIMA 细小或血管痉挛等因素引起,当 LIMA 血流竞争不过自体冠脉血流时表现为 LIMA 纤细、血流缓慢,不能有效供血心肌组织,甚至可以导致桥血管闭塞。这也很可能是 LIMA 桥中远期闭塞的重要原因,而动脉硬化在 LIMA 往往少见^[2]。

静脉桥血管可以采用大隐静脉(SV)和小隐静脉,其中 SV 是目前最常用的 SV 搭桥血管(SVG)。静脉血管为容量血管,管壁薄,中层平滑肌少而结缔组织多,弹性差。SV 在移植后,突然承受较高的动脉压力,血管过度扩张而引起管壁损伤,导致内皮结构和功能的变化。急性血栓形成、内膜增生和动脉硬化进展是 SVG 失败的主要原因^[3]。

静脉桥血管到发现时大多已闭塞,发现狭窄的机会较少。术后早期(1 个月内)、中期(1~12 个月内) SV 桥血管失败主要是因为血栓形成、技术操作和内膜增生所致;晚期(12 个月以上) SVG 失败主要是由于血管粥样硬化,血小板不断黏附聚集,平滑肌细胞增生,最后脂质嵌入病灶而形成。静脉移植血管粥样硬化病变多为弥漫性向心性病变,纤维帽极薄,斑块破裂的危险更大,更易导致远端血管栓塞病变^[4,5]。

作者单位: 151022 广东省广州市,暨南大学医学院附属广州红十字会医院 心血管内科(李丽、赵强); 中国人民解放军总医院 心血管内科(盖鲁粤)

作者简介: 李丽 主任医师 博士 主要从事冠心病的临床与研究 Email: lilygs@126.com 通讯作者: 盖鲁粤 Email: luyuegai301@126.com
中图分类号: R541.4 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1028-04 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.019

资料显示, CABG 术后 1 年 13.6% 的 SVG 完全闭塞, 而 RA 桥闭塞率仅 8.2% ($P=0.009$)^[10]; 12% 的 SVG 闭塞发生在 CABG 术后 6 个月内, 其中 3.4% 的闭塞发生在最初 2~3 周^[1]; CABG 术后 10 年 SVG 通畅率为 61%, 而 LIMA 通畅率为 85%^[8, 11]。

一般来说, 序贯桥有利于提高桥血管中远期的通畅率, 其效果优于单支桥。Farsak 等^[12]对 509 例 CABG 术后患者平均随访 55.4 个月, 结果发现无论是桥血管通畅率 (86.6% vs. 69.6%, $P=0.0001$) 还是吻合口通畅率 (80.6% vs. 69.6%, $P=0.0001$), 序贯桥均明显高于单支桥, 而且这种趋势在自体冠脉血管管径越小时越明显。这可能是因为序贯桥吻合口较多, 移植血管阻力小而竞争血流少, 前向血流就好, 所以通畅率高。

3 移植血管病变的影响因素

目前研究资料显示影响 CABG 术后桥血管病变的因素主要有以下几个方面:

3.1 冠心病的临床危险因素

高血压、2 型糖尿病、高脂血症、吸烟早已被证实为冠心病的危险因素, 但其对移植血管影响的报道目前不甚一致。一些研究显示上述危险因素 (尤其是高脂血症) 会促进静脉桥的内膜增生和动脉硬化, 降低桥血管晚期通畅率, 但对早期通畅率和动脉桥可能影响不大^[13]。高脂血症是 CABG 术后移植血管发生粥样硬化的主要危险因素^[14]。一项多中心、随机研究首次证实强化他汀治疗显著延缓静脉桥血管粥样硬化进展^[15]。TNT 研究对于 CABG 患者的事后分析显示, 阿托伐他汀 80 mg/d 组平均低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平为 79 mg/dl, 而 10 mg/d 组控制平均 LDL-C 为 101 mg/dl。与 10 mg/d 组比较, 阿托伐他汀 80 mg/d 显著降低主要心血管事件发生率 27%、再次血运重建率 30%^[16]。但 Quin 等^[17]的研究结果显示, LDL-C < 100 mg/dl 并未进一步降低急性心肌梗死、再次血运重建或桥血管闭塞的发生率。POST-CABG 研究分析显示, 强化他汀独立于降脂的抗氧化、抗炎等多效性作用, 延缓静脉桥血管粥样硬化进展^[18]。糖尿病是冠心病的等危症, 接受多支冠脉血运重建治疗的患者中约 25% 患糖尿病^[19], 而糖代谢异常能够诱发加重动脉粥样硬化过程。对于糖尿病患者的不同桥血管, 多中心、随机的 RAPS 研究结果显示, 与 SV 比较, RA 在 CABG 术后 1 年 (8.2% vs. 13.6%, $P=0.009$)^[20]、5 年以上 (8.9% vs. 18.6%, $P=0.002$)^[21] 的血管完全闭塞率显著降低。RAPS 研究平均随访 7.7 年的结果同样显示, 糖尿病患者 RA 血管完全闭塞率显著低于 SV (4.8% vs. 25.3%, $P=0.004$)^[22]。吸烟是 CABG 术后再次手术独立的危险因素^[23]。吸烟导致 SV 桥血管基质金属蛋白酶 (MMP) -2 和 MMP-9 表达增加; 且戒烟 12 个月以上仍不能降至正常水平^[24]。目前尚无明确证据证明高血压和血压控制欠佳是 CABG 术后移植血管闭塞独立的危险因素。

3.2 移植血管自身因素

已有大量临床研究显示 CABG 术后动脉桥血管的中远期通畅率明显高于静脉桥血管, 其中以 LIMA 最为明显。因此优先选择动脉血管搭桥已经成为 CABG 的一个趋势, 全动脉化 (TACR) 已经成为 CABG 一种重要术式, 患者长期预后好^[25]。冠脉杂交技术 (HCR) 是利用 IMA 远期通畅率高的优势, 行 LIMA 到左前降支 (LAD) 的外科搭桥手术; 同

时为了避免 CABG 中冠脉血管暴露欠佳和其他桥血管通畅率低的缺点, 对其余血管进行 PCI 术。与传统 CABG 相比较, 接受 HCR 的患者院内再次手术、肾功能不全、机械通气时间延长及手术部位感染的复合事件的发生率显著降低 ($P=0.005$), 需要输血的发生率显著降低 ($P<0.001$), 胸腔引流流量显著减少 ($P<0.001$) 及术后住院时间显著缩短 ($P=0.001$); 随访 3 年, 死亡率无显著差异^[26]。CABG 术中为减少心肌缺血再灌注损伤、缩小胸部切口, 也可应用不停跳技术和微创搭桥技术。

3.3 自体冠脉因素

文献报道靶血管的狭窄程度与移植血管的通畅率有密切的关系, 靶血管狭窄程度重者桥血管远期通畅率反而高。Sabik 等^[27]研究显示 LAD 的狭窄程度为 50%、70% 和 90% 时, 其桥血管 5 年通畅率分别为 92%、95% 和 97%; 对角支狭窄程度为 50%、70% 和 90% 时, 5 年通畅率分别为 88%、92% 和 98%; 危险因素分析显示, 冠脉近端狭窄的严重程度与 IMA 桥血管闭塞率负相关 ($P<0.0001$)。Berger 等^[28]研究显示 CABG 术后 IMA 桥血管闭塞组术前 LAD 较桥血管正常组更狭窄 [(73 ± 25) % vs. (84 ± 16) %], $P<0.0001$ 。可能是因为靶血管狭窄程度重者, 移植血管的竞争血流小而前向血流量增大, 内膜增生的程度就轻, 远期通畅率则高。移植血管的通畅与靶血管的吻合位置也有一定的关系, 目前已有研究显示移植血管远端吻合于 LAD 的通畅率最高, 吻合于右冠近段的通畅率最低^[29]。Goldman 等^[8]的研究表明 SVG 移植到 LAD、左回旋支和右冠脉, 其 10 年通畅率分别为 69%、58% 和 56%; LIMA 移植到 LAD、对角支和钝缘支的 10 年通畅率分别为 97.2%、96.4% 和 91.0%。Pereg 等^[30]的研究入选 388 例 CABG 患者, 其中至少 1 条冠脉慢性完全闭塞病变 (CTO) 者 240 例 (305 条闭塞血管), 术后 1 年的结果发现, 与 CABG 前冠脉狭窄 < 90% 的病变比较, 狭窄 > 90% 的病变新 CTO 的发生率升高了 5 倍 (45.5% vs. 9.5%, $P<0.001$)。LIMA 移植到 LAD 新 CTO 的发生率较低。Goldman 等^[8]研究显示靶血管直径也是影响桥血管通畅率的因素之一, 直径 > 2.0 mm 者 SVG 通畅率明显优于直径 ≤ 2.0 mm 者 (88% vs 55%, $P=0.001$)。Berger 等^[28]也证实靶血管直径是 IMA 桥血管通畅率独立的危险因素。

此外, 手术术式的选择对移植血管的远期通畅率也有影响。就体外循环与非体外循环下 CABG 术后桥血管病变的报道结果不甚一致, 多中心随机 ROOBY 研究^[31]显示, 经 1 年的随访非体外循环 CABG (off-pump CABG, OPCABG) 组桥血管病变发生率明显高于体外循环 CABG (on-pump CABG, ONCABG) 组 (17.8% vs. 12.2%, $P<0.001$), 复合终点事件的发生率也显著升高 (9.9% vs. 7.4%, $P=0.04$)。但近期另两项全球多中心、随机研究 (CORONARY、GOPCABE) 显示, 对于有经验的术者, ONCABG 或 OPCABG 对 30 天、1 年临床终点均无显著影响^[32, 33]。Carmona 等^[34]的研究结果显示, 与 ONCABG 比较, OPCABG 显著缩短重症监护病房 (ICU) 停留时间和住院时间, 显著减低心血管、神经系统、呼吸系统及肾脏并发症的发生; 但对院内死亡率 (2.8% vs. 3.8%, $P=0.21$) 及远期全因死亡率 (12.3% vs. 12.9%, $P=0.42$) 无显著影响。

4 移植血管病变的防治

移植血管病变的治疗有药物、介入和再次手术等方法。

如症状不严重,可采用药物治疗。二次外科手术(reoperative CABG, re-CABG)危险性增高 2~3 倍,死亡率和并发症都明显高于第一次手术^[35]。随着外科手术技术、麻醉管理、体外循环及 ICU 管理水平的提高, re-CABG 的预后有所改善的趋势。Alexiou 等^[36]的研究中,经 3 年的随访, re-CABG 较药物或 PCI 有降低不良心血管事件(死亡、心肌梗死、再次血运重建)发生的趋势(13.2% vs. 36.0% vs. 34.0%, $P=0.05$);较药物或 PCI 均显著改善心绞痛 CCS 分级。LIMA 桥和 SV 桥狭窄均可采用介入治疗。对于 CABG 后早期出现缺血患者,若技术上可行,二次手术优先考虑 PCI;PCI 应首选治疗自身血管或 IMA 桥,而不选择治疗新近堵塞的隐静脉桥。对于疾病进展,晚期搭桥失败的患者,若技术上可行,优先考虑 PCI^[37, 38]。与股动脉径路比较,经桡动脉介入治疗静脉桥血管病变血管径路的并发症明显减少^[39]。张沛等^[40]的研究结果显示, LIMA 桥血管病变药物洗脱支架治疗的长期结果安全有效,且与自身血管治疗的结果相当。re-CABG 中应尽可能选择动脉材料,强调动脉化包括双侧 IMA 的使用和完全性再血管化^[41, 42]。此外,基因治疗对预防移植血管病变有广阔的前景,可以通过体外桥血管基因转染和反义基因等技术抑制平滑肌细胞的增殖迁移,进而有效预防桥血管再狭窄发生。

总之, CABG 术后桥血管病变比较常见,是造成术后心肌缺血症状复发的主要原因,但根据桥血管的不同特征,采取对应的预防和处理措施,有利于改善 CABG 术后桥血管的远期预后,提高冠心病患者的生活质量。

参考文献

- [1] 李丽,盖鲁粤,杨庭树,等. 冠状动脉搭桥术后症状复发患者的血管造影特征和缺血原因分析. 中国循环杂志, 2005, 20: 328-331.
- [2] Kolozsvari R, Galajda Z, Ungvari T, et al. Various clinical scenarios leading to development of the string sign of the internal thoracic artery after coronary bypass surgery: the role of competitive flow, a case series. *J Cardiothorac Surg*, 2012, 7: 12.
- [3] Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. *Ann Surg*, 2013, 257: 824-833.
- [4] Parang P, Arora R. Coronary vein graft disease: pathogenesis and prevention. *Can J Cardiol*, 2009, 25: e57-e62.
- [5] Hess CN, Lopes RD, Gibson CM, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: insights from PREVENT IV. *Circulation*, 2014, 130: 1445-1451.
- [6] He GW, Taggart DP. Spasm in arterial grafts in coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101: 1222-1229. [athoracur. 2015. 09. 071.](#)
- [7] Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Apostolakis E. Radial artery as graft for coronary artery bypass surgery: Advantages and disadvantages for its usage focused on structural and biological characteristics. *J Cardiol*, 2014, 63: 321-328.
- [8] Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 2149-2156.
- [9] Di Mauro M, Iacò AL, Contini M, et al. Reoperative coronary artery bypass grafting: analysis of early and late outcomes. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79: 81-87.
- [10] Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, et al. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2302-2309.
- [11] Goldman S, Sethi GK, Holman W, et al. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. *JAMA*, 2011, 305: 167-174.
- [12] Farsak B, Tokmakoglu H, Kandemir O, et al. Angiographic assessment of sequential and individual coronary artery bypass grafting. *J Card Surg*, 2003, 18: 524-529; discussion 530-531.
- [13] Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*, 1998, 97: 916-931.
- [14] Quin JA, Hattler B, Bishawi M, et al. Impact of lipid-lowering medications and low-density lipoprotein levels on 1-year clinical outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Surg*, 2013, 217: 452-460.
- [15] Margaritis M, Antoniades C. Statins in coronary artery bypass grafting surgery: lipid lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2012, 10: 5-8.
- [16] Shah SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypasses surgery. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 1938-1943.
- [17] Quin JA, Hattler B, Bishawi M, et al. Impact of lipid-lowering medications and low-density lipoprotein levels on 1-year clinical outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Surg*, 2013, 217: 452-460.
- [18] Domanski M, Tian X, Fleg J, et al. Pleiotropic effect of lovastatin, with and without cholestyramine, in the post coronary artery bypass graft (Post CABG) trial. *Am J Cardiol*, 2008, 102: 1023-1027.
- [19] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014, 129: 399-410.
- [20] Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, et al. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2302-2309.
- [21] Deb S, Cohen EA, Singh SK, et al. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 28-35.
- [22] Deb S, Singh SK, Moussa F, et al. The long-term impact of diabetes on graft patency after coronary artery bypass grafting surgery: a substudy of the multicenter Radial Artery Patency Study. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148: 1246-1253.
- [23] Inci S, Arslan S, Bakirci EM, et al. Predictors of reintervention after coronary artery bypass grafting. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18: 66-70.
- [24] Yongxin S, Wenjun D, Qiang W, et al. Heavy smoking before coronary surgical procedures affects the native matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 gene expression in saphenous vein conduits. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95: 55-61.
- [25] Fleissner F, Engelke H, Rojas-Hernandez S, et al. Long-term follow-up of total arterial revascularization with left internal thoracic artery and radial artery T-grafts: survival, cardiac morbidity and quality of life. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2015 Sep 15. pii: ezv289.
- [26] Harskamp RE, Vassiliades TA, Mehta RH, et al. Comparative effectiveness of hybrid coronary revascularization vs coronary artery

- bypass grafting. *J Am Coll Surg*, 2015, 221: 326–334.
- [27] Sabik JF 3rd, Lytle BW, Blackstone EH, et al. Does competitive flow reduce internal thoracic artery graft patency? *Ann Thorac Surg*, 2003, 76: 1490–1496; discussion 1497.
- [28] Berger A, MacCarthy PA, Siebert U, et al. Long-term patency of internal mammary artery bypass grafts: relationship with preoperative severity of the native coronary artery stenosis. *Circulation*, 2004, 110(11 Suppl 1): II36–II40.
- [29] Hayward PA, Zhu YY, Nguyen TT, et al. Should all moderate coronary lesions be grafted during primary coronary bypass surgery? An analysis of progression of native vessel disease during a randomized trial of conduits. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145: 140–148; discussion 148–149.
- [30] Pereg D, Fefer P, Samuel M, et al. Native coronary artery patency after coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 761–767.
- [31] Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1827–1837.
- [32] Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1179–1188.
- [33] Diegeler A, Borgermann J, Kappert U, et al. Off-pump versus on-pump coronary-artery bypass grafting in elderly patients. *N Engl J Med*, 2013, 368: 1189–1198.
- [34] Carmona P, Paredes F, Mateo E, et al. Is off-pump technique a safer procedure for coronary revascularization? A propensity score analysis of 20 years of experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2016 Feb 16. pii: ivw005.
- [35] Yap CH, Sposato L, Akowuah E, et al. Contemporary results show repeat coronary artery bypass grafting remains a risk factor for operative mortality. *Ann Thorac Surg*, 2009, 87: 1386–1391.
- [36] Alexiou K, Wilbring M, Koch C, et al. Midterm follow-up of patients with perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery: clinical significance of different treatment strategies. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 60: 452–461.
- [37] Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014, 35: 25 41–2619.
- [38] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012(简本). 中华危重症医学杂志(电子版), 2012, 5: 169–180.
- [39] 刘圣文, 乔树宾, 徐波, 等. 经桡动脉和经股动脉介入治疗静脉桥血管病变的比较研究. 中国循环杂志, 2012, 27: 103–106.
- [40] 张沛, 戴军, 姚民, 等. 冠状动脉旁路移植术后患者左乳内动脉桥血管和自身血管置入药物洗脱支架长期疗效的对比. 中国循环杂志, 2016, 31: 10–14.
- [41] Min HK, Lee YT, Kim WS, et al. Complete revascularization using a patent left internal thoracic artery and variable arterial grafts in multivessel coronary reoperation. *Heart Surg Forum*, 2009, 12: E244–E249.
- [42] 傅元豪, 赵鸿, 崔仲奇, 等. 再次冠状动脉旁路移植术的临床现状. 临床医药实践, 2015, 24: 616–619.

(收稿日期: 2016-03-05)

(编辑: 梅平)

综述

炎症性、风湿性和瓣膜性心脏病患者的室性心动过速和心室颤动诊疗进展

孙玉杰综述, 张海澄审校

摘要 炎症性、风湿性和瓣膜性心脏病本属于器质性心脏病中的不同类别, 由不同的发病机制导致了心脏结构的病变。越来越多的临床研究发现, 这三类疾病患者的室性心动过速和心室颤动(室颤)发生率明显高于一般人群, 在临床诊治上也存在一定的特殊性和共通性。在大量循证医学证据基础上, 《2015年ESC室性心律失常治疗与心源性猝死预防指南》中首次将上述三种疾病共同纳入同一章节中, 系统性地阐述了这一系列和室性心律失常密切相关疾病的诊治重点。本文将结合国外最新指南和中国诊治现状, 从发病、诊断、治疗、预防等多个角度进行分析, 力求提高广大心血管医生对炎症性、风湿性和瓣膜性心脏病患者室性心动过速和室颤的认识水平。

关键词 综述; 心律失常; 心室颤动

1 国内外相关指南演变过程及应用现状

针对于炎症性、风湿性和瓣膜性心脏病, 各自分别有不同指南指导临床诊治过程, 但目前均未特别就与之相关的

室性心律失常做出推荐。2006年, 美国心脏病学会/美国心脏协会/欧洲心脏病学会(ACC/AHA/ESC)联合发布了《室性心律失常诊治和心源性猝死预防指南》^[1]。在本版指南的

作者单位: 100044 北京市, 北京大学人民医院 心内科

作者简介: 孙玉杰 住院医师 硕士 主要从事心脏电生理学研究 Email:bjmusy@163.com 通讯作者: 张海澄 Email:pkuzhc@163.com

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2016)010-1031-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.020

“特殊情况下室性心脏性猝死和心源性猝死”一章中, 专家学者单独用两个章节的篇幅介绍了瓣膜性心脏病及代谢、炎症相关性心脏病患者发生室性心动过速(室速)、心室颤动(室颤)等情况的诊治推荐意见; 后者包括了心肌炎、风湿性心脏病、心内膜炎、结节病、淀粉样变、法布里氏病、血色病等多种情况, 具有很高的指导价值。2014 年欧洲心律协会/美国心律学会/亚太心律学会(EHRA/HRS/APHS)联合发布了《室性心律失常专家共识》^[2], 但可惜的是该指南并未对炎症性、风湿性和瓣膜性心脏病与室性心律失常的关系做特别表述。在距上次指南 9 年之后, ESC 于 2015 年再次发布了更新的《室性心律失常治疗与心源性猝死预防指南》^[3]。2015 版 ESC 指南将这几种疾病归为一个大的章节, 删减了淀粉样变、法布里氏病、血色病相关室性心律失常的内容, 但是对心肌炎的病原、分类、治疗原则进行了更加详细的说明。在参考了更新的循证医学证据, 同时也综合了更多临床医生的建议之后, 本版指南的临床指导作用和实用性更强。

在国内, 至今仍然没有于此相关的指南或专家共识的颁布; 因此, 我们更多的参考国外指南或者沿袭室性心律失常一般处理原则来管理这类特殊患者, 针对性和特效性相对较差。鉴于亚洲尤其中国人群结构和发病特点的特殊性, 我们未来制定出符合我们具体国情的指南势在必行。

2 2015 年 ESC 室性心律失常指南中的推荐意见

2.1 心肌炎

心肌炎指的是由于心肌感染、自身免疫等多种原因导致的心肌细胞炎症损伤的病理状态。在病原学方面, 病毒、细菌、衣原体、立克次体、真菌甚至原生动物都可能导致疾病的发生; 其中, 柯萨奇病毒 B、细小病毒 B19、人类疱疹病毒 6 型是最为常见的病因^[4]。目前指南中, 心肌组织病理结果是心肌炎诊断的金标准, 镜下主要表现为肌细胞的炎症及坏死。近些年来, 心脏磁共振成像凭借其无创、敏感度高等优势已经逐渐成为心肌炎的诊断过程中扮演越来越重要的角色。此外, 心电图、超声心动图、包括肌钙蛋白在内的心脏生化指标、血沉、C 反应蛋白等仍作为一线辅助检查手段在临床诊治中发挥重要作用。

由于心肌炎缺乏典型的临床症状, 因此早期极易漏诊、误诊; 然而该病与室速、室颤等严重心律失常的密切关系, 又使得临床医生必须充分重视。根据发病特点和病程的不同, 心肌炎可以呈急性爆发性发作, 也可因长期炎症刺激进展为心肌病。

2.2 急性爆发性心肌炎

急性爆发性心肌炎发病急骤、病死率高, 心力衰竭和恶性室性心律失常的发生是影响患者预后最主要的原因。根据日本的一项注册研究, 急性爆发性心肌炎短期存活率仅为 57.7%^[5]。另外有学者对各种类型心肌炎患者进行了长达 11 年的随访, 结果发现爆发性心肌炎患者的长期生存率高达 93%, 远高于其他类型心肌炎患者(45%)。笔者认为, 造成上述情况的一个很重要的原因就在于该疾病急性期致死性室性心律失常的发病率特别高。在急性心肌炎病程中发生心律失常的患者里, 室速占 76%。此外, 对于莱姆氏病、白喉性心肌炎等患者而言, 最容易出现的心律失常是不同程度的房室传导阻滞, 而严重传导阻滞也可诱发室速的

发生, 增加死亡风险。当然, 这也在一定程度上提示我们后续治疗方式的选择。在疾病诊断过程中, 除了常规心电图、超声心动图、心脏损伤标记物之外, 指南中特别强调了长时程心电监测的重要性, 这也从侧面反映了室性心律失常对于急性心肌炎预后的影响。

急性爆发性心肌炎的治疗原则包括抗心律失常药物、起搏器植入、埋藏式心律转复除颤器(ICD)植入和血流动力学支持几个方面。药物治疗主要针对室性心律失常的预防和心力衰竭的纠正, 包括神经激素阻滞剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等。鉴于上文中提到的部分患者存在高度甚至完全性房室传导阻滞可能诱发室性心律失常的情况, 指南中已经将其列入植入临时或永久起搏器的 I 类指征, 旨在通过提升基础心率来预防室速、室颤的发生。在起搏器植入之前, 临床医生需要综合考虑患者心律失常发作的严重程度及左心室功能水平, 从而决定选择植入普通起搏器、ICD 还是心脏再同步化治疗(CRT)。ICD 对于及时终止恶性心律失常、延长患者生存期很有必要, 但植入时机的选择非常关键。一般情况下, 指南建议在心肌炎急性期渡过之后考虑 ICD 植入, 以避免 ICD 不适当的频繁放电。在急性期过后, 如果患者仍频繁发作可能导致血流动力学障碍的室性心律失常, 且预计生存 1 年以上, 推荐植入 ICD 以预防心源性猝死。对于处在心肌炎急性爆发期, 同时存在严重的左心室功能不全及心室电活动不稳定的患者, 可考虑通过穿戴式除颤仪来协助度过 ICD 植入前的过渡期。对于明确诊断的巨细胞病毒性心肌炎和心脏结节病患者, 如果仍有恶性心律失常发作甚至心脏性猝死发生, 由于其预后相对较差, 可考虑在早期植入 ICD。

2.3 心肌炎导致的炎症性心肌病

在扩张型心肌病的患者当中有 10% 的诱因是前期罹患心肌炎, 而心肌炎患者有 21% 最终进展成为扩张型心肌病。这种炎症相关的心肌病在整体扩心病人群中预后相对较差。Kindermann 等^[6]研究表明, 如果病理免疫组化结果提示心肌细胞炎症浸润, 患者后期发生心源性猝死或者接受心脏移植的风险要比对照组高 3 倍以上。在 5 年的随访过程中, 有 61% 的免疫组化结果阳性且未应用 β 受体阻滞剂的纽约心脏协会(NYHA)心功能 III ~ IV 级患者发生死亡或者接受心脏移植。由于本病和室性心律失常的密切相关性, 指南推荐对不明原因的持续性室速应该常规除外心肌炎可能, 而且应该完善心脏磁共振成像检查以明确有无心脏局部组织异常纤维化。这种异常纤维化往往位于心外膜下和室壁内部区。Schumm 等^[7]的研究发现, 405 例怀疑心肌炎且临床上发生猝死、猝死生存以及 ICD 放电的患者心脏核磁结果均存在异常。关于炎症性心肌病相关室性心律失常的药物和器械治疗原则, 这和指南中推荐的其他情况下的整体治疗策略基本一致。炎症性心肌病植入 ICD 的指征可参考非缺血性扩张型心肌病的推荐意见。如果患者曾发生室颤或者症状性室速导致的心源性猝死, 植入 ICD 可作为有效的二级预防措施。NYHA 心功能 II ~ IV 级的心力衰竭患者如果左心室射血分数(LVEF) < 35%, 同时心电图上表现为左束支阻滞(LBBB), 可考虑植入 CRT-D 作为心源性猝死的一级预防。当然, 指南中也提到, 由于炎症性心肌病自然病程中左心室功能可能自发或者在充分药物治疗后有缓解可能,

所以我们不宜过早决定植入 ICD 或者 CRT-D。

2.4 瓣膜性心脏病

瓣膜性心脏病导致室性心律失常发作的原因有很多,包括心肌质量和室壁压力增加、心室扩张、心内膜下缺血、长期慢性心肌损伤以及术后瘢痕形成等。如果患者同时合并有冠心病、心力衰竭等器质性心脏病,则会增加恶性心律失常发生风险。

瓣膜性心脏病患者无论在术前还是接受手术治疗以后发生各种室性心律失常的危险性仍然很高。国外上世纪 80 年代的数据就已经发现,存在主动脉瓣和二尖瓣病变的患者非持续性室速的发生率相对较高。在有临床症状且未接受手术的主动脉瓣狭窄患者当中,心源性猝死的发生率高达 34%。另有统计结果显示,未接受手术治疗的严重三尖瓣反流患者在随访过程中一旦发生心脏相关性死亡,且有 60% 表现为猝死。同样,二尖瓣病变同室性心律失常的关系也很密切。Grigioni 等^[8]在 1999 年发表的临床研究曾纳入了 348 例由于连枷瓣叶导致二尖瓣反流患者,结果发现部分高龄患者即使在接受充分的医疗和护理保障情况下,仍然难以避免心脏性猝死的发生。然而,如果通过手术修复瓣膜病变,猝死的风险会有明显下降;因此,指南中也强调了早期手术的重要性。此外,瓣膜术后发生室速、室颤的风险仍然存在,需警惕。在接受瓣膜置换的患者当中,后续发生心源性猝死的比例高达 15%~30%,估计年度危险为 0.2%~0.9%。另有数据表明,接受二尖瓣或主动脉瓣置换的患者中有 6% 发生心律失常相关的心源性猝死。在二尖瓣反流修复术后的随访过程中,如果动态心电图记录到大于两次非持续性室速的发作,那么可将其视作远期猝死的危险因素^[9]。

关于瓣膜术后室性心律失常的发生机制,目前尚不明确,但有接近 30% 是基于电信号在局部束支之间的折返。因此,对术后发生室速的患者常规行电生理检查是十分必要的,而且可以根据检查结果决定是否进行导管消融治疗。目前指南认为,对于上述瓣膜修复术后的患者可以通过植入 ICD 作为心脏性猝死的一级和二级预防措施(I 类推荐)。

2.5 其他

感染性心内膜炎如果合并室性心律失常提示预后不佳,但指南对此类患者尚未提出特别有针对性的处理意见。多数心内膜炎患者发生室速的机制可能与炎症侵袭瓣膜进一步影响血流动力学相关。在疾病早期接受外科手术治疗,对于患者血流动力学的改善和室性心律失常的预防至关重要。

急性风湿热可累及心包、心肌和心内膜组织,但风湿性心脏病和室性心律失常之间是否存在必然联系目前尚不明确。少数风湿性心脏病患者可能发生一过性的完全性房室传导阻滞,当患者临床症状明显或者诱发出频发室速、室颤时,需要考虑植入临时起搏器。

部分心包炎患者可能发生心源性猝死,但其最主要的原因可能是和心包疾病导致的血流动力学障碍有关;而且也没有证据表明心包炎会导致室性心律失常的发生率升高

心脏结节病是一种罕见的可以导致室性心律失常发生的疾病,而且在临床上诊断难度很大。通过对心脏各部位电压标测发现,心脏结节病的右心室存在广泛且相互汇通的疤痕组织,尤其在心外膜部分;此外,左心室室间隔基底部、前壁及瓣膜周围区域同样存在疤痕组织。这样的结构基础促

使了电信号传到环路生成,也是室性心律失常发生和维持的结构基础。在治疗方面,射频消融联合药物治疗是一线选择;而对于反复发作室性心律失常的患者,可考虑植入 ICD 以降低猝死风险。

3 指南在预防—治疗—康复一体化中的作用

从指南的多项推荐意见中可以看出,目前倡导对炎症性、风湿性和瓣膜性心脏病患者在疾病初期进行风险评估,评价室速、室颤以及心源性猝死的风险,及时采取植入临时或永久起搏器、ICD 等预防措施,改善患者预后,延长生存期。另一方面,对于这些存在心脏基础结构病变的患者,如何更早识别出发生室性心律失常的可能,通过改善生活方式或者应用药物等损伤更小、代价更低的方式达到更好的预防效果,仍然值得探索。

近些年来,心脏康复已经成为冠心病、心功能不全等疾病患者的重要治疗措施,康复计划日趋完善、康复手段日益增多,大大提高了患者的长期生存率。然而,由于室性心律失常发病的特殊性和后果的严重性,该领域心脏康复的发展相对缓慢,炎症性、风湿性、瓣膜性心脏病患者发生室速、室颤后的康复治疗也处在尝试探索阶段。相信在未来足够临床经验、研究数据的基础上,指南肯定会在预防—治疗—康复一体化的方向做出进一步的突破,为临床医生提供更多的指导和帮助。

参考文献

- [1] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the american college of cardiology/american heart association task force and the european society of cardiology committee for practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: e247-346.
- [2] Pedersen CT, Kay GN, Kalman J, et al. EHRA/HRS/APHS expert consensus on ventricular arrhythmias. *Heart rhythm*, 2014, 11: e166-196.
- [3] Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the european society of cardiology. *Eur heart J*, 2015, 36: 2793-2867.
- [4] Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis. *Lancet*, 2012, 379: 738-747.
- [5] Aoyama N, Izumi T, Hiramori K, et al. National survey of fulminant myocarditis in Japan: Therapeutic guidelines and long-term prognosis of using percutaneous cardiopulmonary support for fulminant myocarditis (special report from a scientific committee). *Circulation*, 2002, 66: 133-144.
- [6] Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*, 2008, 118: 639-648.
- [7] Schumm J, Greulich S, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance risk stratification in patients with clinically suspected myocarditis. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2014, 16: 14.
- [8] Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Ling LH, et al. Sudden death in mitral regurgitation due to flail leaflet. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34: 2078-2085
- [9] Blackstone EH, Kirklin JW. Death and other time-related events after valve replacement. *Circulation*, 1985, 72: 753-767.

(收稿日期:2016-03-15)

(编辑:许菁)

综述

半乳糖凝集素 -3 与心力衰竭的研究进展

徐晓晓综述, 贾如意、王涛审校

摘要 目前, 脑钠肽 /N 末端脑钠肽前体 (BNP/NT-proBNP) 对心力衰竭的诊断已获得充分肯定, 但其能否指导治疗, 临床研究结果并不一致, 专家意见分歧。半乳糖凝集素 -3 (Galectin-3) 是近几年出现的一种新的生物标志物, 其水平可能与心力衰竭患者的病死率成正相关, 其浓度与心肌纤维化成正比, 对心力衰竭的诊断及指导治疗的价值日益突出。

关键词 综述; 半乳糖凝集素 -3; 心力衰竭; 心肌纤维化

随着人们生活水平的提高及社会老龄化的进展, 心血管病所占的比例越来越大, 而心力衰竭则成为各种心血管系统疾病进展的最后阶段。目前对心力衰竭的诊断主要依靠对患者病史、症状、体征及生物标志物的综合分析。心脏具有一定的代偿能力, 因此心脏结构与功能的变化早于患者出现相应的临床症状及体征, 及时识别这些患者并评价预后具有重要的临床价值。在心肌损伤、心肌炎症反应及心肌重塑的过程中, 会产生一系列的生物标志物^[1]。因此, 生物标志物的检测对于心力衰竭患者来说尤为重要。自从 30 年前心脏的神经内分泌功能被发现以来^[2], 关于这一主题的实验及研究大量展开。其中, 脑钠肽 (BNP) 及 N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 是目前诊断心力衰竭及判断心力衰竭预后的金标准。近几年, 半乳糖凝集素 -3 作为一种新兴的心力衰竭标志物在心力衰竭中展现出日益突出的作用。

1 半乳糖凝集素 -3 的概况

半乳糖凝集素 -3 的结构: de Boer 等^[3]研究发现, LGALS3 基因和 ABO 基因与血液中半乳糖凝集素 -3 水平有关, 其编码基因定位于 14q21-q22, 由 5 个内含子和 6 个外显子组成。半乳糖凝集素 -3 主要存在于细胞质中, 是一种由活化的巨噬细胞分泌的可溶性的 β 半乳糖结合蛋白。它的主要功能是结合并激活来自胶原与瘢痕组织的纤维原细胞^[4]。半乳糖凝集素 -3 是半乳糖凝集素家族中的一员, 其相对分子质量为 29~35 ku, 由串联重复序列短氨基酸构成。半乳糖凝集素家族均含有由约 130 个氨基酸组成的结构保守的糖识别结构域 (CRD), 除此之外, 半乳糖凝集素 -3 还包含由富含甘氨酸和脯氨酸的 9 个氨基酸残基构成的 N 末端, 因此可以形成寡聚体, 也是其保持完整生物活性所必需的^[5]。

半乳糖凝集素 -3 的生物学活性: 在 2006 年以前, 半乳糖凝集素 -3 主要在肿瘤的扩散、浸润和转移领域广泛研究^[6]。之后, 半乳糖凝集素 -3 作为心力衰竭诊断和预后的标志物被提出。半乳糖凝集素 -3 还可能与动脉粥样硬化斑块的不稳定性相关, 有研究显示血清半乳糖凝集素 -3 水平与冠心病患者冠状动脉病变程度呈正相关^[7,8]。半乳糖凝集

素 -3 与细胞表面受体和糖蛋白相互作用, 刺激跨膜信号通路导致很多生理及病理的改变, 包括炎症和纤维化。半乳糖凝集素 -3 通过刺激巨噬细胞、成纤维细胞等促使细胞增殖并分泌原骨胶原 I, 原骨胶原 I 不可逆的相互结合形成胶原蛋白从而导致心肌纤维化形成^[9]。半乳糖凝集素 -3 还与很多生物进程有关, 如细胞和细胞及细胞和细胞外基质的黏附、细胞生长和分化、信号传输、细胞凋亡及血管形成等。因此, 半乳糖凝集素 -3 与发育调节、免疫反应、肿瘤发生、肿瘤生长和代谢有关^[10]。半乳糖凝集素 -3 主要由活化的巨噬细胞产生和分泌, 主要通过糖识别结构域连接到不同的配体上发挥作用^[11]。它可促进巨噬细胞释放介质, 使单核细胞的趋化性增强, 扩大促炎因子, 又可促使巨噬细胞活化; 当组织遭到破坏时, 半乳糖凝集素 -3 主要通过介导器官瘢痕形成、组织纤维化使受损的组织得到修复, 因而它是组织纤维化的重要机制; 而且, 半乳糖凝集素 -3 尚可调节免疫应答^[4]。

2 半乳糖凝集素 -3 与心力衰竭

半乳糖凝集素 -3 可判断心力衰竭的预后: 半乳糖凝集素 -3 在心力衰竭发生之前就已经表达, 因此对于预测和防止疾病进展非常有用。在美国已批准将半乳糖凝集素 -3 作为心力衰竭患者判断预后的指标, 并且已经应用于临床。Fermann 等^[12]研究发现, 半乳糖凝集素 -3 水平高的急性心力衰竭患者, 30 天不良心血管事件的发生率较高。此外, 半乳糖凝集素 -3 水平可能与心力衰竭患者的病死率成正相关, 而且相对于左心室射血分数下降心力衰竭患者而言, 对于左心室射血分数正常心力衰竭患者的预后价值更大。de Boer 等^[13]研究发现加倍的半乳糖凝集素 -3 水平与心力衰竭患者的住院率及死亡率明显相关。McCullough 等^[14]还发现无论临床症状、体征及实验室检查结果如何, 半乳糖凝集素 -3 水平 > 25.9 ng/ml 是心力衰竭快速进展、住院以及死亡的前兆。半乳糖凝集素 -3 的水平与心肌纤维化有很大的关系, 而且其浓度与心肌纤维化的程度成正比^[1]。Sharma 等^[15]研究发现将半乳糖凝集素 -3 注入正常小鼠的心外膜中

作者单位: 250031 山东省济南市, 泰山医学院济南临床学院 济南市心血管病研究所 济南市第四人民医院 心血管一科

作者简介: 徐晓晓 硕士研究生 主要从事心力衰竭的诊断与治疗 Email: fendou0725@126.com 通讯作者: 贾如意 Email: jrycardiology@163.com

王涛: Email: wangtao3717@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 10-1034-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.021

导致了心肌重塑。因此,半乳糖凝集素-3 可作为心力衰竭进展及判断预后的指标,根据其升高的程度判断心力衰竭进展的程度,从而早期进行干预防止患者病情恶化,进而减少远期病死率。

半乳糖凝集素-3 可指导心力衰竭的治疗:与 BNP 不同,半乳糖凝集素-3 不能检测心力衰竭的治疗效果,但其可指导心力衰竭的治疗。半乳糖凝集素-3 不仅是心力衰竭严重程度的标志物,而且也是心力衰竭进展的中介物。醛固酮的有害作用可能通过半乳糖凝集素-3 表达,有数据表明,醛固酮阻滞剂对于有高水平半乳糖凝集素-3 的患者更有利^[3]。醛固酮与半乳糖凝集素-3 之间的关系尚需我们进一步研究证实。Gullestad 等^[16] 研究发现,在服用罗苏伐他汀的心力衰竭患者中,血浆中半乳糖凝集素-3 水平低的患者具有较低的死亡率和再住院率,但对于高水平半乳糖凝集素-3 患者没有益处。因此,可根据心力衰竭患者的血浆半乳糖凝集素-3 的水平制定不同的治疗策略。其它心血管治疗药物是否与半乳糖凝集素-3 水平有着密切的联系尚需我们进一步的研究证实。

半乳糖凝集素-3 抑制剂与心力衰竭:早在 2004 年,Sharma 等^[15] 报道心包内注入半乳糖凝集素-3 引起心脏巨噬细胞浸润,从而导致心脏结构改变和功能障碍。因此,很多研究将半乳糖凝集素-3 作为开发新治疗策略的目标以防止半乳糖凝集素-3 的有害影响。半乳糖凝集素-3 的抑制剂 N-乙酰-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸(Ac-SDKP),是一种天然的四肽,对于高血压及心肌梗死后心力衰竭的患者,可阻止和逆转心脏的炎症反应和胶原沉积^[17]。有研究显示^[17], Ac-SDKP 还可阻止心肌肥厚和肺淤血,而且它还能提高心脏的收缩及舒张功能。Ac-SDKP 的有益效应可能是通过抑制 TGF- β /Smad3 信号通路,因为半乳糖凝集素-3 显著增加 TGF- β 的表达,并且在左心室有 Smad3 活跃,而 Ac-SDKP 阻止这些影响。长期以来证明血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)改善心脏功能,常与减少胶原沉积有关。Ac-SDKP 只能通过 ACEI 水解,ACEI 的抗纤维化作用可能通过抑制 Ac-SDKP 降解而发挥作用^[18]。在体内,ACEI 使 Ac-SDKP 的血浆浓度增加 4~5 倍,而在体外可抑制 Ac-SDKP 的水解达 90%~99%。因此,Ac-SDKP 的增加可能对 ACEI 的抗纤维化作用做出了重大贡献。综上所述,半乳糖凝集素-3 抑制剂-Ac-SDKP,可能代表一个阻止心力衰竭进展的有潜力的治疗策略,需要我们进一步的探索。

3 BNP/NT-proBNP 联合半乳糖凝集素-3 在心力衰竭的诊断和治疗中的应用

BNP 与心脏容量负荷成正相关,而半乳糖凝集素-3 与容量负荷无关,二者反应的是心力衰竭过程中两种不同的病理生理变化。在急性心力衰竭的评估中,发现将半乳糖凝集素-3 与 BNP 联合诊断急性心力衰竭优于两者单独的诊断价值^[19]。de Boer 等^[13] 还发现半乳糖凝集素-3 与 BNP 结合判断心力衰竭的预后价值高于二者单独的价值。有研究显示^[20],在心力衰竭的诊断中,半乳糖凝集素-3 比 BNP/NT-proBNP 更敏感,但其特异性不如 BNP/NT-proBNP,二者在准确性上没有差异。Chen 等^[21] 研究显示,BNP/NT-proBNP 和半乳糖凝集素-3 对心力衰竭的诊断价值相似。综合分析,半乳糖凝集素-3 对心力衰竭的诊断价值并不逊于 BNP,造成以上结果差异的原因可能为样本量较少,因此 BNP/NT-

proBNP 联合半乳糖凝集素-3 对心力衰竭的联合诊断价值尚需要大规模的临床研究。

4 小结

BNP/NT-proBNP 和半乳糖凝集素-3 是重要的心力衰竭标志物,将二者联合或许可提高临床诊断心力衰竭的准确性,但尚需大规模的临床研究。传统的诊断心力衰竭的方法容易受主观影响,生物标志物为临床心力衰竭患者的发现提供方便、客观、安全的理论指导。生物标志物不同,所反应的心力衰竭发生和进展的机制也不一样。因此,根据心力衰竭标志物的水平可以制定个体化的治疗方案。虽然目前心力衰竭的治疗已经取得了很大的进步,但也有近 50% 的心血管疾病患者死于心力衰竭。因此,早期诊断和治疗在提高心力衰竭患者的生存时间和生活质量上尤为重要。

由于半乳糖凝集素-3 是反映心肌纤维化的指标,而心肌纤维化是不可逆的,因此半乳糖凝集素-3 的水平可以作为心力衰竭患者病情是否进展的指标。对于心力衰竭患者应制定个体化的监测方案,首次入院时测定半乳糖凝集素-3 水平,以此作为基础值,定期复查半乳糖凝集素-3 水平,并与其基础值做比较,若升高则说明心力衰竭处于进展状态。进而在心力衰竭出现临床症状前进行积极干预,从而减少心力衰竭患者的住院率,并减少其远期死亡率。目前,在心力衰竭的生物标志物研究领域,已经提出将 BNP/NT-proBNP 与半乳糖凝集素-3 水平相结合诊断与治疗心力衰竭,但关于半乳糖凝集素-3 基础值的提出及心力衰竭个体化治疗方案的研究甚少。因此,半乳糖凝集素-3 能否成为像 BNP 和 NT-ProBNP 一样常规检测心力衰竭的生物标志物,尚需我们长期大规模的研究。

参考文献

- [1] Gaggin HK, Januzzi JL. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013, 1832: 2442-2450.
- [2] Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, et al. Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301: H12-20.
- [3] de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, et al. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15: 1095-1101.
- [4] Hsu DK, Chen HY, Liu FT. Galectin-3 regulates T-cell functions. *Immunol Rev*, 2009, 230: 114-127.
- [5] 贾克刚. 心力衰竭的新兴标志物—半乳糖凝集素 3. *中华检验医学杂志*, 2013, 36: 506-510.
- [6] Nakahara S, Oka N, Wang Y, et al. Characterization of the nuclear import pathways of Galectin-3. *Cancer Res*, 2006, 66: 9995-10006.
- [7] 秦月, 杨军, 仲琳. 半乳糖凝集素-3 与动脉粥样硬化不稳定斑块的研究进展. *中国循环杂志*, 2015, 2: 184-186.
- [8] 秦月, 仲琳, 杨军. 冠心病患者冠状动脉病变程度与半乳糖凝集素-3 水平的相关性分析. *中国循环杂志*, 2015, 5: 442-445.
- [9] Chowdhury P, Kehl D, Choudhary R, et al. The use of biomarkers in the patient with heart failure. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15: 372.
- [10] Hrynchshyn N, Jourdain P, Desnos M, et al. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106: 541-546.
- [11] Beiras-Fernandez A, Weis F, Rothkopf J, et al. Local expression of myocardial galectin-3 does not correlate with its serum levels in patients undergoing heart transplantation. *Ann Transplant*, 2013, 18:

- 643-650.
- [12] Ferrmann GJ, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. Galectin 3 complements BNP in risk stratification in acute heart failure. *Biomarkers*, 2012, 17: 706-713.
- [13] de Boer RA, Lok DJ, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*, 2011, 43: 60-68.
- [14] McCullough PA, Olobatoke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med*, 2011, 12: 200-210.
- [15] Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*, 2004, 110: 3121-3128.
- [16] Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure(CORONA). *Eur Heart J*, 2012, 33: 2290-2296.
- [17] Liu YH, D' Ambrosio M, Liao TD, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296: H404-H412.
- [18] Rousseau A, Michaud A, Chauvet MT, et al. The hemoregulatory peptide N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro is a natural and specific substrate of the N-terminal active site of human angiotensin converting enzyme. *J Biol Chem*, 1995, 270: 3656-3661.
- [19] Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality inpatients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 826-832.
- [20] Yin QS, Shi B, Dong L, et al. Comparative study of galectin-3 and B-type natriuretic peptide as biomarkers for the diagnosis of heart failure. *J Geriatr Cardiol*, 2014, 11: 79-82.
- [21] Chen K, Jiang RJ, Wang CQ, et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17: 1005-1011.

(收稿日期:2015-12-28)

(编辑:汪碧蓉)

综述

埋藏式心脏复律除颤器植入患者的驾车管理

吴灵敏综述, 姚焰、张澍审校

摘要 随着机动车辆的普及,我国拥有驾照的人群数量已极为庞大,交通安全亦上升为重要的公共安全问题,亟待改善。驾驶者的身体健康状况与交通安全密切相关,然而,目前对于哪些人群应限制驾驶尚无定论。尽管目前对于埋藏式心脏复律除颤器植入患者是否应限制甚至禁止驾驶尚存争议,但国人对此领域的认识明显不足。本文就这一领域的现状进行综述,以期提高国人的认识,并为进一步研究和相关法规的完善提供思路。

关键词 综述;埋藏式心脏复律除颤器;驾车管理

埋藏式心脏复律除颤器(ICD)可有效预防恶性室性心律失常导致的猝死^[1]。然而,ICD植入后能否安全驾驶机动车辆仍不明确,是否限制甚至禁止ICD植入患者驾车尚存疑问。随着我国ICD植入量和机动车拥有量的持续增加,对于这类人群的驾车管理将会成为不容忽视的公共问题。本文尝试对此综述,以期后续研究和法规完善提供思路。

1 我国 ICD 植入现状

随着经济水平的提高、医疗技术的进步和就诊意识的增强,我国的ICD植入量逐年增加。仅在2015年,我国植入ICD的患者就达3 125例。尽管如此,这一数字与发达国家相比仍显得远远不足。目前我国每百万人口的ICD拥有量仅1.7台,而新西兰和日本则分别为138.3和45.8台,我国台湾地区也高达19.8台^[2]。因此,未来我国的ICD植入量仍将持续增加,甚至会因医保政策完善等利好因素而迅猛增加。

2 我国交通安全概况

我国的交通安全形势不容乐观。2013年我国大陆仅登记在册的交通事故有198 349起,造成58 539人死亡、213 724人受伤,

直接经济损失103 897万元。我国每万台车死亡人数为2.3,远高于日本(0.58)。每10万人死亡人数为4.45人,而日本仅为3.45^[3]。截止2015年底,我国机动车保有量达2.79亿辆,拥有驾照人数高达3.27亿。因此,对驾驶高危人群进行管理非常重要。

3 ICD 植入患者驾驶的安全隐患

3.1 猝死

尽管ICD可提高生存率,但并不能根除猝死。无论是一级还是二级预防,ICD植入患者的年猝死率均在1%~2%^[4,5]。ICD更换术后的5年猝死率高达25%^[6]。

3.2 晕厥

ICD对于室性心律失常的快速反应并不足以避免晕厥。Ruwald等^[7]对1 500例一级预防患者平均随访1.4年,再发晕厥者占4.3%。Bänsch等^[8]报道421例患者平均随访26个月,晕厥发生率高达14.7%,原因包括:(1)ICD放电成功治疗即刻,平均充电时间为9.4秒(55%发生晕厥);(2)室性心动过速(室速)初始接受了抗心动过速起搏,而这常导致室速加速(16%);(3)室速未被终止(8%);(4)首次电击

失败(7%)。另有 3 例患者的晕厥原因不明。

ICD 植入术后晕厥的高危因素:(1) 有室速晕厥史者,再发晕厥的平均时间是 376 天,因此对于此类患者,禁驾 6 个月可能是不够的;(2) 室速频率 > 200 bpm;(3) 左心室射血分数降低;(4) 慢性心房颤动。ICD 植入术后 1 年、2 年、3 年的晕厥发生率分别为 10%、15% 和 19%。相比之下,而无上述危险因素的患者仅为 4%、8% 和 8%^[8]。

3.3 电击导致的一过性驾车失控

即便 ICD 放电治疗成功且患者未丧失意识,放电引起的不适感仍会导致患者受到惊吓甚至丧失驾驶能力。

二级预防:Kim 等^[9]对 2 262 例患者平均随访 38.5 个月(74% 为一级预防),628 例(28%)至少发生 1 次 ICD 恰当治疗(其中 215 例电击),首次电击 6 个月内再次电击的风险是抗心动过速起搏的 3 倍。在 AVID 研究中,449 例患者 ICD 植入后 3 个月、1 年和 5 年的事件发生率(包括心律失常性猝死、持续性室性心律失常、电击和抗心动过速起搏)分别为 35%、53% 和 68%,仅有少数患者 2 年后才出现首次电击或抗心动过速起搏^[10]。

每次 ICD 治疗启动意味着随后 1 年内的不良事件风险增加。一项研究发现 ICD 植入后出现首次治疗的平均时间是 138 天,而出现第 2 次治疗的时间仅为 66 天^[11]。ICD 首次治疗后 79% 的患者会在 1 年内启动第 2 次治疗,而植入 1 年内未启动治疗者具有更低的未来事件风险。

一级预防患者的 ICD 电击风险低于二级预防。虽然早年研究报道一级预防者 1 年及 5 年的电击率高达 50%~60%^[12],但后续的多项研究显示这一人群的电击率仅为 6%~8%/年^[13,14]。例如,在 MADIT-RIT 研究中,ICD 年电击率仅 6.45%(3.55% 为恰当放电,2.90% 为不恰当放电),电击风险也与心律失常探测和治疗程序的参数设定有关^[14]。

ICD 放电的高危因素:(1) 左心室射血分数降低;(2) 纽约心功能 III 级或 IV 级的心力衰竭;(3) 因持续性单形性室速而非室颤植入 ICD;(4) 非因冠心病而进行过心肺复苏;(5) 未坚持服用 β 受体阻滞剂^[11,15]。

抗心律失常药物(主要是胺碘酮)和导管消融不仅可减少室性心律失常复发,还能降低室速的频率,提高患者的耐受性,从而降低晕厥、室性心律失常和 ICD 放电的风险。双腔 ICD 和更优化的参数设定可降低因室内上性心动过速而不恰当放电的风险。

4 驾车中发生 ICD 放电及酿成交通事故的风险

TOVA 研究评估了驾车时出现 ICD 电击的概率^[16],1 188 例患者中位随访 562 天(包括一级和二级预防),发现驾车 1 h:(1) ICD 放电的风险是 1/25 000;(2) 因室速或室颤而发生 ICD 放电的相对危险度为 2.24 倍,开始驾车 30 min 内的风险最大(相对危险度 4.46)。Mylotte 等^[17]报道 ICD 植入后(73.9% 为一级预防),驾车中出现电击的风险是 1.5%/年。Curtis 等^[18]对 452 例患者随访 12 年发现:(1) 30% 的驾车事故与 ICD 电击有关,包括 9 例死亡和 21 次非致命性交通事故;(2) 不到 1% 的电击发生在驾车中,但驾车中出现的 286 次电击事件,30 次(10.5%)酿成了交通事故。AVID 研究纳入了 627 例接受了 ICD 植入和抗心律失常药物治疗的患者,随访 9 个月,事件发生率如下:(1) 晕厥 2%;(2) 因头晕或心悸而被迫停车 11%;(3) 有头晕、心悸但不需要停车 22%;(4) ICD 电击 8%;(5) 可疑因心律失常而导致的交

通事故 0.4%/年(总体人群是 0.7%/年^[10])。

尽管 Mylotte 等^[17]报道仅 9.1% 的患者在 ICD 植入术后终身放弃驾车,36.5% 的二级预防患者术后 1 个月内即恢复驾车,但交通事故的总体发生率仍然是较低的。当然,这可能存在报告偏倚,因为患者可能会有意漏报与心脏事件相关的交通事故。

研究发现 ICD 植入者因交通事故而致死的概率低于普通人群(分别为十万分之 7.5 和 18.4),这可能应归功于 ICD 植入后患者的驾车习惯改变。Conti 等^[19]发现仅一半的患者术后恢复驾车,且驾车时间减少,71% 仅在非常必要时才进行短途驾车,29% 的患者放弃高速驾车。

加拿大心血管病协会曾提出一项公式^[20],用于计算因室性心律失常而意识丧失的驾驶者对其他路人构成的危险值,即:危险大小 = 驾车时长 × 车辆种类(商用车 = 1,普通轿车 = 0.28) × 当年发生猝死或丧失能力事件的风险 × 发生猝死或丧失能力事件导致死亡或受伤的概率。基于上述公式和既往研究数据,估算出有 ICD 植入的驾车者对其他驾驶者或乘客造成的年风险值是 1/45 000。大多数心律失常事件发生在术后第 1 年,故驾驶风险会随着时间的推移而降低。另一项研究估算出 ICD 植入术后第 1 年的交通事故概率为 1/43 000,第 2 年为 1/83 000,第 3 年为 1/111 000^[8],低危患者(左心室射血分数 > 40%,无慢性房颤和可诱发的快频率室速)的风险更低。

5 指南推荐

目前仍无随机对照研究评估 ICD 植入患者的驾车风险,所有的指南推荐均仅基于回顾性研究、专家建议和法规、指南间虽然存在分歧,但一致的是对于 ICD 植入患者,短期禁驾是必要的,但过长时间甚至终身禁驾依据不足。

对于有心原性猝死史的二级预防者,1996 年美国心脏协会/北美起搏和电生理协会(AHA/NASPE)推荐:(1) 术后 6 个月是事件复发的高危期,应禁止驾车。若 6 个月内 ICD 未放电,可恢复驾车;(2) 只要出现 ICD 放电,无论是否合并晕厥,均应再次禁驾 6 个月;(3) 商业性驾车者的 ICD 放电或晕厥会显著增加他人的风险。因此,对于有致命性室性心律失常史且植入 ICD 或接受抗心律失常药物治疗的患者,应终身禁止商业性驾驶;(4) 若进行高速或长途驾车,推荐有熟练驾车的成人同车陪伴。

对于一级预防患者,2007 年 AHA/NASPE 建议:(1) 术后至少应禁止商业性驾车 1 周。如无心律失常事件发作,不应继续禁止;(2) 应明确告知患者仍有出现意识受损并酿成交通事故的风险;(3) 当有 ICD 治疗室速或室颤后,尤其是室速或室颤发作伴有脑低灌注的症状时,应按二级预防进行管理。欧洲心脏病学会(ESC)指南推荐一级预防者 ICD 植入后 3 个月内无持续性室速或室颤发作,即可恢复非商业性驾驶。

对于有室性心律失常但未植入 ICD 的患者,1996 年 AHA/NASPE 建议:(1) 血流动力学稳定的非持续性室速患者,无论是从事商业还是非商业驾车均无限制;(2) 伴有意识受损的非持续性室速或无意识受损的特发性室速患者,应禁止非商业性驾车 3 个月、商业性驾车 6 个月。

2009 年欧洲心律学会(EHRA)指南推荐:(1) 商业性驾驶:无论是一级还是二级预防,均应终身禁止;(2) 非商业性驾车:一级预防应禁驾 4 周,二级预防禁驾 3 个月;(3) 患者拒绝植入 ICD:有二级预防指征的患者应禁驾 7 个月,一级

预防者无需禁驾;(4) ICD 更换:仅更换 ICD 脉冲发生器者术后应禁驾 1 周,而更换电极导线者应禁驾 4 周;(5) ICD 放电后:每次恰当放电治疗后应禁驾 3 个月,不恰当放电后至原因消除前均应禁驾。

我国对于 ICD 植入患者的驾车管理尚无专门建议,亟待研究填补这一领域。笔者认为当下至少应做好以下工作:(1) 提高医师的认识;(2) 做好患者的健康教育。值得注意的是限制驾车会影响患者的生活质量,因此需明确告知患者是否限制驾车是基于疾病本身的风险考虑,而非因植入 ICD 或药物治疗,以免降低患者的治疗依从性;(3) 开展基于国人的研究,为相关法规的制订提供依据。

参考文献

- [1] 华伟,丁立刚. 心脏性猝死的预防与前景. 中国循环杂志, 2014, 29: 961-963.
- [2] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病 2015 概要》. 中国循环杂志, 2016, 31: 521-528.
- [3] 中华人民共和国国家统计局. 国家数据 [DB/OL]. <http://data.stats.gov.cn/>, 2015.
- [4] Mitchell LB, Pineda EA, Titus JL, et al. Sudden death in patients with implantable cardioverter defibrillators: the importance of post-shock electromechanical dissociation. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1323-1328.
- [5] Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 2004, 350: 2151-2158.
- [6] Madhavan M, Waks JW, Friedman PA, et al. Outcomes after implantable cardioverter-defibrillator generator replacement for primary prevention of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9: e003283.
- [7] Ruwald MH, Okumura K, Kimura T, et al. Syncope in high-risk cardiomyopathy patients with implantable defibrillators: frequency, risk factors, mechanisms, and association with mortality: results from the multicenter automatic defibrillator implantation trial-reduce inappropriate therapy (MADIT-RIT) study. *Circulation*, 2014, 129: 545-552.
- [8] Bänsch D, Brunn J, Castrucci M, et al. Syncope in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: incidence, prediction and implications for driving restrictions. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31: 608-615.
- [9] Kim MH, Zhang Y, Sakaguchi S, et al. Time course of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy and implications for guideline-based driving restrictions. *Heart Rhythm*, 2015, 12: 1728-1736.
- [10] Klein RC, Raitt MH, Wilkoff BL, et al. Analysis of implantable cardioverter defibrillator therapy in the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) Trial. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2003, 14: 940-948.
- [11] Freedberg NA, Hill JN, Fogel RI, et al. Recurrence of symptomatic ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter defibrillator after the first device therapy: implications for antiarrhythmic therapy and driving restrictions. CARE Group. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 1910-1915.
- [12] Bigger JT Jr. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. *N Engl J Med*, 1997, 337: 1569-1575.
- [13] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*, 2005, 352: 225-237.
- [14] Moss AJ, Schuger C, Beck CA, et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2275-2283.
- [15] Levine JH, Mellits ED, Baumgardner RA, et al. Predictors of first discharge and subsequent survival in patients with automatic implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*, 1991, 84: 558-566.
- [16] Albert CM, Rosenthal L, Calkins H, et al. Driving and implantable cardioverter-defibrillator shocks for ventricular arrhythmias: results from the TOVA study. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 2233-2240.
- [17] Mylotte D, Sheahan RG, Nolan PG, et al. The implantable defibrillator and return to operation of vehicles study. *Europace*, 2013, 15: 212-218.
- [18] Curtis AB, Conti JB, Tucker KJ, et al. Motor vehicle accidents in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26: 180-184.
- [19] Conti JB, Woodard DA, Tucker KJ, et al. Modification of patient driving behavior after implantation of a cardioverter defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997, 20: 2200-2204.
- [20] Assessment of the cardiac patient for fitness to drive. *Can J Cardiol*, 1992, 8: 406-419.

(收稿日期:2016-06-12)

(编辑:常文静)

综述

糖尿病影响冠状动脉旁路移植术后临床结局的机制和控制策略

董潇男综述, 陈燕燕审校

摘要 糖尿病是动脉粥样硬化发展的主要危险因素之一,糖尿病患者更易发生心血管事件。冠心病合并糖尿病患者的血管呈弥漫性狭窄,常合并肾功能不全和神经功能障碍等并发症。冠状动脉旁路移植术(CABG)围手术期血糖控制水平与心血管疾病的短期和长期临床结局独立相关,糖尿病患者发生并发症和死亡的风险显著高于非糖尿病患者,限制了手术获益。故对行 CABG 的糖尿病患者进行血糖的控制,可以降低围手术期并发症的发生率和死亡率,提高长期生存率,降低心肌缺血事件再发生率。

关键词 综述;冠状动脉旁路移植术;围手术期;糖尿病

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 内分泌科

作者简介:董潇男 住院医师 硕士研究生 主要从事糖尿病与心血管疾病研究 Email: guitarxun@163.com 通讯作者:陈燕燕 Email: doc.yan@medmail.com.cn

中图分类号:R541 文献标识码:A 文章编号:1000-3614 (2016) 10-1038-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.023

糖尿病是影响心血管疾病发病和进展的独立危险因素。在行冠状动脉旁路移植术(Coronary Artery Bypass Graft, CABG)的患者中有 20%~30% 患有糖尿病, 严重影响了 CABG 患者的获益^[1], 行 CABG 的糖尿病患者比非糖尿病患者的短期和长期生存率明显降低。且 CABG 围手术期高血糖发生率较高, 糖尿病和非糖尿病患者在 CABG 术中术后出现高血糖十分常见^[2], 血糖调节异常严重影响糖尿病合并冠心病患者的获益^[3]。尽管手术技术、麻醉管理、心肌保护和术后护理等方面有所提高, 但糖尿病患者仍然有较高的围手术期并发症发生率和死亡率, 长期生存率显著降低, 心绞痛再发生率、再次心脏血运重建的风险较高, 再次住院的几率也显著增加。多项研究显示, 围术期血糖水平与心血管事件相关的临床结局独立相关。对于糖尿病患者, 围术期血糖水平可预测术后不良事件发生^[4-6]; 围术期高血糖(> 250 mg/dl)可增加 CABG 患者术后并发症的发生率和死亡率^[7]。新近研究显示, 对行 CABG 手术的糖尿病患者进行良好的血糖控制, 可以降低围手术期并发症的发生率和死亡率, 降低心血管事件再发几率。本综述将重点阐述糖尿病对行 CABG 患者临床结局的影响及作用机制, 以及最佳的血糖控制策略。

1 糖尿病影响 CABG 术后临床结局的作用机制

1.1 高血糖加重血管粥样硬化

对行 CABG 糖尿病患者的内乳动脉超微结构的研究证明, 血糖控制不良的糖尿病是内皮细胞形态学改变的重要预测因子^[8]。血糖控制不良的糖尿病患者动脉内膜增厚明显, 液泡变大, 线粒体肿胀, 内皮下水肿明显。Izadi 等^[9]发现糖尿病患者 CABG 术后病房平均空腹血糖 ≥ 126 mg/dl 的动脉壁中巨细胞病毒(CMV)阳性检出率高, 提示血糖升高可能有较高的风险使冠状动脉的管壁感染 CMV, 从而促进动脉粥样硬化进展。老年急性冠状动脉综合征(ACS)患者血浆内皮微粒(EMP)水平升高且与冠状动脉病变程度及合并糖尿病有关, 提示糖尿病可加重老年 ACS 患者内皮功能障碍^[10]。

1.2 高血糖促进移植静脉内皮细胞外基质沉积

隐静脉是 CABG 移植桥血管的主要来源, 随着隐静脉细胞外基质的沉积增多, 桥血管的功能逐渐衰竭。内源性基质金属蛋白酶(MMPs)和组织金属蛋白酶抑制物(TIMPs)调节血管结构, 并可能影响 CABG 术后血管结构重塑的进程。Sun 等^[11]对 CABG 术后不同血糖水平患者的血管基因检测显示, 高血糖组的大隐静脉内皮细胞外基质相关基因(ECM)表达数量明显增加, 低血糖组和对照组的 MMPs 表达显著降低, 而 TIMPs 表达明显增加, 提示血糖控制不良使 ECM 表达增强, 促进血管结构重塑。

1.3 晚期糖基化终末产物表达增加, 促进血管钙化

高血糖导致血管壁晚期糖基化终末产物(RAGE)和 toll 样受体(TLRs)水平升高, 这种现象存在于各种血管钙化过程中。RAGE 的活化与葡萄糖水平直接相关, 并且与炎症反应和氧化应激增加有关。Hofmann 等^[12]研究提示心脏组织糖基化与冠心病患者的年龄、血糖和长期血糖控制水平有关; 且晚期糖基化终末产物(AGEs)水平随着年龄、血糖水平、糖化血红蛋白(HbA1c)水平的升高而升高。

1.4 高血糖使机体代谢异常, 炎症反应增加

冠心病合并糖尿病患者通常高血糖、高血压、高血脂等危险因素共存, 机体启动炎症级联反应, 高血糖导致活性氧(ROS)产生增加, 脂质过氧化反应加强, 使心脏炎症标志物水平升高, 其中环氧合酶-2(COX-2)在致动脉粥样硬化中起到重要作用。最近研究^[13]显示 COX-2 在糖尿病患者的内乳动脉中表达升高, 与抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达升高相关, 从而引发血管重塑。Gordillo-Moscoso 等^[14]发现甘油三酯增加了 CABG 糖尿病患者内乳动脉 COX-2 的表达。

1.5 高血糖抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子(PGC-1 α)活化

PGC-1 α 被认为是心肌能量代谢的主要调节因子, PGC-1 α 的表达和激活与它的辅助激活因子过氧化物增殖激活受体(PPARs)在疾病状态下受到动态调节。在糖尿病患者中, 心脏暴露在高血糖和高血脂的环境中, 糖尿病患者的能量代谢障碍抑制了 PPAR α 的活化。Sun 等^[15]的研究提示, PGC-1 α 水平降低增加 CABG 术后新发心房颤动的风险。而 PGC-1 α 转录表达减少与糖尿病相关, 然而具体的机制尚未明确。

2 糖尿病是 CABG 术后不良结局的重要预测因子

2.1 糖尿病增加术后感染风险

在 Ledur 等^[16]开展的一项前瞻性队列研究中, 发现糖尿病和与 CABG 术后感染风险增加有关, 优化血糖控制可降低糖尿病患者术后发生感染的风险。Leibowitz 等^[17]认为在术后恢复时, 静脉输注胰岛素将血糖控制在 110~150 mg/dl, 可降低术后感染风险进而显著降低术后 30 天内的死亡率, 且这种获益对于入院前已确诊为糖尿病的患者更大。

2.2 糖尿病增加术后血糖变异的风险

糖尿病患者血糖变异可以引起氧化应激等代谢改变, 这种长期的血糖变异将导致肾脏、神经、视网膜等损伤。Masla 等^[18]用术后第一天血糖值的标准差和变异系数表示血糖变异程度, 发现糖尿病和(或)术前 HbA1c 升高是 CABG 术后血糖变异和发生高血糖的预测因子, 增加主要心血管事件的发生风险。Subramaniam 等^[19]更发现心外科术后血糖变异程度增加深部胸骨感染风险, 且术前 HbA1c $\geq 6.5\%$ 的患者更易出现术后血糖变异, 提示我们在控制围术期血糖时应注意平稳降糖。

2.3 糖尿病患者术前高 HbA1c、高血糖影响 CABG 预后

目前认为术前高 HbA1c 和糖尿病是增加术后并发症发生率和死亡率的独立危险因素。糖尿病患者 CABG 术前 HbA1c 水平比非糖尿病患者高, 术后更易出现心律失常、肺不张等并发症, 且机械通气时间、主动脉球囊反搏时间延长, 多器官功能衰竭的发生风险也明显增加。Faritous 等^[20]最近发现, 行 CABG 的患者术前空腹血糖和 HbA1c 水平升高是影响 CABG 术后并发症发生的预测因子。Subramaniam 等^[19]也认为, 术前 HbA1c $\geq 6.5\%$ 的患者术后出现主要心血管事件的风险明显增加。

3 血糖控制策略

3.1 血糖控制目标

根据现在的研究结果, 最佳的围术期血糖控制目标值尚存争议, 目前较为广泛接受的是 2009 年由美国临床内分泌医师学会(AACE)和美国糖尿病协会(ADA)发表的《住院病人血糖控制共识》^[21], 该共识建议: 重症监护病房(ICU)的危重患者应将血糖控制在 180 mg/dl (10.0 mmol/L)作为起

始胰岛素治疗的阈值。推荐大多数 ICU 患者的血糖控制在 140~180 mg/dl (7.8~10.0 mmol/L)。首选静脉胰岛素输注疗法,其安全性和有效性高,低血糖发生率低。同时注意连续监测患者血糖,防止低血糖发生,优化血糖控制。

针对普通病房的患者,在确保安全的情况下将餐前血糖控制在 <140 mg/dl (<7.8 mmol/L),同时随机血糖 <180 mg/dl (<10.0 mmol/L)。更为严格的血糖控制方案对病情稳定且血糖控制较好的患者可能适用;对于有严重并发症的住院患者,血糖控制目标可以适当放宽。

3.2 危重患者高血糖的治疗策略

对于危重患者首选静脉应用胰岛素控制血糖获益最大。胰岛素半寿期很短,静脉输注胰岛素起效快,安全性高。对血糖急剧升高的患者,常规胰岛素 10 U 静推或 0.15 U/kg 静推,之后以 0.1 U/(kg·h) 剂量持续静滴,使维持血糖在 7.8mmol/L 左右。如血糖下降小于 10% 或酸碱平衡紊乱未好转,可增加胰岛素 1 U/h。当血糖 \leq 13.9 mmol/L 或临床情况好转且血糖每小时下降 > 4.2 mmol/L 时,胰岛素用量可减少 1~2 U/h 或 0.05~0.1U/(kg·h)。当患者病情稳定,如可以连续进餐,无明显水肿,停用血管收缩剂等时,静脉胰岛素输注可逐渐改为皮下注射胰岛素注射,但静脉胰岛素仍需继续维持 1~2 h。入院前使用胰岛素治疗的患者可恢复之前的胰岛素用量;新诊断糖尿病患者,可按 0.6 U/(kg·d) 开始皮下注射胰岛素。

3.3 普通病房患者高血糖的治疗策略

针对普通病房患者,一般首选基础加餐时胰岛素方案。基础胰岛素可以选择长效胰岛素(甘精胰岛素,地特胰岛素),每 24 h 一次。餐时胰岛素选用短效胰岛素(赖脯胰岛素、天冬胰岛素、赖谷胰岛素等),特点为起效迅速(5~15 min),达峰时间快(45~60 min),持续作用时间短。若患者一般情况好,也可改为口服降糖药治疗,但在败血症、禁饮食状态或严重感染等发生时不推荐使用。

4 总结和展望

综上所述,糖尿病患者 CABG 围手术期血糖控制不良,与术后并发症发生率和死亡率增加有关。合理控制围手术期血糖,能减少发病率和死亡率,降低伤口感染发生率,减少住院时间,并能提高长期生存率。随着临床研究的不断进行,更为优化的血糖监测指标和目标血糖范围有望成为评价 CABG 预后的重要手段。

参考文献

- [1] Kubal C, Srinivasan AK, Grayson AD, et al. Effect of risk-adjusted diabetes on mortality and morbidity after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*, 2005, 79: 1570-1576.
- [2] McGinn JT Jr, Shariff MA, Bhat TM, et al. Prevalence of dysglycemia among coronary artery bypass surgery patients with no previous diabetic history. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 6: 104.
- [3] 吴永健. 心血管疾病与糖调节异常(6)从心血管事件看糖尿病的降糖治疗(续 5). *中国循环杂志*, 2010, 25: 327-328.
- [4] Breithaupt T. Postoperative glycaemic control in cardiac surgery patients. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2010, 23: 79-82.
- [5] Woods SE, Smith JM, Sohail S, et al. The influence of type 2 diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: an 8-year prospective cohort study. *Chest*, 2004, 126: 1789-1795.
- [6] Woods SE, Eppley C, Engel A. The influence of diabetes mellitus in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a prospective cohort study. *Am Surg*, 2008, 74: 839-844.
- [7] Székely A, Levin J, Miao Y, et al. Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 142: 430-437.
- [8] Bakuy V, Unal O, Gursoy M, et al. Electron microscopic evaluation of internal thoracic artery endothelial morphology in diabetic coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg*, 2014, 97: 851-857.
- [9] Izadi M, Fazel M, Karbasi-Afshar R, et al. Glycemic control in type 2 diabetes mellitus prevents coronary arterial wall infection. *ARYA Atheroscler*, 2014, 10: 141-146.
- [10] 李妙男, 王洪巨, 赵皓, 等. 老年急性冠状动脉综合征合并糖尿病患者血浆内皮微粒的变化. *中国循环杂志*, 2014: 29: 570-573.
- [11] Sun Y, Lin Z, Ding W, et al. Preoperative glucose level has different effects on the endogenous extracellular matrix-related gene expression in saphenous vein of type 2 diabetic patients undergoing coronary surgery. *Diab Vasc Dis Res*, 2014, 11: 226-234.
- [12] Hofmann B, Jacobs K, Navarrete Santos A, et al. Relationship between cardiac tissue glycation and skin autofluorescence in patients with coronary artery disease. *Diabetes Metab*, 2015, 41: 410-415.
- [13] Redondo S, Ruiz E, Gordillo-Moscoco A, et al. Overproduction of cyclo-oxygenase-2 (COX-2) is involved in the resistance to apoptosis in vascular smooth muscle cells from diabetic patients: a link between inflammation and apoptosis. *Diabetologia*, 2011, 54: 190-199.
- [14] Gordillo-Moscoco A, Ruiz E, Carnero M, et al. Relationship between serum levels of triglycerides and vascular inflammation, measured as COX-2, in arteries from diabetic patients: a translational study. *Lipids Health Dis*, 2013, 12: 62.
- [15] Sun DM, Yuan X, Wei H, et al. Impaired myocardium energetics associated with the risk for new-onset atrial fibrillation after isolated coronary artery bypass graft surgery. *Coron Artery Dis*, 2014, 25: 224-229.
- [16] Ledur P, Almeida L, Pellanda LC, et al. Predictors of infection in post-coronary artery bypass graft surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 2011, 26: 190-196.
- [17] Leibowitz G, Raizman E, Brezis M, et al. Effects of moderate intensity glycaemic control after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90: 1825-1832.
- [18] Masla M, Gottschalk A, Durieux ME, et al. HbA1c and diabetes predict perioperative hyperglycemia and glycaemic variability in on-pump coronary artery bypass graft patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011, 25: 799-803.
- [19] Subramaniam B, Lerner A, Novack V, et al. Increased glycaemic variability in patients with elevated preoperative HbA1C predicts adverse outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Anesth Analg*, 2014, 118: 277-287.
- [20] Faritous Z, Ardeshiri M, Yazdani F, et al. Hyperglycemia or high hemoglobin A1C: Which one is more associated with morbidity and mortality after coronary artery bypass graft surgery? *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 20: 223-228.
- [21] Moghissi ES, Korytkowski MT, Dinardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycaemic control. *Diabetes Care*, 2009, 32: 1119-1131.

(收稿日期:2016-02-19)

(编辑:曹洪红)

CONTENTS OF ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Coronary Heart Disease Research

Gender Disparity and Influencing Factors for In-hospital Mortality in Patients With ST-segment Elevation

Myocardial Infarction at Secondary Hospitals in China

MA Ning-bo, WU Yang-feng, LI Shen-shen, et al. (957)

Clinical Analysis of PCI for Treating the Patients of Acute Myocardial Infarction Caused by Left Main

Coronary Artery Lesions

WANG Jian-feng, ZHOU Guo-wei, ZHANG Guo-bing, et al. (962)

Feasibility of Transradial Percutaneous Coronary Intervention in Coronary Artery Disease Patients Elder

Than 80 Years of Age

ZHU Dan, GUO Cai-yan, MIAO Si-si, et al. (966)

Correlation Analysis Between Admission Blood Glucose Level and Long-term Prognosis in Patients With

Acute Coronary Syndrome

WANG Ming-hui, BU Hai-wei, SUN Wang-lexian, et al. (970)

Clinical Features With In-hospital and Long-term Prognosis of Acute Myocardial Infarction in Patients

Young Than 40 Years by Different Genders

HAO Wen, MIAO Huang-tai, WANG Xiao, et al. (976)

Comparative Study of Internal Mammary Artery Flow Between Left Minimal Incision and Median

Sternotomy in Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting

HAN Zeng-qiang, CHEN Yu, LING Yun-Peng, et al. (981)

Clinical Research

Correlation Study Between Synchronic Heart Rate Variability, Blood Pressure Variability and Blood Vessel

Damage in Patients With Essential Hypertension

WANG Jing-rong, LIU Ying, JIANG Yi-nong, et al. (984)

Correlation Study Between Meteorological Factors and the Number of Daily Heart Failure Patients in

Emergency Room at Fengxian District of Shanghai

HUANG Jian-hua, ZHANG Qiong, MA Jiang-wei. (989)

The Cause of Rapid Thrombocytopenia and Organ Hemorrhage in Congenital Heart Disease Patients After

Interventional Occlusion

YANG Ting, TIAN Ye, LIU Xiao-qiao, et al. (993)

Analysis for Clinical Features and Prognosis of Takayasu Arteritis Combining Neurological Symptoms

LIANG Er-peng, YANG Li-rui, ZHANG Hui-min, et al. (997)

Correlation Study Between Blood Lipid Profiles and Intraocular Pressure in Adult Subjects

ZHA Wen-li, CHEN Mei-zhu, YU Hai-yue, et al. (1002)

Observation for the Effect of Vacuum Sealing Drainage in Treating the Patients With Pacemaker Pocket Infection

WANG Dong-Mei, SHI Bei, LONG Xian-Ping, et al. (1006)

Clinical Research of Electrocardiogram Monitoring Assisted Ultrasound Guidance for Modified Seldinger

Technique in Peripherally Inserted Central Catheters

ZHANG Yu, HAO Chun-yan, WANG Ying-chun. (1009)

Basic and Experimental Research

Effect of Extracorporeal Shock Wave on Proliferation, Cell Cycle and Intercellular Adhesion Molecule-1

Expression in Human Umbilical Vein Endothelial Cells

MA Yi-ming, LI Li, CAI Hong-yan, et al. (1013)

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。孕妇服用本品时可能对胎儿造成损害。正常怀孕状态下体内血清胆固醇和甘油三酯水平升高，而胆固醇或胆固醇衍生物是胎儿发育的必需物质。动脉粥样硬化是慢性病变过程，因此原发性高胆固醇血症患者在怀孕期间停用降脂药物治疗对动脉粥样硬化疾病长期转归影响甚微。目前缺乏足够的有关孕妇服用阿托伐他汀的对照研究；但偶有报告观察到宫内暴露于他汀类药物时可能出现胎儿先天异常。大鼠与家兔繁殖研究未观察到阿托伐他汀具有致畸的证据。对于育龄期妇女，只有那些极不可能受孕而且已被告知潜在危害者可以被处方阿托伐他汀。患者用药期间受孕需立即停药，并考虑药物对胎儿的潜在危害（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。4、哺乳期妇女：阿托伐他汀能否从人类乳汁中分泌尚未可知；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脱落），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。



嘉林药业
JIALIN PHARMACEUTICAL

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