

· 综述 ·

不确定潜能的克隆性造血与心血管疾病的相关研究进展

李彤¹ 郭宏^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150000; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

【摘要】传统的危险因素已不能完全预测心血管疾病(CVD)的发展,最新研究表明,造血系统的体细胞突变与 CVD 之间存在以前未被认识到的联系。炎症反应是 CVD 的主要发病机制之一,而动物模型显示,不确定潜能的克隆性造血(CHIP)的相关突变放大了炎症反应,同时 CHIP 患者炎症标志物水平升高,增加了 CVD 风险。随着第二代测序技术被广泛应用于临床,CHIP 患者的管理已成为一个迅速兴起的热点,因此深入探讨 CHIP 致 CVD 的机制有重要临床意义,也为今后寻找有效防治措施提供了理论基础。

【关键词】不确定潜能的克隆性造血;心血管疾病;基因突变

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.001

The Correlation Between Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential and Cardiovascular Diseases

LI Tong¹, GUO Hong^{1,2}

(1. Harbin Medical University Graduate School, Harbin 150000, Heilongjiang, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

【Abstract】Traditional risk factors can't completely predict the development of cardiovascular diseases (CVD). New research shows that there is a previously unrecognized connection between somatic mutation in hematopoietic system and CVD. Inflammatory reaction is one of the main pathogenesis of CVD. Animal models show that the mutations related to clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) amplify the inflammatory reaction, and the level of inflammatory markers in CHIP patients increases, which increases the risk of CVD. With the second generation sequencing techniques being widely used in clinic, the management of CHIP patients has become a hot spot. Therefore, in-depth exploration of the mechanism of CHIP-induced CVD has important clinical significance and provides a theoretical basis for finding effective prevention and treatment measures in the future.

【Key words】Clonal hematopoiesis of indeterminate potential; Cardiovascular diseases; Gene mutation

不确定潜能的克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)是一种以髓系肿瘤相关基因体细胞突变为特征性疾病。既往认为 CHIP 与血液系统恶性肿瘤的风险增加有关,但近期发现那些从未发展成血液恶性肿瘤的 CHIP 患者,死亡率也会意外地显著增加。许多独立的证据表明,CHIP 患者的这种死亡率差异是因过多的心血管疾病造成的。在完全调整所有的传统风险因素后,与无这些突变克隆的人相比,CHIP 患者患心血管疾病的相对风险几乎增加了一倍^[1]。克隆造血的突变导致衰老过程中炎症的增加,从而解释了一些心血管疾病风险的增加^[2]。现就 CHIP 与心血管疾病相关研究的最新进展做一

综述。

1 CHIP 概述

Jaiswal 等^[3]对大量患者进行外显子组测序分析发现,体细胞突变的高发率与年龄呈正相关。最大可能是暴露于环境致癌物(如辐射、烟草烟雾和空气污染物)的时间累积的结果^[4]。当这些突变以 2% 或更高的变异等位基因频率(variant allele frequency, VAF)携带白血病前基因突变时,则定义为 CHIP^[5]。CHIP 突变谱与血液肿瘤的突变谱基本重叠,其中表观遗传修饰基因 DNMT3A、TET2、ASXL1 和酪氨酸激酶基因 JAK2 最常发生突变^[6],但其缺乏血液肿瘤相关的形态学、组织病理学特征和临床证据。CHIP 名词中

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81874281)

通信作者:郭宏, E-mail: guohong2004@163.com

的“不确定潜能”即表明 CHIP 患者进展倾向的不确定性。

CHIP 的患病率随年龄的增长而增加。年龄依赖的端粒长度缩短影响所有的增殖体细胞组织,特别是高度增殖的造血系统,一个非常短的端粒长度会损害造血干细胞功能,而 CHIP 能推迟这一现象的发生^[7]。在 40 岁以下的年轻个体中,CHIP 发病率可忽略不计,40~60 岁个体发病率呈稳步上升趋势,到 70 岁时有 10%~20% 的个体外周血中存在相当大比例的白细胞克隆^[8]。很大部分 CHIP 患者永远不会发展成血液系统恶性肿瘤,平均每年进展的风险为 0.5%~1%^[9],但 CHIP 与心血管疾病的风险增加相关。

2 CHIP 致心血管疾病的可能机制概述

目前,CHIP 致心血管疾病的发生主要通过炎症途径实现。造血系统和血管内皮有一个共同的前体,即发育中的胚胎背主动脉的造血内皮,因此,当造血系统和血管内皮在个体的生命过程中相互作用时,可把它们看作一个系统,即血细胞上皮,从而更好地了解 CHIP 与心血管疾病之间的联系^[10]。在机体衰老过程中,健康的造血干细胞可能获得一个驱动基因的突变,该突变为造血干细胞提供了一种竞争优势,允许其与骨髓生态位内的其他造血干细胞相比以不成比例的速度扩增(克隆扩增)。由造血干细胞衍生的突变通过增殖分化进入其直接的白细胞子代,产生一个遗传上独特的成熟白细胞群体^[11]。在心血管疾病中,单核细胞和巨噬细胞向损伤部位迁移,并通过炎症等多种机制参与和促进疾病的发生。在克隆造血过程中,造血干细胞来源的突变可能导致白细胞子代炎症谱的改变(即细胞因子的产生升高),继而加剧心血管损伤过程,推动疾病进展^[12]。

2.1 TET2

TET2 是心血管疾病发病率和死亡率增加相关的最常见的突变基因之一^[13]。它编码的蛋白质是 α 酮戊二酸和铁依赖酶,通过将 5-甲基胞嘧啶转化为 5-羟甲基胞嘧啶来催化 DNA 甲基化,从而促进基因的转录激活。与野生型相比,TET2 缺乏的造血干/祖细胞在竞争实验中显示出更强的自我更新和繁殖能力^[14]。Fuster 等^[15]将少量 TET2 缺陷的造血细胞引入动脉粥样硬化倾向的 *Ldlr*^{-/-}小鼠,发现移植后 TET2 缺陷细胞在骨髓、脾脏和血液中逐步扩增,并表现出轻微的髓系偏倚,优先向 *Ly6C*^{high} 单核细胞群扩增。TET2 缺陷细胞以此方式加速了动脉粥样硬化,导致斑块大小显著增加。随后 Sano 等^[16]进一步研究了 TET2 克隆造血对实验性心力衰竭(心衰)的影响,他们采用了两种不同的心衰模型,即左前降支冠状动脉结扎心肌梗死

模型和压力负荷诱发心肌梗大的主动脉弓缩窄模型。先通过竞争性骨髓移植使造血 TET2 失活,然后观察发现这些模型心功能变差,心肌梗大、心肌纤维化和炎症反应增加。研究人员^[15]还发现,经脂多糖处理后的 TET2 缺陷巨噬细胞显示出增强的炎症基因表达谱,并产生更多的促炎细胞因子白介素(IL)-1 β ,推测 TET2 缺陷的造血细胞可能通过产生大量具有增强促炎作用的巨噬细胞而加速动脉粥样硬化。同时,TET2 在多个水平上(NLRP3、P 选择素和 CXCR2)调节 IL-1 β 的产生,因此 TET2 功能的丧失导致 IL-1 β 信号异常,进而加速心血管疾病的发展。

2.2 DNMT3A

DNMT3A 属于胞嘧啶甲基化酶家族,通过催化基因组 DNA 甲基化标记的添加,在表观遗传调控中发挥关键作用^[17]。DNMT3A 是老年人中与克隆性造血相关的最频繁突变的候选驱动基因^[18]。它参与调节血干/祖细胞的自我更新,该酶功能的丧失损害造血干/祖细胞的分化^[19]。Sano 等^[16]用 CRISPR-Cas9 方法对谱系阴性造血细胞进行基因编辑使 DNMT3A 功能丧失,然后将少量 DNMT3A 突变细胞导入小鼠并输注血管紧张素 II,8 周后与单纯输注血管紧张素 II 的小鼠相比,基因编辑小鼠心脏中巨噬细胞积累增加,免疫细胞标志物表达增加,表现出更差的心脏功能和更大的心脏重构,这表明 DNMT3A 缺失导致了心肌纤维化和心肌细胞横切面面积增加。此外,DNMT3A 缺陷的巨噬细胞在脂多糖刺激后,促炎分子 IL-6、CXCL1、CXCL2 和 CCL5 的表达增加。有趣的是,这种炎症谱与 TET2 缺陷的巨噬细胞不同,后者在脂多糖刺激后显示 IL-1 β 、IL-6 和 CCL5 增加,但 CXCL1 和 CXCL2 无增加,表明不同驱动基因的突变可能导致具有不同功能的克隆,最终通过不同的机制推动疾病的进展。

2.3 JAK2

在老年造血系统中另一个相对常见的突变基因是 JAK2^[20],它是细胞质非受体酪氨酸激酶 Janus 家族的成员,在免疫信号过程中发挥重要作用。特别是参与许多细胞因子信号转导途径,如促红细胞生成素和血小板生成素^[21]。与克隆性造血相关的最常见的 JAK2 突变类型是 V617F 突变,通常被称为 JAK2^{V617F}^[22]。Sano 等^[23]将谱系阴性的骨髓细胞与编码 JAK2^{WT}(对照)或 JAK2^{V617F}(突变体)的慢病毒转染,并移植到受致死量辐射的小鼠中,采用心肌梗死左前降支结扎模型和压力过载主动脉弓缩窄模型,发现少量 JAK2^{V617F} 细胞移植的小鼠与 JAK2^{WT} 细胞移植的小鼠相比,心衰指数增加,接受突变体移植的小鼠

心脏中炎症介质水平升高。有文献^[24]表明,在高脂肪和高胆固醇饮食后,将 JAK2^{VF}骨髓移植到 Ldlr^{-/-}动脉粥样硬化易感小鼠会导致更复杂的动脉粥样硬化病变。另外,已观察到来自人类的 JAK2^{V617F}突变细胞增加了 PAD4 的表达^[25],这是一种参与中性粒细胞胞外诱捕网形成的酶。中性粒细胞胞外诱捕网可促进心肌梗死^[26]和压力过载^[27]时的心功能障碍,同时中性粒细胞胞外诱捕网的形成还与血栓形成有关,小鼠造血细胞中存在 JAK2^{V617F}杂合子的小鼠更易发生自发性肺血栓形成,推测在 JAK2^{V617F}阳性携带者中,血栓形成的增加可能是心血管疾病发病率增加的原因。

3 CHIP 与不同心血管疾病的关系概述

Jaiswal 等^[3]率先报道了 CHIP 相关突变导致全因死亡率增加 40%,并指出 CHIP 患者心血管疾病的死亡风险(40%)高于血液肿瘤的死亡风险(4%)。CHIP 和心血管疾病之间的关联并不依赖于传统的危险因素,如年龄、血压、胆固醇水平、糖尿病或吸烟状况。

3.1 动脉粥样硬化性心血管疾病与心肌梗死

为了检验 CHIP 导致动脉粥样硬化性心血管疾病的假说,Jaiswal 等^[12]于 2017 年发表了第二次研究的结果。他们的主要样本来自四项病例对照研究,招募了 4 726 例冠心病患者和 3 529 例对照组,均进行全外显子组测序。对 Biobank 和 MDC 两个前瞻性队列进行改良的巢式病例对照研究,中位随访时间分别为 2.6 年和 17.7 年,在一项固定效应荟萃分析中,对两个队列的联合分析显示,CHIP 携带者发生冠心病的风险是非携带者的 1.9 倍(95% CI 1.4 ~ 2.7, $P < 0.001$)。另外分析了 ATVB 和 PROMIS 两项回顾性病例对照研究,发现早发心肌梗死的受试者与对照组相比,CHIP 显著富集。对这两个队列的联合固定效应荟萃分析显示,CHIP 携带者发生心肌梗死的风险是非携带者的 4.0 倍(95% CI 2.4 ~ 6.7, $P < 0.001$)。

在小鼠中,CHIP 加速动脉粥样硬化,增加了 IL-6/IL-1 β 的表达,于是 Bick 等^[28]提出 CHIP 载体 IL-6 通路拮抗可降低心血管疾病风险的假说。他们分析了英国生物库中 35 416 个无心血管疾病个体的外显子组序列,以确定患有 CHIP 的参与者,并使用 IL6Rp. Asp358Ala 编码突变作为 IL-6 抑制的遗传替代。共鉴定出 1 079 个个体,其中 432 个个体具有大克隆(VAF > 10%)。在中位时间为 6.9 年的随访中,CHIP 与心血管疾病事件发生率风险增加相关($HR = 1.27$, 95% CI 1.04 ~ 1.56, $P = 0.019$),并且来自大克隆的风险更大($HR = 1.59$, 95% CI 1.21 ~ 2.09, $P < 0.001$)。IL6Rp. Asp358Ala 在大克隆的受试者中降低了心血管

疾病事件风险($HR = 0.46$, 95% CI 0.29 ~ 0.73, $P < 0.001$),但在无 CHIP 的受试者中未降低心血管疾病事件风险($HR = 0.95$, 95% CI 0.89 ~ 1.06, $P = 0.08$)($P_{\text{interaction}} = 0.003$)。在 9 951 例独立参与者中,IL6Rp. Asp358Ala 同样改变了 CHIP 状态与心肌梗死的关系($P_{\text{interaction}} = 0.036$)。总之,CHIP 的大克隆与心血管事件的发生独立相关,这种风险在 IL-6R 中破坏性遗传变异的背景下会显著降低。

3.2 心衰

Dorsheimer 等^[13]的一项研究检测了 CHIP 和缺血性慢性心力衰竭(CHF)患者的长期预后,这项 200 例 CHF 患者的队列研究中有 18.5% 的患者是 CHIP 携带者(VAF $\geq 2\%$),其中在 DNMT3A 和 TET2 中检测到大多数突变,且 CHIP 携带者在心功能临床参数和疾病分期方面无差异,在中位时间为 4.4 年的随访中,37% (14/38) 伴有 CHIP 的 CHF 患者死亡,而 24% (39/162) 未伴有 CHIP 的 CHF 患者死亡。Kaplan-Meier 无事件生存分析显示,与无突变的 CHF 患者相比,CHIP 携带者有更差的死亡和心衰再住院的长期临床结局,结果支持 CHF 患者的病情进展和预后较差与 CHIP 相关。

3.3 主动脉瓣疾病

Mas-Peiro 等^[29]评估了 279 例接受主动脉瓣狭窄治疗(经导管主动脉瓣植入术)的患者中 CHIP 对术后死亡率的影响,虽然 CHIP 队列($n = 91$)与非 CHIP 队列($n = 178$)相比,女性患者出现的频率略高,但其余基线特征、超声心动图结果和实验室值在两个队列之间无显著差异,其中 CHIP 组经导管主动脉瓣植入术后的前 8 个月死亡率显著升高($P = 0.012$)。多变量 Cox 比例回归分析显示 CHIP 的 DNMT3A 和 TET2 突变使死亡率增加约 3 倍。但该研究的样本量不够大,需使用更大的队列进行进一步的研究,以更深入地验证和检查这些相关性。

4 展望

综上所述,CHIP 代表了之前未被认识的动脉粥样硬化和心血管疾病的危险因素,可帮助识别缺乏传统危险因素的心血管疾病高危患者,同时,CHIP 可能有助于解释随着年龄的增长,心血管风险急剧增加。目前最相关的临床问题是如何减少与 CHIP 相关的心血管疾病风险,理论上未来可能会考虑直接靶向治疗消除 CHIP。但 CHIP 的管理可能需多学科背景,个体化护理还需考虑其他特征,如共病、预期寿命和其他传统心血管危险因素。在目前缺乏循证指南的情况下,迫切需要在这一领域展开进一步的临床研究,为 CHIP 患者管理指南和建议提供有力的证据。

参 考 文 献

- [1] Libby P, Ebert BL. CHIP (Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential): potent and newly recognized contributor to cardiovascular risk [J]. *Circulation*, 2018, 138(7):666-668.
- [2] Jaiswal S, Libby P. Clonal haematopoiesis: connecting ageing and inflammation in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(3):137-144.
- [3] Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26):2488-2498.
- [4] Wong TN, Miller CA, Jotte MRM, et al. Cellular stressors contribute to the expansion of hematopoietic clones of varying leukemic potential [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):455.
- [5] Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes [J]. *Blood*, 2015, 126(1):9-16.
- [6] Khetarpal SA, Qamar A, Bick AG, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential reshapes age-related CVD: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(4):578-586.
- [7] Steenstrup T, Kark JD, Verhulst S, et al. Telomeres and the natural lifespan limit in humans [J]. *Aging (Albany NY)*, 2017, 9(4):1130-1142.
- [8] Calvillo-Argüelles O, Jaiswal S, Shlush LI, et al. Connections between clonal hematopoiesis, cardiovascular disease, and cancer: a review [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(4):380-387.
- [9] 唐旭东, 张路, 唐玉凤, 等. 原因不明的特发性血细胞减少和方向不明的克隆造血 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2016, 25(11):689-693.
- [10] Aviv A, Levy D. Hemothelium, clonal hematopoiesis of indeterminate potential, and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2019, 139(1):7-9.
- [11] Bowman RL, Busque L, Levine RL. Clonal hematopoiesis and evolution to hematopoietic malignancies [J]. *Cell Stem Cell*, 2018, 22(2):157-170.
- [12] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal hematopoiesis and risk of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2):111-121.
- [13] Dorsheimer L, Assmus B, Rasper T, et al. Association of mutations contributing to clonal hematopoiesis with prognosis in chronic ischemic heart failure [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(1):25-33.
- [14] Kunimoto H, Nakajima H. TET2: a cornerstone in normal and malignant hematopoiesis [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(1):31-40.
- [15] Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga MA, et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice [J]. *Science*, 2017, 355(6327):842-847.
- [16] Sano S, Oshima K, Wang Y, et al. Tet2-mediated clonal hematopoiesis accelerates heart failure through a mechanism involving the IL-1 β /NLRP3 inflammasome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(8):875-886.
- [17] Lyko F. The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation [J]. *Nat Rev Genet*, 2018, 19(2):81-92.
- [18] Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly [J]. *Blood*, 2017, 130(6):742-752.
- [19] Hormaechea-Agulla D, Matatal KA, Le DT, et al. Chronic infection drives Dnmt3a-loss-of-function clonal hematopoiesis via IFN γ signaling [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(8):1428-1442. e6.
- [20] Hinds DA, Barnholt KE, Mesa RA, et al. Germ line variants predispose to both JAK2^{V617F} clonal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 128(8):1121-1128.
- [21] Hammarén HM, Virtanen AT, Raivola J, et al. The regulation of JAKs in cytokine signaling and its breakdown in disease [J]. *Cytokine*, 2019, 118:48-63.
- [22] van Egeren D, Escabi J, Nguyen M, et al. Reconstructing the lineage histories and differentiation trajectories of individual cancer cells in myeloproliferative neoplasms [J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(3):514-523.
- [23] Sano S, Wang Y, Yura Y, et al. JAK2^{V617F}-mediated clonal hematopoiesis accelerates pathological remodeling in murine heart failure [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2019, 4(6):684-697.
- [24] Wang W, Liu W, Fidler T, et al. Macrophage inflammation, erythrophagocytosis, and accelerated atherosclerosis in JAK2^{V617F} mice [J]. *Circ Res*, 2018, 123(11):e35-e47.
- [25] Wolach O, Sellar RS, Martinod K, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(436):eaan8292.
- [26] Zhou Z, Zhang S, Ding S, et al. Excessive neutrophil extracellular trap formation aggravates acute myocardial infarction injury in apolipoprotein E deficiency mice via the ROS-dependent pathway [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019(3):1-15.
- [27] Martinod K, Witsch T, Erpenbeck L, et al. Peptidylarginine deiminase 4 promotes age-related organ fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2017, 214(2):439-458.
- [28] Bick AG, Pirruccello JP, Griffin GK, et al. Genetic IL-6 signaling deficiency attenuates cardiovascular risk in clonal hematopoiesis [J]. *Circulation*, 2020, 141(2):124-131.
- [29] Mas-Peiro S, Hoffmann J, Fichtlscherer S, et al. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(8):933-939.

收稿日期:2021-07-12

类癌综合征和类癌性心脏病的诊疗新进展

梁婷 王慧 彭瑛

(四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 类癌较为罕见, 在临床中容易被误诊, 其衍生的类癌综合征可出现血管舒缩、胃肠道动力增高、支气管痉挛和类癌性心脏病的改变, 后者主要表现为右心瓣膜(以三尖瓣多见)开闭功能受限。多模态心血管影像学在类癌性心脏病的诊断和预后评价中扮演了重要角色。放射性核素肽受体介导治疗靶向给药, 通过降低血中激素水平可有效治疗类癌综合征, 同时, 经导管右心瓣膜置换术也在少数类癌性心脏病患者中进行了尝试。现就类癌综合征和类癌性心脏病的诊疗新进展进行综述, 以期增强临床医生对该病的认识, 提供更优化的治疗途径。

【关键词】 类癌; 类癌综合征; 类癌性心脏病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.002

Diagnosis and Treatment of Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease

LIANG Ting, WANG Hui, PENG Ying

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Carcinoid is rare and easy to be misdiagnosed in clinical practice. Its derived carcinoid syndrome can appear changes in vasomotor contraction, increased gastrointestinal motility, bronchospasm and carcinoid heart disease. The latter is mainly characterized by limited opening and closing function of right heart valve (most commonly tricuspid valve). Multimodal cardiovascular imaging plays an important role in the diagnosis and prognosis of carcinoid heart disease. Radionuclide peptide receptor-mediated targeted therapy can effectively treat carcinoid syndrome by reducing the level of hormone in blood. At the same time, transcatheter right heart valve replacement has also been tried in a few patients with carcinoid heart disease. This paper reviews the new progress in the diagnosis and treatment of carcinoid syndrome and carcinoid heart disease, in order to enhance clinicians' understanding of the disease and provide more optimized treatment approaches.

【Key words】 Carcinoid; Carcinoid syndrome; Carcinoid heart disease

类癌是起源于消化道和其他器官的一类肿瘤的总称, 恶性程度较低, 病因尚不明确, 因癌细胞内含有亲银性分泌颗粒, 故又称亲银细胞癌或嗜银细胞癌。由于癌细胞可分泌血管活性物质, 可引起血管舒缩、胃肠道活动增强、低血压和支气管痉挛等症状, 被称为类癌综合征 (carcinoid syndrome, CS)。随着肿瘤医学的发展, 类癌患者的生存率和生活质量明显提高, 但类癌性心脏病 (carcinoid heart disease, CHD) 引起的致残率和致死率却易被忽视^[1], 现就 CS 和 CHD 的诊治进展进行综述。

1 类癌和 CS

1.1 类癌的临床特征

类癌临床少见, 年发病率约为 5.1/10 万^[2], 原发灶呈局限性和浸润性缓慢生长, 约 67.5% 首发于消化

道, 约 25.3% 首发于支气管, 罕见于卵巢、睾丸和甲状腺等器官。消化道类癌的预后较好, 转移情况取决于肿瘤的大小, <1 cm 的肿瘤发生转移的概率为 2%, >2 cm 的肿瘤转移概率显著增加。据 Modlin 等^[3]在 21 世纪初统计, 类癌伴小肠远处转移患者的 5 年生存率为 21%~50%。随后进一步研究发现, 类癌细胞大都存在生长抑素受体亚型的表达, 可介导生长抑素类似物而抑制肿瘤的生长, 诱导肿瘤细胞的凋亡^[4]。如今, 随着类癌患者生存率的不断升高, 其症状和合并症越来越受到重视。

1.2 CS 的定义和发病机制

Thorson 等^[5]于 1954 年首次定义了 CS: 肠道中段实体肿瘤分泌大量生物活性胺 (包括 5-羟色胺、儿茶酚胺和组胺)、多肽和其他分子, 其中 5-羟色胺是最主

要的成分,其经肿瘤细胞(主要是肠嗜铬细胞)产生分泌后,进入肝脏被代谢为 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxy indole acetic acid, 5-HIAA)则不再具备生物活性。但当 5-羟色胺进入全身血液循环,会出现 CS 的典型症状,即腹泻、潮红和 CHD。行尿液 5-HIAA 检查,可反映患者体内 5-羟色胺的水平,因此被广泛用作类癌患者随访的标志物。肠道前段肿瘤分泌的活性物质较少,而肠道后段肿瘤基本不分泌活性物质,因此 CS 很少见于肠道前段和后段的类癌患者,而更多见于肠道中段的类癌患者,尤其是合并有肝脏转移灶和卵巢转移灶的类癌患者^[6]。

CS 中,轻度腹泻和阵发的皮肤黏膜潮红见于 80% 的患者^[7],长期的 5-羟色胺超负荷可导致患者全身脏器广泛性纤维化,50% 以上的类癌患者存在心脏受累,其中 97% 仅表现为三尖瓣损害,偶伴肺动脉瓣受损;此外,临床少见肠系膜纤维化,导致肠梗阻和腹痛,偶有患者腹膜后纤维化,可继发肾积水^[8-9]。值得注意的是,类癌危象虽罕见,但若不及时处理常危及生命,它是因肿瘤短期内大量分泌血管活性因子,使患者出现血压剧烈波动(低血压或高血压)、持续性皮肤潮红、哮喘发作、窒息、意识模糊及昏迷等征象^[10]。5-羟色胺是 CS 的主要原因,轻症患者可先对症处理,根治需手术摘除肿瘤。

2 CHD 的表现和诊断

CHD 的特征是心内膜和瓣膜出现纤维化,也被称作“类癌斑块”,多发生于右心瓣膜,主要表现为三尖瓣增厚和开闭功能受限,肺动脉瓣狭窄和/或关闭不全可伴随或单独发生,但都比较少见,患者常因右心衰竭的症状就诊。其潜在机制被认为是 5-羟色胺刺激胶原合成增加,进而出现“类癌斑块改变”。研究显示,CHD 患者尿中 5-HIAA 的含量明显高于不合并 CHD 的类癌患者,印证了上述机制在 CHD 中的作用^[11]。CHD 罕见累及左心瓣膜,这是由于肺泡内衬膜如同肝脏一样,可将 5-羟色胺代谢为 5-HIAA 排泄出体外^[12]。罕见类癌肿瘤的心内转移灶呈实性占位,不伴瓣膜形态的改变,要注意和心脏副神经节瘤相鉴别。CHD 患者的预后较差,因此推荐类癌患者(尤其尿中 5-HIAA > 100 mg/24 h 的患者)应进行长期的超声心动图随访,以期能早发现及早治疗,改善预后^[13]。

2.1 多模态影像学检查在 CHD 中的价值

多模态影像学检查在 CHD 的诊断中具有重要价值,其中超声心动图在 CHD 中的诊断、随访和围手术期评估中不可或缺。CHD 主要表现为右心房增大,三尖瓣叶及瓣下腱索增厚和挛缩(类似风湿性改变,但罕有左心瓣膜受累可做鉴别),慢性形态改变可导致

瓣叶活动显著降低,特异性地表现为恒定的“半开放”位置,瓣口形态在整个心动周期均无明显变化,狭窄和反流同时出现^[14]。如累及肺动脉瓣,可显示肺动脉增宽,肺动脉瓣叶可显示类似三尖瓣叶改变声像图,多数合并肺动脉瓣反流,伴或不伴肺动脉瓣狭窄^[15]。三维超声心动图和经食管超声心动图检查(trans-esophageal echocardiography, TEE)能更好和更直观地显示三尖瓣瓣叶、瓣环和瓣下腱索等。TEE 因食管探头的位置更加贴近心脏,二维图像和血流显像的分辨率更优,尤其是三维 TEE 技术对 CHD 导致的三尖瓣病变具有更大的诊断价值^[16]。

CHD 除累及右心瓣膜外,还可表现为心脏的转移性类癌肿瘤(metastatic carcinoid tumor involving the heart, MCH),虽然心内转移灶十分罕见,但梅奥中心曾报道 11 例 MCH 患者,是迄今最大样本量的研究报告,大部分病例均在术中病理检查时才得以确诊。回顾术前超声心动图表现为心包内侧类圆形、包膜完整和分界清晰的等回声团块。这 11 例患者中,MCH 累及右心室占 40%,左心室占 53%,室间隔占 7%^[17]。心内转移灶十分罕见,> 1.0 cm 的占位在超声上较易辨识出来。

对于超声图像质量不佳的患者,心脏磁共振不仅可任意角度成像,具有较高的空间分辨率,而且可定量反流程度,评价右心容积和功能,这对于后期随访,选择恰当的干预时机具有十分重要的价值^[18]。当 CHD 的病变主要累及肺动脉瓣时,超声不易观察到,此时心脏磁共振的诊断价值就更加凸显。早期 CHD 病变较轻微时,超声的敏感度也较低,延迟钆增强心脏磁共振可显著提高诊断的敏感性,给予预警,其敏感性可参照类似的瓣膜疾病。心脏增强计算机断层扫描可在术前帮助鉴别冠状动脉是否存在病变,有利于手术策略的制定^[14]。正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)利用 CHD 患者体内生长抑素受体增多的特点,将生长抑素与特殊的放射性物质(如⁶⁸镓)耦合进入体内,被肿瘤细胞摄取后有利于 PET 的定性诊断,诊断的敏感性为 97%,特异性为 92%,但由于 PET 价格昂贵,限制了其临床应用^[19]。

2.2 CS 引起的其他心血管不良反应

5-羟色胺的过量产生是 CS 和 CHD 的主要原因,其他生物活性胺也同样可引起心血管不良反应。约 40% 的 CS 患者可产生过量的儿茶酚胺^[20],从而引起心率变异性增高(自主神经功能失调的表现),多发于 CHD 的早期阶段,伴随着尿中儿茶酚胺及其代谢物含量的升高^[21]。体内过量的儿茶酚胺也可导致低血压,

但仅见于散发病例。此外,肠道周围的生物活性胺浓度显著高于全身,因此可出现肠道弹性血管硬化症,表现为入肠和出肠的小血管弹性纤维增多,易导致肠道坏死,发生率约占类癌患者的 33%^[22]。

3 类癌和 CHD 的治疗

类癌虽为良性肿瘤,生长缓慢,但会严重影响患者的生活质量^[23],治疗决策取决于肿瘤原发灶的大小和位置,治疗方式包括手术切除和消融治疗。

为了控制 CS 的全身症状,可使用放射性核素肽受体介导治疗,随着对发病机制研究的不断深入,大量新兴药物已用于临床治疗 CS,且药效良好,比如第一代生长抑素受体类似物奥曲肽,临床应用已有 20 多年的历史,药效明确,耐受性好。但药物的作用时间短,长期使用肿瘤细胞会产生抗药反应^[24]。近来研究发现雷帕霉素、舒尼替尼、细胞毒性化疗、 α 干扰素以及新一代的生长抑素受体类似物等的药效均更加确切^[25],但由于类癌是罕见病例,缺乏相关的大样本量研究和相关药物的具体有效率数据。

CHD 患者如出现右心衰竭的症状,可用利尿剂减轻症状。现无证据表明生长抑素受体类似物可阻止或延缓 CHD 的进展。瓣膜置换可能是临床治疗三尖瓣受累患者的有效方式,但围手术期的死亡率较高^[26-27],其死亡率与右心瓣膜疾病类似,随着经导管瓣膜置换的兴起和发展,微创瓣膜置换也尝试着应用于 CHD 患者。2015 年, *JACC* 杂志上发表了 1 例经导管置换肺动脉瓣的 CHD 患者^[28]。该例女性患者 77 岁,因 CHD 导致三尖瓣及肺动脉瓣显著反流,同时合并冠心病。因患者一般状况较差,难以同时接受体外循环下两个瓣膜置换+冠状动脉旁路移植术,经多学科联合讨论后将治疗方式改为体外循环下三尖瓣生物瓣置换+冠状动脉旁路移植术,术后因持续的右心衰竭再次接受经导管肺动脉瓣置换术,手术成功。这为 CHD 患者的治疗提供了新的思路和选择,并已证实效果确切且良好,但术后瓣膜的耐久性及其是否会再次受到 CS 的影响还未可知,有待于进一步的研究。类癌心脏转移的患者一旦确诊,只能选择体外循环下占位切除术,术后未见复发报道^[29]。

CHD 患者预后较差,一项研究在 1981—2000 年随访了 200 例 CHD 患者(迄今为止样本量最大的研究),其中 149 例患者的中位死亡时间为 2.6 年,其死亡主要原因是右心瓣膜损害导致的右心衰竭,结果同时显示右心瓣膜置换术可显著提高 CHD 患者的生存率和生存时间^[30]。因此,虽然该病的发病率较低,但增强临床医生对该病的认识,有助于提高患者的生活质量和生存率。

参 考 文 献

- [1] Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25(2): 410-416.
- [2] Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Digestion*, 2000, 62 (suppl 1): 19-26.
- [3] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors[J]. *Cancer*, 2003, 97(4): 934-959.
- [4] Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs)[J]. *Gut*, 2012, 61(1): 6-32.
- [5] Thorson A, Biorck G, Borkman G, et al. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis: a clinical and pathologic syndrome[J]. *Am Heart J*, 1954, 47(5): 795-817.
- [6] Meijer WG, Kema IP, Volmer M, et al. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(10): 1588-1596.
- [7] Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 1999, 18(2): 133-141.
- [8] Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients[J]. *Circulation*, 1993, 87(4): 1188-1196.
- [9] Dev S, Al-Dujaily S, Subbuswamy SG. A case of ureteric obstruction, retroperitoneal fibrosis, and carcinoid tumour[J]. *Postgrad Med J*, 1999, 75(879): 38-40.
- [10] Russo S, Boon JC, Kema IP, et al. Patients with carcinoid syndrome exhibit symptoms of aggressive impulse dysregulation[J]. *Psychosom Med*, 2004, 66(3): 422-425.
- [11] Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, et al. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor[J]. *Cancer*, 2003, 97(7): 1609-1615.
- [12] Möller JE, Connolly HM, Rubin J, et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(11): 1005-1015.
- [13] Denney WD, Kemp WE Jr, Anthony LB, et al. Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(4): 1017-1022.
- [14] Agha AM, Lopez-Mattei J, Donisan T, et al. Multimodality imaging in carcinoid heart disease[J]. *Open Heart*, 2019, 6(1): e001060.
- [15] Bertin N, Favretto S, Pelizzo F, et al. Carcinoid heart disease: starting from heart failure[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2017, 5(2): 2324709617713511.
- [16] Miyasaka R, Mehta A, Pettersson GB, et al. Carcinoid tricuspid valve disease: applications of three dimensional transesophageal echocardiography[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(12): e009555.
- [17] Pandya UH, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M, et al. Metastatic carcinoid tumor to the heart: echocardiographic-pathologic study of 11 patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(7): 1328-1332.
- [18] Moerman VM, Dewilde D, Hermans K. Carcinoid heart disease: typical findings on echocardiography and cardiac magnetic resonance[J]. *Acta Cardiol*, 2012, 67(2): 245-248.
- [19] Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(4): 508-518.

(下转第 977 页)

正五聚蛋白 3 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展

王丁坤 李卫萍

(首都医科大学附属北京友谊医院心内科, 北京 100050)

【摘要】 正五聚蛋白 3 (PTX3) 是一种新型的炎症急性期反应蛋白, 在炎症因子和外源微生物的刺激下由多种细胞快速产生, 通过与补体、核因子 κ B 和 P 选择素等相互作用, 调节病毒、细菌和真菌感染引发的天然免疫, 同时可抑制癌症进程并促进组织修复。近年很多基础和临床研究显示, PTX3 在动脉粥样硬化的发生和发展、斑块稳定性及血栓形成过程中发挥重要作用, 可作为心血管不良事件的预测因子。现针对 PTX3 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展进行简要概述。

【关键词】 正五聚蛋白 3; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 炎症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.003

Pentraxin 3 in Coronary Atherosclerotic Heart Disease

WANG Dingkun, LI Weiping

(Department of Cardiology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

【Abstract】 Pentraxin 3 (PTX3) is a new type of acute phase inflammatory response protein, which can be rapidly produced by various cells in response to inflammatory cytokines and exogenous microorganisms. Through interacting with complement, nuclear factor- κ B and P-selectin, PTX3 regulates the natural immunity caused by virus, bacterial and fungal infection, inhibits the process of cancer and promotes tissue repair. Recent basic and clinical studies have shown that PTX3 plays an important role in the occurrence and development of atherosclerosis, plaque stability and thrombosis, and can be used as a predictor of adverse cardiovascular events. This article briefly summarizes the recent research progress of PTX3 in coronary atherosclerotic heart disease.

【Key words】 Pentraxin 3; Coronary atherosclerotic heart disease; Inflammation

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是一种严重威胁人类健康的疾病,位于全球各种死因的首位。随着中国生活水平的日益提高,冠心病的发病率、致残率和死亡率持续上升,形势日趋严重。既往研究已证实炎症在冠心病的发生和发展中发挥关键作用,正五聚蛋白(pentraxin, PTX)3 是一种典型的急性期蛋白,在炎症因子和外源微生物的刺激下由炎症细胞诱导产生,参与对抗外源性的微生物感染。近年来的研究提示,PTX3 通过调节炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和血小板聚集等多种作用,影响动脉粥样硬化的发生和发展、斑块稳定性及血栓形成过程^[1]。现结合近年来的国内外文献对 PTX3 在冠心病中的研究进展进行综述。

1 PTX3 的概述

1.1 PTX3 的结构

PTX3 属于正五聚体蛋白超家族,该家族是一种在遗传进化上保守的多聚体蛋白家族,具有一个独特的

主基序(由 200 个氨基酸组成的长结构域)。根据分子量的大小和结构,可分为长链 PTX 和短链 PTX 两类。经典的短链 PTX 有 C 反应蛋白(CRP)和血清淀粉样 P 物质;长链 PTX 包括 PTX3、PTX4、神经元正五聚蛋白 1 和神经元正五聚蛋白 2,其中 PTX3 是最早发现的长链 PTX。PTX3 主要形成十聚体形式,由两个五聚体通过链间二硫键相连。PTX3 的 C 末端结构域(203 个氨基酸)被称为“五肽结构域”,与短的五肽分子具有高度同源性,N 末端结构域(178 个氨基酸)与其他已知五肽无显著同源性,并且比短五肽更长,表明 PTX3 是长五肽家族的典型成员。人类 PTX3 基因位于 3q25 号染色体上,由 2 个内含子和 3 个外显子组成。该基因的近端启动子具有许多潜在的增强子结合元件,包括转录因子 PU.1、激活蛋白-1、核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)、特异蛋白-1 和 NF-IL6 位点,该基因进化上保守,鼠和蜘蛛等生物体的 PTX3 基因与人类对应物高度同源^[2]。

基金项目:北京市临床重点专科建设项目(京卫医[2018]204 号);北京市属医院科研培育计划项目(PX2018002)

通信作者:李卫萍, E-mail: xueer09@163.com

1.2 PTX3 的产生及生物学功能

PTX3 参与损伤、感染和创伤的急性期反应,一般由局部炎症部位的内皮细胞、血管平滑肌细胞、成纤维细胞、炎症细胞和受促炎细胞因子刺激的心肌细胞产生,也可由中性粒细胞识别损伤细胞(如坏死心肌细胞)、微生物病原体和内源性配体后释放。研究表明中性粒细胞可能是 PTX3 的储存库^[3]。Nebuloni 等^[4]对 50 例急性心肌梗死和感染性心肌炎患者的心脏组织进行病理分析,发现 PTX3 的早期来源是中性粒细胞,随后 PTX3 由巨噬细胞、内皮细胞和少量的心肌细胞产生并释放于间质中,而正常心肌区域未观察到 PTX3 染色。

PTX3 是体液性天然免疫系统的一种可溶性模式识别受体,被称为“抗体前体”,可识别外源微生物,调节炎症反应^[5]。PTX3 主要的生物学功能包括:(1)释放后与部分抗原结合,被巨噬细胞或中性粒细胞上 Fc γ 受体 II a (Fc γ R II a/CD32) 和补体受体 3 (CD11b/CD18) 识别,从而增强其吞噬活性,促进机体天然免疫。(2)以非 Fc γ R 依赖方式促进 B 细胞产生的免疫球蛋白从免疫球蛋白 M 到免疫球蛋白 G 的转换。(3)选择性地结合特定病原体及补体 1 长片段(C1q)等多种补体成分,从而识别外来入侵的微生物并激活补体经典激活途径。(4)通过结合 P 选择素调控炎症细胞的募集来参与炎症反应^[6-8]。此外,Liu 等^[9]观察 PTX3 对小鼠胚胎干细胞向心肌细胞分化过程的影响,发现 PTX3 可能通过增强 c-Jun 氨基端激酶的磷酸化,促进心肌特异性标志物基因 NKX2.5、MEF2C、TBX5、dHAND 和心肌肌球蛋白重链 α 的转录,增加心肌成熟度标志物连接蛋白 43 和肌钙蛋白 C1 的表达。

2 PTX3 在冠心病中的基础研究

目前的研究表明 PTX3 可通过调节补体系统、炎症反应、氧化应激、血管重塑和血栓形成等多种途径,参与动脉粥样硬化的发生和发展。PTX3 以剂量依赖性方式抑制单核细胞衍生的巨噬细胞对晚期凋亡多形核白细胞的吞噬作用,从而诱导其在血管壁中的积累。Zhao 等^[10]研究表明 PTX3 可通过激活 IKK/I κ B/NF- κ B 途径,诱导诱导型一氧化氮合酶和 NO 的过度表达而加剧内皮功能障碍,促进动脉粥样硬化的发展。血管内皮细胞受氧化修饰作用后,通过溶血磷脂酸受体的介导,激活 NF- κ B,促进内皮细胞合成 PTX3,进而使单核细胞趋化聚集,加速动脉粥样硬化斑块的形成^[11]。PTX3 还可通过树突状细胞表面 Toll 样受体识别结合病毒,促使树突状细胞向 CD4-T 淋巴细胞呈递自身抗原并使其活化,抑制其吞噬作用,下调免疫抑制因子,从而激活机体对病原体的先天性免疫应

答,促进促炎症细胞因子、化学趋化因子、白细胞黏附分子、生长因子和自身抗体等产生,共同参与继发性炎症介导的组织损伤与修复^[12]。同时,PTX3 直接参与低密度脂蛋白胆固醇的氧化修饰过程,促进血管内皮损伤,加剧炎症反应。PTX3 还可诱导组织因子在单核细胞和内皮细胞中的表达,直接促进血栓形成。近年研究显示 PTX3 结合并灭活成纤维细胞生长因子-2,抑制血管生成与修复,表明 PTX3 在血管受损及形成血栓过程中发挥重要作用^[13]。

然而近年也有研究结果提示 PTX3 可能通过减轻内皮氧化,调节细胞因子及免疫系统的平衡等来减缓动脉粥样硬化的形成。Bonacina 等^[14]发现在动脉血栓形成的小鼠模型中,血栓内和血管内皮细胞的 PTX3,通过其 N 末端结构域和 C 末端结构域分别靶向结合纤维蛋白原和胶原蛋白,抑制血小板的黏附和聚集,从而阻止血栓形成,而注射重组 PTX3 可减缓 PTX3 敲除小鼠及野生型小鼠在 FeCl₃ 诱导下的血栓形成。此外,研究表明 PTX3 在心肌缺血再灌注损伤中起保护作用。PTX3 可抑制缺血性心肌中中性粒细胞的浸润和活性氧及炎症因子的产生,从而减少缺血再灌注后梗死面积^[15]。同时 PTX3 抑制血小板表达 CD11b/CD18 整合素,降低血小板活化引发的炎症反应。外源性 PTX3 通过抑制 $\gamma\delta$ T 细胞增殖,下调白介素(IL)-23/IL-17A 的表达,抑制小鼠心肌细胞的凋亡和减少肌钙蛋白的产生,逆转小鼠心肌缺血再灌注后的心肌损伤和无复流^[16]。

由此可见,PTX3 作为先天免疫应答的调节剂或放大剂具有双重作用,通过调节心血管系统中的免疫炎症平衡发挥不同的效应。PTX3 激活产生的最终结果可能取决于时间、空间和环境信号的各种差异。C1q 与微生物表面结合时,PTX3 通过与 C1q 的球状头部结合或通过依赖凝集素的途径来诱导经典补体途径的激活。相反,当 C1q 处于液相时,PTX3 与之结合会抑制补体激活^[17]。PTX3 在心血管系统中的具体生物学作用及其调控信号通路有待更深入的研究。

3 PTX3 在冠心病中的临床研究

3.1 PTX3 与稳定性冠心病

PTX3 可用于稳定性冠心病的冠状动脉狭窄程度评价、高危斑块的识别、危险分层及心血管预后评估。林朴卿等^[18]纳入 131 例稳定性冠心病患者,校正年龄和性别等混杂因素后的多因素逻辑回归分析显示,血浆 PTX3 水平升高与冠状动脉狭窄程度有关,血浆 PTX3 > 3.76 μ g/L 联合和肽素浓度有助于冠状动脉狭窄的早期诊断。Cao 等^[19]评估了冠状动脉粥样硬化狭窄程度与血浆 PTX3 水平的相关性,根据 Gensini 评

分将患者分为低 Gensini 评分(≤ 4 分)、中 Gensini 评分(5~14 分)和高 Gensini 评分(≥ 15 分)三组,结果显示高 Gensini 评分组 PTX3 显著高于其他两组,PTX3 与 Gensini 评分呈显著正相关,受试者操作特征曲线表明 PTX3 具有识别冠状动脉狭窄程度的能力。Conte 等^[20]将怀疑冠心病而接受冠状动脉 CT 血管造影检查的 528 例受试者纳入 CAPIRE 这项前瞻性多中心队列研究,进行了针对高危斑块特征的生物标志物[PTX3、糖化血红蛋白、高敏心肌肌钙蛋白 T(hs-cTnT)和 CRP]检测和冠状动脉 CT 血管造影分析。在调整了年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、血脂异常及心血管家族史等多种危险因素后,PTX3 与高危斑块显著相关。Kimura 等^[21]对 hs-cTnT 正常的稳定型心绞痛患者进行冠状动脉造影及光学相干层析术检查,结果发现具有薄纤维帽粥样硬化斑块的患者经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后的血浆 PTX3 水平更高,随访 9 个月,PCI 后血浆 PTX3 峰值 ≥ 4.08 ng/mL 是随访期间主要不良心血管事件(MACE)的独立预测因子。PCI 后血浆 PTX3 值的升高与支架植入术中并发症(支架边缘夹层、支架内夹层、支架内组织脱落、支架内血栓和支架贴壁不良)有关,因此血浆 PTX3 值可用于对择期 PCI 的稳定型心绞痛患者的危险分层。最近 Lee 等^[22]从一项基于韩国社区的队列研究中随机抽取了 2 000 例受试者,在排除有血脂异常用药史的患者后,纳入 1 747 例受试者(902 例男性和 845 例女性)进行多因素回归分析,发现 PTX3 水平与高密度脂蛋白胆固醇水平显著正相关,与甘油三酯水平、总胆固醇/高密度脂蛋白比值以及低密度脂蛋白/高密度脂蛋白比值呈负相关。此外,PTX3 水平最高组(≥ 1.17 ng/dL)与 PTX3 水平最低组(< 0.7 ng/dL)相比,发生代谢综合征的风险降低 26%。与 CRP 相反,PTX3 与致动脉粥样硬化的心血管危险因素呈负相关,并且这种联系可能涉及脂质代谢,提示循环中 PTX3 水平升高可能是保护性反应,并可能在早期动脉粥样硬化的发生中发挥抗炎作用。

3.2 PTX3 与急性冠状动脉综合征

研究表明,循环中 PTX3 在急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)早期就显著升高,有助于 ACS 的早期识别诊断。Tojo 等^[23]通过尸检发现冠状动脉血栓形成导致的 ACS 死亡患者血浆 PTX3 水平显著高于其他原因引起的 ACS 死亡患者及非心源性死亡的患者。研究结果提示 PTX3 升高是由中性粒细胞释放引起,相较于主要由肝细胞产生的 CRP,循环中 PTX3 水平更能反映血管壁局部的炎症。ACS 患者胸痛发作 6 h 后,血浆 PTX3 浓度升高,比 CRP 达到峰

值的时间早 48 h,是一个更加敏感的反映斑块易损性的生物标志物,PTX3 和心肌肌钙蛋白 I(cTnI)可同时用于 ACS 的早期诊断^[24]。George 等^[25]检测了不同临床类型冠心病患者的血浆 PTX3 水平,在随访 6 个月时评估了 MACE(全因死亡率、再住院和冠状动脉搭桥术),结果显示急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者的血浆 PTX3 水平显著高于急性非 ST 段抬高型心肌梗死、稳定型心绞痛和微血管性心绞痛患者,血浆 PTX3 水平高的 STEMI 患者死亡率更高。同时 ACS 患者的血浆 PTX3 水平越高,其左室射血分数(LVEF)值越低,LVEF 与 PTX3 水平呈负相关。

目前的临床研究显示 PTX3 对 ACS 患者的长期心血管预后有很强的独立预测价值。Mjelva 等^[26]对 817 例怀疑 ACS 的患者进行了为期 7 年的随访,比较高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、PTX3 和脑钠肽(BNP)对长期 MACE 的预测作用,结果发现血浆 PTX3 水平 > 5.88 ng/mL 和血浆 D-dimer 及 BNP 水平一样都可独立地预测全因死亡率。Kontny 等^[27]在 PLATO 试验纳入的 5 154 例 ACS 患者中分析了 PTX3 与其他生物标志物及临床预后的相关性,结果发现 PTX3 峰值出现时间比 hs-CRP 更早,与 N 末端脑钠肽前体和 hs-cTnT 的相关性也强于 hs-CRP。在调整白细胞、hs-CRP、IL-6 和胱抑素 C 后,入院时血浆 PTX3 水平可独立预测心血管死亡和心肌梗死的发生,而且 1 个月时检测的 PTX3 水平仍能预测复合心血管终点事件(心血管死亡、心肌梗死或卒中)。此外 PTX3 水平升高可从 ACS 患者入院延续至出院后 6 个月,而 IL-6 和 CRP 不会长时间地持续升高,因此 PTX3 对评估长期心血管预后具有更好的临床应用价值。最近 Chu 等^[28]对 9 篇文献进行荟萃分析,共纳入 5 174 例冠心病患者,结果显示 PTX3 水平升高增加全因死亡、心源性死亡和复合心脏事件(包括心源性死亡、非致死性心肌梗死、心力衰竭或血运重建),而且这种相关性在 ACS 患者中更为显著。

近年,PTX3 在急性心肌梗死患者中的研究也日益受到关注。血浆 PTX3 水平在急性心肌梗死发病约 7 h 后显著升高,3 d 后降低至基线水平,因此 PTX3 可作为心肌细胞不可逆损伤的早期指标,是一种新的诊断心肌梗死的生物标志物^[29]。一项纳入 STEMI 患者的观察研究显示,PTX3 水平升高组的血小板计数、Killip 分级和 GRACE 评分更高,受累血管数更多,需进行 PCI 的比例更高,而 LVEF 更低。因此检测 PTX3 有助于对 STEMI 患者进行危险分层及预后评估^[30]。Khamitova 等^[31]对 180 例心肌梗死患者进行了 1 年随

访,结果显示 PTX3 联合 N 末端脑钠肽前体和可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白水平建立的风险评估模型可预测 1 年复合终点事件(心肌梗死、急性脑血管病、因心血管疾病住院和心血管死亡)的发生风险,敏感性和特异性分别为 78.79% 和 86.67%。Altay 等^[32]对 140 例急性心肌梗死患者进行为期 5 年的随访,主要终点为心血管死亡,次要终点为再发心肌梗死、卒中、致死性心律失常、因心力衰竭再入院和靶血管血运重建。研究发现 PTX3 水平与 TIMI 评分、hs-CRP、脑钠肽前体、cTnI 和 GRACE 评分呈显著正相关,与高密度脂蛋白胆固醇和 LVEF 呈显著负相关。随访期间出现冠状动脉再狭窄组的 PTX3 水平明显高于无再狭窄组。校正多种危险因素后的 Cox 风险模型分析表明,PTX3、脑钠肽前体和 GRACE 评分均可独立地预测长期心血管死亡率(*OR* 值分别为 2.175、1.632 和 1.132),而 cTnI 无预测作用。

Vuković Dejanović 等^[33]比较了 STEMI 患者接受急诊 PCI 术前及术后血浆 PTX3 水平的变化,结果发现存在冠状动脉显著狭窄的心肌梗死患者 PCI 后即刻 PTX3 水平降低,而人肝素结合性表皮生长因子和 hs-CRP 水平在 PCI 术后显著升高。这些患者 PCI 术前的 PTX3 水平显著低于不存在冠状动脉显著狭窄的冠状动脉非阻塞性心肌梗死患者,而其他指标如肝素结合性表皮生长因子、hs-CRP 和亲环素 A 在两组间无统计学差异,因此 PTX3 可能有助于识别不同病因导致的急性心肌梗死。Tomandlova 等^[34]观察了 262 例接受急诊 PCI 的 STEMI 患者,发现胸痛发作 24 h 内血浆 PTX3 水平是一个可稳定地预测 30 d 和 1 年死亡率的生物标志物,同时与 cTnI 和 BNP 一样,都是左室功能障碍或死亡复合终点事件的 1 年独立预测因子。PTX3 反映的炎症程度与年龄、心力衰竭和梗死相关动脉的血流受损和肾功能显著相关,与 cTnI、BNP 及其他炎症及氧化应激因子(新喋呤、肿瘤坏死因子- α 、8-羟基-2-脱氧鸟苷和亚硝酸盐/硝酸盐)水平呈正相关。PTX3 作为一个单一生物标志物的作用价值与目前使用的评分系统(TIMI 评分或 GRACE 评分)相同。Dharma 等^[35]观察 335 例接受 PCI 的 STEMI 患者,发现 PTX3 位于最高四分位数水平(≥ 0.4 ng/mL)的患者,基线白细胞计数、cTnT 值和术前 TIMI 血流为 0 级的比例更高,更易合并急性心力衰竭,术中显示血栓负荷更重,术后 TIMI 血流分级更低,同时更多地使用机械通气。多元 Cox 回归分析显示,PTX3 ≥ 0.4 ng/mL 的患者 30 d 死亡率增加近 12%。Ljuca 等^[36]检测了因 STEMI 行裸金属支架植入术患者入院即刻及 PCI 后 24 h 的血浆 PTX3、hs-CRP 和 cTnI 水平,并进行了

1 年随访,结果显示术后血浆 PTX3、hs-CRP 和 cTnI 水平均显著升高。1 年期间发生 MACE 的患者术后 24 h 的 PTX3 水平高于未发生 MACE 组,术后 PTX3 > 5.042 ng/mL 的患者 MACE 的发生风险显著增加。多因素 Cox 回归分析表明术后 PTX3 预测 2 年 MACE 的价值较 cTnI 更高,而 hs-CRP 无独立预测价值。

4 结语

目前全球范围内冠心病的患病率及死亡率居高不下,急需采取新的预防、危险分层和干预策略。PTX3 作为一类新型急性期反应蛋白,较 CRP 作用时间更为持久,能更好地反映炎症的程度。已有的研究表明 PTX3 可作为独立生物标志物或联合临床常用指标,用于冠心病的早期诊断识别和危险分层,以及评估长期心血管预后,但其在心血管系统具体的生物学作用机制及其细胞内信号转导通路还有待深入研究。此外尚需进行多中心、大样本和前瞻性临床研究进一步明确 PTX3 在冠心病的早期诊断、病情评估、危险分层、预后判断以及指导治疗策略中的作用。相信随着研究的深入,PTX3 将在心血管疾病防治方面有着广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Ristagno G, Fumagalli F, Bottazzi B, et al. Pentraxin 3 in cardiovascular disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:823.
- [2] Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, et al. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm [J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28:157-183.
- [3] Shin MK, Choi B, Kim EY, et al. Elevated pentraxin 3 in obese adipose tissue promotes adipogenic differentiation by activating neuropeptide Y signaling [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1790.
- [4] Nebuloni M, Pasqualini F, Zerbi P, et al. PTX3 expression in the heart tissues of patients with myocardial infarction and infectious myocarditis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2011, 20(1):e27-e35.
- [5] Ketter P, Yu JJ, Cap AP, et al. Pentraxin 3: an immune modulator of infection and useful marker for disease severity assessment in sepsis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2016, 12(5):501-507.
- [6] Moalli F, Doni A, Deban L, et al. Role of complement and Fc[gamma] receptors in the protective activity of the long pentraxin PTX3 against *Aspergillus fumigatus* [J]. *Blood*, 2010, 116(24):5170-5180.
- [7] Chorny A, Casas-Recaens S, Sintès J, et al. The soluble pattern recognition receptor PTX3 links humoral innate and adaptive immune responses by helping marginal zone B cells [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(10):2167-2185.
- [8] Porte R, Davoudian S, Asgari F, et al. The long pentraxin PTX3 as a humoral innate immunity functional player and biomarker of infections and sepsis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:794.
- [9] Liu H, Jiang Q, Ju Z, et al. Pentraxin 3 promotes cardiac differentiation of mouse embryonic stem cells through JNK signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(11):1556-1563.
- [10] Zhao Y, Feng G, Wang Y, et al. A key mediator, PTX3, of IKK/I κ B/NF- κ B exacerbates human umbilical vein endothelial cell injury and dysfunction [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11):7699-7707.
- [11] Luo XY, Zhu XQ, Li Y, et al. MicroRNA-150 restores endothelial cell function and attenuates vascular remodeling by targeting PTX3 through the NF- κ B

- signaling pathway in mice with acute coronary syndrome [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(9):1170-1181.
- [12] Balhara J, Shan L, Zhang J, et al. Pentraxin 3 deletion aggravates allergic inflammation through a T17-dominant phenotype and enhanced CD4⁺ T-cell survival [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(3):950-963. e9.
- [13] Zlibut A, Bocsan IC, Agoston-Coldea L. Pentraxin-3 and endothelial dysfunction [J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 91:163-179.
- [14] Bonacina F, Barbieri SS, Cutuli L, et al. Vascular pentraxin 3 controls arterial thrombosis by targeting collagen and fibrinogen induced platelets aggregation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(6):1182-1190.
- [15] Shimizu T, Suzuki S, Sato A, et al. Cardio-protective effects of pentraxin 3 produced from bone marrow-derived cells against ischemia/reperfusion injury [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 89(Pt B):306-313.
- [16] de Oliveira THC, Souza DG, Teixeira MM, et al. Tissue dependent role of PTX3 during ischemia-reperfusion injury [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1461.
- [17] Casula M, Montecucco F, Bonaventura A, et al. Update on the role of pentraxin 3 in atherosclerosis and cardiovascular diseases [J]. *Vascul Pharmacol*, 2017, 99:1-12.
- [18] 林朴卿, 齐悦, 张良珍, 等. 血浆 CPP、PTX3 水平对稳定性冠心病患者冠状动脉狭窄的诊断价值 [J]. *山东医药*, 2020, 60(10):27-31.
- [19] Cao RY, Yang J, Zheng Y, et al. The potential value of Copeptin and Pentraxin3 for evaluating the severity of coronary stenosis in patients with coronary artery disease [J]. *Clin Biochem*, 2021, 87:32-38.
- [20] Conte E, Andreini D, Magnoni M, et al. Association of high-risk coronary atherosclerosis at CCTA with clinical and circulating biomarkers: insight from CAPIRE study [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2021, 15(1):73-80.
- [21] Kimura S, Sugiyama T, Hishikari K, et al. Relationship of systemic pentraxin-3 values with coronary plaque components on optical coherence tomography and post-percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable angina pectoris [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 292:127-135.
- [22] Lee R, Ahn HR, Shin MH, et al. Association of plasma pentraxin-3 level with lipid levels and cardiovascular risk factors in people with no history of lipid-lowering medication; the Dong-gu Study [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(8):738-745.
- [23] Tojo M, Shintani-Ishida K, Tsuboi H, et al. Postmortem plasma pentraxin 3 is a useful marker of fatal acute coronary syndrome [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8090.
- [24] Demir MT, Baydin A, Amanvermez R, et al. Comparison of pentraxin-3 and ischemia-modified albumin with troponin in early diagnosis of acute coronary syndrome [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(8):509-512.
- [25] George M, Shanmugam E, Srivatsan V, et al. Value of pentraxin-3 and galectin-3 in acute coronary syndrome: a short-term prospective cohort study [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2015, 9(5):275-284.
- [26] Mjelva ØR, Pönitz V, Brügger-Andersen T, et al. Long-term prognostic utility of pentraxin 3 and D-dimer as compared to high-sensitivity C-reactive protein and B-type natriuretic peptide in suspected acute coronary syndrome [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23(11):1130-1140.
- [27] Kontny F, Andersen T, Ueland T, et al. Pentraxin-3 vs C-reactive protein and other prognostic biomarkers in acute coronary syndrome: a substudy of the Platelet Inhibition and Patients Outcomes (PLATO) trial [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2020, 9(4):313-322.
- [28] Chu Y, Teng J, Feng P, et al. Pentraxin-3 in coronary artery disease: a meta-analysis [J]. *Cytokine*, 2019, 119:197-201.
- [29] Fornai F, Carrizzo A, Forte M, et al. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease [J]. *Immun Ageing*, 2016, 13(1):25.
- [30] Alipour-Parsa S, Haybar H, Namazi MH, et al. Evaluation of pentraxin-3 level and its related factors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. *ARYA Atheroscler*, 2017, 13(2):73-78.
- [31] Khamitova AF, Lakman IA, Akhmetvaleev RR, et al. Multifactor predictive model in patients with myocardial infarction based on modern biomarkers [J]. *Kardiologiya*, 2020, 60(3):14-20.
- [32] Altay S, Çakmak HA, Kemalğlu ÖZ T, et al. Long-term prognostic significance of pentraxin-3 in patients with acute myocardial infarction; 5-year prospective cohort study [J]. *Anatol J Cardiol*, 2017, 17(3):202-209.
- [33] Vuković Dejanović V, Bogavac-Stanojević N, Kotur Stevuljević J, et al. Circulating levels of inflammatory parameters pentraxin-3, cyclophilin and heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80(1):66-72.
- [34] Tomandlova M, Jarkovsky J, Tomandl J, et al. Prognostic value of pentraxin-3 level in patients with STEMI and its relationship with heart failure and markers of oxidative stress [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015:159051.
- [35] Dharma S, Sari NY, Santoso A, et al. Association of plasma pentraxin 3 concentration with angiographic and clinical outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary angioplasty [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2020, 96(6):1233-1239.
- [36] Ljuca F, Hadžiefendić B, Jahić E, et al. Pentraxin 3 might be better prognostic serum marker than IL-6, IL-10, and high-sensitivity C-reactive protein for major adverse cardiovascular events in patients with ST-elevation myocardial infarction after bare-metal stent implantation [J]. *Saudi Med J*, 2019, 40(12):1202-1208.

收稿日期: 2021-05-26

欢迎投稿 · 欢迎订阅

生物钟调控心肌细胞死亡的研究进展

邱泽阳¹ 季爽^{1,2} 陈丽红^{1,2}

(1. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044; 2. 大连医科大学医学科学研究院, 辽宁 大连 116044)

【摘要】 生物钟在调控心血管生理功能和疾病发生和发展的过程中发挥重要作用。心肌细胞死亡是心肌缺血再灌注损伤的主要病理机制,是导致缺血后心室重塑和心功能不全的重要环节。近年来大量研究表明,生物钟不仅参与心肌细胞死亡的过程,同时会明显影响心脏对药物的耐受性和敏感性。因此,深入了解生物钟调节心肌细胞死亡,包括凋亡、坏死、自噬、铁死亡及焦亡等过程的分子机制,对优化心血管疾病的治疗措施和效果具有重要的临床意义。

【关键词】 昼夜节律;细胞死亡;心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.004

Circadian Clock Regulating Myocardial Cell Death

QIU Zeyang¹, JI Shuang^{1,2}, CHEN Lihong^{1,2}

(1. *Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China*; 2. *Advanced Institute for Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning, China*)

【Abstract】 Circadian clock plays significant roles in regulating cardiovascular physiological function and disease development. Myocardial cell death is the main pathological mechanism of myocardial ischemia reperfusion injury and an important link leading to ventricular remodeling and cardiac dysfunction after ischemia. More and more evidence suggests that circadian clock was not only involved in the process of myocardial cell death but also significantly affects the heart's tolerance and sensitivity to drugs. Thus, understanding the role of circadian clock in cardiac cell death, including apoptosis, necrosis, autophagy, ferroptosis, pyroptosis and so on, may have crucial clinical significance for optimizing the treatment strategies for cardiovascular diseases.

【Key words】 Circadian clock; Cell death; Cardiovascular diseases

心血管疾病是引起全球死亡和致残的主要原因之一。越来越多的临床和实验证据表明生物钟对维持正常的心脏功能至关重要。正常的白天与黑夜各 12 h 的昼夜节律紊乱可严重影响心血管系统的生理功能,其中最明显的表现是血压和心率的改变。同时,许多心血管疾病或事件(包括心肌梗死、心律失常、脑卒中、心力衰竭及心脏性猝死)的发生有明显的昼夜节律特征,其发生率表现为每日清晨最高^[1]。在心脏疾病中,心肌缺血再灌注(ischemia reperfusion, IR)损伤的研究最为深入,研究认为 IR 损伤会引起大量心肌细胞死亡,是导致心室重塑和心功能不全的主要原因^[2]。目前发现心肌细胞死亡的方式有多种,包括凋亡、坏死、自噬、铁死亡和焦亡等^[3]。近年,许多证据表明生物钟可调控 50%~80% 的蛋白质编码基因的表达,其中包括许多调控细胞分裂、代谢和存活的关键基因,提示昼夜节律可能是参与调控细胞稳态和

生存的重要机制^[4-5]。现对昼夜节律生物钟在心肌细胞死亡中的作用及分子机制研究进展做一综述。

1 昼夜节律的调控

生物钟是调节生物体行为和活动等基本功能的自主振荡节律,通常表现为近似 24 h 为周期的昼夜节律。应用转录组学分析小鼠 12 个组织器官(包括心脏)的基因表达情况,发现在所有编码蛋白质的基因中,有 43% 的基因在转录水平呈现昼夜节律,且大部分表现为器官独有的节律特征。在哺乳动物中,生物钟由中枢生物钟和外周生物钟组成。中枢生物钟位于下丘脑前部视交叉上核的神经元,是生物节律的控制中心;而外周生物钟则位于外周器官和组织,可独立发挥调控作用^[4,6]。研究表明生物体的昼夜节律是由一系列核心生物钟基因和钟控基因组成的正反馈和负反馈回路调节的结果(图 1)。核心生物钟基因主要包括 Clock、Bmal1(也称为 Arntl)、Cry1/2、Per1/2、

基金项目:国家自然科学基金面上项目(32071157);国家自然科学基金青年基金(31900142)

通信作者:陈丽红, E-mail: lihong@dmu.edu.cn

Rev-erb 和 Ror。其中 Bmal1 和 Clock 为正向调控基因,而 Cry 和 Per 为负向调控基因。钟控基因主要由 Dbp (D-box binding protein)、Hlf (hepatic leukemia factor)、Tef (thyrotroph embryonic factor) 及 Dec1 (Stra13 或 Sharp2) 等组成^[4,6]。首先,在细胞核内 BMAL1 与 CLOCK 蛋白形成一个异二聚体,通过结合到 Per 和 Cry 启动子的顺式作用元件 (E-box 和 D-box 等) 来激活其转录表达,然后其蛋白产物在细胞浆中形成异二聚体,并移位到胞核内抑制 BMAL1/CLOCK 异二聚体对下游靶基因的转录活性,形成负反馈调节环路。随着 PER 和 CRY 异二聚体蛋白水平的降低,不能再抑制 CLOCK/BMAL1 的转录活性后,启动新的转录-翻译周期,进而调节生物体 24 h 的昼夜节律。BMAL1/CLOCK 异二聚体也调节孤儿核受体基因 Rev-erb α/β 和 Ror α/β 的转录。翻译后的 REV-ERB 与 ROR 蛋白参与竞争位于 BMAL1 启动子区域结合位点的 ROR 应答元件 (ROR response element, RRE)。这种竞争结合根据其结合的蛋白质不同而导致 Bmal1 转录的激活或抑制。ROR 蛋白可激活 Bmal1 的转录,而 REV-ERB 则抑制 Bmal1 的转录,形成昼夜节律的另一个转录反馈调控环路^[4,6]。

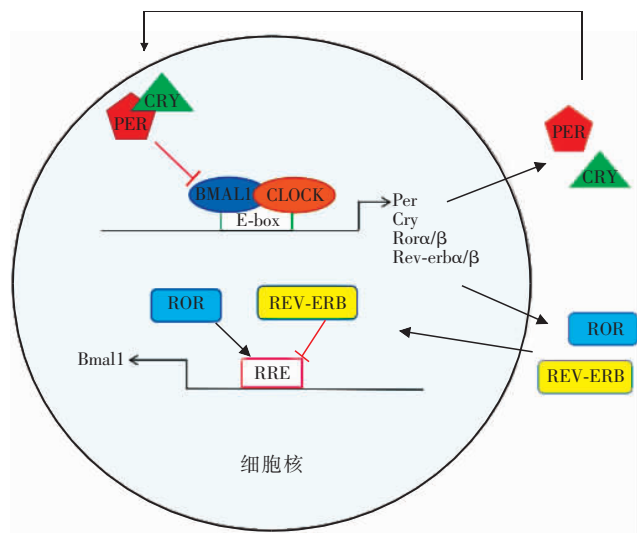


图1 生物钟分子机制

2 昼夜节律和心脏损伤

几乎所有类型的哺乳动物中,心脏和血管细胞都存在生物节律,包括心肌细胞、心肌成纤维细胞、血管平滑肌细胞和血管内皮细胞。在离体培养的心肌组织、细胞以及在体心脏中均观察到生物钟基因呈节律性振荡表达^[5]。心脏转录组学分析表明心脏中有 10%~15% 基因的表达具有节律性^[1,7]。在以人和小鼠为代表的哺乳动物中,生物钟基因可调控许多细胞增殖、代谢和死亡相关的重要生命过程。因此,昼夜节律紊乱可导致细胞分裂失调,加重包括高血压和冠

心病等在内的心血管疾病的风险^[5]。在大鼠心肌 IR 模型中,IR 可迅速引起缺血区心肌细胞生物钟基因的表达异常。与非缺血区相比,所有核心生物钟基因 (包括 Bmal1、Clock、Npas2、Per1/2、Cry1/2 和 Rev-erb α) 的振荡幅度均明显降低。同时,钟控基因 (Dbp、Tef 和 E4bp4) 表达的模式在缺血区也发生了明显改变^[8]。这些结果表明,心肌 IR 不仅导致心脏功能与整体环境的同步性丧失,也会造成心脏不同区域的功能无法实现同步,从而导致心肌 IR 的病理学改变。另一方面,生物钟紊乱可明显影响 IR 和心肌梗死后心脏损伤发生和进展的严重程度。Per2 敲除可增高 IR 后心脏中单不饱和脂肪酸和促炎因子 [白介素 (IL)-6 和肿瘤坏死因子- α] 的表达,加重心肌损伤^[9]。围手术期心肌梗死是极为常见的心血管并发症,麻醉剂咪达唑仑可能因为下调了 Per2 基因的表达,从而加重 IR 所导致的心脏功能损伤。通过使用具有上调 Per2 表达活性的药物川陈皮素或柑橘黄酮可一定程度上保护在心肌 IR 损伤治疗时使用咪达唑仑所造成的心脏功能损害^[10]。Rev-erb 的激动剂 SR9009 处理可降低小鼠心肌 IR 后的 NLRP3 炎症小体的产生,减少免疫细胞的聚集,从而有利于损伤心肌的修复^[11]。此外,缺氧诱导因子 1 α 是心肌细胞感知缺血缺氧的一个关键转录因子,能通过与相关基因启动子区的缺氧反应元件相结合,调控细胞的代谢、生存和死亡。研究表明,缺氧诱导因子 1 α 也通过与 Bmal1 和 Clock 基因相互作用,参与节律基因的表达调控^[12-13],但生物钟基因在调控心肌梗死及 IR 损伤中的作用及分子机制仍需进一步探讨。

3 昼夜节律和细胞死亡

研究证实心肌细胞死亡和细胞数量的减少是引起心脏重构和心功能不全的根本原因。昼夜节律可通过调节多条细胞死亡相关信号通路参与心肌细胞死亡的过程,包括细胞凋亡、坏死、自噬性死亡、铁死亡和焦亡等。

3.1 细胞凋亡

细胞凋亡是机体在生理或病理条件下通过激活胱天蛋白酶 (caspase) 引起的一种程序性细胞死亡方式,受细胞内外多种因子的调控。研究表明其在多种心脏疾病包括 IR 损伤和心肌梗死中发挥重要作用。细胞凋亡主要有两种方式,即外源性死亡受体途径和内源性线粒体途径。肿瘤坏死因子- α 是外源性死亡受体通路的重要介质,在免疫组织和器官中其转录和分泌具有节律性^[14]。Cry1/2 可通过核因子 κ B 信号通路调节 T 细胞中肿瘤坏死因子- α 的合成和分泌,从而影响其所介导的细胞凋亡进程^[15]。昼夜节律紊乱

可引起包括上述分子在内的细胞因子的表达规律变化,并诱导和参与心肌 IR 损伤等多种心血管疾病的发生。因此,改善生物钟紊乱或合理选择给药时间可能影响心肌 IR 后的炎症反应,对预防细胞凋亡及心力衰竭具有重要的临床意义。

caspase 的激活和线粒体外膜损伤通过激活 B 细胞淋巴瘤 2 家族蛋白(Bcl-2 家族)促凋亡成员(Bax、Bak 和 Bnip3)介导内源性线粒体死亡途径,放大死亡信号从而造成组织的形态学改变。肿瘤抑制蛋白 p53 在 DNA 损伤引起的细胞凋亡和内源性凋亡通路中起着重要作用,尽管该蛋白似乎未以昼夜节律的方式表达,但研究显示它可直接与核心生物钟基因相互作用,其启动子的活性可能受 Bmal1 的调控^[16]。此外 p53 还被证明可转录激活 Bcl-2 死亡蛋白 Bnip3,并在心肌细胞中引发自噬细胞死亡^[17]。Bnip3 是参与心肌细胞线粒体功能障碍、线粒体自噬和细胞死亡的关键信号因子,可引起线粒体内膜紊乱,导致呼吸链损伤,线粒体内膜跨膜电位降低,线粒体通透性转换孔开放,进而通过线粒体自噬或通过凋亡或坏死途径,最终造成细胞死亡。线粒体靶向缺失 Bnip3 可抑制缺氧时 Bnip3 诱导的线粒体损伤和细胞死亡^[18]。也有研究表明,核心生物钟基因 Bmal1 可通过 Bnip3 调节线粒体的分裂和吞噬功能,在扩张型心肌病的发生和发展中起关键作用,进一步提示生物钟在调节心肌细胞死亡中的重要作用^[19]。

3.2 坏死

坏死最初被认为是缺血性损伤期间一种偶然的细胞死亡形式。近期越来越多的证据表明,坏死像细胞凋亡一样,是程序性细胞死亡的一种调控形式,但其细胞的形态学改变与凋亡不同。其特点包括细胞膜通透性的增高和肿胀、线粒体功能障碍、DNA 降解和细胞膜破裂,最后共同激活损伤部位的炎症反应。有研究表明多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1(PARP1)和受体相互作用蛋白 1(RIP1)在心肌 IR 后的表达显著上调,并且与梗死后心肌细胞死亡、心脏收缩功能下降以及心肌中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(辅酶 I)和腺苷三磷酸含量的减少相关^[20-22]。在果蝇芯片分析的结果表明, Clock 基因的突变能明显地上调 RIP1 和 PARP1 的表达^[23]。因此,鉴于 RIP1 和 PARP1 与缺血损伤后细胞死亡之间存在密切的关系,并结合临床数据(即在早晨发生心肌梗死和心脏损伤的风险更大),进一步探讨昼夜节律对心肌细胞坏死相关基因和信号通路的影响十分必要。

3.3 自噬性死亡

自噬是指在自噬相关基因的调控下利用溶酶体

降解大分子蛋白和受损或衰老的细胞器以维持细胞自身需要的过程。心脏的自噬作用对于维持心血管稳态和功能至关重要。正常心脏中自噬小体的体积和密度呈节律变化模式,在光照后期达到峰值,然后下降,夜间到达谷值,证明自噬流的出现也具有昼夜节律性^[24]。自噬过程的缺陷或增多均会引起心脏损伤和心功能不全等病理过程^[25]。在心肌 IR 损伤过程中,缺血早期(即再灌注前)自噬激活发挥保护作用;而再灌注期间自噬活性低下或延迟则有损伤作用^[26]。因此,深入了解昼夜节律、自噬和心脏功能之间的关系将为心肌梗死后的治疗和修复提供最佳策略。

目前发现,昼夜节律效应因子和代谢信号均可转录调控自噬流的节律。CCAAT 增强子结合蛋白 β (C/EBP β)是一个具有亮氨酸拉链结构的转录因子,呈昼夜节律依赖方式表达。C/EBP β 基因敲除可消除昼夜节律介导的自噬作用,提示 C/EBP β 是调节自噬节律的一个关键基因^[27]。AMP 活化蛋白激酶(AMPK)是一个重要的能量感应激酶,可触发不同的分解代谢途径,包括葡萄糖摄取和氧化代谢,并且还负责延迟各种合成代谢过程,包括脂类、蛋白质和碳水化合物。在心肌细胞,AMPK 也是连接昼夜节律与自噬的一个重要激酶。AMPK 既可激活 unc-51 样激酶 1,也可通过抑制雷帕霉素复合体 1 进而激活 unc-51 样激酶 1。而且 AMPK 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白活性均呈节律性调控^[28-29],提示昼夜节律与 AMPK 介导的自噬之间存在密切的关系。

3.4 铁死亡

铁死亡是一种铁离子调节的非凋亡细胞死亡形式,其特征是依赖铁离子介导的活性氧产生而引起脂质过氧化物的聚积。尽管关于铁死亡在心脏中的作用的研究报道有限,但一项在大脑中的研究表明脑源性神经营养因子可通过 TrkB、T1 和 p75^{NTR} 受体复合物激活核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2),进而保护铁离子诱导的神经元细胞毒性。而 Clock 和 Bmal1 可调节 p75^{NTR} 表达,提示脑源性神经营养因子对 Nrf2 的激活可能受昼夜节律的调控^[30]。心脏中铁死亡是否受到相同水平的昼夜节律控制仍有待研究。最近, Liu 等^[31]通过体内外试验证实生物钟调控分子 Bmal1 可被选择性的自噬降解,即钟表性自噬(clockophagy),从而导致铁敏感性癌细胞死亡。近年,多个研究证明铁死亡参与心肌损伤过程。Gao 等^[32]发现应用铁螯合剂或谷氨酰胺分解抑制剂处理小鼠可明显降低铁死亡,改善 IR 后心功能不全。Li 等^[33]发现心脏移植后铁死亡可通过 Toll 样受体 4/ β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白/I 型

干扰素信号通路促进中性粒细胞黏附于动脉内皮细胞,进而向损伤的心肌聚集;而铁死亡特异性抑制剂能有效地降低心肌细胞的铁死亡和中性粒细胞的浸润。Fang 等^[34]也证明,铁死亡是 IR 和阿霉素诱导的小鼠心肌病的一个重要机制,而应用铁死亡特异性抑制剂和铁螯合剂阻断铁死亡后可明显改善心力衰竭,但昼夜节律是否调控心脏铁死亡仍有待进一步研究。

3.5 焦亡

焦亡是一种程序性细胞死亡的形式,其特征是质膜的迅速破裂,以及随后细胞内容物和包括 IL-1 β 和 IL-18 在内的促炎介质的释放所引起的炎症级联反应^[35]。焦亡主要包括 caspase-1 依赖的经典途径与涉及 caspase-4、caspase-5 (人类) 和 caspase-11 (小鼠) 的非经典途径^[36]。在 caspase-1 依赖的焦亡途径中,受到高血脂、高血糖和炎症的刺激后,细胞通过识别病原体相关分子模式和危险相关分子模式的作用激活各自的炎症小体(包括 NLRP3、AIM2 或 pyrin),招募凋亡相关斑点样蛋白并触发前半胱天冬酶-1 的裂解和活化,介导 IL-1 β 和 IL-18 等促炎性细胞因子的成熟和分泌。此外,caspase-1 裂解消皮素 D (消皮素蛋白家族成员,由 500 多个氨基酸组成)并寡聚形成消皮素 D 的氨基端产物,介导细胞膜孔的形成,促进炎症因子的释放,导致细胞肿胀和焦亡的最终发生^[37-38]。在非经典途径中,革兰氏阴性细菌的细胞壁成分脂多糖在小鼠中激活 caspase-11,在人类细胞中激活 caspase-4 和 caspase-5,直接剪切消皮素 D 引发细胞焦亡;同时,消皮素 D 的氨基端产物激活 NLRP3 炎症小体,并间接激活 caspase-1,引发焦亡^[38-39]。

尽管昼夜节律是否直接调控细胞焦亡过程尚不清楚,但大量研究证实了细胞焦亡在心血管疾病中的重要作用。在心血管疾病中,各种刺激(如高脂肪/高糖)导致的线粒体功能障碍,以及随后活性氧的过度产生、核因子 κ B 核转位的增加以及炎症小体 NLRP3 的活化所诱导的细胞焦亡在心脏和血管细胞中广泛发生。例如,有研究发现在心肌梗死动物模型中,抑制 NLRP3 炎症小体或凋亡相关斑点样蛋白可缩小梗死面积和改善心功能^[40-41]。可见,干预焦亡途径中的相关分子(如 NLRP3、AIM2、caspase-1 和 IL-1 β)可通过影响细胞焦亡参与心血管疾病的发生和进展,其可能成为心血管疾病治疗的潜在靶点。因此,昼夜节律也可能通过调节细胞焦亡的相关过程影响心血管疾病的进程,但这方面的研究仍需进一步的深入和扩充。

4 小结

人和动物的大量研究证明,生物钟在调节心血管稳态和疾病的病理生理过程中发挥重要作用。虽然

有证据表明生物钟基因参与调节细胞凋亡、坏死以及自噬性细胞死亡等,但仍需进一步阐明其调控的特异信号通路。这对于深入了解在心脏损伤后心肌细胞死亡的分子机制,阐明昼夜节律在其中的重要作用,为心血管病患者的治疗和预后提供最佳策略具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] Durgan DJ, Young ME. The cardiomyocyte circadian clock; emerging roles in health and disease[J]. *Circ Res*, 2010, 106(4): 647-658.
- [2] Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury[J]. *J Pathol*, 2000, 190(3): 255-266.
- [3] Mishra PK, Adameova A, Hill JA, et al. Guidelines for evaluating myocardial cell death[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H891-H922.
- [4] Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(45): 16219-16224.
- [5] Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(6): 2157-2167.
- [6] Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of circadian rhythms in Mammalian model organisms[J]. *Adv Genet*, 2011, 74: 175-230.
- [7] Martino T, Arab S, Straume M, et al. Day/night rhythms in gene expression of the normal murine heart[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2004, 82(4): 256-264.
- [8] Kung TA, Egbajimi O, Cui J, et al. Rapid attenuation of circadian clock gene oscillations in the rat heart following ischemia-reperfusion [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(6): 744-753.
- [9] Bonney S, Kominsky D, Brodsky K, et al. Cardiac Per2 functions as novel link between fatty acid metabolism and myocardial inflammation during ischemia and reperfusion injury of the heart[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71493.
- [10] Oyama Y, Bartman CM, Gile J, et al. The circadian PER2 enhancer nobiletin reverses the deleterious effects of midazolam in myocardial ischemia and reperfusion injury[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(28): 3376-3383.
- [11] Reitz CJ, Alibhai FJ, Khatua TN, et al. SR9009 administered for one day after myocardial ischemia-reperfusion prevents heart failure in mice by targeting the cardiac inflammasome[J]. *Commun Biol*, 2019, 2: 353.
- [12] Ghorbel MT, Coulson JM, Murphy D. Cross-talk between hypoxic and circadian pathways: cooperative roles for hypoxia-inducible factor 1 α and CLOCK in transcriptional activation of the vasopressin gene[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 22(3): 396-404.
- [13] Wu Y, Tang D, Liu N, et al. Reciprocal regulation between the circadian clock and hypoxia signaling at the genome level in mammals[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(1): 73-85.
- [14] Keller M, Mazuch J, Abraham U, et al. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(50): 21407-21412.
- [15] Lee JH, Sancar A. Regulation of apoptosis by the circadian clock through NF- κ B signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(29): 12036-12041.
- [16] Mullenders J, Fabius AW, Madiredjo M, et al. A large scale shRNA barcode screen identifies the circadian clock component ARNTL as putative regulator of the p53 tumor suppressor pathway[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4798.
- [17] Wang EY, Gang H, Aviv Y, et al. p53 mediates autophagy and cell death by a mechanism contingent on Bnip3[J]. *Hypertension*, 2013, 62(1): 70-77.
- [18] Dhinra R, Margulets V, Chowdhury SR, et al. Bnip3 mediates doxorubicin-induced cardiac myocyte necrosis and mortality through changes in mitochondrial signaling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(51): E5537-E5544.
- [19] Li E, Li X, Huang J, et al. BMAL1 regulates mitochondrial fission and mitophagy

- through mitochondrial protein BNIP3 and is critical in the development of dilated cardiomyopathy[J]. *Protein Cell*, 2020, 11(9):661-679.
- [20] Pacher P, Szabó C. Role of poly (ADP-ribose) polymerase 1 (PARP-1) in cardiovascular diseases: the therapeutic potential of PARP inhibitors [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2007, 25(3):235-260.
- [21] Oerlemans MI, Liu J, Arslan F, et al. Inhibition of RIP1-dependent necrosis prevents adverse cardiac remodeling after myocardial ischemia-reperfusion in vivo[J]. *Basic Res Cardiol*, 2012, 107(4):270.
- [22] Ying L, Benjanuwatra J, Chattipakorn SC, et al. The role of RIPK3-regulated cell death pathways and necroptosis in the pathogenesis of cardiac ischaemia-reperfusion injury[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2021, 231(2):e13541.
- [23] McDonald MJ, Rosbash M. Microarray analysis and organization of circadian gene expression in *Drosophila* [J]. *Cell*, 2001, 107(5):567-578.
- [24] Pfeifer U, Strauss P. Autophagic vacuoles in heart muscle and liver. A comparative morphometric study including circadian variations in meal-fed rats [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1981, 13(1):37-49.
- [25] Rothmel BA, Hill JA. Myocyte autophagy in heart disease: friend or foe? [J]. *Autophagy*, 2007, 3(6):632-634.
- [26] Sciarretta S, Hariharan N, Monden Y, et al. Is autophagy in response to ischemia and reperfusion protective or detrimental for the heart? [J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(3):275-281.
- [27] Wedel A, Ziegler-Heitbrock HW. The C/EBP family of transcription factors[J]. *Immunobiology*, 1995, 193(2-4):171-185.
- [28] Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation [J]. *Science*, 2009, 326(5951):437-440.
- [29] Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, et al. Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy [J]. *Science*, 2011, 331(6016):456-461.
- [30] Ishii T, Warabi E, Mann GE. Circadian control of BDNF-mediated Nrf2 activation in astrocytes protects dopaminergic neurons from ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 133:169-178.
- [31] Liu J, Yang M, Kang R, et al. Autophagic degradation of the circadian clock regulator promotes ferroptosis [J]. *Autophagy*, 2019, 15(11):2033-2035.
- [32] Gao M, Monian P, Quadri N, et al. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(2):298-308.
- [33] Li W, Feng G, Gauthier JM, et al. Ferroptotic cell death and TLR4/Trif signaling initiate neutrophil recruitment after heart transplantation [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(6):2293-2304.
- [34] Fang X, Wang H, Han D, et al. Ferroptosis as a target for protection against cardiomyopathy [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(7):2672-2680.
- [35] Ge X, Li W, Huang S, et al. The pathological role of NLRs and AIM2 inflammasome-mediated pyroptosis in damaged blood-brain barrier after traumatic brain injury [J]. *Brain Res*, 2018, 1697:10-20.
- [36] Lacey CA, Mitchell WJ, Dadelahi AS, et al. Caspase-1 and caspase-11 mediate pyroptosis, inflammation, and control of brucella joint infection [J]. *Infect Immun*, 2018, 86(9):e00361-18.
- [37] Afonina IS, Zhong Z, Karin M, et al. Limiting inflammation—The negative regulation of NF- κ B and the NLRP3 inflammasome [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8):861-869.
- [38] Man SM, Karki R, Kanneganti TD. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases [J]. *Immunol Rev*, 2017, 277(1):61-75.
- [39] Kayagaki N, Warming S, Lamkanfi M, et al. Non-canonical inflammasome activation targets caspase-11 [J]. *Nature*, 2011, 479(7371):117-121.
- [40] Kawaguchi M, Takahashi M, Hata T, et al. Inflammasome activation of cardiac fibroblasts is essential for myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2011, 123(6):594-604.
- [41] Pan J, Han L, Guo J, et al. AIM2 accelerates the atherosclerotic plaque progressions in ApoE^{-/-} mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3):487-494.

收稿日期:2021-06-02

(上接第 967 页)

- [20] Meijer WG, Copray SC, Hollema H, et al. Catecholamine-synthesizing enzymes in carcinoid tumors and pheochromocytomas [J]. *Clin Chem*, 2003, 49(4):586-593.
- [21] Meijer WC, van Veldhuisen DJ, Kema IP, et al. Cardiovascular abnormalities in patients with a carcinoid syndrome [J]. *Neth J Med*, 2002, 60(1):10-16.
- [22] Strobbe L, D' Hondt E, Ramboer C, et al. Ileal carcinoid tumors and intestinal ischemia [J]. *Hepatogastroenterology*, 1994, 41(5):499-502.
- [23] Larsson G, Sjöden PO, Öberg K, et al. Health-related quality of life, anxiety and depression in patients with midgut carcinoid tumours [J]. *Acta Oncol*, 2001, 40(7):825-831.
- [24] Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(3):458-511.
- [25] Loughrey PB, Zhang D, Heaney AP. New treatments for the carcinoid syndrome [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(3):557-576.
- [26] van der Horst-Schrivers AN, Wymenga AN, de Vries EG. Carcinoid heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(23):2359-2361.
- [27] Robiolio PA, Rigolin VH, Harrison JK, et al. Predictors of outcome of tricuspid valve replacement in carcinoid heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1995, 75(7):485-488.
- [28] Kesarwani M, Ports TA, Rao RK, et al. First-in-human transcatheter pulmonic valve implantation through a tricuspid valve bioprosthesis to treat native pulmonary valve regurgitation caused by carcinoid syndrome [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(10):e161-e163.
- [29] Williams AR, Wang A, Kim H, et al. Resection of carcinoid tumor metastatic to the right ventricle and tricuspid valve [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 100(6):2348-2350.
- [30] Møller JE, Pelikka PA, Bernheim AM, et al. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades [J]. *Circulation*, 2005, 112(21):3320-3327.

收稿日期:2021-08-05

不同生物标志物在静脉血栓栓塞症中应用价值的研究进展

张鹏¹ 刘金波^{1,2} 王宏宇^{1,2,3}

(1. 北京大学首钢医院血管医学中心, 北京 100144; 2. 北京大学医学部血管健康研究中心, 北京 100144; 3. 北京大学分子心血管学教育部重点实验室, 北京 100144)

【摘要】 肺血栓栓塞症和下肢深静脉血栓形成统称为静脉血栓栓塞症, 在全世界范围内二者的发病率很高, 肺血栓栓塞症亦是一种病死率很高的疾病。目前在指导临床应用中生物标志物的作用越来越受到重视, 如何合理选用生物标志物并正确分析其临床应用价值的侧重点, 尚缺乏系统性的认识。现对不同生物标志物在静脉血栓栓塞症中的应用价值做一综述。

【关键词】 生物标志物; 静脉血栓栓塞症; 应用价值

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.005

Application Value of Different Biomarkers in Venous Thromboembolism

ZHANG Peng¹, LIU Jinbo^{1,2}, WANG Hongyu^{1,2,3}

(1. Department of Vascular Medicine, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 2. Vascular Health Research Center of Peking University Health Science Center, Beijing 100144, China; 3. Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100144, China)

【Abstract】 Pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis of the lower extremities are collectively referred to as venous thromboembolism, both have a high incidence worldwide, and pulmonary thromboembolism is also a disease with a high mortality rate. At present, more and more attention is paid to the role of biomarkers in guiding clinical applications. There is still a lack of systematic understanding of how to rationally select biomarkers and correctly analyze their clinical application value. The application value of different biomarkers in venous thromboembolism is reviewed in this paper.

【Key words】 Biomarkers; Venous thromboembolism; Application value

静脉血栓栓塞症 (venous thromboembolism, VTE) 涵盖下肢深静脉血栓形成 (deep venous thrombosis, DVT) 和肺血栓栓塞症。DVT 为血液在下肢深静脉内不正常的凝结形成血栓带来的病症, 血栓脱落可引起肺栓塞 (pulmonary embolism, PE)。肺血栓栓塞症指的是静脉体系或右心的血栓阻塞肺动脉或累及其分支所致疾病, 就是人们通常说的 PE。肺血栓栓塞症和 DVT 实质上为一种病症过程在不同部位和不同阶段的展现形式, 合并称为 VTE。资料表明, VTE 的年发病率为 100 ~ 200/10 万, 排在心肌梗死和卒中之后, 是排名第三位的心血管疾病, PE 亦是一种病死率很高的疾病^[1-3]。

急性肺栓塞 (acute pulmonary embolism, APE) 的诊断“金标准”是肺动脉造影, 但其费用高, 具有侵入性。

DVT 的诊断“金标准”也是静脉造影, 其缺点是有创、造影剂过敏、肾毒性以及对血管壁的损伤等。针对未涵盖或覆盖不全标准化硬件设备及医疗团队的医疗机构, 这种应用形式受到限制^[3-5]。因此, 寻找几种早期、可靠和简便易行的生物标志物并正确分析其内涵, 在临床上早期诊断、及时治疗和风险预测方面有着重要意义。所以, 现针对几项生物标志物在 VTE 临床应用价值的研究进展做一综述。

1 D-二聚体

D-二聚体是形成交联纤维蛋白和其降解时产生的, 作为凝血和纤溶系统激活的标志物, 能间接反映出血栓性活动。由于其分子量小, 易扩散到人体血液中, 它在急性 VTE 中具有很高的阴性预测值^[6]。D-二聚体最常与临床预测工具 (如 Wells 评分或 YEARS 评

基金项目: 教育部科技发展中心产学研创新基金“智融兴教”基金 (2018A02004); 国家重点研发计划 (2017YFC0113005, 2017YFC0113003); 首都医疗科技发展基金 2019 年度临床重点项目 (2019-Yuan-LC-01); 2020 年首都卫生发展科研专项 (首发 2020-2-6042)

通信作者: 王宏宇, E-mail: dr.hongyuwang@foxmail.com

分)结合使用,以帮助在诊断中排除 VTE。如 Wells 评分总分 <2 分且 D-二聚体阴性,可排除 DVT 诊断;当总分 ≥ 2 分且 D-二聚体阳性,考虑 DVT 诊断。

随着年龄的不断增长,D-二聚体在体内的含量也会不断随之升高。所以,为了能更好地加强 D-二聚体在排除 VTE 中的诊断价值,导入年龄较大差别的 D-二聚体数值分化标准。现阶段,修正年龄后 D-二聚体的数值辨别标准为:当平均年龄 ≤ 50 岁时,利用 D-二聚体 $< 500 \mu\text{g/L}$ 进行临界点判断;当平均年龄 > 50 岁时,使用患者的平均年龄(岁) $\times 10 (\mu\text{g/L})$ 作为 D-二聚体的标准进行判断^[7]。证据表明,随年龄不断调节的 D-二聚体临界值 [> 50 岁患者为年龄(岁) $\times 10 \mu\text{g/L}$] 能将特异度提升 34% ~ 46%,敏感度 $> 97\%$ ^[5]。

D-二聚体含量上升亦反映出机体内血液存在高凝状态,可作为将来复发 VTE 的预测指标。Wells 等^[8]研究证明其水平越高,VTE 的复发风险越大。PROLONG 研究评估首次出现有症状,已完成了 3 个月抗凝治疗的 VTE 患者,在停止治疗 1 个月后复测 D-二聚体。最终分析表明,与 D-二聚体正常患者相比,异常者与 VTE 复发风险更高相关(分别为 15.0% 和 6.2%, $P=0.003$)^[9]。

2 脑钠肽

脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是心室肌细胞在受到阻力以及压力的同时形成了活性分子的血管物质,它以活性 BNP 和无活性的 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)形式释放入血。PE 患者由于肺动脉被血栓或异物机械阻塞,导致肺动脉压不同程度增加,进而引起右心室室壁张力增加,使 BNP 释放增加,表现为血中 BNP 浓度增高。王峰等^[10]指出,APE 患者的血清 BNP 和肌钙蛋白 I 水平不仅高于正常人,且与病情呈正相关。BNP 水平的增高反映出血管内血流动力学抑制的程度和右心室功能异常,有助于 PE 患者病情的危险分层和治疗预后的评估。Vuilleumier 等^[11]研究表明,BNP 和 NT-proBNP 可能是潜在的排除 PE 并发症最好的心肌标志物,阴性预测值在各项研究中波动为 97% ~ 100%。因此,BNP 水平的高低对于 PE 患者病情评估以及并发症的诊断具有指导价值。

3 C 反应蛋白

血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一项在肝脏之中合成的反应急性时相蛋白,其含量增高常提示人体内存在激活的炎症反应机制,是体内炎症反应的一种代表标志物。此外,CRP 在介导炎症和血栓形成反应中起重要作用。CRP 有促炎作用,可激活补体、内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞和血小板,所有这些都被确定为血栓形成的中心,故 CRP 在促进 VTE

中发挥积极作用。同时,在 PE 患者中极有可能发生一系列不良后果,影响到正常 CRP 的调节机制从而使其不断增高^[12]。此外,CRP 也能促进诱导单核细胞合成组织因子,引起外源性凝血途径激活,进而促使形成静脉血栓。Puurunen 等^[13]研究发现,CRP 水平与 VTE 诊断的阳性率呈正相关关系,但其敏感性和特异性有待提高,需结合患者的病史、查体以及辅助检查,提高对 VTE 诊断的预测价值。

4 肌钙蛋白

心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)调控心肌收缩,在心肌损伤时产生。近几年研究可知,PE 患者在肺动脉形成堵塞之后,右心室的压力不断升高,展现出多项不同的因子结构,有助于血管收缩,心肌细胞灌注不断降低,缺血缺氧,在一定程度上释放出大量蛋白质物质,导致 cTnI 水平增高。Kilinc 等^[14]对 106 例疑似 APE 患者并最终确诊 63 例 APE 患者的研究中,cTnI 水平升高者占 50.8%,诊断 APE 的敏感度和特异度分别为 50.7% 和 88.3%。此外,cTnI 水平的升高和后续的预后密切相关^[15]。在血压正常的 PE 患者中,cTnI 水平的升高与 PE 相关的死亡率和紧急的不良事件发生存在显著相关性。因此,测定 cTnI 对 PE 的诊断及预后不良事件的评估有一定指导意义。

5 中性粒细胞/淋巴细胞比值

既往研究可知,静脉血栓以及动脉血栓是无菌性炎症,由固有免疫和适应性免疫参与形成。中性粒细胞能在静脉血栓之间形成不断的附着,推动参与组织修复过程。因此,在静脉血栓形成中,中性粒细胞的作用引起人们的重视和研究。一项中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)在 APE 短期预后中评估价值的研究发现,NLR 降低的患者中其相应死亡率为 6.8%;反之 NLR 升高的患者其死亡率为 21.7%。估测 1 个月的死亡率为 68.6%,特异性指标能提升至 80.5%,故可补充评估预后。Bhat 等^[16]的分析在一定程度上也印证了这一观点。Galliazzo 等^[17]研究表明,NLR 联合 sPESI 评分可更准确地进行危险分层和预后评估,但需进一步扩大样本量验证其结论的可信性。该研究亦表明,高 NLR 是 APE 患者严重程度的替代指标,和短期的死亡率有一定的关联性,但需结合病史、查体和其他相关指标联合评估预后,以增加其准确性。

6 红细胞容积分布宽度

红细胞容积分布宽度(red cell volume distribution width, RDW)通常是用来作为体内循环血液中红细胞大小的变化情况衡量指标,现阶段通过研究能看出,参与静脉血栓组成因子的红细胞不断拓展其自身的

宽度效果。一项有 702 例患者的研究发现,患者死亡率和 RDW 呈正相关关系,提示 RDW 在 PE 患者的短期死亡率中有预测价值^[18]。Celik 等^[19]研究发现,在 APE 患者中,RDW 明显增加的患者,发生慢性肺动脉高压的概率会随之明显增加,提示其可作为 APE 患者后期发生慢性肺动脉高压的预测指标。

7 平均血小板体积

近年来,血小板活化在静脉栓塞性疾病范围内的功能性不断得到印证,在 APE 中也同样存在着血小板活化增生的情况,可在 APE 出现后保持数月时间,和右心功能不全存在着密切关联。在一项涵盖 192 例 APE 患者的研究中,尽管 APE 患者和对照组比较,平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)的差异性并不明显,但在 APE 患者中,低、中、高危患者的 MPV 均有一定的区别,和右心功能不全、右心大小和肌钙蛋白升高存在明显的相关性。在另外一项有 107 例 APE 患者的研究中发现,APE 患者的 MPV 明显高于对照组,血小板计数明显低于对照组。Riedl 等报道了在维也纳 CATS 研究中纳入患者的 MPV,MPV 与血栓形成风险之间存在负相关,MPV 高于第 75 百分位的患者发生 VTE 的风险比为 0.59(95% CI 0.37~0.95)^[20]。因此,MPV 在 APE 患者中的相关应用存在一定争议,需进一步研究。

8 microRNA

microRNAs(miRNAs)是一类通过靶向下调基因表达来实现其功能的非编码 RNA。在动物模型中,过表达或抑制某些 miRNAs 可能影响静脉血栓的形成和溶解。有研究表明,PE 患者血浆中 miRNA 的水平明显高于非 PE 患者,但其具体类型有待进一步确定。DVT 患者血清中 miRNA-195、miRNA-532 和 miRNA-582 水平均高于正常人,表明其可作为深静脉形成血栓与否的血液标志物^[21]。但目前关于 miRNAs 作为 VTE 生物标志物作用的研究结果不一,其作为一种基因的潜在作用认识还存在一定差距,仍需较大样本的系统研究去揭示 miRNAs 在 VTE 发病机制中的作用及其作为治疗靶点的潜力。

9 凝血因子

在 VTE 中,凝血因子的预测价值一直受到关注;然而,只有因子 FⅧ被证明对复发性 VTE 具有预测价值。多项研究表明,FⅧ升高与静脉血栓复发风险增加有关,但并非所有结果都支持^[22]。在 VTE 中,高水平的 FⅧ可能会随时间推移持续存在,因此不能简单地归因于急性期反应。最近发现 FⅧ水平升高与无诱因 VTE 形成复发有关。此外,将 FⅧ的测量与临床预测工具 DASH 评分相结合,可提高其预测价值,并支持

FⅧ水平增高可引起 VTE 复发的观点^[22]。然而,需与其他临床因素或其他生物标志物结合时可能有用。

10 P 选择素

P 选择素是选择素黏附分子家族的成员,在促进血管损伤和炎症过程中白细胞黏附和募集方面发挥重要作用。动物模型已证实 P 选择素是 VTE 形成中白细胞积聚和纤维蛋白沉积所必需的,P 选择素缺陷小鼠被证明可防止 DVT 发展,证实这种分子在静脉血栓形成早期阶段的重要性^[9]。

目前认为可溶性 P 选择素在急性 DVT 或 PE 患者中增高,Ramacciotti 等^[23]证明可溶性 P 选择素增高与 Wells 评分组合 ≥ 2 是确诊 DVT 的有效指标,考虑大多数患者超声诊断的要求,故这种方法未被广泛采用。此外,可溶性 P 选择素与复发性 VTE 的发生相关,Kyrle 等发现与水平较低的患者相比,P 选择素值 $> 75\%$ 的患者 VTE 的累积概率明显更高(4 年累积复发率分别为 20.6% 和 10.8%)^[9]。然而,有研究表明,相当大比例的患者发生复发性 VTE 而可溶性 P 选择素未平行升高,因此,可溶性 P 选择素对复发性 VTE 缺乏敏感性,不能作为预测复发的唯一生物标志物^[24]。

11 展望

随着人们对血栓性疾病的不断认知,对 VTE 的认知程度也在不断加深,但不难发现,VTE 的生成机制复杂,涉及到血液中的生物标志物种类较多。目前,不同生物标志物在多种研究中均有一定的异同点,存在分歧。选取合适的标志物并准确分析其在 VTE 中的侧重点是应用的关键,同时临床活动是个整体,需联合多种标志物,结合病史、体征和相关辅助检查后,综合信息提高其应用的价值,降低血栓相关不良事件的发生率,对提高 VTE 规范化诊治水平具有重要意义。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志,2020,35(9):833-854.
- [2] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) [J]. Eur Heart J, 2020,41(4):543-603.
- [3] Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism [J]. J Thromb Thrombolysis, 2016,41(1):3-14.
- [4] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版),2017,9(4):250-257.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组. 肺血栓栓塞症诊治与预防指南[J]. 中华医学杂志,2018,98(14):1060-1087.
- [6] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer [J]. J Am Coll Cardiol, 2017,70(19):2411-2420.

- [7] Nobes J, Messow CM, Khan M, et al. Age-adjusted D-dimer excludes pulmonary embolism and reduces unnecessary radiation exposure in older adults: retrospective study[J]. *Postgrad Med J*, 2017, 93(1101):420-424.
- [8] Wells PS, Iezzoni R, Reilly A, et al. Diagnosis of venous thromboembolism: 20 years of progress[J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(2):131-140.
- [9] Stevens H, Peter K, Tran H, et al. Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism: current challenges and future opportunities[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5):1582.
- [10] 王峰, 张伟华, 刘占祥. BNP、TNI 水平变化与肺栓塞相关性分析[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(1):53-55.
- [11] Vuilleumier N, Limacher A, Méan M, et al. Cardiac biomarkers and clinical scores for risk stratification in elderly patients with non-high-risk pulmonary embolism[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(6):707-716.
- [12] Mahajan A, Wun T. Biomarkers of cancer-associated thromboembolism[J]. *Cancer Treat Res*, 2019, 179:69-85.
- [13] Puurunen MK, Enserro D, Xanthakis V, et al. Biomarkers for the prediction of venous thromboembolism in the community[J]. *Thromb Res*, 2016, 145:34-39.
- [14] Kilinc G, Dogan OT, Berk S, et al. Significance of serum cardiac troponin I levels in pulmonary embolism[J]. *J Thorac Dis*, 2012, 4(6):588-593.
- [15] Howard L. Acute pulmonary embolism[J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(3):243-247.
- [16] Bhat TM, Atari ME, Garcia LA. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(7):871-875.
- [17] Galliazzo S, Nigro O, Bertù L, et al. Prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio in patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. *Intern Emerg Med*, 2018, 13(4):603-608.
- [18] Ozu S, Abul Y, Gunaydin S, et al. Prognostic value of red cell distribution width in patients with pulmonary embolism[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(4):365-370.
- [19] Celik A, Ozcan IT, Gündes A, et al. Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary embolism[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(3):145-149.
- [20] Samuelson Bannow BT, Konkle BA. Laboratory biomarkers for venous thromboembolism risk in patients with hematologic malignancies: a review[J]. *Thromb Res*, 2018, 163:138-145.
- [21] Morelli VM, Brækkan SK, Hansen JB. Role of microRNAs in venous thromboembolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7):2602.
- [22] Timp JF, Lijfering WM, Flinterman LE, et al. Predictive value of factor VIII levels for recurrent venous thrombosis: results from the MEGA follow-up study[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(10):1823-1832.
- [23] Ramacciotti E, Blackburn S, Hawley AE, et al. Evaluation of soluble P-selectin as a marker for the diagnosis of deep venous thrombosis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(4):425-431.
- [24] Riva N, Vella K, Hickey K, et al. Biomarkers for the diagnosis of venous thromboembolism: D-dimer, thrombin generation, procoagulant phospholipid and soluble P-selectin[J]. *J Clin Pathol*, 2018, 71(11):1015-1022.

收稿日期:2021-05-08

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 5 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文摘要(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题,其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】×××科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)推荐信(可发电子版):来稿需经作者单位审核,并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投、不涉及保密、署名无争议等项,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部

新型冠状病毒肺炎与心血管系统疾病

周诗银 吴强

(贵州省人民医院心内科, 贵州 贵阳 550002)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎是一种急性呼吸系统传染性疾病, 目前已证实可累及全身多个系统, 以心血管系统受累最为常见, 主要表现为心律失常、心力衰竭、急性心肌炎和心肌梗死等。有基础心血管疾病者罹患新型冠状病毒肺炎后重症比例更高, 死亡风险更大。现对新型冠状病毒肺炎合并心血管系统疾病及其心血管并发症进行综述。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.006

Coronavirus Disease 2019 and Cardiovascular System Diseases

ZHOU Shiyin, WU Qiang

(Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China)

【Abstract】 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an acute respiratory infectious disease that has been confirmed to affect multiple systems of the body, in which the cardiovascular system is the most commonly involved, mainly manifested as arrhythmias, heart failure, acute myocarditis and myocardial infarction. Patients with cardiovascular diseases have a higher proportion of severe cases and a greater risk of death after suffering from COVID-19. This article reviews COVID-19 combined cardiovascular diseases and its cardiovascular complications.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Cardiovascular diseases

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 所致的急性呼吸系统传染性疾病, 较同属冠状病毒感染所致的严重急性呼吸综合征及中东呼吸综合征传染性更强, 于 2019 年 12 月首发于中国湖北省武汉市, 随后迅速蔓延至全球。SARS-CoV-2 的基因组与 SARS-CoV 有 82% 的同源性, 二者均通过其 S 蛋白与血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 2 受体结合感染机体, 但 SARS-CoV-2 与 ACE2 受体的亲和力是 SARS-CoV 的 10 ~ 20 倍, 这可能是 SARS-CoV-2 更具传染性的重要原因^[1]。作为呼吸道传染病的 COVID-19, 还可引起包括心血管疾病在内的全身多个重要器官受累, 导致多脏器功能衰竭和死亡。

1 COVID-19 合并心血管疾病

COVID-19 患者通常合并基础疾病的比例较高, 一项来自美国医疗保险系统纽约地区 12 家医院的资料^[2]显示, 心血管疾病是 COVID-19 最为常见的合并

症。国内武汉市 COVID-19 疫情早期的研究^[3]发现, COVID-19 患者合并高血压、冠心病及心力衰竭的比例分别为 82.1%、55.4% 及 35.7%。中国国家卫生健康委员会公布的关于 COVID-19 死亡率的数据中, 35% 有高血压病史, 17% 有冠心病病史^[4]。合并高血压、心血管疾病、慢性肺部疾病和糖尿病等基础疾病者为重症或危重症的高危人群, 而疫情早期 COVID-19 危重症患者的死亡率为 61.5%^[5]。

1.1 合并高血压

目前已明确高血压是 COVID-19 患者最常见的心血管合并症, 此类患者的死亡风险明显高于血压正常的患者^[6]。对中国内地上报的所有 COVID-19 患者的一项流行病学调查显示, 截止 2020 年 2 月 11 日, 44 672 例确诊病例中约 12.8% 合并高血压, 总体的粗死亡率为 2.3%, 而合并高血压的死亡率为 6.0%^[7]。荟萃分析^[8]结果显示, 15.6% 的 COVID-19 患者合并高血压, 合并高血压患者的重症比例为 41.7%。

1.2 合并冠心病

美国纽约地区 5 700 例 COVID-19 患者中有

基金项目: 贵州省高层次创新型人才培养计划 (黔科合人才[2016]4023); 贵州省科技基金重点项目 (黔科合基础[2016]1410); 贵州省科技平台及人才团队计划项目 (黔科合平台人才[2017]5405)

通信作者: 吴强, E-mail: gzgywq@126.com

11.1% 合并冠心病^[2]。一项对中国武汉市金银潭医院及肺科医院 191 例 COVID-19 住院患者的研究显示,8% 的患者合并冠心病,且合并冠心病患者的死亡风险更高^[9]。对 607 例 COVID-19 患者的研究显示,有 19% 合并冠心病,且冠心病为 COVID-19 患者死亡的独立危险因素^[10],合并冠心病的死亡风险估计为未合并冠心病患者的 2.9 倍^[11]。

1.3 合并慢性心力衰竭

慢性心力衰竭患者常为合并多种基础疾病的老年人,其免疫力相对低下,更易感染 SARS-CoV-2。6.6%~13% 的 COVID-19 患者有心力衰竭病史^[12-13],且合并慢性心力衰竭的重症比例更高,住院时间更长,死亡风险是无慢性心力衰竭患者的 2 倍左右。慢性心力衰竭可通过增加左心室充盈压,增加肺淤血而加重 COVID-19 患者的肺部病变,严重的肺部感染亦是心血管疾病患者心功能不全加重的重要诱因。

1.4 合并心律失常

目前关于 COVID-19 既往合并上述以外的其他心血管疾病的报道较少,仅有意大利一项临床研究涉及心律失常,在 99 例 COVID-19 患者中,有 53.5% 的患者合并心血管疾病,其中 36% 有心房颤动病史^[14]。

2 COVID-19 患者的常见心血管并发症

COVID-19 患者常见的心血管并发症有心律失常、心肌炎、急性心肌梗死和急性心力衰竭。部分研究将高敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI)血清水平 >99% 的参考上限定义为心脏损伤^[2,15],而 COVID-19 的心血管并发症均可表现为以 hs-cTnI 水平升高的心肌损伤。COVID-19 的死亡病例中,既往无心血管基础疾病的患者有 11.8% 出现了严重的心脏损伤,包括肌钙蛋白水平的升高及心脏骤停^[4]。武汉首批诊断的 41 例 COVID-19 患者有 12% 出现了以 hs-cTnI 水平升高为表现的心脏损伤^[16],一项涉及 416 例 COVID-19 住院患者的研究中,19.7% 的患者有心脏损伤,这类患者中合并高血压、冠心病和慢性心力衰竭的比例更高,更易并发急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤及凝血功能障碍等严重并发症,其死亡率亦较无心肌损伤的患者高 10 倍,是 COVID-19 患者死亡率的独立预测因子^[15]。

2.1 心律失常

武汉大学中南医院的 138 例 COVID-19 患者中,有 16.7% 并发了心律失常,其中重症患者并发心律失常的比例为 44.4%^[17]。COVID-19 可并发各种类型的心律失常,美国心律协会发布的 COVID-19 并发心律失常的研究^[18]中,心房颤动是最常见的快速性心律失常,而严重的窦性心动过缓和完全性心脏传导阻滞是最常见的缓慢性心律失常,但该研究人群既往合并心

房颤动的比例未知,故其结果有可能被高估。Bhatla 等^[12]研究了 COVID-19 并发心律失常的情况,700 例患者有 6.3% 并发了心律失常,其中心房颤动 25 例,非持续性室性心动过速 10 例,症状性心动过缓和心脏骤停各 9 例,发生心脏骤停者均为重症患者,且重症患者入院时的血钾水平高于非重症患者。还有关于 COVID-19 患者在并发心肌炎后出现了完全性房室传导阻滞的病例报告^[19]。部分治疗 COVID-19 的药物已被证实有心脏毒性:氯喹可增加心肌细胞去极化时间并延长浦肯野纤维的不应期,长期使用会导致房室结传导功能障碍,引起房室传导阻滞,部分抗病毒药物、氯喹和阿奇霉素均可通过诱导 QT 间期延长而引起室性心动过速^[20]。对于 COVID-19 患者,尤其是危重症患者,应进行心电监护,动态监测心电图和电解质等,及时发现并处理可能导致心律失常的情况,对于已发生的严重心律失常应积极处理。

2.2 急性心肌梗死

由冠状动脉内斑块破裂、裂隙或夹层引起冠状动脉内血栓形成而导致的心肌梗死被定义为 1 型心肌梗死,而继发于各种原因引起心肌氧供需失衡所致的心肌梗死则被称之为 2 型心肌梗死。Bangalore 等^[21]报道了 18 例心电图表现为 ST 段抬高的 COVID-19 患者,在 9 例进行了急诊冠状动脉造影的患者中有 6 例表现为 1 型心肌梗死。28 例诊断为 ST 段抬高型心肌梗死的 COVID-19 患者中,冠状动脉造影证实 17 例为 1 型心肌梗死,其余 11 例则未发现明确的冠状动脉阻塞性病变,考虑为 2 型心肌梗死,但亦不能完全除外心肌炎^[22]。对于并发急性心肌梗死的 COVID-19 患者,应在积极药物治疗的同时,结合当地的医疗条件及患者血流动力学情况,进行及时的再灌注治疗。有研究^[20]发现抗病毒药物可能会降低氯吡格雷的抗血小板聚集作用,增加替格瑞洛的作用,而普拉格雷则未见受明显影响的报道。

2.3 急性心肌炎

心肌炎表现为炎细胞浸润和心肌损伤而无心肌缺血,最常见为病毒感染所致。关于 COVID-19 并发心肌炎的报道多源于个案报告,故目前 COVID-19 并发心肌炎的发生率未知。Inciardi 等^[23]报道了一例 COVID-19 并发心肌炎的病例,磁共振表现为弥漫性心肌间质水肿、左心室收缩功能不全及心包积液。另一例既往有心肌炎的患者,在感染 SARS-CoV-2 后发生心包积液并迅速进展为心脏压塞^[24]。COVID-19 合并心肌炎的治疗目前尚无统一推荐,除常规抗病毒治疗外,正性肌力药物、升压药、皮质类固醇激素、免疫球蛋白及机械循环支持治疗等在既往病例报告中均有

应用^[23-25],但糖皮质激素对心肌炎的疗效还需大样本的随机对照试验证实^[26],而在病毒复制活跃时使用免疫球蛋白需警惕可能会带来更为严重的临床风险^[27],因此,对于 COVID-19 合并急性心肌炎患者应根据其具体情况制定个体化治疗方案。该部分患者除急性期的心脏损伤外,心肌炎愈合后的长期并发症尚未可知,可能会出现心肌瘢痕所致的室性心律失常等^[28],有待长期随访观察证实。

2.4 急性心力衰竭

心力衰竭是各种心血管疾病所致的终末阶段,COVID-19 本身所致的炎症因子激活及细胞因子风暴会使心功能不全加重或诱发急性心力衰竭,而 COVID-19 并发的心律失常、心肌梗死和心肌炎均有可能导致急性心力衰竭。191 例 COVID-19 患者中有 23% 并发了急性心力衰竭,死亡患者中并发急性心力衰竭的比例为 52%^[9],对 113 例死于 COVID-19 的患者的研究显示,49% 无基础高血压或其他心血管疾病的死亡患者发生了急性心力衰竭^[29],合并慢性心力衰竭的患者更易出现心功能恶化,死亡率更高,但发生急性心力衰竭的患者中大部分无心力衰竭病史或病理基础^[30],这可能与 SARS-CoV-2 导致的新发心脏损伤有关。合并或并发心力衰竭均为 COVID-19 患者发展为重症或死亡的危险因素,因此,对于所有有心力衰竭病史或有急性心力衰竭高危因素的 COVID-19 患者,应进行严格的液体管理和血流动力学监测。对并发急性心力衰竭的治疗需结合患者的血压和心率等具体情况,并考虑与 COVID-19 药物的相互作用^[20]。

3 血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂的应用

血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor inhibitor, ARB)通过抑制 ACE 活性或阻断血管紧张素 II 与血管紧张素 II 1 型受体结合降低血管紧张素 II 水平及作用,是目前治疗高血压、冠心病和心力衰竭等心血管疾病的基础药物。由于 COVID-19 是病毒通过与人体 ACE2 受体结合而感染致病,故在 COVID-19 疫情早期,关于 ACEI 和 ARB 的应用是否可导致机体易感 SARS-CoV-2 或导致病情加重的争论纷纭。动物实验表明,单独的 S 蛋白可通过下调 ACE2 水平而降低病毒感染,但亦会导致肾素-血管紧张素系统失衡而加剧内皮损伤,且 S 蛋白所致的内皮损伤效应超过了其降低的病毒传染性^[31],感染了 SARS-CoV 的小鼠肺中 ACE2 的膜表达能力下降,而 ARB 可通过恢复 ACE2 的表达及组织活性而改善其呼吸功能^[32]。鉴于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的同

源性,且二者均通过与 ACE2 结合而感染致病,故推测 SARS-CoV-2 感染后机体亦会有同样的变化。研究^[33]显示,服用 ACEI 或 ARB 的心血管疾病患者血浆 ACE2 的活性并不比未用药者高;长期接受 ARB(奥美沙坦)的高血压患者尿 ACE2 水平高于未治疗者,而 ACEI 及其他 ARB 则对 ACE2 水平无影响^[34]。因此,ACEI/ARB 对 ACE2 的影响暂不明确,而目前缺乏对使用 ACEI 或 ARB 的 COVID-19 患者体内 ACE2 水平及活性测定的相关临床研究。即使 ACEI 或 ARB 能上调 ACE2 的表达,但 ACE2 表达上调是否会促进 SARS-CoV-2 感染则尚未可知^[35]。

Meng 等^[36]的研究发现,ACEI 和 ARB 不仅能降低合并高血压的 COVID-19 患者的外周血白介素-6 水平,还能增加外周血 CD3+ 和 CD8+T 淋巴细胞的水平,降低 SARS-CoV-2 的病毒载量峰值。在合并心血管疾病的 112 例 COVID-19 患者中,重症组与非危重组及治愈患者与死亡患者间的 ACEI/ARB 使用率相当,该研究表明 ACEI/ARB 并不影响 COVID-19 的严重程度及死亡率^[3]。Lopes 等^[37]研究了继续使用和停用 ACEI/ARB 对 COVID-19 患者临床结局的影响,结果表明两组间的 30 d 存活率、出院天数、心血管事件发生率及 COVID-19 的病情进展无明显差异,且继续使用 ACEI/ARB 组的总体不良事件发生率较停药组更低。中华医学会心血管分会的声明^[38]认为,合并高血压的 COVID-19 患者可继续服用 ACEI 和 ARB。同样也建议合并心力衰竭的 COVID-19 患者继续使用该类药物,但需根据患者的血压调整剂量^[20]。

4 小结

高血压、冠心病和心力衰竭等心血管疾病是 COVID-19 患者的常见合并症,也是其发展为重症甚至死亡的危险因素,而 COVID-19 本身亦会引发心律失常、心肌炎、心肌梗死和急性心力衰竭等危及生命的急性并发症,部分患者也有可能会出现心血管系统的慢性损害,值得进一步随访研究。在针对 COVID-19 的治疗中,需重点关注其心血管合并症和并发症的管理,结合患者具体情况和药物相互作用等,根据相应的心血管疾病指南给予规范治疗,而 ACEI/ARB 作为部分心血管疾病的基础用药,对 COVID-19 的疾病程度及死亡率并无不良影响,可继续使用。

参考文献

- [1] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [2] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area[J]. *JAMA*, 2020, 323(20): 2052-2059.

- [3] 彭昱东, 孟凯, 官红权, 等. 心血管病患者感染新型冠状病毒肺炎 112 例临床特点及转归[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(6): 450-455.
- [4] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5): 259-260.
- [5] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5): 475-481.
- [6] Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect*, 2020, 81(1): e84-e86.
- [7] 中国疾病预防控制中心. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151.
- [8] Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Virol*, 2020, 127: 104371.
- [9] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1054-1062.
- [10] Barman HA, Atici A, Sahin I, et al. Prognostic significance of cardiac injury in COVID-19 patients with and without coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(5): 359-366.
- [11] Gu T, Chu Q, Yu Z, et al. History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case-control study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9): e038976.
- [12] Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1439-1444.
- [13] Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(20): 2334-2348.
- [14] Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(19): 1821-1829.
- [15] Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7): 802-810.
- [16] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [17] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061-1069.
- [18] Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2020, 59(2): 329-336.
- [19] Kochav SM, Coromilas E, Nalbandian A, et al. Cardiac arrhythmias in COVID-19 infection[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(6): e008719.
- [20] Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, et al. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(6): 941-956.
- [21] Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, et al. ST-segment elevation in patients with COVID-19—A case series[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2478-2480.
- [22] Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes[J]. *Circulation*, 2020, 141(25): 2113-2116.
- [23] Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7): 819-824.
- [24] Hua A, O' Gallagher K, Sado D, et al. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(22): 2130.
- [25] Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights[J]. *Infection*, 2020, 48(5): 773-777.
- [26] Li Y, Yu Y, Chen S, et al. Corticosteroids and intravenous immunoglobulin in pediatric myocarditis: a meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 342.
- [27] Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1463-1471.
- [28] Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(9): 1046-1057.
- [29] Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study[J]. *BMJ*, 2020, 368: m1091.
- [30] Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(12): 2205-2215.
- [31] Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2[J]. *Circ Res*, 2021, 128(9): 1323-1326.
- [32] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 875-879.
- [33] Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes[J]. *J Card Fail*, 2009, 15(7): 565-571.
- [34] Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(1): 15-21.
- [35] Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(4): 586-590.
- [36] Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 757-760.
- [37] Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 254-264.
- [38] 中华医学会心血管分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 关于新型冠状病毒肺炎与 RAS 抑制剂治疗心血管疾病的科学声明[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(7): 565-566.

收稿日期: 2021-07-19

肺动脉高压相关生物标志物的研究新进展

陈秋宏¹ 王春彬² 吴奇^{1,3}

(1. 成都医学院第一附属医院心血管内科, 四川 成都 610500; 2. 西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心血管内科, 四川 成都 610031; 3. 成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院, 四川 成都 610057)

【摘要】 肺动脉高压(PH)目前是一种发病机制尚未完全阐明的致死性肺血管疾病,其起病隐匿,病因复杂,且发病率、致残率和致死率均较高。多数患者发现时已出现右心功能不全甚至猝死,故早诊断、早干预和预后评估分层对提高 PH 患者的生存率、预后以及精准治疗具有重要的临床意义。生物标志物是 PH 诊断、评估预后和治疗反应的非侵入性客观指标,为 PH 领域的诊断及治疗提供了新的策略,现对近年的 PH 相关生物标志物研究进展做一综述。

【关键词】 肺动脉高压;生物标志物;MicroRNA

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.007

Pulmonary Hypertension-Related Biomarkers

CHEN Qiuhong¹, WANG Chunbin², WU Qi^{1,3}

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College·Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu 610057, Sichuan, China)

【Abstract】 Pulmonary hypertension(PH) is a fatal pulmonary vascular disease which pathogenesis has not been fully elucidated. The onset of the disease is hidden, the cause is complex, and the incidence rate, disability rate and mortality rate are all higher. Most patients have appeared right ventricular dysfunction or even sudden death when PH was found. Therefore, early diagnosis, early intervention and prognosis evaluation are of great clinical significance to improve the survival rate, prognosis and precise treatment of PH patients. Biomarkers are non-invasive objective indicators of PH diagnosis, prognosis assessment and treatment response. This paper reviews the recent research progress of PH-related biomarkers.

【Key words】 Pulmonary hypertension; Biomarkers; MicroRNA

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是指由多种异源性疾病(病因)和不同的发病机制所致肺动脉血管结构或功能改变,引起肺血管阻力和肺动脉压力升高的临床和病理生理综合征,继而发展成右心衰竭甚至死亡^[1],其患病率约占全球人口总数的 1%,65 岁以上患者的比例为 10%^[2]。

PH 的病理生理机制较复杂,受遗传易感性、缺氧、炎症、DNA 损伤、病毒感染和剪切力等多种致病性事件的影响^[3],且发病率、致残率和致死率均较高。多数患者发现时已出现右心功能不全甚至猝死,故早诊断、早干预和预后评估分层对提高 PH 患者的生存率、预后以及精准治疗具有重要的临床意义。右心导

管检查是 PH 诊断的金标准,但其作为一种侵入性操作并不适用于筛查,目前用于 PH 筛查的非侵入性检查多为超声心动图,但其受设备及操作者的主观影响较大,存在高估或低估患者肺动脉压力和心输出量的可能,结果欠准确,因此,急需寻找既能进行 PH 筛查,同时又具有较高准确度的检测手段。生物标志物可从血液、尿液、粪便或呼出气体冷凝物等体液中检测,简单方便,成本低,而且与疾病的严重程度、临床进展和治疗疗效明确相关,为 PH 领域的诊断及治疗提供了新的策略,现对 PH 相关生物标志物的研究进展做一综述。

基金项目: 国家临床重点专科建设培育科室专项基金(CYFY2017GLPXN04, CYFY2019GLPXN05); 四川省教育厅基金重点项目(18ZA0150); 四川省教育厅基金一般项目(18ZB0177)

通信作者: 吴奇, E-mail: wuqi837157@163.com

1 多肽/蛋白类生物标志物

1.1 脑钠肽和 N 末端脑钠肽前体

利尿钠肽是一系列具有类似分子结构并参与容量和血压调节的激素。脑钠肽(BNP)和 N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平的升高与右心压力负荷增加和心肌损伤有关,故可作为反映右心功能、PH 预后评估和特异性治疗反应的标志物。BNP 和 NT-proBNP 是迄今唯一在 PH 指南中作为风险分层和预后评估指标的血清学标志物,但其对预后分层的敏感度不高,特别是当其合并左心功能不全或肾功能不全时,存在一定的局限性。

1.2 生长刺激表达基因 2 蛋白

生长刺激表达基因 2 蛋白(ST2)是白介素-1 受体家族的成员,具有两种主要亚型:跨膜型 ST2 和可溶性 ST2(sST2),其中 sST2 可充当诱饵受体,阻断白介素-33/ST2 配体相互作用。sST2 水平可反映右侧心脏的增大和功能障碍情况,sST2 水平高的患者死亡和肺移植风险增加($HR = 2.5, P = 0.02$)^[4]。一项包含 2 017 例动脉型肺动脉高压患者的队列研究表明 ST2 与肺动脉压力和血管阻力成正相关,与 6 分钟步行试验距离呈负相关。ST2 增高预示死亡风险增加($HR = 2.79, 95\% CI 2.21 \sim 3.53, P < 0.001$)^[5]。更有趣的是,sST2 还有望鉴别不同类型的 PH,Geenen 等^[6]的研究则表明,sST2 水平在不同病因引起的 PH 之间存在差异,特发性肺动脉高压(IPAH)、结缔组织病相关肺动脉高压和先天性心脏病相关肺动脉高压的 sST2 水平均较健康人群不同程度地增高,其中以 IPAH 最为显著,而慢性血栓栓塞性肺动脉高压与健康人群相似。综上,sST2 水平对 PH 的诊断、鉴别、危险分层及预后都有良好的指导意义。

1.3 低密度脂蛋白受体 11

低密度脂蛋白受体 11(LR11)是一种在内膜平滑肌细胞(SMC)中表达的低密度脂蛋白受体。可溶形式的 LR11(sLR11)在 SMC 快速增殖阶段可通过蛋白水解从 SMC 内膜释放并诱导 SMC 迁移,故血清 sLR11 可作为内膜 SMC 的循环标记,反映血管内侧 SMC 增殖和迁移的功能^[7]。Jiang 等^[8]通过动物实验已证实 LR11^{-/-}小鼠对慢性低氧诱导的 PH 可产生高度抗性,LR11 可调节 SMC 增殖,延缓内膜增厚,进而控制 PH 的发生和发展,并通过 20 例前瞻性研究进一步验证,PH 患者的 sLR11 水平与肺动脉平均压($r = 0.633, P = 0.003$)和肺血管阻力($r = 0.580, P = 0.007$)呈正相关,sLR11 水平可反映 PH 患者的 SMC 增殖情况,可用于预测疾病的进展。综上所述,sLR11 可反映 PH 中 SMC 的病理状态,有望成为肺动脉重塑的生物标志物。

1.4 硒蛋白 P

硒蛋白 P(SeP)由 SELENOP 编码,是一种主要由肝细胞产生的分泌蛋白。SeP 可调节肺动脉平滑肌细胞(PASMC)增殖,促进血管疾病的发展。过量的 SeP 会破坏细胞内缺氧诱导因子-1 α 和 FOXO3a 稳态,诱导 PH-PASMCs 中缺氧诱导因子-1 α 的组成性激活和线粒体功能障碍,予以 SeP 抑制剂治疗可降低 SeP 的蛋白质水平并改善 PH 症状^[9]。PH 患者的循环血清 SeP 水平较非 PH 对照组明显升高,且血清 SeP 水平较高的 PH 患者的全因死亡和肺移植的发生率明显高于血清 SeP 水平较低的患者,随访期间血清 SeP 水平的绝对变化与几个血流动力学参数的变化密切相关,PH 特异性治疗开始后血清 SeP 水平升高预示不良预后^[10]。基于上述证据,SeP 的血清水平可用作 PH 的新型生物标志物,但值得注意的是,这与补充硒可预防 PH 疾病发生和减轻 PH 症状^[11]的观点相矛盾,可能由于 SeP 具有多种不同分子量的变体,加之既往的研究未采用新型的均相溶胶颗粒免疫测定方法,需扩大样本量进一步研究。

1.5 小窝蛋白 1

小窝蛋白 1(Cav1)是小窝的结构蛋白,在脂肪细胞、内皮细胞和 I 型肺泡上皮细胞中高度表达。Cav1 以外分泌的途径分泌入血,可在血清中被稳定检测出。研究表明,Cav1 与 PH 存在一定的相关性。Cav1^{-/-}小鼠可表现出 PH 和右心室肥大^[12],同时,在野百合碱诱导的 PH 大鼠模型中发现,其肺组织缺乏 Cav1 表达^[13],且在 IPAH 患者的肺血管内皮细胞及总肺溶解物中 Cav1 的表达也降低^[14]。Cav1 在慢性阻塞性肺疾病相关肺动脉高压(COPD-PH)患者和 IPAH 患者均表达下降,但 IPAH 较 COPD-PH 明显降低[(76.45 \pm 32.41) pg/mL vs (163.04 \pm 146.59) pg/mL, $P = 0.047$],故 Cav1 可用于在 COPD-PH 患者和 IPAH 患者之间进行鉴别诊断^[15]。若以血清 Cav1 17.17 pg/mL 作为诊断 IPAH 截断值时,灵敏性为 0.59,特异性为 1.00,血清 Cav1 对 IPAH 具有良好的特异性^[15]。诊断 IPAH 时骨形成蛋白 II 型受体基因(BMP2)的敏感性极高,若将二者组合,有望提高 IPAH 的诊断准确度。

2 microRNA 类标志物

目前的 PH 及 PH 模型研究表明 miR-29、miR-124、miR-140、miR-204、miR-210、miR-1、miR-130/301、miR-138、miR-17-92、miR-21、miR-214、miR-223、miR-424、miR-23a、miR-130、miR-191、miR-19a、miR-145、miR-27a、miR-328、miR-1-2、miR-199、miR-744、miR-4632 和 miR-208 等众多 microRNA 与 PH 密切相

关^[16-17]。其中 miR-29、miR-124、miR-140 和 miR-204 在不同模型之间具有相似表达模式,最有望成为 PH 诊断和治疗及疾病严重程度和预后评估的分层标志物,现重点阐述此四种 microRNA 的研究进展。

miR-29 在低氧诱导的 PH 模型中,肺动脉外膜成纤维细胞与野百合碱诱导的 PH 模型的 PSMC 均表达下调,参与肺动脉的纤维化^[18-19]。遗传性肺动脉高压(HPAH)患者的肺组织中 miR-29 升高,使过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 和 CD36 显著降低,加剧 BMPR2 相关的 PH 的临床症状^[20]。且患有中至重度 PH 的患者血浆中循环 miR-29 的水平明显下调^[21],miR-29 可用于反映肺血管重塑和进行预后评估。

miR-124 在 PH 患者和 PH 模型中的 PSMC、肺动脉外膜成纤维细胞和肺动脉内皮祖细胞中均有明显下调的趋势,调控细胞的增殖和迁移^[17,21-24]。miR-124 参与肺动脉各细胞类型的分化及表型维持,是 PH 潜在的治疗靶点。

miR-140 和 miR-204 在 PH 患者的肺组织和肺动脉内皮祖细胞及低氧诱导的 PSMC 中表达下调^[17,25-28],且研究表明予以 miR-140-5p 模拟物补充可阻止 PH 的发生和发展^[27]。恢复 miR-204 表达可显著降低疾病严重程度^[29-31]。故 miR-140 和 miR-204 有望作为治疗靶点和疗效评价指标。

3 DNA 类相关标志物

基因突变与部分 PH 患者发病相关,HPAH 均为单基因常染色体显性遗传。目前已知的 9 个致病基因: BMPR2、BMP9、ALK1、Endoglin、SMAD9、BMPR1B、TBX4、CAV1 和 KCNK3,可解释 50%~80% 的 HPAH 和 20%~50% 的散发型 IPAH 患者的病因^[32-34]。

此外目前研究表明基因 SOX17、HLADPA1/DPB1、ATP13A3、AQP1、KLK1、GDF2、GNG2、COL18A1、CYP1B1、CBLN2、SMAD4、SMAD1、KLF2、BMPR1B、KCNA5、CYP1B1、GGCX 和 EIF2AK4 的多态性也与 PH 密切相关^[33,35-40]。

BMPR2 是 PH 最常见的致病基因,可解释 75% 的家族 HPAH 及 25% 的 IPAH 散发病例。中国人群中 BMPR2 突变比例在 HPAH 和 IPAH 分别为 53% 和 15%^[41]。BMPR2 编码骨形成蛋白 2 型受体,在调控血管增殖中起重要作用。与不携带突变的患者相比,携带 BMPR2 突变的 IPAH/HPAH 患者发病更早,临床表型更严重,预后更差^[42]。TBX4 突变是患儿发生 PH 的第二大最常见的突变^[43]。ALK1 和 Endoglin 是遗传性出血性毛细血管扩张症相关 PH 最主要的致病基因^[32]。在肺静脉闭塞症(pulmonary veno-occlusive disease,PVOD)/肺毛细血管瘤病(pulmonary capillary

haemangiomatosis,PCH)家族中,发现常染色体隐性遗传基因突变,全基因组测序显示,在所有家族性 PVOD/PCH,以及 25% 组织学确诊的散发 PVOD/PCH 病例中存在 EIF2AK4 突变^[40]。对于临床疑似 PVOD/PCH 患者,如检出 EIF2AK4 双等位基因突变,有助于确诊 PVOD/PCH^[34]。SOX17 增强子区域的遗传变异与 PH 的发生显著相关^[35]。

此外一项包含白种人、黄种人和黑种人三种血统的多民族队列研究表明,CYP1B1 基因与右心室功能相关^[38];Damico 等^[39]研究也表明 COL18A1 基因可预测 PH 和 IPAH 的严重程度及死亡率($n = 100, P = 0.04$);一项 625 例 PH 全基因组易感位点研究发现 CBLN2 突变显著增加 PH 的发生风险($OR = 1.973, P = 7.47 \times 10^{-10}$)^[44]。故基因检测可用于 HPAH、低氧所致的 PH 和 IPAH 及儿童中 IPAH 和先天性心脏病相关肺动脉高压的诊断和鉴别,解释疾病的发生和发展,指导疾病的治疗并评估预后,对患者家庭成员进行风险分层,以及指导产前诊断、结婚、妊娠、生产和婴儿保健等多个方面,前景广阔。虽目前伴随一些遗传歧视等伦理问题,但相信随着科技的进步和经济水平的提升将逐一解决。

4 讨论

尽管发现多种生物标志物与 PH 预后相关,但仍无反映 PH 或右心衰竭的特异性标志物。众多标志物中目前 BNP 和 NT-proBNP 最为常用,二者广泛应用于评价右心功能、PH 危险分层和预测预后,但受年龄和肾功能等因素影响。

PH 的症状隐袭,缺乏特异性,病因涉及多学科以及 PH 中心建立不足的因素,PH 的诊断和治疗现状仍不容乐观。发现一个理想的生物标志物对 PH 患者及早识别和分层尤为重要。目前有关 PH 生物标志物的大多数研究为回顾性研究,存在患者和对照组人数少,患者群体异质性和选择偏倚等缺陷,仍需进行前瞻性研究验证。此外,生物标志物联合使用可能比单一标志物对 PH 有更好的诊断和预后价值。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组,中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会,全国肺栓塞与肺血管病防治协作组,等.中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J].中华医学杂志,2021,101(1):11-51.
- [2] Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension[J]. Lancet Respir Med, 2016, 4(4): 306-322.
- [3] Chun HJ, Bonnet S, Chan SY. Translational advances in the field of pulmonary hypertension. Translating microRNA biology in pulmonary hypertension. It will take more than "miR" words[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(2): 167-178.
- [4] Daniels LB, Clopton P, Iqbal N, et al. Association of ST2 levels with cardiac

- structure and function and mortality in outpatients[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(4):721-728.
- [5] Simpson CE, Damico RL, Hassoun PM, et al. Noninvasive prognostic biomarkers for left-sided heart failure as predictors of survival in pulmonary arterial hypertension[J]. *Chest*, 2020, 157(6):1606-1616.
- [6] Geenen LW, Baggen VJM, Kauling RM, et al. The prognostic value of soluble ST2 in adults with pulmonary hypertension[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(10):1517.
- [7] Ogita M, Miyauchi K, Jiang M, et al. Circulating soluble LR11, a novel marker of smooth muscle cell proliferation, is enhanced after coronary stenting in response to vascular injury[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(1):374-378.
- [8] Jiang L, Konishi H, Nurwida F, et al. Deletion of LR11 attenuates hypoxia-induced pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation with medial thickening in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9):1972-1979.
- [9] Kikuchi N, Satoh K, Kurosawa R, et al. Selenoprotein P promotes the development of pulmonary arterial hypertension: possible novel therapeutic target[J]. *Circulation*, 2018, 138(6):600-623.
- [10] Kikuchi N, Satoh K, Satoh T, et al. Diagnostic and prognostic significance of serum levels of SeP (selenoprotein P) in patients with pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(12):2553-2562.
- [11] Sun Q, Hackler J, Hilger J, et al. Selenium and copper as biomarkers for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6):1894.
- [12] Drab M, Verkade P, Elger M, et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction, and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice[J]. *Science*, 2001, 293(5539):2449-2452.
- [13] Jasmin JF, Mercier I, Dupuis J, et al. Short-term administration of a cell-permeable caveolin-1 peptide prevents the development of monocrotaline-induced pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy[J]. *Circulation*, 2006, 114(9):912-920.
- [14] Zhao YY, Zhao YD, Mirza MK, et al. Persistent eNOS activation secondary to caveolin-1 deficiency induces pulmonary hypertension in mice and humans through PKG nitration[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(7):2009-2018.
- [15] Wang KY, Lee MF, Ho HC, et al. Serum caveolin-1 as a novel biomarker in idiopathic pulmonary artery hypertension[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:173970.
- [16] Sarrion I, Milian L, Juan G, et al. Role of circulating miRNAs as biomarkers in idiopathic pulmonary arterial hypertension: possible relevance of miR-23a[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:792846.
- [17] Santos-Ferreira CA, Abreu MT, Marques CI, et al. Micro-RNA analysis in pulmonary arterial hypertension: current knowledge and challenges[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2020, 5(11):1149-1162.
- [18] Luo Y, Dong HY, Zhang B, et al. miR-29a-3p attenuates hypoxic pulmonary hypertension by inhibiting pulmonary adventitial fibroblast activation[J]. *Hypertension*, 2015, 65(2):414-420.
- [19] Wang T, Li Y, Chen J, et al. TGF- β 1/Smad3 signaling promotes collagen synthesis in pulmonary artery smooth muscle by down-regulating miR-29b[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(12):5592-5601.
- [20] Chen X, Talati M, Fessel JP, et al. Estrogen metabolite 16 α -hydroxyestrone exacerbates bone morphogenetic protein receptor type II-associated pulmonary arterial hypertension through microRNA-29-mediated modulation of cellular metabolism[J]. *Circulation*, 2016, 133(1):82-97.
- [21] Wang D, Zhang H, Li M, et al. MicroRNA-124 controls the proliferative, migratory, and inflammatory phenotype of pulmonary vascular fibroblasts[J]. *Circ Res*, 2014, 114(1):67-78.
- [22] Zhang H, Wang D, Li M, et al. Metabolic and proliferative state of vascular adventitial fibroblasts in pulmonary hypertension is regulated through a microRNA-124/PTBP1 (polypyrimidine tract binding protein 1)/pyruvate kinase muscle axis[J]. *Circulation*, 2017, 136(25):2468-2485.
- [23] Caruso P, Dunmore BJ, Schlosser K, et al. Identification of microRNA-124 as a major regulator of enhanced endothelial cell glycolysis in pulmonary arterial hypertension via PTBP1 (polypyrimidine tract binding protein) and pyruvate kinase M2[J]. *Circulation*, 2017, 136(25):2451-2467.
- [24] Kang K, Peng X, Zhang X, et al. MicroRNA-124 suppresses the transactivation of nuclear factor of activated T cells by targeting multiple genes and inhibits the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(35):25414-25427.
- [25] Zhu TT, Zhang WF, Yin YL, et al. MicroRNA-140-5p targeting tumor necrosis factor- α prevents pulmonary arterial hypertension[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):9535-9550.
- [26] Zhang Y, Xu J. miR-140-5p regulates hypoxia-mediated human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, apoptosis and differentiation by targeting Dnmt1 and promoting SOD2 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(1):342-348.
- [27] Rothman AM, Arnold ND, Pickworth JA, et al. MicroRNA-140-5p and SMURF1 regulate pulmonary arterial hypertension[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(7):2495-2508.
- [28] Zhou G, Chen T, Raj JU. MicroRNAs in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2015, 52(2):139-151.
- [29] Courboulin A, Paulin R, Giguère NJ, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(3):535-548.
- [30] Meloche J, Pflieger A, Vaillancourt M, et al. Role for DNA damage signaling in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2014, 129(7):786-797.
- [31] Ruffenach G, Chabot S, Tanguay VF, et al. Role for Runt-related transcription factor 2 in proliferative and calcified vascular lesions in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(10):1273-1285.
- [32] Soubrier F, Chung WK, Machado R, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(25 suppl):D13-D21.
- [33] Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1):1801899.
- [34] Southgate L, Machado RD, Gräf S, et al. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(2):85-95.
- [35] Rhodes CJ, Batai K, Bleda M, et al. Genetic determinants of risk in pulmonary arterial hypertension: international genome-wide association studies and meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2019, 7(3):227-238.
- [36] Gräf S, Haimel M, Bleda M, et al. Identification of rare sequence variation underlying heritable pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):1416.
- [37] Zhu N, Pauculo MW, Welch CL, et al. Novel risk genes and mechanisms implicated by exome sequencing of 2572 individuals with pulmonary arterial hypertension[J]. *Genome Med*, 2019, 11(1):69.
- [38] Ventetuolo CE, Mitra N, Wan F, et al. Oestradiol metabolism and androgen receptor genotypes are associated with right ventricular function[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(2):553-563.
- [39] Damico R, Kolb TM, Valera L, et al. Serum endostatin is a genetically determined predictor of survival in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(2):208-218.
- [40] Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(1):65-69.
- [41] Liu D, Liu QQ, Eyries M, et al. Molecular genetics and clinical features of Chinese idiopathic and heritable pulmonary arterial hypertension patients[J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(3):597-603.
- [42] Evans JD, Girerd B, Montani D, et al. BMPR2 mutations and survival in pulmonary arterial hypertension: an individual participant data meta-analysis[J]. *Lancet Respir Med*, 2016, 4(2):129-137.
- [43] Zhu N, Gonzaga-Jauregui C, Welch CL, et al. Exome sequencing in children with pulmonary arterial hypertension demonstrates differences compared with adults[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(4):e001887.
- [44] Germain M, Eyries M, Montani D, et al. Genome-wide association analysis identifies a susceptibility locus for pulmonary arterial hypertension[J]. *Nat Genet*, 2013, 45(5):518-521.

射血分数降低性心力衰竭的药物进展

王毅 余强

(重庆医科大学附属第二医院, 重庆 400010)

【摘要】 随着冠状动脉介入手术、药物治疗及起搏器等进展, 导致多种心血管疾病得以治疗, 患者的预后得以改善, 但心力衰竭的发病率及死亡率则逐年上升。近年来针对射血分数降低性心力衰竭出现了许多新的药物, 显著降低了该类患者的死亡率, 现针对射血分数降低性心力衰竭的药物治疗进行综述。

【关键词】 心血管疾病; 射血分数降低性心力衰竭; 药物治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.008

Advancement of Drug Therapy in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

WANG Yi, SHE Qiang

(The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 Due to the development of percutaneous coronary intervention, drug therapy and pacemaker, many cardiovascular diseases can be cured and most patients have good prognosis. However, the morbidity and mortality of heart failure is rising gradually. There are some new drugs for heart failure with reduced ejection fraction, which obviously reduce the mortality of heart failure patients. This review presents these drugs for heart failure with reduced ejection fraction.

【Key words】 Cardiovascular diseases; Heart failure with reduced ejection fraction; Drug therapy

心力衰竭(心衰)是各种心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血功能障碍, 心排血量不能满足机体组织代谢需要, 表现为肺循环或体循环淤血, 器官及组织血液灌注不足, 是许多心血管疾病发展的最终阶段, 但关于其病理生理机制的研究目前仍有许多未知领域, 随着近年来研究的进展, 目前心衰的药物治疗已从单纯的强心、利尿和扩血管进展为神经内分泌治疗, 新的观点也为射血分数降低性心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)患者带来了新的治疗方法, 近几年许多临床试验的结果发表为心衰治疗带来许多新的方向, 现就临床相关研究进行总结综述。

1 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂

血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)沙库巴曲缬沙坦(诺欣妥)作为首个脑啡肽酶和血管紧张素受体联合抑制剂, 是沙库巴曲和缬沙坦按 1:1 结合形成的盐复合物, 具有利钠利尿、改善心脏重构以及降压等治疗作用。2014 年发表的 PARADIGM-HF 研究纳入 8 442 例

射血分数 <40% 的心衰患者, 随机接受诺欣妥或依那普利治疗, 随访 27 个月发现诺欣妥与依那普利相比显著原发终点事件(心血管死亡率或心衰住院率)显著降低($HR = 0.80, 95\% CI 0.73 \sim 0.87, P < 0.001$), 患者全因死亡率($HR = 0.84, 95\% CI 0.76 \sim 0.93, P < 0.001$)和心血管死亡率($HR = 0.80, 95\% CI 0.71 \sim 0.89, P < 0.001$), 在依那普利基础上降低心衰入院风险 21% ($P < 0.001$); 在药物安全性方面, 诺欣妥更易出现低血压、轻度血管性水肿、更低的高钾血症及肾功能恶化^[1]。但需关注的是, 在随机化前所有患者需先使用两周依那普利无明显入组禁忌后, 再接受两周诺欣妥治疗, 除外不能耐受患者后进行随机化, 该过程会减少试验中出现相关不良反应的发生率, 与真实世界存在一定差别, 需关注在临床实践中患者出现不良反应的可能。Vardeny 等^[2]对 PARADIGM-HF 试验进行回顾性分析, 比较未达目标剂量的患者时发现, 低于目标剂量的诺欣妥与依那普利相比仍有显著获益($HR = 0.80, 95\% CI 0.70 \sim 0.93, P < 0.001$), 与无剂量下降组相比获益相似($HR = 0.79, 95\% CI 0.71 \sim$

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81770251)

通信作者: 余强, E-mail: qshe98@cqmu.edu.cn

0.88, $P < 0.001$), 但试验中减少剂量组与未减少组相比原发终点结局风险更高 ($HR = 2.5$, 95% CI 2.2 ~ 2.7)。在一项纳入 151 个接受植入型心律转复除颤器或心脏再同步化治疗的 HFrEF 患者的回顾性研究中, 将患者原先使用的血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 替换为 ARNI 后, 患者的室性心动过速、心室颤动、室性期前收缩及非持续性室性心动过速的发作次数明显减少且存在统计学差异, 但房性心动过速及心房颤动的发作频率并无统计学差异^[3]。诺欣妥不仅可显著改善心衰患者的射血分数和死亡率, 亦可减少致死性心律失常的发生率, 目前相关指南已推荐诺欣妥替代 ACEI/ARB 成为 HFrEF 的优化药物治疗方案。

Torrado 等^[4]在动物实验中发现诺欣妥可显著减少心肌梗死后的梗死面积, 保留心功能。一项纳入 200 例接受经皮冠状动脉介入治疗的急性前壁心肌梗死患者的研究, 通过比较在心肌梗死后使用诺欣妥与雷米普利, 随访 6 个月发现与雷米普利组相比, 使用诺欣妥组患者心衰住院率明显降低, 心脏彩超参数包括射血分数、左室舒张内径及收缩内径等存在统计学差异^[5], Zhang 等^[6]进行的单中心随机对照临床研究发现, 在 ST 段抬高型心肌梗死患者中, 早期使用诺欣妥与 ACEI 相比, 可减少经皮冠状动脉介入治疗后急性心衰的发病率, 随访 6 个月后发现使用诺欣妥组患者射血分数更高, 梗死面积更小, 再入院率更低。但上述研究随访样本量过小, 时间过短, 不能得出确切的结论。目前正在进行的 PARADISE-MI 研究是一项随机对照研究, 比较 ARNI 与 ACEI 在心肌梗死后预防心衰作用的优劣, 随着相应试验结果的发布, 或许可在心衰发生前早期介入以减少心衰的发病率。

2 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

EMPA-REG 研究纳入 7 020 例 2 型糖尿病患者, 随机分为恩格列净组 (10 mg、25 mg) 和安慰剂组, 随访患者原发终点事件 (心血管死亡、非致死性心肌梗死以及非致死性卒中) 和继发结局 (原发结局以及不稳定型心绞痛住院率)。随访 3.1 年 (中位时间) 发现, 在合并有 2 型糖尿病的高危心血管疾病患者中, 在标准治疗的基础上加用恩格列净可降低患者全因死亡率及原发终点事件的发生率。与安慰剂组相比, 恩格列净组心血管死亡率的 HR 为 0.62 (95% CI 0.49 ~ 0.77, $P < 0.001$), 全因死亡率的 HR 为 0.62 (95% CI 0.49 ~ 0.77, $P < 0.001$), 心衰住院率的 HR 为 0.65 (95% CI 0.50 ~ 0.85, $P = 0.002$)。但心肌梗死及卒中发生率无显著统计学差异, 且其减少原发终点事件发

生率与药物剂量无显著相关性。药物安全性方面, 恩格列净组与安慰剂组相比未明显增加相关严重不良反应的发生率, 最常见的是泌尿和生殖道感染^[7]。

EMPEROR-Reduced 研究纳入 3 730 例射血分数 $< 40\%$ 的心衰患者, 在标准治疗的基础上随机分为恩格列净组 (1 863 例) 和安慰剂组 (1 867 例), 随访心血管死亡、心衰恶化住院及肾功能恶化复合终点。随访 16 个月 (中位时间) 发现, 发生原发结局终点 (心衰住院和心血管死亡) 在恩格列净组有 361 例 (19.4%), 在安慰剂组有 462 例 (24.7%) ($HR = 0.75$, 95% CI 0.65 ~ 0.86, $P < 0.001$)。且与安慰剂组相比, 恩格列净组心血管死亡风险比为 0.92 (95% CI 0.75 ~ 1.12), 首次心衰住院风险比为 0.69 (95% CI 0.59 ~ 0.81), 且在预先设定的亚组分析中不论患者是否合并糖尿病, 其心血管获益并无差异。无论患者初始治疗是否包括沙库巴曲缬沙坦, 加用恩格列净均有获益。随访患者肾功能发现, 与安慰剂组相比肾功能恶化发生率更低^[8]。

DECLARE-TIMI 58 研究纳入 17 160 例 2 型糖尿病患者, 随机将其分为达格列净组和安慰剂组, 随访患者的心血管事件 (中位随访时间 4.2 年), 发现达格列净与安慰剂相比, 并未明显减少患者心血管不良事件 ($HR = 0.93$, 95% CI 0.84 ~ 1.03, $P = 0.17$), 但却显著减少了合并 2 型糖尿病患者的心血管死亡或心衰住院的风险 ($HR = 0.83$, 95% CI 0.73 ~ 0.95, $P = 0.005$)。进一步分析发现主要是由于心衰住院率的改善 ($HR = 0.73$, 95% CI 0.61 ~ 0.88), 而非心血管死亡率的下降 ($HR = 0.98$, 95% CI 0.82 ~ 1.17)^[9]。DAPA-HF 研究纳入 4 744 例 HFrEF 患者, 随机分为达格列净组和安慰剂组, 随访 18.2 个月 (中位时间) 发现, 达格列净相比安慰剂可显著减少患者心衰住院率、死亡率或心血管相关死亡率, 且未明显增加低血容量导致的相关不良反应及肾功能恶化^[10]。

Zelniker 等^[11]进行的 meta 分析纳入了 34 322 例患者, 发现钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i) 可减少 11% 的心血管事件 ($HR = 0.89$, 95% CI 0.83 ~ 0.96, $P = 0.0014$), 降低心衰住院率 31% ($HR = 0.69$, 95% CI 0.61 ~ 0.79, $P < 0.0001$), 进一步奠定了 SGLT2i 在心衰患者中的治疗作用。SGLT2i 类药物在 HFrEF 患者中表现出令人惊喜的结果, 且相关的大型临床研究中除增加了泌尿系统感染和生殖道感染的风险外, 未明显增加其余不良事件的发生率, 较沙库巴曲缬沙坦安全性更佳, Yan 等^[12]近期发表的 meta 分析发现, 在心衰患者中诺欣妥联合 SGLT2i 与诺欣妥单药相比患者心血管获益更佳。但目前其机制仍不十分明确, 值得进一步深入探

讨,其是否单纯依赖于降低容量负荷以及减少患者心衰住院率也值得进一步探讨,慢性肾脏病 4~5 期患者是否依然具有相似的作用亦需进一步的相关研究验证。

3 鸟苷酸环化酶激活剂

细胞内代谢药物维立西呱是一种可溶性鸟苷酸环化酶激活剂,主要通过影响细胞内代谢的一氧化氮-可溶性鸟苷酸环化酶-环磷酸鸟苷途径改善心肌能量代谢,VICTORIA III 期研究纳入 5 050 例患者,在标准治疗的基础上随机分为维立西呱组和安慰剂组,随访患者心血管死亡和心衰住院率,随访 10.8 个月(中位时间)发现,维立西呱组与安慰剂组相比总的事件发生率降低($HR=0.90,95\% CI 0.82\sim0.98,P=0.02$),心衰住院率也较安慰剂组降低($HR=0.90,95\% CI 0.81\sim1.00$)^[13]。心肌能量代谢的障碍在心衰的发生和发展中一直被认为存在十分重要的地位,但临床却无药物证实改善心肌代谢能显著改善患者的预后,该研究获得的阳性结果为未来的研究提供了新的方向,支持能量代谢障碍在心衰发病中的作用,且目前神经内分泌相关的药物研究在射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)中皆为中性结果,该类药物在这其中的作用或许值得进一步研究。

4 非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂

既往研究^[14-15]证实甾体类盐皮质激素受体拮抗剂螺内酯和依普利酮可减少 HFrEF 患者的死亡率和住院率,且是目前指南推荐 HFrEF 患者的治疗用药,但由于高钾血症等相关并发症的发生,使其临床使用明显受限。非奈利酮(finerenone)是一种非甾体类盐皮质激素受体拮抗剂,与螺内酯相比具有更高的组织选择性,与依普利酮相比具有更高的受体亲和性^[16]。ARTS 研究^[17]证实在合并轻度慢性肾脏病的 HFrEF 患者中,5~10 mg 的非奈利酮与 25~50 mg 醛固酮相比具有相似的有效性,但高钾血症及肾功能恶化风险更低。ARTS 2b 期临床试验证实了非奈利酮在糖尿病肾病患者中的安全性^[18]。ARTS-HF 研究是一项多中心随机对照试验,纳入 1 286 例恶化的 HFrEF 合并糖尿病伴有或不伴有慢性肾脏病患者,随机分为非奈利酮组(2.5 mg、5 mg、7.5 mg、10 mg 和 15 mg,在 30 d 时滴定剂量至 5 mg、10 mg、15 mg、20 mg 和 20 mg)和依普利酮组(25 mg 隔天 1 次,30 d 时 25 mg 每天 1 次,至 60 d 时 50 mg 每天 1 次),随访至 90 d 发现非奈利酮 10~20 mg 组复合终点事件发生率与依普利酮组存在显著统计学差异($HR=0.56,95\% CI 0.35\sim0.90,P=0.02$),且全因死亡率、心血管住院率及心衰恶化导致急诊就诊率均较依普利酮组下降,但未明显增加

高钾血症等相关不良反应的风险^[19]。非奈利酮与传统甾体类盐皮质激素受体拮抗剂在肾功能不全的患者中可能会带来更大的获益,减少该类药物引发的高钾血症等相关不良反应导致的恶性心律失常的发生,仍需进一步大型临床研究验证。

5 铁剂

心衰患者常伴有铁元素缺乏,且是心衰患者死亡和住院的独立因素^[20-21],FAIR-HF 试验将纳入的 459 例 HFrEF 的缺铁患者按 2:1 的比例随机分为静脉补充铁剂组和安慰剂组,随访 24 周发现静脉补充铁剂组患者的自我整体评价($OR=2.51,95\% CI 1.75\sim3.61$)和心功能改善 1 级的发生率($OR=2.40,95\% CI 1.55\sim3.71$)均较安慰剂组高,但两组患者死亡率和不良反应发生率相似^[22]。AFFIRM-AHF 研究将纳入的 1 110 例射血分数<50%的铁缺乏患者随机分为静脉补充铁剂组和安慰剂组,治疗 24 周,随访至随机化后 52 周发现,与安慰剂组相比,静脉补充铁剂组的患者心衰总住院率和心血管死亡率较低($RR=0.79,95\% CI 0.62\sim1.01,P=0.059$),心血管住院率及死亡率较安慰剂组低($RR=0.80,95\% CI 0.64\sim1.00,P=0.050$),两组间心血管死亡率无显著差异,但静脉补充铁剂组总的心衰住院率降低($RR=0.74,95\% CI 0.58\sim0.94,P=0.013$),且该组的首次心衰住院发生率和死亡率均减低,住院时间较安慰剂组短^[23]。上述研究的发现需进一步在临床实践中验证,临床医师是否需将血清铁测定常规纳入心衰患者筛查,不论患者是否贫血,都可考虑适当补充铁剂以减少心衰患者的住院事件及住院率,进一步提高心衰患者的生活质量,且在 HFpEF 患者中是否存在同样作用也是需关注的重点,FAIR-HFpEF 研究(NCT03074591)是一项正在进行的评估铁剂是否可改善 HFpEF 患者症状的临床研究。

6 选择性肌球蛋白激动剂

传统的正性肌力药物可改善心肌收缩力,但同时也增加了心肌缺血和恶性心律失常的风险,并不能改善患者预后。omecantiv mecarbil 是一种新的选择性的肌球蛋白激动剂。COSMIC-HF 是一项评估 omecantiv mecarbil 药代动力学的 II 期随机安慰剂研究,共纳入 448 例患者,随访 20 周发现,在标准治疗的基础上,加用 omecantiv mecarbil 可延长收缩时间并增加每搏输出量,降低左室舒张内径和收缩内径,但并不增加死亡率及不良反应的发生率^[24]。GALACTIC-HF 研究^[25]将纳入的 8 256 例患者随机分为安慰剂组和 omecantiv mecarbil 组(25 mg、37.5 mg 和 50 mg,每日 2 次),随访 21.8 个月(中位时间)发现,与安慰剂

组相比,减少了心衰住院及死亡率,但并未改善堪萨斯城心肌病患者生存质量表评分,且两组间心肌缺血及心律失常的发生率并无显著差异。选择性肌球蛋白激动剂在减少心衰住院及心血管死亡的同时并未显著增加心律失常的发生率,但仅有一项研究或许无法完全评估临床实际应用情况,或许在将来真实世界的应用中需关注该类药物是否会增加心肌缺血和恶性心律失常风险,若真实世界的研究依然与临床研究结局获得一样的结果,该类药物或将取代传统正性肌力药物,成为优化基本药物治疗后心衰症状明显的 HFrEF 患者的新选择,但其安全性仍需进一步验证。

综上所述,心衰的相关治疗近年正在不断进展,成为新的研究热点,许多新的机制、靶点及相关药物正在不断研发,也取得了许多令人振奋的结果,但仍需针对心衰发生和发展的病理生理机制进行进一步研究,尤其是 HFpEF 目前仍无相应的药物可显著改善患者预后,沙库巴曲缬沙坦虽获批 HFpEF 的药物适应证,但仍值得进一步探讨。目前各种新药单独治疗均取得了获益,将明显获益的新药联合是否可取得协同的效果,也是未来研究的热点。

参考文献

- [1] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.
- [2] Vardeny O, Claggett B, Packer M, et al. Efficacy of sacubitril/valsartan vs. enalapril at lower than target doses in heart failure with reduced ejection fraction; the PARADIGM-HF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(10):1228-1234.
- [3] Martens P, Nuyens D, Rivero-Ayerza M, et al. Sacubitril/valsartan reduces ventricular arrhythmias in parallel with left ventricular reverse remodeling in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(10):1074-1082.
- [4] Torrado J, Cain C, Mauro AG, et al. Sacubitril/valsartan averts adverse post-infarction ventricular remodeling and preserves systolic function in rabbits[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(19):2342-2356.
- [5] Rezaq A, Saad M, El Nozahi M. Comparison of the efficacy and safety of sacubitril/valsartan versus ramipril in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 143:7-13.
- [6] Zhang Y, Wu Y, Zhang K, et al. Benefits of early administration of sacubitril/valsartan in patients with ST-elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention [J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(5):427-431.
- [7] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128.
- [8] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15):1413-1424.
- [9] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4):347-357.
- [10] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):1995-2008.
- [11] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials[J]. *Lancet*, 2019, 393(10166):31-39.
- [12] Yan Y, Liu B, Du J, et al. SGLT2i versus ARNI in heart failure with reduced ejection fraction; a systematic review and meta-analysis [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(3):2210-2219.
- [13] Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(20):1883-1893.
- [14] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(1):11-21.
- [15] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10):709-717.
- [16] Liu LC, Schutte E, Gansevoort RT, et al. Finerenone; third-generation mineralocorticoid receptor antagonist for the treatment of heart failure and diabetic kidney disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, 24(8):1123-1135.
- [17] Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease; a randomized, double-blind trial[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(31):2453-2463.
- [18] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy; a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(9):884-894.
- [19] Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(27):2105-2114.
- [20] Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, et al. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(12):2485-2489.
- [21] Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(21):2232-2237.
- [22] Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25):2436-2448.
- [23] Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure; a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10266):1895-1904.
- [24] Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF); a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10062):2895-2903.
- [25] Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(2):105-116.

收稿日期:2021-06-21

中间范围射血分数心力衰竭及其亚组研究进展

于婧¹ 王敬萍^{1,2}

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西省心血管病医院心内科, 山西 太原 030024)

【摘要】 2016 年 ESC 急性心力衰竭诊断和治疗指南提出新的心力衰竭分型, 正式将左室射血分数 40%~49% 的人群命名为中间范围射血分数心力衰竭。目前针对这一人群的循证医学证据相对不足, 对于如何更好地治疗及改善预后仍存在不确定性。此外中间范围射血分数心力衰竭各亚组间具有异质性, 使用单一节点的射血分数值确定分类存在一定的局限性, 但相关前瞻性研究和临床试验较为匮乏。在整体基础上, 更深入地探索与研究各亚组特点, 有助于临床医生对中间范围射血分数心力衰竭患者制定针对性的治疗方案。

【关键词】 心力衰竭; 中间范围射血分数心力衰竭; 亚组; 异质性; 预后

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.009

Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and Its Subgroups

YU Jing¹, WANG Jingping^{1,2}

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. Department of Cardiology, Shanxi Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030024, Shanxi, China)

【Abstract】 In 2016, the ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure has proposed a new classification of heart failure, officially naming people with ejection fraction between 40% and 49% as heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF). At present, the evidence-based medicine for this population is relatively insufficient, and there is still uncertainty about how to better treat and improve the prognosis. In addition, there is heterogeneity among the subgroups of HFmrEF and the use of the ejection fraction value of a single node to determine the classification has some limits. However, related prospective studies and clinical trials are relatively inadequate. On the overall basis, more profound exploration and research of each subgroup characteristics could help clinicians to formulate targeted treatment plans.

【Key words】 Heart failure; Heart failure with mid-range ejection fraction; Subgroup; Heterogeneity; Prognosis

作为各类心脏疾病的终末阶段, 心力衰竭(心衰)在全球范围内的发病率及再住院率居高不下, 带来极重的经济负担, 严重影响患者的生存质量。2016 年, 欧洲心脏病学会(ESC)发布新的心衰指南^[1], 首次提出中间范围射血分数心衰(heart failure with mid-range ejection fraction, HFmrEF)其左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)为 40%~49% 这一概念。随着指南的发表, 致力于 HFmrEF 的研究迅速增长, 对这一新分类的认识也在不断加深。但整体而言, 现阶段针对这一人群的循证医学证据相对不足, 相关的临床特征及推荐治疗信息较少; 且根据单一节点射血分数(ejection fraction, EF)值进行分类也存在着一定争议。因此本文对现有的 HFmrEF 的流行病学、亚组分型、预后和治疗等方面的研究进展进行整

理综述。

1 HFmrEF 命名的由来及亚组分型

随着医疗科技的发展, 人们对心衰的认知也在不断地加深和改变。既往根据 LVEF 水平将心衰患者分为 EF 保留及降低的两类人群。在过去的试验中, 其 EF 临界值多源于经验共识, 分类标准并不统一, 绝大多数早期心衰试验局限于射血分数降低性心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)(LVEF < 40%)和射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)(LVEF ≥ 50%)的患者。2013 年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)指南^[2]将缺乏关注的 LVEF 41%~49% 的人群定义为边缘人群(临界 HFpEF)。2016 年, ESC 正式将 LVEF 40%~49% 的心衰命名为 HFmrEF^[1]。2018 年

基金项目: 山西省心血管病医院科研激励计划(XYS20170103)

通信作者: 王敬萍, E-mail: whw919@sina.com

中国心衰诊断和治疗指南^[3]对此进行更新,并采用了相同的分类方法。

HFmrEF 基于 LVEF 划分,而 LVEF 受多种因素的影响,如时间变化、心衰病因、合并症和药物方案等而处于动态变化状态:HFrfEF 可改善到 HFmrEF 和 HFpEF 水平,HFpEF 可恶化到 HFrfEF 和 HFmrEF 水平,同样 HFmrEF 也可向 HFrfEF 或 HFpEF 转变。根据 LVEF 的转变,HFmrEF 又可分为三个亚组:改善组(LVEF 从 <40% 改善到中间范围)、稳定组(LVEF 稳定在 40%~49%)及恶化组(LVEF 从 ≥50% 恶化到中间范围)。

LVEF 动态改变的特点可能使得根据单一节点的 EF 值确定分类存在一定的局限性。目前对 HFmrEF 亚组的研究相对不足,其亚组的提出有助于更深入地探索 HFmrEF 的特点,并且在临床实践中对患者进行连续的评估和监测可能更为重要,更有益于临床医生制定针对性和个性化的治疗方案。

2 流行病学及临床特征

根据美国 2013—2016 年 NHANES 的数据,全美估计有 620 万人患有心脏,这一数字将持续增加,预计到 2030 年全美心脏总人数将超过 800 万^[4]。《中国心血管健康与疾病报告 2019》指出,现阶段中国心血管病现患人数为 3.30 亿,其中心衰患者约 890 万^[5]。回顾一系列国内外心衰相关的临床研究发现,HFmrEF 占心衰患者总数的 17%~24%^[6-10],其许多临床特点如年龄、性别、心率和体质指数等介于其他两类心衰类型之间;同时与 HFpEF 相比,HFmrEF 有更高的缺血病史^[11-13]。韩国急性心衰注册中心的研究发现,HFmrEF 患者在 HFrfEF 和 HFpEF 之间表现出中等的流行病学特征,缺血性病因比例方面 HFrfEF 组(42.4%)和 HFmrEF 组(44.8%)均高于 HFpEF 组(21.7%)^[12]。中国心衰注册中心的回顾性研究显示,HFmrEF 在既往心肌梗死、缺血性心脏病病因、抗血小板药使用、血管成形术或支架植入的比例明显更高^[11],这与一项汇集了 302 个临床中心试验结果的研究相似^[13]。

此外,在针对 HFmrEF 亚组的研究中,美国的一项回顾性队列研究的 448 例入组 HFmrEF 患者中,35% 为改善组,15% 为稳定组,50% 为恶化组。其中恶化组的患者更有可能是女性,并且有接受过化学疗法的病史;改善组的患者更年轻,更有可能有慢性肾脏病史^[14]。华盛顿大学心衰登记中心对 168 例 HFmrEF 患者的研究显示,改善组占比 73%,恶化组占比 17%,稳定组占比 10%。HFmrEF 改善组的冠状动脉疾病更多,HFmrEF 恶化组的高血压和舒张功能障碍更

多^[15],显示出 HFmrEF 不同亚组之间具有一定差异性。

3 EF 的转变及预后

综合国内外相关临床研究结果,在死亡率及其他主要不良心血管事件方面,尽管大多数研究倾向于 HFmrEF 患者介于 HFrfEF 和 HFpEF 之间^[9,11-12],但仍有不同的研究结果出现。中国心衰注册中心 HFmrEF 患者的 1 年全因死亡和心血管疾病死亡率介于其他二者之间;主要不良心血管事件发生率 HFrfEF 患者为 12.3%,HFmrEF 患者为 6.5%,HFpEF 患者为 2.9% ($P < 0.001$)^[11]。与 ESC 心衰研究结果相似,HFmrEF 患者 1 年全因死亡率为 7.6%,HFrfEF 为 8.8%,HFpEF 为 6.3%^[16]。韩国急性心衰注册中心对 5 374 例心衰患者住院期间 HFrfEF、HFmrEF 和 HFpEF 的全因住院死亡率的统计分别为 7.1%、3.6% 和 3.0%,但 3 年随访期间全因死亡率在 3 种不同的心衰类别之间无显著差异^[12]。此外一项容纳 109 257 例患者的荟萃分析显示,作为一个单独的研究实体,虽然 HFmrEF 的临床特征介于其他两类之间,但全因和心血管死亡率最低(HFmrEF 26.8% vs HFrfEF 29.5% vs HFpEF 31.0%)^[17]。

整个心衰病程中的 LVEF 处于不断的变化中,尤其在 HFmrEF 中更易观察到与预后相关的重要的 LVEF 双向转变^[7,18],对于 HFmrEF 总体预后结果的差异,不排除其各个亚组占比不同以及其各亚组间异质性而导致。如日本的一项大规模前瞻性观察性研究(CHART-2 研究)结果显示:1 年时 HFmrEF 过渡到 HFpEF 和 HFrfEF 的概率分别为 44% 和 16%,3 年时分别为 45% 和 21%。同时观察到在 1 年后由 HFmrEF 转为 HFrfEF 患者的死亡率增加,HFrfEF 在 1 年时转变为 HFpEF 或 HFmrEF 的患者比仍保留为 HFrfEF 患者的预后更好^[7]。

根据 LVEF 的转变,HFmrEF 可分为改善、稳定及恶化三个亚组。而 HFmrEF 患者的临床结局与先前的 EF 水平密切相关^[14,18-24]。美国的一项针对 448 例 HFmrEF 各亚组的研究发现:经过平均 2.24 年的随访后,与改善组相比,恶化组患者全因死亡率和住院的风险增加了 1.34 倍,心血管死亡率和心衰住院综合风险增加了 1.71 倍,而改善组患者和稳定组患者之间的结果无显著差异^[14],该研究结果提示既往 EF 变化也会影响 HFmrEF 患者的预后,并且可能是未来临床事件的重要决定因素。这与 Nadruz 等^[19]的研究结果相似,该研究对 944 例有临床指征的心衰患者进行了心肺运动试验发现:从先前收缩功能降低恢复的患者(入院时 LVEF 为 40%~55%,既往 LVEF < 40%,HFm-recEF 患者)的死亡和复合终点风险低于 HFrfEF;

并且与稳定的 HFmrEF 相比,虽然二者具有相似的临床特征和运动耐量,但 HFm-recEF 预后更好。在更大样本的意大利的一项多中心心肺运动试验研究中也验证了该结论。该试验综合分析了 4 535 例 HFrEF 患者和 1 176 例由 HFrEF 恢复到 HFmrEF 的患者(rec-HFmrEF 患者)的数据后指出,rec-HFmrEF 组女性患病率较高,肺动脉收缩压、脑钠肽/N 末端脑钠肽前体、心房颤动和缺血性病因百分比比较低,相关心肺功能运动试验参数提示 rec-HFmrEF 组功能损害较低;生存分析显示,rec-HFmrEF 组 5 年心血管死亡率明显低于 HFrEF 组(5.2% vs 8.0%)^[20]。类似的,Gu 等^[21]针对心衰类别间转换的一项前瞻性观察队列研究也显示,改善了 LVEF 的心衰患者病死率最低。此外在一项关于年轻心肌梗死患者的长期预后与心衰恢复之间关系的研究中发现:在 1 724 例心肌梗死患者中,近 1/3 的年轻患者出现左心功能不全,其中 EF 恢复发生率 >40%,并且在 11.1 年的中位随访时间中观察到 EF 的恢复使全因死亡率降低了 88%,心血管疾病的死亡率降低了 90%^[22]。不同分组的预后显著差异表明,在 LVEF 中等的患者中,LVEF 的恢复是预后较好的标志。此外,韩国急性心衰登记中心对 EF 下降的 HFpEF(入院时 LVEF ≥ 50%,1 年后 < 50%,HFdEF)的特点和转归进行了研究,在 4 年的随访中,HFdEF 患者的病死率明显高于持续 HFpEF 的患者,死亡风险增加了近两倍^[23]。同时日本的一项前瞻性观察性研究^[24]对 1 082 例 HFpEF 患者进行了 6 个月的随访发现,有 13% 的患者 LVEF 下降至 40%~49%,17% 的患者 LVEF < 40%。在 Kaplan-Meier 分析中,各组的不良心血管事件发生率随 LVEF 的恶化而逐渐升高,这表示 LVEF 变化的初步评估对于确定 HFpEF 患者的治疗和预测预后至关重要。

综合上述相关研究发现,尽管 HFmrEF 的整体预后倾向于介于 HFpEF 和 HFrEF 两类之间,但 HFmrEF 的三个亚组之间又有不同的预后特点。多项研究均表明 EF 的方向性变化可提供重要的预后参考价值。EF 的波动进一步增加了 HFmrEF 临床情况的复杂性,单一的分类可能过于笼统,无法准确地描述 HFmrEF 患者的临床特征及预后特点,将从 HFrEF 恢复到 HFmrEF 的患者、稳定在 HFmrEF 的患者及从 HFpEF 恶化到 HFmrEF 的患者区分开来,使用更详细的表型分析可能更有助于描述此类患者的特征,更好地识别 HFmrEF 中的高危患者并予以精准的治疗策略,使患者受益。

4 治疗

目前对于 HFmrEF 患者的药物治疗仍在不断摸索

中。随着临床试验的开展,观察到此类患者在 β 受体阻滞剂、螺内酯、沙库巴曲/缬沙坦(LCZ696)和血管紧张素 II 受体阻滞剂中的治疗效益。Cleland 等^[25]发表的一项荟萃分析显示 β 受体阻滞剂可改善 HFrEF 患者的预后,并且在 LVEF 40%~49% 的患者中也观察到了相似的治疗益处。然而在最近的瑞典心衰注册中心的研究中,通过 1.3 年(中位时间)的随访,并未观察到 β 受体阻滞剂对 HFmrEF 或 HFpEF 患者的预后改善^[26]。在美国 TOPCAT 登记的 1 767 例 LVEF ≥ 45% 的患者的研究中发现:与安慰组相比,螺内酯可降低心血管死亡风险;并且相比于男性患者,螺内酯更能改善女性患者的预后^[27]。PARAGON-HF 试验结果显示与缬沙坦组相比,LCZ696 使 HFpEF 患者(LVEF ≥ 45%)总的心衰住院率和心血管死亡风险降低了 13%,并在亚分析中观察到 EF 值 45%~57% 的患者以及女性患者中更明显的受益^[28]。合并了 PARADIGM-HF 和 PARAGON-HF 数据的大型分析表明,与肾素-血管紧张素拮抗剂相比,EF 低于正常的患者,包括那些具有中段 EF 的心衰患者,可能会从 LCZ696 中受益^[29]。在 7 598 例参加 CHARM 计划的患者中观察到坎地沙坦在 HFmrEF 中的治疗益处:在平均 2.9 年的随访期间,坎地沙坦显著降低了 LVEF < 50% 患者的心血管死亡风险及再发心衰住院风险^[6]。

然而目前专门针对 HFmrEF 及其亚组的药物治疗研究相对缺乏。华盛顿大学心衰登记处登记的患者进行病例对照研究发现,尽管 HFmrEF 三个亚组之间接受类似的药物治疗,但相对于 HFmrEF 恶化的患者,HFmrEF 改善的患者的临床结局显著改善^[15],这提示 HFmrEF 各亚组对于治疗的反应不同,可能反映出潜在的病理生理学差异。Brann 等^[14]的研究显示改善组的患者比其他亚组的患者更有可能接受血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、 β 受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和利尿剂,并接受植入型心律转复除颤器或心脏再同步化治疗,其改善组与恶化组的预后差异提示,对于 LVEF 从 > 50% 水平到恶化的这部分患者应采取更为积极的治疗方案。

5 总结

HFmrEF 中包含了不同来源的患者,他们有不同的临床特征及预后特点,仅以单一 EF 为基础的心衰分类存在一定的局限性,EF 的双向变化可提供重要的预后参考价值,其改善组的预后改善提示对于 HF 患者 LVEF 恢复管理的重要性。对于恶化组,给予更积极的药物等支持治疗以期进一步改善预后及生活质量。目前仍需更多的病理生理学研究、前瞻性及回顾性分析数据,对 HFmrEF 进行更详细的表型分析,更深

入了解其亚组患者的临床特征,帮助临床上制定更精准的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18 (8):891-975.
- [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]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (16):e147-e239.
- [3] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (10):760-789.
- [4] Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139 (10):e56-e528.
- [5] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 摘要 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35 (9):833-854.
- [6] Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (8):1230-1239.
- [7] Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—A report from the CHART-2 Study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (10):1258-1269.
- [8] Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (12):1624-1634.
- [9] Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (12):1574-1585.
- [10] 王华,李莹莹,柴珂,等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47 (11):865-874.
- [11] Lyu S, Yu L, Tan H, et al. Clinical characteristics and prognosis of heart failure with midrange ejection fraction: insights from a multi-centre registry study in China [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19 (1):209.
- [12] Cho JH, Choe WS, Cho HJ, et al. Comparison of characteristics and 3-year outcomes in patients with acute heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction [J]. *Circ J*, 2019, 83 (2):347-356.
- [13] Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (7):1139-1145.
- [14] Brann A, Janvanishstaporn S, Greenberg B, et al. Association of prior left ventricular ejection fraction with clinical outcomes in patients with heart failure with midrange ejection fraction [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5 (9):1027-1035.
- [15] Rastogi A, Novak E, Platts AE, et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction [J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19 (12):1597-1605.
- [16] Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (5):455-462.
- [17] Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J, et al. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5 (4):685-694.
- [18] Farré N, Lupon J, Roig E, et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain) [J]. *BMJ Open*, 2017, 7 (12):e018719.
- [19] Nadruz W Jr, West E, Santos M, et al. Heart failure and midrange ejection fraction implications of recovered ejection fraction for exercise tolerance and outcomes [J]. *Circ Heart Fail*, 2016, 9 (4):e002826.
- [20] Magrì D, Piepoli M, Corrà U, et al. Cardiovascular death risk in recovered mid-range ejection fraction heart failure: insights from cardiopulmonary exercise test [J]. *J Card Fail*, 2020, 26 (11):932-943.
- [21] Gu J, Yin ZF, Zhang HL, et al. Characteristics and outcomes of transitions among heart failure categories: a prospective observational cohort study [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7 (2):616-625.
- [22] Colvin MM, Sutton NR. Left ventricular recovery in young patients with myocardial infarction: how much is enough? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (22):2816-2818.
- [23] Park JJ, Park CS, Mebazaa A, et al. Characteristics and outcomes of HFpEF with declining ejection fraction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109 (2):225-234.
- [24] Yoshihisa A, Sato Y, Kanno Y, et al. Prognostic impacts of changes in left ventricular ejection fraction in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction [J]. *Open Heart*, 2020, 7 (1):e001112.
- [25] Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (1):26-35.
- [26] Fu EL, Uijl A, Dekker FW, et al. Association between β -blocker use and mortality/morbidity in patients with heart failure with reduced, midrange, and preserved ejection fraction and advanced chronic kidney disease [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13 (11):e007180.
- [27] Beldhuis IE, Myhre PL, Bristow M, et al. Spironolactone in patients with heart failure, preserved ejection fraction, and worsening renal function [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (9):1211-1221.
- [28] Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition and renal outcomes in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Circulation*, 2020, 142 (13):1236-1245.
- [29] Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure [J]. *Circulation*, 2020, 141 (5):352-361.

收稿日期:2021-06-16

冷冻象鼻支架在急性 A 型主动脉夹层手术中的应用及进展

陈广田^{1,2} 梁秋儿³ 王超杰^{2,4} 闫新建² 彭继海⁵ 黄劲松² 范小平^{2,4}

(1. 华南理工大学医学院, 广东 广州 510006; 2. 广东省心血管病研究所心外科 广东省人民医院 广东省医学科学院, 广东 广州 510080; 3. 暨南大学中医学院, 广东 广州 510632; 4. 南方医科大学第二临床医学院, 广东 广州 510515; 5. 广东省人民医院康复医学科 广东省医学科学院, 广东 广州 510080)

【摘要】 急性 A 型主动脉夹层是心脏外科的危急重症之一, 其病死率极高, 外科手术是目前最有效的治疗方式。冷冻象鼻支架植入术是国际常用的治疗主动脉夹层的外科方式, 已广泛应用于临床。现就冷冻象鼻支架技术在急性 A 型主动脉夹层手术中的应用、术后降主动脉的重塑、术后并发症以及再次干预治疗的时机进行讨论。

【关键词】 急性 A 型主动脉夹层; 冷冻象鼻支架; 临床应用及进展

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.010

Application and Progress of Frozen Elephant Trunk Stent in Acute Type A Aortic Dissection

CHEN Guangtian^{1,2}, LIANG Qiuer³, WANG Chaojie^{2,4}, YAN Xinjian², PENG Jihai⁵, HUANG Jinsong², FAN Xiaoping^{2,4}

(1. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, Guangdong, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, Guangdong Cardiovascular Institute, Guangdong Provincial General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China; 3. School of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, China; 4. The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China; 5. Department of Rehabilitation, Guangdong Provincial General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, Guangdong, China)

【Abstract】 Acute type A aortic dissection is one of the critical illnesses in cardiac surgery, with a very high fatality rate. Surgery is currently the most effective treatment. Frozen elephant trunk stent implantation is a common type of surgical treatment for aortic dissection in the world, which has been widely used in clinical practice. The application of frozen elephant trunk stent technology in acute type A aortic dissection, the remodeling of the descending aorta after surgery, postoperative complications, and the timing of intervention therapy again are reviewed in this paper.

【Key words】 Acute type A aortic dissection; Frozen elephant trunk; Clinical application and progress

急性 A 型主动脉夹层 (acute type A aortic dissection, ATAAD) 是心外科的危急重症之一, 是根据 Stanford 分型将主动脉夹层动脉瘤分为 A 型和 B 型, 其中 A 型主动脉夹层主要涉及升主动脉, 其病变范围可局限于升主动脉, 也可从升主动脉沿着内膜破口顺行撕裂至远端累及侧支动脉, 甚至累及全程主动脉; 也可从主动脉弓降部破口逆行撕裂至升主动脉甚至是主动脉窦部, 更有甚者累及冠状动脉。全球每年主动脉夹层的发生率为 0.5 ~ 2.95/10 万。由于 ATAAD 早期死亡率较高, 生存率随时间呈指数下降, 患者可猝死或在几小时至几天内死亡, 未经任何干

预, 其在 2 周内的死亡率为 90%。因此专家已达成共识, 应尽早采取外科手术干预^[1-3]。临床研究证实, 在外科手术治疗的情况下, ATAAD 死亡率为 5% ~ 25%, 大大降低了 ATAAD 患者的死亡率^[3-5]。

Kato 等^[6]于 1996 年首次发表的冷冻象鼻支架 (frozen elephant trunk, FET) 技术已成为治疗主动脉相关疾病的重要工具, 可在复杂 ATAAD 的初次开放手术中重建升主动脉以及在弓降部顺行植入覆膜支架, 该技术显著改善 ATAAD 患者的手术疗效。FET 在主动脉夹层手术中的主要目的: 其一是闭合降主动脉近端的假腔破口, 引导血液进入真腔, 植入的支架覆盖

假腔破口后促进假腔形成血栓;其二是稳定降主动脉,减少再次开放手术的干预,以及阻止主动脉夹层逆撕的发生,由此引导主动脉正性重塑;此外,还可为降主动脉的血管内介入支架手术提供锚定区域。另外,Dohle 等^[7]研究报道了 20%~40% 复杂 ATAAD 患者的降主动脉 FET 植入后主动脉负性重塑,可能需再次干预治疗,导致死亡率增加。因此 Roselli 等^[8]提出,严格影像学随访和早期分段性介入治疗可提高主动脉夹层患者的生存率。但 FET 引导的重塑过程的相关机制仍不明确,无法预测术后降主动脉的直径大小以及假腔的形态^[9-10]。现就 FET 技术在 ATAAD 手术中的应用、FET 术后降主动脉的重塑、术后并发症以及再次干预治疗的时机进行讨论。

1 FET 在 ATAAD 手术中的应用

1.1 升主动脉及全弓置换加 FET 技术

手术方式:用四分支人工血管置换升主动脉及主动脉弓,右腋动脉插管,温度降至 25℃,停循环,心肺血管旁路及选择性逆行脑灌注,将 FET 置入降主动脉近端;FET 与四分支人工血管尾端吻合,弓上分支血管残端与人工血管各分支端-端吻合。主动脉吻合序列:近端降主动脉→左颈总动脉(left common carotid artery, LCCA)→升主动脉→左锁骨下动脉(left subclavian artery, LSA)→无名动脉(innominate artery, IA),远端吻合后的早期复温和再灌注,以最大程度地减少脑和心脏缺血^[11]。2002 年 Kato 等^[12]报道全主动脉弓置换加 FET 技术治疗 19 例 ATAAD 患者,其中有 1 例死亡(术后 9 d),住院死亡率为 5.3%,脑部并发症发生率为 5.3%,1 年及 3 年生存率分别为 89.5% 和 82.6%。Sun 等^[13]对 291 例 ATAAD 患者行升主动脉及全弓置换加 FET 技术,患者住院期间死亡率为 3.08%,脑卒中发生率为 2.41%,截瘫率为 0.69%,远期再次手术率为 1.87%,远期死亡率为 3.73%。但传统的开放手术如单纯人工血管置换术、Wheat 手术及 Bentall 手术等,一般只能对升主动脉夹层处进行处理,而无法解决主动脉弓降部的问题。与之相比,升主动脉及全弓置换加 FET 术式的优势在于在降主动脉植入的 FET 和人工血管远段可端-端吻合固定,防止支架移位以及内漏。另外,FET 不仅可保护血管内膜,避免内膜损伤,同时还可封堵降主动脉假腔,促进假腔内血栓化,从而减少动脉远端残余假腔破口,可降低再次干预率及远期死亡率。

1.2 升主动脉及半弓置换加 FET 技术

手术方式:切除升主动脉并用人工血管置换,保留主动脉弓远端部分及弓上血管三支,若夹层破口位于主动脉弓小弯,则切除升主动脉及主动脉弓小

弯,用 FET 植入降主动脉。该术式适用于破口位于升主动脉、主动脉弓小弯或降主动脉的病例,同时假腔未累及弓上三分支血管或者与主动脉弓连接处。Gorlitzer 等^[14]于 2010 年报道了 14 例 ATAAD 患者接受升主动脉及半弓置换加 FET 技术,其中夹层破口在升主动脉 13 例,降主动脉逆行撕裂形成 ATAAD 1 例,手术成功率为 100%,术后无死亡病例,脑部并发症发生率为 14%。该术式与全弓置换加 FET 技术相比,简化了手术步骤,使手术时间及停循环时间缩短,一定程度上减少了术后死亡率以及并发症发生率,如神经系统并发症等。FET 技术模拟血管内支架植入的原理,将主动脉的修复延伸至降主动脉,覆盖降主动脉夹层内膜主要破口,引导假腔内的血液血栓化^[15]。

1.3 升主动脉置换加分支型 FET 植入术

1.3.1 升主动脉及主动脉弓置换加单分支型 FET 植入

手术方式:升主动脉至 LSA 之间包括主动脉弓部分用四分支人工血管置换,其中四分支人工血管包括 IA 和 LCCA 分支,升主动脉近端与人工血管主干端-端吻合,FET 的小分支植入 LSA,将 FET 近端与人工血管远端行端-端吻合,四分支人工血管的其中两个小分支血管分别与 IA 和 LCCA 行端-端吻合。Chen 等^[16]报道了 10 例 ATAAD 患者接受了升主动脉及主动脉弓置换加单分支型 FET 手术治疗,手术成功率为 100%,无死亡病例,无明显术后并发症,无需再次手术,假腔血栓化比例为 88.89%。2019 年 Yu 等^[17]报道了 21 例 ATAAD 患者接受了上述单分支型 FET 的手术方式,所有患者的术后 CT 中未观察到支架内漏,而且主动脉弓降部的假腔形成完全血栓。他们认为该技术可获得与直筒型 FET 技术相当的早期和中期结果,包括死亡率、再发病率、晚期存活率和再手术率,但可缩短体外循环时间和停循环时间。

1.3.2 升主动脉置换加三分支型 FET 植入

手术方式:升主动脉行直筒型人工血管置换,保留主动脉弓及弓上三分支血管,FET 的三分支人工血管分别植入 LSA、LCCA 和 IA,FET 近端与直筒型人工血管型端-端吻合并固定。Chen 等^[18]报道了 30 例 ATAAD 患者接受升主动脉置换加三分支型 FET 植入的手术治疗,手术成功率为 100%,无死亡病例,1 例(3.33%)术后出现一过性神经系统功能障碍,5 d 后恢复,无需再次手术。3 个月后假腔血栓化比例为 86.67%。2012 年 Sun 等^[19]也报道了 13 例 ATAAD 患者用上述的手术方式,术后 CT 结果显示所有的支架植入物完全打开并且无移位和扭结,支架的三分支无内漏。笔者认为三分支型 FET 可简化手术,提高安

全性。

1.3.3 升主动脉及主动脉弓置换加单分支型 FET 植入和弓上分支血管植入 FET 并固定

手术方式:升主动脉至 LCCA 之间行人工血管置换,切断 IA 及 LCCA,保留 LSA;人工血管包括 IA 和 LCCA 分支,人工血管主干与升主动脉行端-端吻合;支架的小分支植入 LSA,FET 近端与人工血管远端行端-端吻合并固定,IA 和 LCCA 断端植入支架行端-侧吻合并加固。Chen 等^[20]报道 26 例 ATAAD 累及弓上分支血管患者采用这种手术方式的成功率为 100%,无死亡病例,无明显术后并发症,无再次手术情况,假腔血栓化比例为 84.62%。Zhang 等^[21]建议弓部、弓上血管及降主动脉近端未见内膜破裂的情况,可应用上述方法处理主动脉弓及弓上血管并植入单分支型 FET。

升主动脉置换加分支型 FET 植入术适用于破裂口位于主动脉升部、弓部以及降部且无法行半弓置换的患者,其中三分支型 FET 和 FET 加固技术可应用于夹层累及弓上分支血管的患者。此术式与全弓或半弓置换联合直筒型 FET 技术相比,简化了手术步骤,缩短了手术时间及停循环时间,FET 分支植入到 LSA 可避免在手术视野较差的情况下行 LSA 吻合,降低手术难度,从而提高手术成功率,并且在一定程度上减少了并发症的发生率和术后死亡率,同时 FET 可封闭弓降部远端的假腔,并且提高假腔内血栓化程度^[22]。因此,Zhang 等^[21]也提到,与直筒型 FET 技术相比,分支型 FET 植入术具有以下优点:(1)相对于直筒型 FET 复杂的手术技巧(如控制出血和血管吻合技术),分支型 FET 的手术操作大大简化;(2)减少手术时间,特别是停循环时间;(3)避免了手术中可能出现的喉返神经损伤。ATAAD 的手术方法尚待改进和简化,尤其是主动脉弓修复和重建。在选择分支型 FET 时,主动脉弓部病变的解剖特征和病理变化是临床决策的关键因素。

2 FET 术后的降主动脉重塑

完全重塑指的是主动脉夹层的内膜与主动脉壁外层完全重新贴合^[23]。采用 FET 技术处理降主动脉的夹层,就是模拟血管内介入手术植入支架的原理,将主动脉夹层的修复从升主动脉延伸至降主动脉,覆盖夹层累及到的降主动脉的假腔破口,引导假腔形成完全血栓^[24]。在降主动脉植入 FET 的近端,使用环向缝线与主动脉弓人工血管远端固定可 100% 避免近端逆行撕裂和并发症,如神经系统、循环系统和肾脏相关并发症。然而,残余的假腔破口可能会在弓降部的人工血管吻合处进展,从而成为新的主要假腔破口而

导致主动脉直径迅速扩大;此外,真假腔之间的连通和假腔的持续血流灌注也将阻碍主动脉的正性重塑^[25]。FET 技术通过在多个脊髓平面上闭合这些真假腔的连通,引导假腔内血栓机化并降低主动脉弓的弯度和近端降主动脉的壁切应力^[26]。在急性和慢性降主动脉病变中,经典的胸腔内血管主动脉修复(thoracic endovascular aortic repair,TEVAR)因为锚定区域小,术后可能发生支架移位、内漏和扭曲等原因需再次介入治疗^[27]。与 TEVAR 相反,由于将 FET 在降主动脉近端与人工血管远端缝合固定,因此避免了移位和内漏,也因此比无膨胀支架的传统软象鼻更容易覆盖假腔破口和引导假腔血栓化^[28]。

接受 FET 手术后 90% 的患者有降主动脉的假腔内血栓形成,随后在 FET 所覆盖的假腔会缩小^[29]。Dohle 等^[30]报道了在急性主动脉夹层中降主动脉 FET 植入段(A 段)血栓化达到 92%,而腹腔干段(B 段)至远端分叉段(C 段)由于残余假腔而导致血栓化较少。在 ATAAD 术后第 1 年中,FET 覆盖的主动脉总直径和假腔都缩小,而真腔直径扩大;腹腔干段的真腔直径扩大而主动脉总直径未扩大;在远端分叉段,真腔直径和主动脉总直径都扩大。然而,FET 术后第 1 年的主动脉 FET 段直径保持稳定,未进一步缩小,而 A 段以下都扩大。所以为了证实和量化 FET 术后降主动脉的变化,降主动脉重塑的分类很重要。根据上述 A 段、B 段和 C 段的正性重塑,稳定和负性重塑的各个体积变化进行分类。尽管 FET 手术结果中的假腔完全形成血栓化比例较高以及再次介入的发生率较低,但结果显示有 42% 的 ATAAD 患者为正性重塑或保持稳定。降主动脉的负性重塑与降主动脉远端血管的残余破口有关。因此,20% ATAAD 患者降主动脉远端有再次干预的风险^[31]。

3 FET 术后并发症

脊髓损伤是与 FET 手术相关的最重要的并发症之一。FET 手术患者中脊髓缺血的患病率为 2.2%~10.9%,不仅增加了患者术后呼吸机辅助的使用时间、重症监护室、住院治疗时间和术后感染率,甚至增加了患者住院死亡率^[32]。目前认为,这与术前全身炎症反应、术中停循环导致缺血灌注不良以及术后输血相关损伤有关。

目前国内外主动脉夹层外科治疗标准术式是孙氏手术,即全弓置换加 FET。根据 Takagi 等^[33]报道的孙氏手术的 meta 分析结果:体外循环时间为 207.1 min,主动脉交叉钳夹时间为 123.3 min,选择性顺行脑灌注时间为 49.3 min,低温循环停止时间为 39.0 min,早期死亡率为 9.2%,脑卒中为 4.8%,脊髓损伤为 3.5%,

中长期(≥ 1 年)总死亡率为 13.0%,再次介入治疗为 9.6%,假管腔血栓形成率为 96.8%^[33]。因为孙氏手术深低温停循环时间较长,可能与早期死亡率和术后并发症发生率较高有关,所以缩短手术时间和停循环时间,提高停循环温度,有利于减少死亡率和并发症发生率。由于主动脉夹层容易累及全身多器官脏器,术前因脏器供血障碍以及炎症反应损害各系统功能^[34]。同时夹层手术创伤大,体外循环时间以及手术时间长,严重影响患者的凝血功能、神经系统以及其他脏器的功能。此外,夹层手术中所必须的深低温停循环技术会干扰弓上分支血管的血供及神经系统功能,降低血小板活性^[35],增加了患者术后并发症的发生率。

针对以上情况,蔡诗豪等^[36]建议使用改良全弓置换技术即弓部阻断技术,可有效避免低温停循环的不利影响,将停循环时间控制在 5 min 左右,较快地恢复下半身灌注有利于术中脊髓灌注,避免截瘫等神经并发症,也可保证双肺在手术过程中有较好的血流灌注;并将停循环温度提高到 30 °C 以及双侧脑灌注保护大脑及脊髓血供,缩短低氧时间,避免低温肺损伤,良好的凝血功能保护及较简单的止血过程,减少了术后输血量,避免输血相关肺损伤,降低术后死亡率及并发症发生率。

4 FET 术后再次干预

在 Fattouch 等^[37]的报道中,ATAAD 一旦发生,可能导致假腔迅速累及到整个主动脉。初次开放手术的目的是切除破裂的内膜和替换升主动脉以及 FET 植入降主动脉,但无法切除远端破裂的内膜,如假腔仍有血流灌注,可能导致降主动脉进行性扩张甚至破裂。降主动脉手术或血管内介入手术在术后 10 年的再干预率为 81.3% \pm 3.0%。首次手术后降主动脉直径较大的患者更常出现晚期降主动脉扩张,即使所有患者都接受了具有最佳收缩压控制 [< 125 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)] 的降压治疗,但在假腔未闭的患者中仍观察到远端主动脉破裂和再次干预的高发生率。

再次干预的适应证是主动脉进行性扩大发展为假性动脉瘤或破裂,植入物感染或主动脉瓣关闭不全以及主动脉弓持续存在假腔。如果升主动脉的最大直径 > 5.5 cm,而且降主动脉的最大直径 > 6 cm,应再次手术处理;其余的患者如果主动脉直径 > 6.5 cm 或每年直径扩大 > 0.75 cm 才建议再次手术。残余假腔、马方综合征以及降主动脉的直径 > 4.5 cm 是再次干预的预测指标。有 31% 的患者假腔残余,因为假腔未闭会增加主动脉直径的年增长率,显著降低长期生

存率。特别是初次 FET 手术后假腔未明显血栓化的患者更易因术后主动脉和降主动脉的扩大而再次手术。即使所有患者收缩压都严格控制在 125 mm Hg 左右,也有可能需再次干预治疗或主动脉破裂,所以术后患者都必须定期接受影像学随访^[38]。在初次 FET 术后,应评估是否还需行二期介入手术治疗。一般短期内尽量避免第二次手术,这样除了可让椎动脉通过侧支网络充分供应血液到脊髓,能最大程度地减少脊髓损伤,还可让二期的 TEVAR 手术减少脊髓损伤的发生以及主动脉重塑。另外, FET 远端可为 TEVAR 手术支架的锚定提供非常良好的锚定区域^[39-40]。

5 总结

FET 技术的出现和发展,大大推动了主动脉夹层的外科手术方式的发展,在可接受的住院死亡率和并发症发生率前提下,提高了 ATAAD 手术治疗的安全性。升主动脉置换联合全弓置换 + FET 手术方式不仅能有效地消除升主动脉的假腔破口,还能通过开放手术植入 FET,模拟血管内介入治疗的原理,植入 FET 覆盖降主动脉的假腔破口,能更有效地引导降主动脉远端的假腔血栓化,促进术后主动脉 FET 段的正性重塑,扩大主动脉真腔;尽可能地避免残余假腔引起负性重塑,而使得主动脉扩张形成动脉瘤导致再次手术,该技术还能防止主动脉逆行撕裂。此外,升主动脉人工血管远端与 FET 近端的端-端吻合与固定可避免支架移位和内漏。即使需再次干预治疗, FET 还可给血管内介入治疗提供一个良好的锚定区域,降低术后患者远期死亡率,并有效地提高患者的术后生活质量。

参 考 文 献

- [1] 何杰,范小平,黄劲松,等.老年 Stanford A 型主动脉夹层外科治疗[J].中国胸心血管外科临床杂志,2019,26(5):514-518.
- [2] Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease[J]. JAMA, 2000, 283(7):897-903.
- [3] Ehrlich MP, Ergin MA, McCullough JN, et al. Results of immediate surgical treatment of all acute type A dissections[J]. Circulation, 2000, 102(19 suppl 3): III 248-III 252.
- [4] Trimarchi S, Nienaber CA, Rampoldi V, et al. Contemporary results of surgery in acute type A aortic dissection: the international registry of acute aortic dissection experience[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 129(1):112-122.
- [5] Olsson C, Eriksson N, Ståhle E, et al. Surgical and long-term mortality in 2634 consecutive patients operated on the proximal thoracic aorta [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 31(6):963-969.
- [6] Kato M, Ohnishi K, Kaneko M, et al. New graft-implanting method for thoracic aortic aneurysm or dissection with a stented graft [J]. Circulation, 1996, 94(9 suppl): II 188-II 193.
- [7] Dohle DS, Tsagakis K, Janosi RA, et al. Aortic remodelling in aortic dissection

- after frozen elephant trunk[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(1):111-117.
- [8] Roselli EE, Loor G, He J, et al. Distal aortic interventions after repair of ascending dissection; the argument for a more aggressive approach[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(2 suppl):S117-S124.
- [9] Iafrancesco M, Goebel N, Mascaro J, et al. Aortic diameter remodelling after the frozen elephant trunk technique in aortic dissection; results from an international multicentre registry[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 52(2):310-318.
- [10] Ren C, Xu S, Lai Y, et al. Open surgery with frozen elephant trunk for the treatment of proximal stent graft-induced new entry in type B aortic dissection; a case report[J]. *Ann Vasc Surg*, 2015, 29(6):1316. e21-24.
- [11] Ma WG, Zhu JM, Zheng J, et al. Sun's procedure for complex aortic arch repair: total arch replacement using a tetrafurcate graft with stented elephant trunk implantation[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2013, 2(5):642-648.
- [12] Kato M, Kuratani T, Kaneko M, et al. The results of total arch graft implantation with open stent-graft placement for type A aortic dissection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124(3):531-540.
- [13] Sun L, Qi R, Zhu J, et al. Total arch replacement combined with stented elephant trunk implantation; a new "standard" therapy for type a dissection involving repair of the aortic arch? [J]. *Circulation*, 2011, 123(9):971-978.
- [14] Gortlitz M, Weiss G, Meinhart J, et al. Fate of the false lumen after combined surgical and endovascular repair treating Stanford type A aortic dissections[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(3):794-799.
- [15] Pacini D, Tsagakis K, Jakob H, et al. The frozen elephant trunk for the treatment of chronic dissection of the thoracic aorta; a multicenter experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(5):1663-1670.
- [16] Chen LW, Dai XF, Yang GF, et al. Open-branched stent graft placement makes total arch replacement easier for acute type A aortic dissection[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 89(5):1688-1690.
- [17] Yu B, Liu Z, Xue C, et al. Total arch repair with open placement of a novel double-branched stent graft for acute type A aortic dissection; a single-centre experience with 21 consecutive patients[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(2):262-269.
- [18] Chen LW, Dai XF, Lu L, et al. Extensive primary repair of the thoracic aorta in acute type A aortic dissection by means of ascending aorta replacement combined with open placement of triple-branched stent graft; early results[J]. *Circulation*, 2010, 122(14):1373-1378.
- [19] Sun X, Lu S, Yang S, et al. Open triple-branched stent graft placement for the surgical treatment of acute aortic arch dissection[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2012, 7:130.
- [20] Chen LW, Wu XJ, Lu L, et al. Total arch repair for acute type A aortic dissection with 2 modified techniques: open single-branched stent graft placement and reinforcement of the dissected arch vessel stump with stent graft[J]. *Circulation*, 2011, 123(22):2536-2541.
- [21] Zhang Q, Ma X, Zhang W, et al. Surgical repair and reconstruction of aortic arch in debakey type I aortic dissection; recent advances and single-center experience in the application of branched stent graft[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2017, 12(1):86.
- [22] 王深明, 王斯文. 应用血管腔内技术治疗 Stanford A 型主动脉夹层现状分析[J]. *中国血管外科杂志(电子版)*, 2013, 5(4):251-254.
- [23] Schoder M, Czerny M, Cejna M, et al. Endovascular repair of acute type B aortic dissection; long-term follow-up of true and false lumen diameter changes[J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(3):1059-1066.
- [24] Rylski B, Hahn N, Beyersdorf F, et al. Fate of the dissected aortic arch after ascending replacement in type A aortic dissection[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2017, 51(6):1127-1134.
- [25] Mohamied Y, Sherwin SJ, Weinberg PD. Understanding the fluid mechanics behind transverse wall shear stress[J]. *J Biomech*, 2017, 50:102-109.
- [26] Czerny M, Roedler S, Fakhimi S, et al. Midterm results of thoracic endovascular aortic repair in patients with aneurysms involving the descending aorta originating from chronic type B dissections[J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90(1):90-94.
- [27] Ius F, Fleissner F, Pichlmaier M, et al. Total aortic arch replacement with the frozen elephant trunk technique; 10 year follow-up single center experience[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2013, 44(5):949-957.
- [28] Ishihara H, Uchida N, Yamasaki C, et al. Extensive primary repair of the thoracic aorta in Stanford type A acute aortic dissection by means of a synthetic vascular graft with a self-expandable stent[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(6):1035-1040.
- [29] di Eusanio M, Arnaro A, di Marco L, et al. Short- and midterm results after hybrid treatment of chronic aortic dissection with the frozen elephant trunk technique[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(4):875-880.
- [30] Dohle DS, Tsagakis K, Janosi RA, et al. Aortic remodelling in aortic dissection after frozen elephant trunk[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(1):111-117.
- [31] Picardo A, Regesta T, Zennis K, et al. Outcomes after surgical treatment for type A acute aortic dissection in octogenarians; a multicenter study[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(2):491-497.
- [32] Nienaber CA, Clough RE. Management of acute aortic dissection[J]. *Lancet*, 2015, 385(9970):800-811.
- [33] Takagi H, Umamoto T, ALICE Group. A meta-analysis of total arch replacement with frozen elephant trunk in acute type A aortic dissection[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2016, 50(1):33-46.
- [34] Girdauskas E, Kuntze T, Borger MA, et al. Acute respiratory dysfunction after surgery for acute type A aortic dissection[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2010, 37(3):691-696.
- [35] Numata S, Tsutsumi Y, Monta O, et al. Mid-long-term results after aortic arch repair using a four-branched graft with antegrade selective cerebral perfusion[J]. *J Card Surg*, 2013, 28(5):537-542.
- [36] 蔡诗豪, 范小平, 黄劲松, 等. 改良全弓置换技术在 Stanford A 型主动脉夹层手术中的应用[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2018, 25(11):962-966.
- [37] Fattouch K, Sampognaro R, Navarra E, et al. Long-term results after repair of type A acute aortic dissection according to false lumen patency[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(4):1244-1250.
- [38] Kobuch R, Hilker M, Rupprecht L, et al. Late reoperations after repaired acute type A aortic dissection[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(2):300-307.
- [39] Griep EB, di Luozzo G, Schray D, et al. The anatomy of the spinal cord collateral circulation[J]. *Ann Cardiothorac Surg*, 2012, 1(3):350-357.
- [40] Berger T, Kreibich M, Morlock J, et al. True-lumen and false-lumen diameter changes in the downstream aorta after frozen elephant trunk implantation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2018, 54(2):375-381.

收稿日期:2021-05-03

无导线起搏器应用进展

荆炜林 谢瑞芹

(河北医科大学附属第二医院心血管内科, 河北 石家庄 050000)

【摘要】起搏器已广泛应用于临床,形式多样,各有千秋。近年来,无导线起搏的兴起,拓宽了起搏器在一些特殊人群中的应用,尤其是避免起搏器囊袋和起搏器导线所致的相关并发症,同时无导线起搏器的体积小和经皮穿刺静脉途径输送植入的优势受到越来越多的重视。无导线起搏器已用于临床一段时间,其应用现状及安全性日益受到人们的关注,现从无导线起搏器的应用进展与安全性等方面进行综述。

【关键词】无导线起搏器;起搏器植入;安全性

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.011

Application Progress of Leadless Pacemaker

JING Weilin, XIE Ruiqin

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

【Abstract】Pacemakers have been widely used in clinical practice, with various forms and different advantages. In recent years, the rise of leadless pacing has broadened the application of pacemaker in some special populations, especially to avoid the related complications caused by pacemaker bag and pacemaker lead. At the same time, more and more attention has been paid to the small volume of leadless pacing and the advantages of percutaneous venous delivery and implantation. Leadless pacemakers have been used in clinic for some time, and their application status and safety have been paid more and more attention. In this paper, the application progress and safety of leadless pacemakers are reviewed.

【Key words】Leadless pacemaker; Pacemaker implantation; Security

自 1958 年第一台起搏器问世以来,随着经验的积累和科技的进步,起搏器的发展有着翻天覆地的变化。目前全球每年植入起搏器例数近百万^[1],其中绝大部分为传统起搏器,然而传统起搏器有优势,但也有一些弊端,如存在术后导线及囊袋相关并发症的可能。无导线起搏器(leadless pacemaker, LP)是近年来的新技术,它将脉冲发生器与感知/起搏电极合为一体,避免了电极导线连接和囊袋制作等过程,它的问世无疑带给人们新的思路,给一些需起搏器治疗的特殊人群带来可替代的选择。现从 LP 的应用进展进行综述。

1 LP 的种类

在 1970 年就有人尝试在犬体内安装了第一例 LP,但由于电池技术的限制,仅维持了 66 d,随着高密度能量电池和低耗能电子元件的发展,LP 在临床中的应用成为了可能。目前临床常用的有两种,一种为圣犹达公司的 Nanostim 无导线起搏器,另一种则是美敦力公司开发的 Micra 经皮起搏系统(transcatheter

pacing system, TPS)。

两种起搏器对比可发现,其体积均足够小,可通过股静脉直达心内膜,且寿命相仿。Nanostim 无导线起搏器的优势在于其感知模式为温度传感,具有良好的频率适应性;而 TPS 起搏器则可兼容 1.5 T 和 3.0 T 磁共振成像,但目前也有新型扫描仪可替代磁共振成像以减少起搏器的电磁干扰^[2],但二者固定方式和感应方式的不同使其相关的安全性及有效性还需进一步对比研究。

2 LP 的应用人群

2.1 获益人群及禁忌证

由于起搏模式的限制及技术要求,无导线起搏并未作为常规治疗方式推广,更多作为一种替代疗法。就目前而言,众多学者以及奥地利心脏学会专家共识认为其适应人群主要为单腔起搏且预期心室起搏率低的患者^[2]。LP 的主要禁忌证包括:植入机械瓣膜患者,心内膜存在导线患者,下腔静脉或股静脉异常患

基金项目:河北省政府资助专科能力建设和专科带头人培养项目(361004)

通信作者:谢瑞芹, E-mail: xieruiqin66@163.com

者,近期发生急性心肌病患者等。另外,由于目前起搏模式的限制,一些病窦综合征、血管迷走性晕厥或房室传导阻滞伴心动过缓的患者也暂不作为无导线起搏的首选。

2.2 应用人群扩展

2.2.1 儿童和老年人群

LP 在成人中的作用逐渐被公认,也获得了明显的益处,相比之下,儿童患者的植入经验和随访数据更为有限。Mahendran 等^[3]报道的在 1 例 4 岁高度房室传导阻滞患儿体内成功植入了 LP,LP 有可能造成儿童血管损伤,小儿血管和心腔较小是 LP 的重要限制因素,因此在植入前应评估血管宽度与扩张鞘管是否匹配。另 Morani 等^[4]成功在软骨发育不全的侏儒症患儿身上安装了 1 例 LP,术后无并发症出现。LP 在儿童中的应用正在逐渐增加。

同时在年龄 ≥ 90 岁的老年患者中 LP 的应用也逐步得到验证。El Amrani 等^[5]对 129 例患者植入 TPS,其中年龄 ≥ 90 岁患者 41 例,年龄 < 90 岁患者 88 例。研究对比手术时间、手术成功率以及术后并发症等,结果显示 LP 对年龄 ≥ 90 岁的患者同样安全有效。

2.2.2 特殊需要人群

在一些特殊病例中,LP 的优势也得到凸显。当患者静脉出现多次感染,再次安装有导线起搏器可能引发菌血症甚至危及生命时,LP 可成为患者的一个有效选择。Parker 等^[6]为 1 例 65 岁静脉入路反复感染患者选择了 LP,患者经过心脏再同步化治疗及植入型心律转复除颤器植入 3 年后反复感染,抗生素效果不佳,首要目标便是减少感染,最终选择了 LP。术后 2 个月随访,阻抗及阈值均良好。

关于新型冠状病毒肺炎(COVID-19)阳性患者的心脏情况也在不断研究中,这些患者的心功能影响还有很多未知。Cakulev 等^[7]报道了 1 例 COVID-19 阳性患者出现了房室传导阻滞和心房颤动(房颤)相关的异常停搏,考虑停搏可能是 COVID-19 感染的表现,对患者进行了 LP 植入,术后患者症状得到改善,但由于患者的特殊性,远期效果还有待进一步考证。

研究表明,有 4.5% ~ 20.0% 的心脏移植患者需植入起搏器,高感染风险和低起搏依赖性使心脏移植患者成为 LP 的理想选择。通过长期随访,证实了无导线装置在这类特殊患者中的可行性和可接受的安全性^[8]。并提出术前心脏三维重建有助于预测植入 LP 的手术难度^[9]。随着技术的发展及经验的积累,LP 将使更多特殊人群的需要得到满足。

3 植入方式和途径

3.1 常规植入途径和方式

与传统起搏器不同,LP 植入时,术者通常以患者

股静脉为入路,通过导管将设备送入右心室间隔部位,获得稳定持续的感知和起搏参数后释放固定。TPS 的放置需一个 23 F 鞘管,在扩张血管时,锥形 Coons 扩张器是一种有效和经济的工具,相对并发症低^[10]。当导管进入体内时,大多数导管以“鹅颈形”可顺利将起搏器放入心室进行固定。LP 最佳固定位置为右心室间隔部,其次为右心室心尖部,而右心室游离壁相对薄弱,此处固定会增加心肌穿孔的风险^[11]。印度一项研究^[12]也表明右心室间隔部植入更具有生理性。LP 植入时间相对短,其植入困难程度除与术者经验和患者配合有关外,另一重要因素则与右心室间隔突出小梁有关。Garweg 等^[13]对 126 例患者分析显示,手术时间与间隔边缘小梁突出部分的存在呈正相关($P < 0.001$),与手术次数呈负相关($P < 0.001$)。

3.2 非常规途径和植入方法

股静脉是常规途径,但也并非唯一入路,当股静脉畸形或其他原因不能作为入路时,也可考虑其他静脉作为入路,如左锁骨下静脉、髂静脉和颈内静脉等^[14-16]。确定入路后,在导管进入心腔的过程中,除了传统的“鹅颈形”导管方式进入,亦可根据患者的血管情况调整导管形状。Nakamura 等^[17]报道了 1 例 92 岁女性由于脊柱侧凸和严重驼背使得起搏器导管的尖端无法直接指向右室间隔或心尖,于是尝试改变导管形状为“环形”,使导管尖端可朝向右室间隔的下基底部,成功释放,术后无严重并发症。

Gerdes 等^[18]报道了 1 例 76 岁患有永久性房颤和伴缓慢心律失常的男性患者,其超声心动图显示左心房严重扩大,在 TPS 植入过程中,输送系统向前移动和顺时针旋转时,尖端要么在右心室流出道中向高处滑动,要么移到右心房,因此无法获得有效起搏点。随后尝试使用一个“圈套”样辅助装置固定输送系统的近端部分,在尖端施力,最终获得了良好的稳定性和电位。这些新方法为起搏器植入提供了新思路。

3.3 与其他手术的联合植入

心脏瓣膜置换术后常伴有安装起搏器的指征,传统起搏器植入感染风险大,对瓣膜有潜在损伤,LP 为这些患者提供了一种新思路。有 1 例 51 岁女性患者,在接受经导管主动脉瓣置换术和二尖瓣瓣膜置换术后出现严重的心动过缓,Gul 等^[19]对其进行 LP 植入术,进一步证实了其在瓣膜病术后的有效性。有 1 例 71 岁的女性患者进行三尖瓣边缘修补术后,患者出现房颤伴心动过缓,考虑传统起搏器的导线会干扰修复部位,LP 成为了最佳选择,最终在三维经食管超声心动图的辅助下,使用更小的导管,找到了合适的起搏

位点^[20]。

有些伴有瓣膜病患者本身存在植入起搏器的指征,相关学者尝试在外科手术换瓣的同时,可视下完成 LP 植入。Shivamurthy 等^[21]对 15 个瓣膜手术同时安装 LP 的成人患者进行了回顾性分析,纳入患者年龄(67.5 ± 17.0)岁,伴有房颤 14 例(93%)。有 5 例患者(33.3%)行单纯三尖瓣置换术,其余患者行多瓣膜手术,包括同时行三尖瓣修复/置换术,随访(151 ± 119)d,所有患者的阻抗/阈值均正常且稳定。进一步证明了瓣膜手术中植入无导线心脏起搏器安全可行,这种联合起搏方法可简化有单腔起搏指征的瓣膜手术患者的围手术期处理,减少患者的手术花费及痛苦。

对于一些房颤合并起搏器指征的患者,能否在只穿刺股静脉的同时进行房室结消融及 LP 的植入呢?Chiang 等^[22]通过回顾 14 例同时接受 TPS 置入和房室结消融治疗的房颤患者验证了这种联合手术方式的可行性,而且在中短期内具有良好的安全性和有效性。因此 LP 可联合多种手术同时进行,一次手术解决患者多个问题,减少患者的手术次数,减轻患者的手术痛苦。

4 LP 的安全性

4.1 长期安全性

LP 作为新技术出现,其短期安全性得到初步验证^[23-25],而它的长期安全性还有待随访研究。Sanchez 等^[26]在研究起搏器依赖患者中使用 LP 和使用经静脉起搏器(transvenous pacemaker, TVP)诱发心肌病的研究中,纳入 2014—2019 年左室射血分数 $\geq 50\%$ 的所有起搏器依赖的 LP 或 TVP 患者,其中 131 例 TVP 患者和 67 例 LP 患者纳入研究,TVP 组平均随访时间为(592 ± 549)d,LP 组平均随访时间为(817 ± 600)d。LP 组心肌病(3%)的发生率明显低于 TVP 组(18.7%)($P=0.02$),进一步证明 LP 在术后起搏器相关心肌病方面更安全,分析其可能原因与 LP 安装时心肌损伤小以及无导线相关并发症等因素有关。

另外,Oliveira 等^[27]对多中心植入 LP 患者进行大数据分析,通过回顾性分析研究发现,在纳入的 4 739 例患者中,随访 1~38 个月,4 670 例患者 LP 植入成功(98.5%)。随访期间有 248 例患者(5.23%)发生并发症,最常见的是起搏问题如阈值升高、移位或电池故障(1.43%),穿刺部位相关并发症如出血、血肿或假性动脉瘤(1.37%),以及与操作相关的心脏损伤如心脏穿孔、堵塞或心包积液(1.01%)。随访期间有 360 例患者死亡,其中 11 例与手术或器械有关。而传统起搏器植入患者仅穿刺相关并发症就占 4.67%^[28]。总的来讲,LP 的并发症发生率相对较低,对于有单腔起搏

指征的患者,LP 是个安全的选择。

4.2 特殊人群的安全性

4.2.1 高龄患者

Pagan 等^[29]比较了 TPS 起搏器和传统 TVP 在高龄患者中的应用,选取包括 2015 年 12 月—2019 年 11 月在 Northwell 卫生系统 6 家医院接受两种方式治疗的所有年龄 ≥ 85 岁患者。在年龄 ≥ 85 岁的患者中植入了 183 个 TPS 和 119 个 TVP,平均年龄(89.7 ± 3.4)岁,男性占 47.4%。结果发现 TPS 植入:(1)成功率为 98.4%;(2)与 TVP 组相比,手术相关并发症无差异,是安全的,手术时间明显缩短[(35.7 ± 23.0)min vs (62.3 ± 31.5)min, $P < 0.001$]。由于目前无导线起搏模式为心室按需型/心室按需型频率应答式(VVIR),Loring 等^[30]在研究 QRS 波群时限和心室功能正常的有起搏器指征的患者过程中,将 1 284 例符合入选标准的患者分为两组,全自动双腔起搏频率适应(DDDR)组($n=630$)和 VVIR(LP)组($n=654$),结果发现 DDR 和 VVIR 起搏的患者死亡率、卒中或心力衰竭发生率相似,但 VVIR 起搏显著增加了房颤的发生风险。

4.2.2 瓣膜置换术患者

瓣膜置换术后需起搏器植入的患者也越来越多,LP 感染风险更小,有可能成为这类患者的首选方式,其安全性也逐渐得到认可。Garweg 等^[31]对比了 170 例安装 LP 的患者,其中 54 例(31.8%)有瓣膜手术史,包括主动脉瓣置换术后 28 例,二尖瓣置换术后 10 例,三尖瓣成形术后 1 例,多瓣膜手术后 15 例,所有患者($n=170$)均成功植入,无任何与手术相关的主要并发症。随访 12 个月后起搏器工作均正常,两组患者射血分数均有下降,无明显差异,考虑与右室起搏比例相关,进一步验证了 LP 在瓣膜介入术后是安全的。

4.3 特殊并发症

无导线起搏方式在大多数情况下是安全的,但在众多成功植入患者中也不乏出现特殊并发症等事件。Razeghi 等^[32]对 155 例植入 TPS 起搏器患者进行随访,其中 15 例患者在植入术后平均 226 d 出现菌血症,革兰氏阳性菌感染占菌血症的 73.3%($n=11$),经过适当的抗菌治疗后,所有患者的菌血症都得到了改善。也有报道 1 例患者 LP 安装后不久出现恶性心律失常,分析其恶性心律失常很可能与既往冠心病病史相关,术后合并急性冠状动脉缺血是导致患者恶性心律失常出现的重要诱发因素^[33]。Gumireddy 等^[34]也报道了 1 例 85 岁患者,有着 10 年房颤病史,术前超声心动图显示射血分数为 56%,无局部室壁运动异常、

轻度二尖瓣反流和轻度三尖瓣反流,但 LP 植入术后 15 d 便出现了二尖瓣反流严重杂音。另外,术后右室假性动脉瘤^[35]等并发症也偶有发生,因此术前全面综合评估患者的手术风险是必要的。

5 无导线起搏面临的挑战及展望

目前无导线起搏面临的电池寿命问题以及单腔起搏问题成为现代技术发展的热点方向。有学者提出利用压电能量收集系统对来自心脏的动能进行收集,从而实现长久供能,但此供能装置需限制在 1 cm³ 体积内,并在心率范围内获得固有频率,这无疑给科研人员带来挑战。另一挑战则来自于起搏模式,由于起搏模式的限制,仅能满足单腔起搏模式,适用范围窄,如何达到心脏同步化治疗成为亟待解决的问题,2018 年 Bereuter 等^[36]报道了双腔无导线起搏的动物实验(猪)结果,为双腔无导线起搏带来了可能,但由于双腔起搏过程中的信号衰减造成的能量消耗使其应用到临床尚需时日。同时 LP 与植入型心律转复除颤器和心脏再同步化治疗等设备的联合应用也在尝试探究中。

随着 LP 植入时代的到来,新型起搏器的研究如火如荼,这将使越来越多的植入人群从中获益,越来越多的植入技巧被发现验证,其安全性也逐渐得到验证。但与此同时,也要看到其不足与应用限制。由于 LP 的兴起,很多数据还停留在小型非随机试验阶段,仍需大型随机对照试验验证其优越性。相信随着术者经验的增加和手术器械的完善,LP 会越来越多地应用于临床,为更多患者带来希望。

参 考 文 献

- [1] Sideris S, Archontakis S, Dilaveris P, et al. Leadless cardiac pacemakers; current status of a modern approach in pacing [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2017, 58 (6): 403-410.
- [2] Steinwender C, Lercher P, Schukro C, et al. State of the art: leadless ventricular pacing: a national expert consensus of the Austrian Society of Cardiology [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2020, 57 (12): 27-37.
- [3] Mahendran AK, Bussey S, Chang PM. Leadless pacemaker implantation in a four-year-old, 16-kg child [J]. *J Innov Card Rhythm Manag*, 2020, 11 (10): 4257-4261.
- [4] Morani G, Bolzan B, Zimelli E, et al. Leadless pacemaker twins in an achondroplastic dwarf [J]. *HeartRhythm Case Rep*, 2020, 6 (7): 434-436.
- [5] El Amrani A, Campos B, Alonso-Martín C, et al. Performance of the Micra cardiac pacemaker in nonagenarians [J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 73 (4): 307-312.
- [6] Parker AM, Vilario JR, Aranda JM Jr, et al. Leadless pacemaker use in a patient with a durable left ventricular assist device [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43 (9): 1048-1050.
- [7] Cakulev I, Sahadevan J, Osman MN. A case report of unusually long episodes of asystole in a severe COVID-19 patient treated with a leadless pacemaker [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2020, 4 (F11): 1-6.
- [8] Rordorf R, Savastano S, Bontempi L, et al. Leadless pacing in cardiac transplant recipients: primary results of a multicenter case experience [J]. *J Electrocardiol*, 2020, 60: 33-35.
- [9] Sano M, Urushida T, Sakakibara T, et al. Tortuous inferior vena cava with severe scoliosis: an impediment to successful leadless pacemaker implantation [J]. *J Cardiol Cases*, 2020, 23 (5): 218-220.
- [10] Mohammed M, Arshi J, Ramza BM, et al. Outcomes using a single tapered dilator for Micra leadless pacemaker implant [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2020, 20 (3): 105-111.
- [11] Okabe T, Afzal MR, Houmsse M, et al. Time-based leadless pacemaker: strategies for safe implantation in unconventional clinical scenarios [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2020, 6 (10): 1318-1331.
- [12] Sharma P, Singh Guleria V, Bharadwaj P, et al. Assessing safety of leadless pacemaker (MICRA) at various implantation sites and its impact on paced QRS in Indian population [J]. *Indian Heart J*, 2020, 72 (5): 376-382.
- [13] Garweg C, Vandenberk B, Foulon S, et al. Determinants of the difficulty of leadless pacemaker implantation [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43 (6): 551-557.
- [14] Kita K, Le TT, Doshi RN. Implantation of a leadless pacemaker via left subclavian vein following transvenous pacemaker extraction [J]. *HeartRhythm Case Rep*, 2020, 6 (6): 338-340.
- [15] Surti AK, Ambrose M, Cortez D. First description of a successful leadless pacemaker implantation via the left internal jugular vein (in a 20 kg patient) [J]. *J Electrocardiol*, 2020, 60: 1-2.
- [16] Shehadeh M, Costello J, Brar V, et al. Successful Micra leadless pacemaker implantation through an iliac vein stent [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (11): 2685-2685.
- [17] Nakamura K, Sasaki T, Minami K, et al. Halo-shape technique for leadless pacemaker implantations: a case report [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2020, 21 (1): 65-66.
- [18] Gerdes C, Kristensen J, Nielsen JC. Use of a snare to aid implanting leadless pacemaker in a patient with severely dilated atria [J]. *Europace*, 2021, 23 (2): 246.
- [19] Gul EE, Haseeb YB, Haseeb S, et al. Successful leadless pacemaker implantation in a patient with profound bradycardia following transcatheter aortic valve replacement and mitral valve-in-valve procedure [J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2020, 48 (4): 443-446.
- [20] Adukauskaitė A, Hintringer F, Dichtl W, et al. Implantation of leadless pacemaker through neo-orifice after tricuspid valve edge-to-edge repair [J]. *Europace*, 2020, 22 (6): 869.
- [21] Shivamurthy P, Miller MA, El-Eshmawi A, et al. Leadless pacemaker implantation under direct visualization during valve surgery [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, Aug 6: S0022-5223 (20) 32264-9. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.07.092. Epub ahead of print.
- [22] Chieng D, Lee F, Ireland K, et al. Safety and efficacy outcomes of combined leadless pacemaker and atrioventricular nodal ablation for atrial fibrillation using a single femoral puncture approach [J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29 (5): 759-765.
- [23] Curnis A, Salghetti F, Cerini M, et al. Leadless pacemaker: state of the art and incoming developments to broaden indications [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43 (12): 1428-1437.
- [24] Reynolds DW, Ritter P. A leadless intracardiac transcatheter pacing system [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (26): 2604-2605.
- [25] Duray GZ, Ritter P, El-Chami M, et al. Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-Month results from the Micra Transcatheter Pacing Study [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14 (5): 702-709.

单纯左心耳干预预防心源性脑卒中的研究进展

王梓良¹ 何一秀² 林伟力¹ 张再磊¹ 褚银平¹

(1. 山西医科大学第五临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 杭州师范大学附属医院, 浙江 杭州 310000)

【摘要】心房颤动(Af)是临床上最常见的心律失常之一,其引起的血栓栓塞常见且危害极大。单纯处理 Af 无法完全避免血栓栓塞的发生,需针对血栓的形成进行治疗。传统预防血栓栓塞主要依靠口服抗栓药物,但口服抗栓药物多具有出血风险、用药禁忌和患者依从性差等不足,通常不能完全达到 Af 抗凝的预期效果。随着解剖及病理学研究的深入,现已证实血栓主要形成于 Af 患者的左心耳(LAA),因此可通过闭合 LAA 来预防血栓栓塞。内科经皮 LAA 封堵术因其器械相关血栓以及并发症严重等劣势而难以推广使用。传统外科手术切除 LAA 成功率低,风险大,并发症多,所以无法作为首选治疗方式。LAA 夹闭术以其微创、手术成功率高和并发症少等优势,在预防 Af 患者血栓栓塞中的作用日益被关注。现就 LAA 夹闭术的有效性、安全性、耐久性和存在的争议等方面进行综述。

【关键词】心房颤动;血栓栓塞;左心耳夹闭术;心源性脑卒中

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.012

Prevention of Cardiogenic Stroke by Simple Intervention of Left Atrial Appendage

WANG Ziliang¹, HE Yixiu², LIN Weili¹, ZHANG Zaili¹, CHU Yinping¹

(1. The Fifth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China; 2. The Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 310000, Zhejiang, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is one of the most common arrhythmias in clinic, and thromboembolism caused by atrial fibrillation is common and harmful. The treatment of atrial fibrillation alone cannot completely avoid the occurrence of thromboembolism, so it is necessary to treat the formation of thrombus. The traditional prevention of thromboembolism mainly depends on oral antithrombotic drugs, but oral antithrombotic drugs often have shortcomings such as bleeding risk, medication contraindication and poor patient compliance, which usually can not fully achieve the expected effect of atrial fibrillation anticoagulation. With the development of anatomical and pathological research, it has been proved that thrombosis is mainly formed in the left atrial appendage(LAA) of atrial fibrillation patients. Therefore, thrombosis can be prevented by closing the LAA. Internal medicine percutaneous LAA occlusion is difficult to be popularized because of its equipment related thrombosis and serious complications. Traditional surgical resection of LAA has low success rate, high risk and many complications, so it can not be used as the first choice of treatment. LAA clipping has attracted more and more attention in the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation patients for its advantages of minimally invasive, high success rate and less complications. This paper reviews the effectiveness, safety, durability and controversy of LAA clipping.

【Key words】 Atrial fibrillation; Thromboembolism; Left atrial appendage clipping; Cardiogenic stroke

心房颤动(atrial fibrillation, Af)是临床上最常见的心律失常之一^[1]。在中国,成人(年龄≥45岁)Af患病率约为1.8%,预计到2035年其患病人数将是现在的一倍以上^[2]。Af患者生活质量下降,血栓栓塞事件发生率高,而最严重的是脑卒中事件,给患者家庭和社会带来很大的负担。同时,Af所导致的心源性脑卒中一旦发生,将有20%的致死率和60%的致残率。因此预防脑卒中事件的发生一直是Af患者治疗的重要环节^[3]。

1 Af与心源性脑卒中的关系

Af患者的左心房收缩功能紊乱,血液在心房内尤其是左心耳(left atrial appendage, LAA)内淤滞形成血栓^[4],血栓栓塞随血流进入脑部导致心源性脑栓塞,即心源性脑卒中。虽然引起心源性脑卒中的原因有心脏瓣膜疾病、心肌梗死和先天性心脏病等,但Af是最常见的病因。由于心源性脑卒中的高复发率、高致残率和高死亡率,消除Af和预防Af血栓栓塞仍是当今世界面临的一大难题。

2 Af 的消除

目前为止对于 Af 的处理主要是围绕着恢复窦性心律展开,包括药物复律、电复律、射频导管消融和外科消融等,其中射频导管消融技术发展快速,已成为 Af 患者恢复窦性心律的主要手段^[5]。2020 年,一项关于 Af 患者射频导管消融术与抗心律失常药物治疗的多中心随机对照试验显示,在 60 个月的随访中,与药物治疗相比,射频导管消融能有效地将 Af 的复发率降低 48%;但在 48.5 个月的随访中,消融组患者的主要终点事件(死亡、致残性卒中、严重出血或心脏骤停)发生率为 8.0%,而药物治疗组患者的发生率为 9.2%^[6]。上述试验提示:虽然射频导管消融能帮助 Af 患者恢复窦性心律且有效降低 Af 复发率,但射频导管消融对 Af 患者预后是否有益仍无法确定。当前外科消融已进入四代迷宫手术阶段。2019 年,Khiaban 等对 853 例接受四代迷宫手术的患者进行了为期 10 年的随访发现,在术后 1 年、5 年和 10 年的 Af 复发率分别为 11%、23% 和 35%,提示四代迷宫手术在帮助 Af 患者恢复窦性心律方面具有良好的长期疗效,但围手术期并发症(低心排综合征、脑血管意外和肾功能衰竭等)的发生率为 11.2%^[7]。且对于 Af 患者,不管是选择哪种方法恢复窦性心律,都需在复律前后甚至长期给予抗栓治疗^[8],这些弊端使患者无法通过消除 Af 来完全避免血栓形成。

3 抗栓药物的应用

2001 年,Gage 等^[9]首次提出 CHADS₂ 评分用于评估 Af 患者的血栓栓塞风险,并被临床医生广泛用于抗血栓治疗的选择。2010 年,Lip 等^[10]对 CHADS₂ 评分进行了更新(CHA₂DS₂-VASc 评分),旨在更好地确定心源性卒中的高风险患者。北美和欧洲的指南都支持使用 CHA₂DS₂-VASc 评分来评估患者发生血栓栓塞事件的风险和进行下一步治疗方案的选择^[8,11]。对于 CHA₂DS₂-VASc ≥ 1 分的患者,建议应用抗栓药物来预防 Af 所引起的血栓栓塞事件。

常用的抗栓药物包括抗凝药物和抗血小板药。抗血小板药主要有阿司匹林和氯吡格雷,其优点是服药方法简单,易于评估。2007 年,一项随机对照研究提示阿司匹林较安慰剂降低 19% 的卒中发生率^[12]。2020 年,一项回顾性队列研究发现,阿司匹林联合华法林用药治疗后卒中发生率为 7%,单一华法林用药治疗则为 4.5%;但联合用药组的大出血风险为 14.9%,远高于华法林组的 7.9%^[13]。上述研究提示,无论是单一抗血小板治疗还是联合用药,虽能降低脑卒中的发生率,但出血风险也明显增加。因此 2018 年中国指南不推荐使用抗血小板药来预防心源性卒中^[14]。

维生素 K 拮抗剂华法林是一种经典的抗凝药物。一项荟萃分析表明,华法林治疗可降低 64% 的卒中发生率及 26% 的死亡率^[12]。但由于华法林的个体反应受年龄、性别、体质指数、多种食物、药物和表型等多因素影响,导致用药后效果差异巨大;同时华法林治疗需长期监测国际标准化比值和随访患者来个体化控制,导致患者用药依从性较差,难以达到预期疗效^[15]。

新型口服抗凝药物包括达比加群(直接凝血酶抑制剂)和利伐沙班(Xa 因子抑制剂)等。2020 年,Alberts 等^[16]对非瓣膜性 Af 患者进行了回顾性队列研究,利伐沙班组(6 876 例)随访 23 个月,其卒中发生率为 1.33/100 人年;华法林组(13 597 例)随访 29 个月,其卒中发生率为 1.66/100 人年。Lip 等^[17]的一项回顾性观察研究发现,服用新型口服抗凝药物(阿哌沙班、达比加群和利伐沙班)的患者中,卒中或体循环栓塞的发生率低于服用华法林的患者,但在它们之间,消化道出血发生率存在差异。虽然新型口服抗凝药物在非瓣膜性 Af 患者的治疗中效果优于华法林,但同样存在弊端。一项关于中国 Af 患者使用达比加群或华法林的治疗满意度调查显示,由于达比加群高昂的价格,达比加群的 6 个月停药率显著高于华法林(33.5% vs 19.2%)^[18]。且新型口服抗凝药物主要通过肾脏代谢,因此 2018 年中国 Af 指南中指出,对于肾功能严重损害(内生肌酐清除率 < 0.25 mL/s)的 Af 患者,原则上不建议使用新型口服抗凝药物^[14]。这些弊端限制了新型口服抗凝药物的普及。

4 LAA 的处理

4.1 LAA 的解剖及引起血栓的原因

LAA 起源于原始左心房,主要由原始肺静脉及其分支融合而形成。它是左心房主体的一个手指状突起,连接处则界定在一个狭窄的出口^[19]。在 Af 期间,左心房的电活动紊乱,与 Af 相关的心脏重构过程使 LAA 相当于一个静态的小囊袋,血液在此易于滞留,同时 LAA 内皮功能障碍,导致血管性血友病因子和血管内皮细胞黏附分子-1 等大量表达,多种因素促进了 LAA 的血栓形成^[20]。韦尔奇于 1909 年就指出,与 Af 相关的血栓栓塞事件可能是由于 LAA 血栓引起的^[19]。在对 642 例死亡患者的回顾性研究中,Aberg^[21]发现约 90% 的心脏血栓栓塞起源于 LAA。1996 年,Blackshear 等^[22]通过经食管超声心动图、尸检或手术评估了左心房血栓的存在和位置,证实 LAA 是 Af 最常见的血栓形成部位,为通过干预 LAA 来预防 Af 引起的血栓栓塞事件的发生奠定了形态学证据。

4.2 LAA 封堵术

LAA 封堵术是通过导管递送系统将 LAA 封堵器

传送并固定于 LAA,以隔绝 LAA 与左心房间血液流通,从而预防血栓形成和脱落^[23]。2020 年,一项关于 LAA 封堵术与新型口服抗凝药物的多中心随机对照试验结果显示:201 例非瓣膜性 Af 患者中有 181 例患者成功闭合 LAA,且在 19.9 个月的随访中,LAA 封堵术组的主要终点事件(卒中、短暂性脑缺血发作、心血管死亡事件、临床相关出血或手术/设备相关并发症)发生率为 10.99%,低于新型口服抗凝药物组的 13.42%^[24]。然而,与所有手术一样,LAA 封堵术同样有并发症。在上述试验中,LAA 封堵术组有 9 例患者出现严重并发症(心包积液、设备及手术相关死亡、血管并发症)。此外,由于封堵器植入心脏内部,激活体内血小板和凝血过程,使封堵器表面易形成器械相关血栓。Dukkipati 等^[25]对 1 739 例接受 LAA 封堵术患者的回顾性研究发现,器械相关血栓的发生率为 3.74%。因此对于 LAA 封堵术治疗褒贬不一,目前只对具有高卒中风险和不能长期口服抗凝药物的 Af 患者使用 LAA 封堵术的合理性达成了中国专家共识^[23]。

4.3 外科手术干预 LAA

4.3.1 经典外科手术闭合 LAA

经典外科手术干预 LAA 通常作为心脏直视手术的伴随手术,主要包括手术切除 LAA 残端缝合、LAA 结扎和吻合器 LAA 切除等。2018 年,一项关于冠状动脉旁路移植术或瓣膜手术的回顾性队列研究显示,同期 LAA 结扎闭合能降低合并 Af 患者卒中(风险比 0.68)和全因死亡(风险比 0.67)风险事件^[26]。同年,Lakkireddy 等^[27]通过对接受 LAA 结扎术(38 例)和经导管封堵 LAA(39 例)患者的前瞻性单中心观察性研究发现,LAA 结扎术导致神经内分泌功能障碍后 24 h,心房钠尿肽和脑钠肽均显著降低,3 个月后才恢复正常,而经导管封堵 LAA 则未发现这些现象,说明 LAA 结扎术可导致术后血流动力学恶化,以及由于肾上腺素和去甲肾上腺素等激素下降造成的水钠潴留等问题。此外,2019 年版中国 LAA 干预预防 Af 患者血栓栓塞事件的认识和建议指出,外科手段切除 LAA 的手术成功率(完全切除 LAA,且不留残端)为 43%~73%,当 LAA 未被完全切除时血液将会更加停滞,这可能导致 LAA 残端更易形成血栓^[28]。所以经典外科手术(切除后缝合或缝合结扎)干预 LAA 无法完全预防 LAA 血栓形成以及脱落所致的卒中风险。

4.3.2 LAA 夹闭术

LAA 夹闭术是近年来兴起的一项新的外科技术,该术式可作为开胸手术的伴随操作,也可作为微创(左胸小切口或胸腔镜)的单独的手术操作。LAA 夹

闭系统由一个可自动闭合的心耳夹和一个输送操作系统组成。该装置可通过微创小切口完成 LAA 夹闭操作过程^[29]。

4.3.2.1 LAA 夹闭术的临床研究:2009 年美国 FDA 批准 Atricure 的夹闭器(AtriClip)上市。2018 年,一项对 291 例心脏直视手术(包括冠状动脉旁路移植术和瓣膜置换术等)同期行 LAA 夹闭术患者的前瞻性队列研究显示,所有患者术中经食管超声心动图证实 LAA 均成功夹闭,无残余灌注或 LAA 残端,随访 36 个月未出现与装置相关并发症,对于随访期间停用口服抗凝药物的患者与 CHA₂DS₂-VASc 评分相似患者对比:缺血性卒中发生率降低 87.5%。同时 AtriClip 左心耳夹植入 5 年以上的患者计算机断层扫描显示,未发生 AtriClip 移位、LAA 残端和残余 LAA 再灌注事件^[30]。该研究进一步证实 LAA 夹闭术的安全性和持久性,以及降低卒中发生率的潜在疗效。2020 年,Suematsu 等^[31]采用 AtriClip 左心耳夹对 43 例有卒中史的非瓣膜性 Af 患者通过左胸小切口行 LAA 夹闭术,术后 3 个月经食管超声心动图证实所有患者 LAA 无残余灌注或 LAA 残端,在(23±10)个月的随访中无卒中事件发生。该临床结果提示微创左胸小切口可安全有效地实施 LAA 夹闭术。同年,Branzoli 等^[32]对 45 例口服抗凝药物禁忌的非瓣膜性 Af 患者行全胸腔镜下 LAA 夹闭术,术中经食管超声心动图显示所有患者的 LAA 均完全闭塞,无手术相关并发症,随访(16.4±9.1)个月,无卒中事件发生。因此无论是作为伴随手术或是微创独立手术,LAA 夹闭术均是安全、有效和持久的。

LAA 夹闭术是在心外对 LAA 进行夹闭,提示其本身在术后是无需服用抗凝药物或抗血小板药,其更适合于抗栓药物禁忌的患者。2020 年,Franciulli 等^[33]对 20 例有抗凝药物绝对禁忌的患者行胸腔镜下 LAA 夹闭术,术后不进行后续的抗血栓药物治疗,随访(6±4)个月,无装置相关并发症或卒中事件发生。因此对于有抗凝药物绝对禁忌的患者,LAA 夹闭术可能是一种新的安全有效的方法。

值得一提的是,2010 年 di Biase 等^[34]通过对 987 例因 Af 接受二次导管消融术患者的研究发现,有 86 例患者的 Af 完全由 LAA 异常放电所引起,提出 LAA 是复发性 Af 触发点的观点,隔离 LAA 后可使患者免于 Af 复发的重复治疗。2012 年,Starck 等^[35]对 10 例非体外循环冠状动脉搭桥术并行 LAA 夹闭的患者,以高于窦性心律的频率刺激夹闭后的 LAA,未显示左心房电反应,且未观察到心率加速,表明刺激 LAA 无法影响心室激活,从而证实夹闭 LAA 可导致 LAA 急性

电隔离。上述研究提示夹闭 LAA 不仅可消除 Af 血栓栓塞的重要来源,还可减少 Af 的复发。

4.3.2.2 LAA 夹闭术存在的争议:虽然 LAA 夹闭术相较于传统手术方式有着较多的优势,但依旧存在一些争议。因为 LAA 具有压力和容量负荷的调节作用,同时具有分泌心房钠尿肽和脑钠肽等内分泌功能^[19]。所以当使用装置对 LAA 夹闭后是否会长期对其生理功能造成影响尚缺乏循证医学证据。2019 年,Caliskan 等^[36]对 43 例心脏直视手术(包括冠状动脉旁路移植术和瓣膜置换术等)同期行 LAA 夹闭术患者,随访(7.1±0.8)年的三维计算机断层扫描重建数据显示,26% 的病例存在不明显的 LAA 残端(<10 mm),尽管 LAA 残端长度<10 mm 目前在临床上被认为是安全的,但这一定义需在未来的研究中进一步关注其潜在的临床意义。此外,2020 年 Kuzmin 等^[37]报道了 1 例因 AtriClip 装置导致的心肌梗死事件,并将其解释为 AtriClip 植入部位的水肿从而导致回旋支的延迟性闭塞。此前也有过 LAA 夹闭术后出现回旋支闭塞的相关报道,需引起警惕。

5 展望

随着中国于 2019 年开始 LAA 夹闭术的临床应用,以及国产 LAA 夹闭装置上市,相信关于 LAA 夹闭术预防脑卒中事件的长期效果以及 LAA 夹闭隔离后对机体神经-内分泌功能的影响会出现多中心随机对照或单中心随机对照研究的报道。此外,对于严重心力衰竭患者或终末期肾病患者等特殊人群,需后续的试验来确定 LAA 夹闭术的作用。

目前 Af 血栓形成和栓塞事件的防治仍是临床上的重点和难点,LAA 夹闭术的出现提供了全新的思路,虽然这项研究还处于早期阶段,但目前的临床研究及试验资料表明了它巨大的潜力,这一领域的新发现很可能会以更快的速度出现。未来的前瞻性研究,对 LAA 夹闭术是否会成为预防心源性脑卒中的重要手段值得期待。

参考文献

- [1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2015, 131(4): e29-e322.
- [2] Du X, Guo L, Xia S, et al. Atrial fibrillation prevalence, awareness and management in a nationwide survey of adults in China [J]. *Heart*, 2021, 107(7): 535-541.
- [3] Chiang CE, Okumura K, Zhang S, et al. 2017 consensus of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on stroke prevention in atrial fibrillation [J]. *J Arrhythm*, 2017, 33(4): 345-367.
- [4] Jame S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation [J]. *Heart*, 2020, 106(1): 10-17.
- [5] 陈璇,贾朝旭,马长生. 心房颤动治疗进展及争议[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(9): 716-720.
- [6] Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic drug therapy on mortality, stroke, bleeding, and cardiac arrest among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(13): 1261-1274.
- [7] Lawrance CP, Henn MC, Damiano RJ Jr. Surgical ablation for atrial fibrillation: techniques, indications, and results [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(1): 58-64.
- [8] January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons [J]. *Circulation*, 2019, 140(2): e125-e151.
- [9] Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation [J]. *JAMA*, 2001, 285(22): 2864-2870.
- [10] Lip GY, Nieuwlaet R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation [J]. *Chest*, 2010, 137(2): 263-272.
- [11] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498.
- [12] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2007, 146(12): 857-867.
- [13] Nagaraj TA, Snider MJ, Davidson E, et al. Risk versus benefit of combined aspirin and warfarin therapy in patients with atrial fibrillation [J]. *J Pharm Pract*, 2021, 34(5): 766-773.
- [14] 黄从新,张澍,黄德嘉,等. 心房颤动:目前的认识和治疗的建议—2018 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2018, 32(4): 315-368.
- [15] Kovacs RJ, Flaker GC, Saxonhouse SJ, et al. Practical management of anticoagulation in patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1340-1360.
- [16] Alberts M, Chen YW, Lin JH, et al. Risks of stroke and mortality in atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban and warfarin [J]. *Stroke*, 2020, 51(2): 549-555.
- [17] Lip GYH, Keshishian A, Li X, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients [J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 2933-2944.
- [18] Geng YP, Lan DH, Liu N, et al. Patient-reported treatment satisfaction with dabigatran versus warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation in China [J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(10): 1815-1822.
- [19] Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, et al. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(12): 1251-1265.
- [20] Karim N, Ho SY, Nicol E, et al. The left atrial appendage in humans: structure, physiology, and pathogenesis [J]. *Europace*, 2020, 22(1): 5-18.
- [21] Aberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material [J]. *Acta Med Scand*, 1969, 185(5): 373-379.
- [22] Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation [J]. *Ann Thorac Surg*, 1996, 61(2): 755-759.
- [23] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国左心耳封堵预防心房颤动卒中专家共识(2019) [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47

- (12):937-955.
- [24] Osmanic P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(25):3122-3135.
- [25] Dukkupati SR, Kar S, Holmes DR, et al. Device-related thrombus after left atrial appendage closure: incidence, predictors, and outcomes [J]. *Circulation*, 2018, 138(9):874-885.
- [26] Yao X, Gersh BJ, Holmes DR Jr, et al. Association of surgical left atrial appendage occlusion with subsequent stroke and mortality among patients undergoing cardiac surgery [J]. *JAMA*, 2018, 319(20):2116-2126.
- [27] Lakkireddy D, Turagam M, Afzal MR, et al. Left atrial appendage closure and systemic homeostasis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(2):135-144.
- [28] 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 左心耳干预防房颤患者血栓栓塞事件: 目前的认识和建议—2019 [J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2019, 33(5):385-401.
- [29] Salzberg SP, Emmert MY, Caliskan E. Surgical techniques for left atrial appendage exclusion [J]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 2017, 28(4):360-365.
- [30] Caliskan E, Sahin A, Yilmaz M, et al. Epicardial left atrial appendage AtriClip occlusion reduces the incidence of stroke in patients with atrial fibrillation undergoing cardiac surgery [J]. *Europace*, 2018, 20(7):e105-e114.
- [31] Suematsu Y, Shimizu T. Clip-and-loop technique for left atrial appendage occlusion [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 2020, 28(9):618-620.
- [32] Branzoli S, Marini M, Guarracini F, et al. Epicardial standalone left atrial appendage clipping for prevention of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation contraindicated for oral anticoagulation [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(8):2187-2191.
- [33] Franciulli M, de Martino G, Libreria M, et al. Stand-alone thoracoscopic left atrial appendage closure in nonvalvular atrial fibrillation patients at high bleeding risk [J]. *Innovations (Phila)*, 2020, 15(6):541-546.
- [34] di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, et al. Left atrial appendage: an underrecognized trigger site of atrial fibrillation [J]. *Circulation*, 2010, 122(2):109-118.
- [35] Starck CT, Steffel J, Emmert MY, et al. Epicardial left atrial appendage clip occlusion also provides the electrical isolation of the left atrial appendage [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2012, 15(3):416-418.
- [36] Caliskan E, Eberhard M, Falk V, et al. Incidence and characteristics of left atrial appendage stumps after device-enabled epicardial closure [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 29(5):663-669.
- [37] Kuzmin B, Staack T, Wippermann J, et al. Left atrial appendage occlusion device causing coronary obstruction: a word of caution [J]. *J Card Surg*, 2021, 36(2):723-725.

收稿日期:2021-05-11

(上接第 1006 页)

- [26] Sanchez R, Nadkarni A, Buck B, et al. Incidence of pacing induced cardiomyopathy in pacemaker dependent patients is lower with leadless pacemakers compared to transvenous pacemakers [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021, 32(2):477-483.
- [27] Oliveira SF, Carvalho MM, Adão L, et al. Clinical outcomes of leadless pacemaker: a systematic review [J]. *Minerva Cardiol Angiol*, 2021, 69(3):346-357.
- [28] Clémenty N, Fernandes J, Carion PL, et al. Pacemaker complications and costs: a nationwide economic study [J]. *J Med Econ*, 2019, 22(11):1171-1178.
- [29] Pagan E, Gabriels J, Khodak A, et al. Safety of leadless pacemaker implantation in the very elderly [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(12):2023-2028.
- [30] Loring Z, North R, Hellkamp AS, et al. VVI pacing with normal QRS duration and ventricular function; MOST trial findings relevant to leadless pacemakers [J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2020, 43(12):1461-1466.
- [31] Garweg C, Vandenberk B, Foulon S, et al. Leadless pacemaker for patients following cardiac valve intervention [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020, 113(12):772-779.
- [32] Razeghi O, Stocchi M, Lee A, et al. Tracking the motion of intracardiac structures aids the development of future leadless pacing systems [J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(9):2431-2439.
- [33] Nguyen T, Jarrett-Smith L, Rinaldi CA. Ventricular tachycardia secondary to leadless pacemaker implantation in the setting of myocardial ischemia [J]. *J Electrocardiol*, 2020, 62:204-206.
- [34] Gumireddy SR, Katayama M, Chaliki HP. A case of severe mitral valve regurgitation in a patient with leadless pacemaker [J]. *Case Rep Cardiol*, 2020, 2020:5389279.
- [35] Patel S, Siddiqui ST. Leadless pacemaker insertion complicated by right ventricular pseudoaneurysm [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11):3259.
- [36] Bereuter L, Gysin M, Kueffer T, et al. Leadless dual-chamber pacing: a novel communication method for wireless pacemaker synchronization [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(6):813-823.

收稿日期:2021-05-10

基于 CCTA 的不同影像学参数在 CAD 患者预后评估中的研究进展

庞智英¹ 杨飞² 苏亚英¹ 宋德领¹ 崔书君²

(1. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000; 2. 河北北方学院附属第一医院放射科, 河北 张家口 075000)

【摘要】近年来, 冠状动脉 CT 血管成像已成为诊断冠状动脉疾病最常用的无创影像检查技术。冠状动脉 CT 血管成像通过提供关于冠状动脉斑块成分和形态的详细信息, 可准确地评估冠状动脉斑块负荷和容积指数, 并有效识别高危斑块特征, 从而进一步改善冠状动脉狭窄评估之外的风险分层。此外, 无创 CT 心脏功能学成像的应用可能会进一步改善对未来主要不良心血管事件的风险评估。现就基于冠状动脉 CT 血管成像的不同影像学参数在评估冠状动脉疾病患者预后方面的研究进展做一综述。

【关键词】冠状动脉 CT 血管成像; 斑块负荷; 高危斑块; 容积指数; 心肌 CT 灌注成像; 基于 CT 的血流储备分数

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.013

Different Imaging Parameters Based on CCTA in Evaluating Prognosis of Patients with CAD

PANG Zhiying¹, YANG Fei², SU Yaying¹, SONG Deling¹, CUI Shujun²

(1. Graduate Faculty, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China; 2. Department of Radiology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China)

【Abstract】In recent years, coronary artery computed tomography angiography (CCTA) has become the most commonly used non-invasive imaging technique in the diagnosis of coronary artery disease (CAD). By providing detailed information about the composition and morphology of coronary artery plaques, CCTA can accurately evaluate coronary plaque burden and volume index, and effectively identify the characteristics of high-risk plaque, thus further improving the risk stratification beyond the assessment of coronary artery stenosis. In addition, the application of non-invasive computed tomography cardiac functional imaging may further improve the risk assessment of future major adverse cardiovascular events. This article reviews the research progress of different imaging parameters based on CCTA in evaluating the prognosis of patients with CAD.

【Key words】Coronary artery computed tomography angiography; Plaque burden; High-risk plaque; Volume index; CT myocardial perfusion; CT derived fractional flow reserve

近年来冠状动脉 CT 血管成像 (coronary artery computed tomography angiography, CCTA) 已成为诊断冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 最常用的无创影像技术。CCTA 通过提供关于冠状动脉斑块成分和斑块形态的详细信息, 不仅能准确地分析和评估冠状动脉狭窄程度、斑块负荷和容积指数, 还可有效地识别高危斑块, 从而为临床预后提供有价值的信息。心肌 CT 灌注成像 (computed tomography perfusion imaging, CTP) 和基于 CT 的血流储备分数 (CT derived fractional flow reserve, CT-FFR) 的应用能进一步改善对未来主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACE) 的风险评估^[1-6]。现就 CCTA 斑块特征定量参数、冠状动脉容积指数和

冠状动脉血流动力学参数在 CAD 患者预后评估中的价值进行综述。

1 CCTA 斑块特征定量参数的预测价值

近年来, 随着 CCTA 斑块精确定量分析技术的逐步应用, CCTA 不仅用于评估冠状动脉的狭窄程度, 而且能进一步量化冠状动脉斑块成分和斑块形态 (高危斑块) 等定量参数, 与单独使用临床危险因素相比, 联合临床危险因素和斑块定量分析的 CCTA 多参数预后模型显著地提高了对 CAD 患者 MACE (心脏性死亡、心肌梗死和非计划性血运重建) 的预测能力^[7]。多项验证研究将 CCTA 与超声内镜和有创冠状动脉造影等有创检查手段进行比较, 证实 CCTA 在冠状动脉斑块成像中的关键作用^[8-9]。

基金项目: 张家口市重点研发计划项目 (2021030D)

通信作者: 崔书君, E-mail: hbjkcsj@126.com

1.1 冠状动脉斑块负荷

冠状动脉斑块负荷(某血管的斑块总体积/血管总体积)是 CAD 患者冠状动脉粥样硬化进展和 MACE 的独立预测指标,有助于改善 CAD 的风险分层及指导个体化预防治疗^[10-12]。陆晓晨等^[12]探讨了冠状动脉斑块负荷对急性 ST 段抬高型心肌梗死老年患者预后的预测价值,结果发现,与出院后 1 年内未发生 MACE 的患者相比,发生 MACE 的患者斑块负荷明显升高。研究表明,斑块负荷是急性 ST 段抬高型心肌梗死老年患者 MACE 复发的危险因素。

近年来,很多研究通过 CCTA 的解剖学评分系统来评估斑块负荷以提高 CCTA 对 CAD 预后的预测价值。冠状动脉钙化(coronary artery calcium, CAC)评分是冠状动脉粥样硬化总斑块负荷的替代指标^[13],通常在对斑块预后方面比传统的危险因素^[14]和临床风险预测方案^[15]有更高的增量预测价值。大量研究证明, CAC 评分是无症状的中低危患者 MACE 的可靠预测指标,随着 CAC 评分的增高, MACE 的发生风险也会增加^[14,16-17],有助于心血管疾病患者的风险分层^[16-18]。目前的欧美指南都强调了 CAC 评分在改善无症状患者风险评估中的重要性。2019 年美国心脏病学会/美国心脏协会预防指南建议中等风险($7.5\% \leq 10$ 年心血管疾病风险 $< 20\%$)或处于临界风险($5\% \leq 10$ 年心血管疾病风险 $< 7.5\%$)的特定成年人可进行 CAC 评分测定,从而指导个性化管理决策^[19]。在这些低中风险人群中, CAC 评分可将一部分人的风险等级进行重新划分。因此,2019 年欧洲血脂管理指南提出,在无症状的低风险或中等风险人群中,可采用 CCTA 评估的 CAC 评分作为心血管风险评估的风险修正工具^[20],从而决定是否实施或推迟预防性药物(即他汀类药物和/或阿司匹林)的治疗。最近也有研究证明 CAC 评分对有症状 CAD 患者预后具有良好的预测价值。在一项对丹麦心脏登记中心的 23 759 例有症状 CAD 患者进行 CCTA 检查的队列研究中, Mortensen 等^[11]通过 CAC 评分对 MACE 的风险进行了评估,研究发现 CAC 评分是 MACE 事件和死亡风险的主要预测指标,随着 CAC 评分的增加, MACE 发生的风险也增加。

节段狭窄评分反映了有斑块的冠状动脉节段的数量,并对狭窄的严重程度进行了加权;节段受累评分反映了与狭窄严重程度无关的有斑块的节段的数量;修正的 Duke 预后指数考虑了狭窄的严重程度、斑块分布和斑块位置^[21]。在一项对有症状的 CAD 患者进行为期 25 个月的随访研究^[21]中发现,所有这些评分参数提高了 CAC 评分预测患者发生急性心肌梗死

风险和死亡风险的能力。此外,其他评分参数也被提出,例如基于 CT 的 Leaman 评分(CT-LeSc)^[22-23]和 Leiden 评分^[24],通过评估斑块的位置、成分和血管狭窄程度,更好地对患者进行风险分层。CT-LeSc > 5 分已被证明是非阻塞性 CAD 患者 MACE 的独立预测指标,改善了非阻塞性 CAD 患者的预后分层^[23]。在一项探讨 CT-LeSc 与 CAD 进展关系的随访研究中, Hideo-Kajita 等^[25]发现在由 CT-LeSc 评分确定的高危患者中,在 7 年的随访期后 CT-LeSc 由 14.6 分增加到 16.9 分。这一变化主要是由先前病变节段动脉粥样硬化的进展推动,同时也是由新病变(阻塞性和非钙化病变)的出现及转变导致的。然而,如何通过适当的风险因素管理和药物使用来减缓冠状动脉粥样硬化的进展还需进一步研究。另一项前瞻性多中心研究根据 Leiden 评分评估冠状动脉粥样硬化斑块负荷时,发现随着评分的增加,非阻塞性 CAD 患者发生 MACE 的风险也增加,而且 Leiden 评分 > 12 分的患者与节段受累评分 > 5 分的患者发生 MACE 的风险相当^[24]。

1.2 高危斑块特征

CCTA 除了能有效地评估冠状动脉狭窄程度和斑块负荷外,还可通过分析斑块形态(即高危斑块特征)来改善心血管风险分层,为临床风险和狭窄程度的综合评估提供增量预后价值^[26-27]。目前,正性重构指数(最大血管横截面与近端健康参考横截面面积之比) > 1.1 、低密度斑块(< 30 HU)、餐巾戒指征(斑块中心为富含脂质的低密度坏死区,周围环绕高密度区)和点状钙化(钙化长度 < 3 mm 以及角度 $< 90^\circ$)都被认为是高危斑块的特征^[28-29]。在一项经 CCTA 确诊为非阻塞性 CAD 患者的长期随访研究中, Conte 等^[30]探讨了冠状动脉斑块特征与非阻塞性 CAD 患者 MACE 发生风险的相关性,研究发现在调整了其他临床变量后,冠状动脉正性重构指数 > 1.4 ($HR = 3.31$)、低密度斑块($HR = 8.45$)、斑块负荷 > 0.7 ($HR = 5.25$)和餐巾戒指征($HR = 12.12$)与发生 MACE 相关,有助于非阻塞性 CAD 患者的风险分层。然而, Senoner 等^[26]的研究数据表明,高危斑块中低密度斑块(< 30 HU)和餐巾戒指征是 MACE 的独立和更特异的预测指标,并且增加了预后价值,而点状钙化和正性重构指数却不能预测 MACE。此外,研究还发现高危斑块标准联合冠状动脉病变报告数据系统(CAD-RADS)及 CAC 评分对 MACE 风险的预测优于 CAD-RADS 联合 CAC 评分或单独使用 CAC 评分。在急性冠状动脉综合征发生前,这类具有高危斑块特征的患者往往会因为无相关临床症状或冠状动脉未出现严重狭窄而错过了最佳的

诊疗时机。因此,尽早识别高危斑块能有效地减少 MACE 的发生。

2 冠状动脉容积指数的预测价值

基于 CCTA 的冠状动脉容积指数(冠状动脉容积与左心室重量之比)是一种新的影像学参数,比狭窄和斑块负荷有更独立的预后价值,最近被认为是弥漫性动脉粥样硬化的潜在指标^[31-32]。Benetos 等^[32]首次证明了低剂量 CCTA 测得的冠状动脉容积指数对斑块负荷和阻塞性 CAD 具有独立的长期预后价值,在平均为期 5.4 年的随访研究中发现,冠状动脉容积指数低($<27.9 \text{ mm}^3/\text{g}$)的患者 MACE 的发生率明显高于冠状动脉容积指数高的患者(17.2% vs 4.5%, $P < 0.001$),且节段狭窄评分和低冠状动脉容积指数是 MACE 的有效预测指标。此外,冠状动脉容积指数可进一步对非阻塞性 CAD 患者进行风险分层。在最近 Taylor 等^[31]的一项研究中,对冠状动脉容积指数与冠状动脉造影术测量的有创血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)进行相关分析,研究发现冠状动脉容积指数是 $\text{FFR} \leq 0.80$ 的独立预测指标,在非阻塞性 CAD 患者中,冠状动脉容积指数低的患者表现出更高的缺血率($\text{FFR} \leq 0.80$)。

3 冠状动脉血流动力学参数的预测价值

作为新兴的两种无创 CT 心脏功能学技术,CTP 和基于 CCTA 影像数据应用高级计算流体力学及深度学习等方法获得的 CT-FFR 可同时提供冠状动脉形态学(斑块形态、斑块负荷)和冠状动脉血流动力学信息,用于指导疑似或确诊 CAD 患者的诊疗策略和冠状动脉血运重建的实施,减少不必要的有创检查,改善临床预后。

3.1 CTP

CTP 不仅用于判断冠状动脉狭窄性病变是否导致了心肌缺血,还能定性和定量评估心肌缺血的灌注参数,如心肌血流量和心肌血容量^[33]。关于 CTP 的预后价值和改善风险分层的初步证据已有报道。CORE320 前瞻性多中心研究^[1]表明,CCTA 和 CTP 联合应用对 2 年内 MACE 发生率和无事件存活率的预测结果与有创冠状动脉造影和单光子发射计算机断层显像相结合提供的预测结果相近。然而,这项研究并未探讨 CTP 相对于 CCTA 的独立和增量预后价值。最近,有研究发现负荷动态 CTP 对未来 MACE 的预测价值高于基于 CCTA 的冠状动脉狭窄和临床危险因素^[2-3,33]。Nakamura 等^[2]首次评估了动态 CTP 定量的心肌血流量在疑似 CAD 患者中的增量预后价值,该研究对 332 例疑似 CAD 患者进行了 2.5 年的随访,结果显示,动态 CTP 定量的心肌血流量是 MACE 的独立预

测因子,对基于 CCTA 的冠状动脉狭窄具有增加的预后价值($HR = 5.7, 95\% CI 1.9 \sim 16.9, P = 0.002$)。更重要的是,CCTA 联合动态 CTP 改善了阻塞性 CAD 患者的风险分层。van Assen 等^[3]探讨了动态 CTP 和 CT-FFR 对 MACE 的预后价值,该研究对入选的 81 例 CAD 患者进行了 CCTA 检查、动态 CTP 和 CT-FFR 分析,并分别在成像后 6、12、18 个月对患者进行随访,25 例(31%)患者在随访期间发生了 MACE。研究发现,心肌血流量指数预测 MACE 的 HR 为 11.4, $95\% CI 3.4 \sim 38.2, P < 0.001$,与临床危险因素、CCTA 和 CT-FFR 相比,具有优越和独立的预测价值。

3.2 CT-FFR

近年来 CT-FFR 逐渐用于评估疑似或确诊 CAD 患者的预后,被认为是斑块进展^[34]和 MACE^[4-5,35]的独立预测指标。ADVANCE 试验研究发现 CT-FFR 可预测疑似或确诊 CAD 患者 90 d 的 MACE,降低非阻塞性 CAD 患者的有创冠状动脉造影检查率^[35],1 年后的随访数据亦证实,随着 CT-FFR 值的减低,MACE 发生的风险增加^[5]。有研究发现 $\text{CT-FFR} \leq 0.80$ 通过联合不同预测指标,如 $\text{CAD-RADS} \geq 3$ ^[36]、CCTA 狭窄程度 $\geq 50\%$ 及斑块特征^[6],可提高其预测 MACE 的能力。基于 CT-FFR 等血流动力学参数也可识别高危斑块和高危人群。近期的研究结果显示,在 CCTA 检查后 1 个月~2 年内发生急性冠状动脉综合征的患者中,通过整合高危斑块特征与冠状动脉血流动力学信息,可提升高危斑块预测发生急性冠状动脉综合征的能力^[37],筛选出高危人群,从而减少 MACE 的发生。最近基于 CT-FFR 的无创性功能 SYNTAX 评分(FSSCTA)的预测价值和治疗决策指导价值也得到了验证。研究发现,随着 FSSCTA 评分的升高,患者发生 MACE 和重复血运重建的风险增高,因而 FSSCTA 可用于优化三支冠状动脉病变患者的风险分层和血运重建策略,以改善临床预后^[38]。总之,CT-FFR 可作为 CAD 患者近期和远期预后评估的方法,优化患者的风险分层。

4 小结与展望

CCTA 通过准确地评估冠状动脉狭窄程度、斑块形态、斑块负荷、冠状动脉容积指数和冠状动脉血流动力学等影像学参数,为 CAD 的治疗提供了重要的诊断和预后信息。CCTA 的一个重要优势是识别非阻塞性 CAD,从而对危险因素进行调整和指导预防性治疗。近年来,放射组学、机器学习和深度学习等先进的数据分析技术已逐渐用于心血管疾病的预后预测和风险评估,这些技术通过充分利用 CCTA 中有关解剖学和功能学的信息,对 CAD 进行全面评估^[39],从而

提供个性化的精准诊疗。然而这些技术仍处于起步阶段,尚需大型临床试验来验证这些新的图像和数据分析技术的临床效用,从而确定是否可提高对 CAD 患者预后的预测价值,选出最佳评估方法。

参 考 文 献

- [1] Chen MY, Rochitte CE, Arbab-Zadeh A, et al. Prognostic value of combined CT angiography and myocardial perfusion imaging versus invasive coronary angiography and nuclear stress perfusion imaging in the prediction of major adverse cardiovascular events: the CORE320 multicenter study [J]. *Radiology*, 2017, 284(1):55-65.
- [2] Nakamura S, Kitagawa K, Goto Y, et al. Incremental prognostic value of myocardial blood flow quantified with stress dynamic computed tomography perfusion imaging [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12 (7 Pt 2): 1379-1387.
- [3] van Assen M, de Cecco CN, Eid M, et al. Prognostic value of CT myocardial perfusion imaging and CT-derived fractional flow reserve for major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease [J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2019, 13(3):26-33.
- [4] Ithdayhid AR, Norgaard BL, Gaur S, et al. Prognostic value and risk continuum of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary CT angiography [J]. *Radiology*, 2019, 292(2):343-351.
- [5] Patel MR, Norgaard BL, Fairbairn TA, et al. 1-Year impact on medical practice and clinical outcomes of FFRCT: the ADVANCE registry [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(1 Pt 1):97-105.
- [6] von Knebel Doeberitz PL, de Cecco CN, Schoepf UJ, et al. Impact of coronary computerized tomography angiography-derived plaque quantification and machine-learning computerized tomography fractional flow reserve on adverse cardiac outcome [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(9):1340-1348.
- [7] van Assen M, Varga-Szemes A, Schoepf UJ, et al. Automated plaque analysis for the prognostication of major adverse cardiac events [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 116: 76-83.
- [8] Dahal S, Budoff MJ. Implications of serial coronary computed tomography angiography in the evaluation of coronary plaque progression [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2019, 30(6):446-451.
- [9] Matsumoto H, Watanabe S, Kyo E, et al. Standardized volumetric plaque quantification and characterization from coronary CT angiography: a head-to-head comparison with invasive intravascular ultrasound [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29 (11):6129-6139.
- [10] Gu H, Gao Y, Hou Z, et al. Prognostic value of coronary atherosclerosis progression evaluated by coronary CT angiography in patients with stable angina [J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(3):1066-1076.
- [11] Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH, et al. Impact of plaque burden versus stenosis on ischemic events in patients with coronary atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(24):2803-2813.
- [12] 陆晓晨, 耿海华, 陆德明. 冠状动脉斑块负荷对急性 ST 段抬高型心肌梗死老年患者预后的预测价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(6):1121-1125.
- [13] Clemente A, Traghella I, Mazzone A, et al. Vascular and valvular calcification biomarkers [J]. *Adv Clin Chem*, 2020, 95:73-103.
- [14] Grandhi GR, Mirbolouk M, Dardari ZA, et al. Interplay of coronary artery calcium and risk factors for predicting CVD/CHD mortality: the CAC consortium [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(5):1175-1186.
- [15] Takamura K, Fujimoto S, Kondo T, et al. Incremental prognostic value of coronary computed tomography angiography: high-risk plaque characteristics in asymptomatic patients [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(11):1174-1185.
- [16] Wang X, Le EPV, Rajani NK, et al. A zero coronary artery calcium score in patients with stable chest pain is associated with a good prognosis, despite risk of non-calcified plaques [J]. *Open Heart*, 2019, 6(1):e000945.
- [17] Uddin SMI, Mirbolouk M, Kianoush S, et al. Role of coronary artery calcium for stratifying cardiovascular risk in adults with hypertension [J]. *Hypertension*, 2019, 73(5):983-989.
- [18] Liu S, Zheng X, Xu J, et al. Predictive value of coronary artery calcium score in cardiovascular disease [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2020, 12:113-125.
- [19] Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 140(11):e596-e646.
- [20] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.
- [21] Al-Mallah MH, Qureshi W, Lin FY, et al. Does coronary CT angiography improve risk stratification over coronary calcium scoring in symptomatic patients with suspected coronary artery disease? Results from the prospective multicenter international CONFIRM registry [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15 (3):267-274.
- [22] van Rosendaal AR, Shaw LJ, Xie JX, et al. Superior risk stratification with coronary computed tomography angiography using a comprehensive atherosclerotic risk score [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12 (10): 1987-1997.
- [23] Andreini D, Pontone G, Mushtaq S, et al. Long-term prognostic impact of CT-Leaman score in patients with non-obstructive CAD: results from the COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 231:18-25.
- [24] van Rosendaal AR, Bax AM, Smit JM, et al. Clinical risk factors and atherosclerotic plaque extent to define risk for major events in patients without obstructive coronary artery disease: the long-term coronary computed tomography angiography CONFIRM registry [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21 (5):479-488.
- [25] Hideo-Kajita A, Garcia-Garcia HM, Rubarth R, et al. Natural history of adapted Leaman score assessing coronary artery disease progression by computed tomography angiography: a 7 year follow-up report [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2021, 27:38-44.
- [26] Senoner T, Plank F, Barbieri F, et al. Added value of high-risk plaque criteria by coronary CTA for prediction of long-term outcomes [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 300:26-33.
- [27] Finck T, Stojanovic A, Will A, et al. Long-term prognostic value of morphological plaque features on coronary computed tomography angiography [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, 21(3):237-248.
- [28] Feuchtnr G, Kerber J, Burghard P, et al. The high-risk criteria low-attenuation plaque < 60 HU and the napkin-ring sign are the most powerful predictors of MACE: a long-term follow-up study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(7):772-779.
- [29] Ferencik M, Mayrhofer T, Bitner DO, et al. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2018, 3(2):144-152.
- [30] Conte E, Annoni A, Pontone G, et al. Evaluation of coronary plaque characteristics with coronary computed tomography angiography in patients with non-obstructive coronary artery disease: a long-term follow-up study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2017, 18(10):1170-1178.

心肌纤维化的无创影像诊断进展

倪金荣^{1,2} 雷军强^{1,3}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心外科, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院放射科, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 心肌纤维化是多种心脏疾病的共同病理特征, 与严重的心血管不良事件以及不良预后密切相关。虽然病理学是公认的诊断心肌纤维化的金标准, 但心肌活检是有创检查, 临床应用局限性很大。心脏影像学技术可为心肌纤维化提供无创的诊断信息, 在心脏疾病的诊断和管理中具有重要的作用。现对临床中可用于无创诊断心肌纤维化的心脏影像技术的优缺点和研究及应用进展做一综述。

【关键词】 心血管疾病; 心肌纤维化; 超声心动图; 心脏磁共振; 诊断

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.014

Noninvasive Imaging Diagnosis of Myocardial Fibrosis

NI Jinrong^{1,2}, LEI Junqiang^{1,3}

(1. *The First Clinical Medical School of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 2. *Department of Cardiovascular Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*; 3. *Department of Radiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China*)

【Abstract】 Myocardial fibrosis is a common pathological feature of many heart diseases, which is closely related to serious cardiovascular adverse events and poor prognosis. Although the pathology is considered the gold standard in the diagnosis of myocardial fibrosis, myocardial biopsy is an invasive examination, which has great limitations in clinical application. Cardiac imaging technology can provide noninvasive diagnostic information for myocardial fibrosis, which plays an important role in the diagnosis and management of heart diseases. This paper will review the advantages and disadvantages, research and application progress of cardiac imaging technology which can be used for noninvasive diagnosis of myocardial fibrosis.

【Key words】 Cardiovascular disease; Myocardial fibrosis; Echocardiography; Cardiac magnetic resonance; Diagnosis

心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF) 是以心肌的细胞外基质异常增生堆积、胶原成分比例失调、胶原纤维排列紊乱为特征的疾病^[1]。MF 通常导致心室壁硬度增加和心脏重构, 是许多心脏病的常见病理特征和发生心律失常的病理基础^[2], MF 的严重程度与心脏泵衰竭及心脏性猝死率显著相关^[3]。除此之外, 已有大量研究证实 MF 与心脏病患者的预后密切相关^[4-7]。因此, MF 的早期诊断和定量评价在心血管疾病诊疗中具有重要价值。

现阶段, 评估 MF 的金标准依然是心肌病理活检, 但活检属于有创检查, 检查风险大, 难度高, 并且不易被患者接受, 加之有很大的取样误差, 不能准确且全面地量化评价整个心脏的纤维化程度, 诸多的劣势严重限制了它在临床中的应用^[8]。随着成像设备的更

新和影像技术的进步, 心脏的成像方式更加多样化, 例如超声心动图、单光子发射计算机断层成像 (single photon emission computer tomography, SPECT)、正电子发射断层显像 (positron emission tomography, PET)、多排螺旋计算机体层摄影 (multi-detector spiral computer tomography, MDCT) 及心脏磁共振 (cardiac magnetic resonance, CMR), 能检测不同程度的心肌生理或病理改变以及 MF。这些影像学技术在心脏疾病的诊断、治疗及预后评估中发挥了重要作用。现就临床中能用于无创评价 MF 的影像学技术做一全面综述。

1 超声心动图

1.1 心肌的超声背向散射技术

心肌超声背向散射技术可反映心肌组织的细微结构变化, 心肌背向散射积分 (integrated backscatter,

IB)能对心肌的结构特征及功能变化进行定量评价,校准后 IB 值越大,表明 MF 的程度越高^[9-10]。心肌超声背向散射技术还可检测心动周期中的心肌动态刚度变化^[11],可通过观测 IB 参数的动态变化,分析心肌病变类型及严重程度。尽管在广泛的 MF 患者中校准的 IB 和 MF 之间存在一定的相关性,但在纤维化程度较轻的患者中,这种关系尚不清楚^[12]。总体而言,由于超声背向散射技术敏感性不高,重复性欠佳,目前多应用于动物模型实验,尚未被广泛应用于评价 MF 的临床实践中。

1.2 斑点追踪超声心动图

斑点追踪超声心动图 (speckle tracking echocardiography, STE) 是一种超声新技术,通过对心肌回声斑点进行高帧频追踪来运算重建心肌组织实时运动和形变,定性和定量地显示心肌的运动速度、位移、应变、应变率、心脏的旋转角度和速度,STE 参数能评价心肌的整体及节段运动能力及形态改变,比常规超声心动图技术更早地揭示 MF 过程中的功能异常^[13-15]。但 STE 更侧重于功能性指标的评价,对组织学特征的显示有欠缺,因此 STE 技术诊断 MF 的能力并无明显优势^[16]。

2 心肌核素显像

2.1 SPECT

心肌灌注显像是临床常用的心肌核素显像方法。大量研究表明,SPECT 心肌灌注成像可用于评估已知或疑似冠心病的患者,不可逆的灌注缺陷是 MF 的间接标志^[17-18]。分子影像学显示胶原蛋白的形成特异性较高,avβ3 整合蛋白由活化的心肌成纤维细胞和内皮细胞表达,代表心肌梗死后血管生成和瘢痕形成的靶标,用^{99m}Tc 标记的 Cy5.5-RGD 成像肽与此类靶标结合以评估心肌重构^[19]。Verjans 等^[20]研究表明,心肌梗死后 12 周,放射性标记的血管紧张素 II 受体阻滞剂的摄取增加证明了成纤维细胞的增殖活性。

2.2 PET

灌注组织指数已被用作 MF 的间接标志物,研究显示该指数的降低与缺血性心脏病 CMR 估计的纤维化程度相关^[21]。此外,可灌注的组织指数在晚期扩张型心肌病的患者中降低,表明可能存在间质纤维化^[22]。^[18F]-氟代脱氧葡萄糖摄取明显减少或缺乏也可表明组织纤维化^[23]。分子 PET 可能会评估纤维化形成的潜在机制,但当前此技术仍处于实验阶段,需在临床研究中进一步验证。

3 MDCT

MDCT 扫描时间短,图像清晰,空间分辨率高,不受体内金属植入物影响,在心脏疾病患者中有独特优

势。基于 MDCT 的细胞外容积 (extracellular volume, ECV) 也能评价心肌的组织特性,与 CMR 及病理结果具有良好的相关性^[24]。由于对比度分辨率低,使用 MDCT 检测心肌组织弥漫性异常要比评估局部瘢痕更具挑战性。一项针对心力衰竭患者和健康个体的研究发现,通过 CMR 和 MDCT 获得的 ECV 之间相关性较好,但只能较可靠地分析心肌的前壁和前外侧壁^[25]。另一项针对主动脉瓣狭窄患者的研究也表明,用平衡 CT 技术测量的 ECV 和用平衡 CMR 测量的 ECV 以及 MF 的组织学定量有很好的相关性^[26]。另外,MDCT 还被用来研究肥厚型心肌病患者心肌的组织特征改变,再次证实 MDCT 可以检测 MF,且可作为有 CMR 禁忌的患者心肌成像的影像手段^[27]。

4 CMR

CMR 不仅可清晰地显示心脏的解剖结构,准确地评估心脏功能,在无创评价心肌组织表征方面也出色,其多参数能力在系统性心脏检查中优于其他成像方式。

4.1 心肌延迟强化

结合钆造影剂的 CMR 心肌延迟强化 (late gadolinium enhancement, LGE) 技术可评价心肌灌注和心肌活性,无创检测 MF 的结果与心肌组织学诊断有较高的一致性,是现阶段 MF 诊断的影像学金标准。正常的心肌细胞排列很紧密,细胞外基质占较小比例,MF 时心肌细胞被纤维瘢痕替代,引起胶原纤维细胞外基质增多,导致对比剂区域性浓度升高,信号相对增强。目前,LGE 已被广泛应用于心肌梗死后心肌瘢痕组织和 MF 的检测。Kim 等^[28]的一项国际性随机双盲多中心临床研究表明,LGE 对急性心肌梗死后的 MF 诊断敏感度为 99%,对慢性心肌梗死后的 MF 诊断敏感度为 94%。也有研究证实,CMR-LGE 可检测心肌梗死后早期的微小梗死灶,其敏感度高于 SPECT,具有更高的诊断价值^[29]。

LGE 成像虽然在检测局灶性 MF 方面功能强大,但在检测弥漫性 MF 方面还存在局限性。因为 LGE 需指定正常心肌作为对照,而在弥漫性 MF 中,无法对受累和未受累的心肌组织进行区别。除此之外,钆对比剂可导致过敏及肾损伤等不良反应,且心脏检查对患者、设备及操作人员要求都较高,心脏植入物也是检查禁忌证,限制了 CMR-LGE 的临床应用。

4.2 CMR-T1 mapping

T1 mapping 技术不仅可识别和量化评价局灶 MF,还可对弥漫性 MF 进行量化^[30]。初始 T1 mapping 可通过直接扫描获得,由于每种组织类型在特定场强下均具有正常 T1 弛豫时间的特征范围,偏离该范围可

能表示疾病或生理变化^[31]。T1 弛豫时间因组织中游离水含量增加而延长,纤维化和 ECV 扩张区域的特点是积水,这通常会延长初始 T1 值^[32]。根据初始 T1 值的变化可判断心肌的病理改变,通常在急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心肌炎、心脏淀粉样变和弥漫性 MF 的患者中,表现为初始 T1 值增大^[33],而在肺铁末沉着病和法布里病患者中表现为初始 T1 值减小^[34]。初始 T1 mapping 的优点是无需对比剂,因此在肾功能较差的患者中很有优势。

增强的 T1 mapping 是在注入钆对比剂后进行扫描所获得的组织 T1 值构成的像素图。MF 患者因纤维化组织中毛细血管密度降低和细胞外基质增加,表现为注射钆对比剂后延迟排出。浓集的钆对比剂使质子的弛豫速度加快,使 T1 缩短,表现为 LGE 像的高信号。ECV 是细胞外基质的容积占整个心肌组织容积的百分比,是对细胞外的钆对比剂的量化评价。结合初始 T1 值和增强后 T1 值可计算 ECV,计算公式为:

$$ECV = (1 - \text{血细胞比容}) \frac{\text{心肌增强 } T_1 - \text{心肌初始 } T_1}{\text{血液增强 } T_1 - \text{血液初始 } T_1}$$

ECV 值可直接反映心肌组织重构的程度,定量评价局灶性和弥漫性 MF^[35]。

Coelho-Filho 等^[36]通过动物模型实验表明,T1 mapping 和 ECV 定量与组织病理学上的胶原蛋白体积分数和弥散性 MF 有良好的相关性。在临床应用方面,多项队列研究也证实了 T1 mapping 和 ECV 在多种心脏疾病中对 MF 的临床诊断价值^[37-39]。虽然 T1 mapping 和 ECV 在诊断 MF 及评估患者预后方面优于 LGE^[40],但需注意的是,T1 和 ECV 的测量与年龄和性别有关。除此之外,升高的 T1 值或 ECV 值不一定能反映弥漫性 MF 的发展,因此必须在排除混杂因素后进行解释,且要使用年龄和性别匹配的对照^[41]。T1 mapping 虽然是现阶段心肌成像研究的前沿,但缺少国际统一的技术规范,磁场强度、扫描序列和后处理方法等不同导致 T1 值及 ECV 值的误差严重限制了这项新技术在临床中的应用。针对这些问题,国际多中心 CMR 研究(NCT02407197 和 NCT03749343)已在进行中,以期能获得大量数据,对 T1 mapping 技术规范。

综上所述,能用于 MF 诊断及定量评价的无创影像学技术较多,但各有优缺点,总体而言,CMR 在心肌影像评价中最有优势。随着影像技术的逐步更新,无创影像学参数将在疾病诊断、治疗决策及预后判断等方面发挥重要作用。未来先进的心脏影像技术有望成为风险分层和个体化医学的重要组成部分,针对不

同的需求精确地选择适当的影像手段以及综合判断,才能为临床提供更多的有价值信息。

参 考 文 献

- [1] Daniels A, van Bilsen M, Goldschmeding R, et al. Connective tissue growth factor and cardiac fibrosis[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 195(3):321-338.
- [2] von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy[J]. *Circ Heart Fail*, 2015, 8(1):71-78.
- [3] Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system[J]. *Circulation*, 1991, 83(6):1849-1865.
- [4] Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1):18-29.
- [5] Raina S, Lensing SY, Nairouz RS, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement CMR in systemic amyloidosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(11):1267-1277.
- [6] Becker MAJ, Cornel JH, van de Ven PM, et al. The prognostic value of late gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance imaging in nonischemic dilated cardiomyopathy: a review and meta-analysis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(9):1274-1284.
- [7] Podlesnikar T, Delgado V, Bax JJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging to assess myocardial fibrosis in valvular heart disease[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2018, 34(1):97-112.
- [8] Mewton N, Liu CY, Croisille P, et al. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(8):891-903.
- [9] Picano E, Pelosi G, Marzilli M, et al. In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans[J]. *Circulation*, 1990, 81(1):58-64.
- [10] 刘海利, 孙娟, 钱汝平, 等. 超声背向散射积分量化犬心肌缺血再灌注致心肌纤维化程度的研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(3):243-248.
- [11] Vejdani-Jahromi M, Freedman J, Kim YJ, et al. Assessment of diastolic function using ultrasound elastography[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2018, 44(3):551-561.
- [12] Prior DL, Somaratne JB, Jenkins AJ, et al. Calibrated integrated backscatter and myocardial fibrosis in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Open Heart*, 2015, 2(1):e000278.
- [13] Dent CL, Scott MJ, Wickline SA, et al. High-frequency ultrasound for quantitative characterization of myocardial edema[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2000, 26(3):375-384.
- [14] Jellis C, Martin J, Narula J, et al. Assessment of nonischemic myocardial fibrosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(2):89-97.
- [15] Slimani A, Melchior J, de Meester C, et al. Relative contribution of afterload and interstitial fibrosis to myocardial function in severe aortic stenosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(2 Pt 2):589-600.
- [16] Karamitsos TD, Arvanitaki A, Karvounis H, et al. Myocardial tissue characterization and fibrosis by imaging[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(5):1221-1234.
- [17] Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1998, 97(8):765-772.
- [18] Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2011, 4(4):416-424.
- [19] van den Borne SW, Isobe S, Verjans JW, et al. Molecular imaging of interstitial alterations in remodeling myocardium after myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(24):2017-2028.

- [20] Verjans JW, Lovhaug D, Narula N, et al. Noninvasive imaging of angiotensin receptors after myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2008, 1(3):354-362.
- [21] Knaapen P, Bondarenko O, Beek AM, et al. Impact of scar on water-perfusable tissue index in chronic ischemic heart disease: evaluation with PET and contrast-enhanced MRI [J]. *Mol Imaging Biol*, 2006, 8(4):245-251.
- [22] Knaapen P, Götte MJ, Paulus WJ, et al. Does myocardial fibrosis hinder contractile function and perfusion in idiopathic dilated cardiomyopathy? PET and MR imaging study [J]. *Radiology*, 2006, 240(2):380-388.
- [23] Saraste A, Knuuti J. PET imaging in heart failure: the role of new tracers [J]. *Heart Fail Rev*, 2017, 22(4):501-511.
- [24] Takaoka H, Funabashi N, Uehara M, et al. Diagnostic accuracy of CT for the detection of left ventricular myocardial fibrosis in various myocardial diseases [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228:375-379.
- [25] Nacif MS, Kawel N, Lee JJ, et al. Interstitial myocardial fibrosis assessed as extracellular volume fraction with low-radiation-dose cardiac CT [J]. *Radiology*, 2012, 264(3):876-883.
- [26] Bandula S, White SK, Flett AS, et al. Measurement of myocardial extracellular volume fraction by using equilibrium contrast-enhanced CT: validation against histologic findings [J]. *Radiology*, 2013, 269(2):396-403.
- [27] Langer C, Lutz M, Eden M, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in cardiac CT: a validation study on the detection of intramyocardial fibrosis in consecutive patients [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30(3):659-667.
- [28] Kim RJ, Albert TS, Wible JH, et al. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial [J]. *Circulation*, 2008, 117(5):629-637.
- [29] Ibrahim T, Bülow HP, Hackl T, et al. Diagnostic value of contrast-enhanced magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography for detection of myocardial necrosis early after acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(2):208-216.
- [30] Everett RJ, Stirrat CG, Semple SI, et al. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI [J]. *Clin Radiol*, 2016, 71(8):768-778.
- [31] Liu A, Wijesurendra RS, Francis JM, et al. Adenosine stress and rest T1 mapping can differentiate between ischemic, infarcted, remote, and normal myocardium without the need for gadolinium contrast agents [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(1):27-36.
- [32] Dall'armellina E, Ferreira VM, Kharbanda RK, et al. Diagnostic value of pre-contrast T1 mapping in acute and chronic myocardial infarction [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(6):739-742.
- [33] Puntmann VO, D'cruz D, Smith Z, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(2):295-301.
- [34] Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6(3):392-398.
- [35] Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease [J]. *Heart*, 2012, 98(19):1436-1441.
- [36] Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R, et al. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling [J]. *Circulation*, 2013, 128(11):1225-1233.
- [37] Kammerlander AA, Marzluft BA, Zotter-Tufaro C, et al. T1 mapping by CMR imaging: from histological validation to clinical implication [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(1):14-23.
- [38] Ide S, Riesenkampff E, Chiasson DA, et al. Histological validation of cardiovascular magnetic resonance T1 mapping markers of myocardial fibrosis in paediatric heart transplant recipients [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2017, 19(1):10.
- [39] de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, et al. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015, 17(1):48.
- [40] Kidambi A, Motwani M, Uddin A, et al. Myocardial extracellular volume estimation by CMR predicts functional recovery following acute MI [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(9):989-999.
- [41] Liu CY, Liu YC, Wu C, et al. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(14):1280-1287.

收稿日期:2021-03-15

欢迎投稿 · 欢迎订阅

心脏磁共振技术在急性心肌梗死再灌注损伤中的研究进展

李子文¹ 周莹²

(1. 南京医科大学连云港临床医学院, 江苏 连云港 222000; 2. 连云港市第一人民医院放射科, 江苏 连云港 222000)

【摘要】 急性心肌梗死是一种严重危及人类健康的疾病。早期及时行介入再灌注治疗能显著降低患者死亡率,但梗死相关动脉再灌注的过程会导致微血管水平的超微结构和功能改变,包括血小板和炎症细胞激活、血管痉挛和内皮细胞破坏等,这种现象被称为心肌再灌注损伤。心脏磁共振作为一种强大的无创性成像工具,广泛用于急性心肌梗死再灌注后心肌细胞损伤情况以及心脏运动功能的评估。现主要对目前心脏磁共振成像技术在急性心肌梗死再灌注损伤中的研究进展进行综述。

【关键词】 心脏磁共振;急性心肌梗死;心肌再灌注损伤

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.015

Cardiac Magnetic Resonance in Acute Myocardial Infarction Reperfusion Injury

LI Ziwen¹, ZHOU Ying²

(1. *Lianyungang Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222000, Jiangsu, China*; 2. *Department of Radiology, The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222000, Jiangsu, China*)

【Abstract】 Acute myocardial infarction (AMI) is a serious disease that endangers human health. Early and timely interventional reperfusion therapy can significantly reduce the mortality of patients, but the process of reperfusion of infarct related artery can lead to ultrastructural and functional changes at the microvascular level, including activation of platelet and inflammatory cells, vasospasm and destruction of endothelial cells, which is known as myocardial reperfusion injury. Cardiac magnetic resonance, as a powerful non-invasive imaging tool, is widely used in the assessment of myocardial cell damage and cardiac motor function after AMI reperfusion. This article mainly reviews the research progress of cardiac magnetic resonance imaging in AMI reperfusion injury.

【Key words】 Cardiac magnetic resonance; Acute myocardial infarction; Myocardial reperfusion injury

急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 是一种严重危及人类健康的疾病,其发病率逐年上升,并正在向低龄化偏移^[1]。早期及时行介入再灌注治疗能显著降低患者死亡率,但梗死相关动脉再灌注的过程会导致微血管水平的超微结构和功能改变,包括血小板和炎症细胞激活、血管痉挛和内皮细胞破坏等,这种现象被称为心肌再灌注损伤^[2]。评估 AMI 再灌注后心肌细胞的损伤情况以及心脏的运动功能,将有助于临床进行早期危险分层和治疗方案的选择。心脏磁共振 (cardiac magnetic resonance, CMR) 作为一种强大的无创性成像工具,能“一站式”地评估 AMI 再灌注损伤后的微循环阻塞 (microvascular obstruction, MVO)、心肌内出血 (intramyocardial hemorrhage, IMH) 和心肌水肿,同时能识别 AMI 晚期发生的左室不良重塑以及相关并发症^[3]。CMR 由多种成像技术组

成,其中钆对比剂心肌延迟强化 (late gadolinium enhancement, LGE) 是量化心肌梗死范围的“金标准”。现主要对目前 CMR 成像技术在 AMI 再灌注损伤中的研究进展进行综述,对其中不足之处以及未来方向进行探讨。

1 CMR 定量成像技术

磁共振定量成像技术是一种通过对组织中不同弛豫时间进行量化来突出病灶特点的技术,如 T1 mapping、T2 mapping 及 T2* mapping 等。多项研究证实^[4-5],磁共振定量技术能很好地反映出心肌组织损伤过程中的病理生理特征,为 AMI 后心肌水肿的演变和纤维化提供格外的预测指标。此外,研究^[6]表明,定量成像技术能减轻心内膜下及心尖部“慢血流”效应导致的心肌 T2 信号增高的影响,提高了图像判读的准确性。

1.1 T1 mapping

T1 mapping 目前多采用校正的 Look-Locker 反转恢复序列激发,通过读取不同的纵向弛豫时间,来获得组织间 T1 权重的定量图。经组织学证实^[4],T1 mapping 在检测 AMI 再灌注后的心肌水肿和纤维化方面表现优异,为标准 LGE 成像提供了重要的补充信息。此外,T1 mapping 结合对比剂可对细胞外容积参数进行定量测量。Yang 等^[7]研究表明,细胞外容积与 AMI 再灌注 3 个月后患者的左室重塑独立相关($\beta = 0.490$, $P = 0.002$),优于 T1 mapping 测量的原始(native)T1 值,可为 AMI 再灌注患者早期风险分层提供有价值的信息。

MVO 是心肌再灌注损伤的一个重要并发症,存在 MVO 的患者主要不良心血管事件(major adverse cardiac events,MACE)的发生率显著升高。Shin 等^[8]研究发现,在 native T1 mapping 上识别的 MVO 范围与 LGE 的一致性为 90%。此外,有研究^[9]表明 native T1 mapping 结合影像组学能提高对 MVO 区域的诊断准确性。AMI 再灌注后心肌危险区(area at risk,AAR)内的信号变化迅速,Alkhalil 等^[10]发现,AMI 再灌注后的超急性期(3 h 内)AAR 的平均 T1 值 ≥ 1400 ms 的患者,在急性期(24 h)和慢性期(6 个月)随访中 MVO 范围和梗死面积更大,且 MVO 的发生率更高。

虽然 T1 mapping 技术能定量评估心肌组织,但计算 T1 值时需手动划分左心室的心外膜与心内膜轮廓,这是一项耗时费力的工作,同时易产生主观上的判读误差,因此 T1 mapping 与其他技术联合使用能显著提高工作效率。最近,Bhatt 等^[11]开发了一种自动识别并分割 T1 图的人工智能技术,经证实该方法识别的 T1 图与专家手动获取的 T1 图一致性良好(native T1 图: $r = 0.90$;增强后 T1 图: $r = 0.93$, $P < 0.0001$),这将有助于减轻繁杂的后处理工作,但该研究纳入的患者数量较少($n = 11$),临床使用还有待进一步证实。

1.2 T2 mapping

T2 mapping 多采用 T2 预备脉冲激发的稳态自由进动(steady state free precession,SSFP)序列获得,通过采集多次心跳不同回声时间的 T2-SSFP 图像,对图像进行配准拟合后得到 T2 权重的定量图。相比于常规的 T2 加权黑血序列,T2 mapping 对心肌水肿的显示效果更好,且敏感性更高^[12]。T2 mapping 可通过定量评估心肌水肿组织引起的 T2 值升高,来准确描绘出 AMI 再灌注后的 AAR 范围(T2-AAR)。一项猪 AMI 模型的研究^[13]表明,在 MVO 组中,T2 mapping 识别的 AAR 与心肌灌注区确定的实际(true)AAR 范围具有高度相关的可比性,而在不存在 MVO 组中,T2-AAR 明显低

估了心肌灌注区,且无任何趋势,但 T2-AAR 能确定可挽救心肌的损伤部位,这可能比 true AAR 更具有指导水肿治疗的临床意义。Krumm 等^[14]使用双对比快速自旋回波(spin echo,SE)序列来代替 T2 mapping 中常规的 SSFP 序列,结果显示两种方法均具有较高的灵敏度和特异度(SSFP 序列:灵敏度 94%,特异度 89%;双对比快速 SE 序列:灵敏度 93%,特异度 99%),但使用 SSFP 序列获得的水肿 mapping 具有更多的局灶性假阴性值。

另外,T2 mapping 图像受多种因素影响,如心率、图像拟合度、患者的屏气能力和 T1 的干扰效应等,因此区分水肿心肌与正常心肌的阈值标准尚未统一,仍需进一步研究探讨。

1.3 T2* mapping

T2* mapping 是通过定量读取梯度回波序列激发产生的 T2* 弛豫信息而获得,比传统的 SE 序列成像速度更快。T2* mapping 对 AMI 再灌注后 IMH 十分敏感,Reinstadler 等^[15]研究发现,T2* mapping 能识别梗死区血红蛋白的降解产物,而不与水肿、炎症细胞反应或血流状态等其他组织信号重叠,是评估 IMH 的一种可靠成像方法。最近,Ferré-Vallverdú 等^[16]对 94 例 AMI 再灌注治疗 7 d 后的患者进行 CMR 检查,结果显示 T2* mapping 检测到 IMH 的范围与梗死部位和血管取栓术独立相关($P = 0.022$ 和 0.049),然而,由于该研究为观察性研究,可能造成信息选择上的偏差,所以并不能假定 IMH 和取栓术之间存在因果关系。

此外,几乎 1/4 的 T2* mapping 图像因伪影的存在而无法进行分析,这是 T2* mapping 的一个公认的局限性^[17],但随着自由呼吸和运动校正等技术的逐步进展,伪影问题可能被克服。

2 CMR 心肌应变成像技术

CMR 心肌应变成像技术是一种通过同步追踪心肌形变来评估心肌运动功能的技术,目前常用的相关参数包括纵向应变(longitudinal strain,LS)、周向应变(circumferential strain,CS)以及径向应变。磁共振心肌应变技术可通过分析 AMI 患者各心肌节段的应变值来识别出梗死心肌范围,同时,由于该技术无需使用造影剂,这给肾功能不全的 AMI 患者接受 CMR 检查带来了希望。

2.1 CMR 心肌标记技术

磁共振心肌标记技术是通过每个心肌层面施加网格状的射频脉冲链,然后利用电影成像追踪网格形变来标记心肌,是磁共振心肌应变技术的金标准^[18]。Karthikeyan 等^[19]在鼠心肌梗死诱导前和诱导后第 2 周采用 9.4 T 高场强 CMR 观察心肌细胞的

形态和功能,结果显示与梗死前基线相比,过渡区和远端区心肌应变率显著降低,可作为监测效果的重要指标。此外,Bhalodiya 等^[20]基于磁共振心肌标记技术开发了一种分层匹配的算法模型,该算法可通过计算心肌各节段 CS 值来确定梗死位置,与金标准 LGE 识别的梗死节段一致性良好,但由于该方法需要对图像进行复杂的手动分割与匹配,处理 1 例患者需 5~6 h,临床实施还需进一步优化来缩短用时。

2.2 心脏磁共振特征追踪技术

心脏磁共振特征追踪技术(cardiac magnetic resonance-feature tracking, CMR-FT)是基于 CMR 电影成像衍生的一种心肌应变技术,CMR-FT 无需增加额外的脉冲序列,在电影序列的基础上进行图像后处理即可获得,且不会受到类似于超声成像空间分辨率低和实时操作的限制。多项研究^[21-22]证实,CMR-FT 与超声斑点追踪和磁共振心肌标记等应变技术在 AMI 患者参数测量中具有良好的一致性。

一项多中心前瞻性随访研究^[23]表明,左心室整体 CS 和整体 LS 受损与 5 年后 MACE 发生率升高显著相关,与传统反映梗死面积的心肌损伤标志物相比,整体 LS 具有更大的预后价值。另一项 1 034 例 AMI 再灌注术后随访研究^[24]表明,远端心肌 CS 受损是预测 12 个月内 MACE 发生的一项强预测因子,确定高危患者的远端心肌 CS 最佳临界值为 -25.8%。晏乘曦等^[25]发现 AMI 再灌注 1 周后,CS 区分 MVO 与非 MVO 节段的诊断效能最佳(曲线下面积为 0.879),优于径向应变和 LS(曲线下面积分别为 0.791 和 0.670)。同时,Podlesnikar 等^[26]研究发现,存在 MVO 和 IMH 的 AMI 患者梗死区域 CS 在 6 个月后明显受损($P < 0.001$)。

2.3 心脏磁共振组织追踪技术

与 CMR-FT 相同,心脏磁共振组织追踪技术(cardiac magnetic resonance-tissue tracking, CMR-TT)也是基于 CMR 电影成像衍生的一种心肌应变技术,只是后处理使用的方法不同,CMR-FT 通过勾画出心内膜和心外膜的边界,以跟踪室壁运动;而 CMR-TT 则是通过建立心肌中层的曲线坐标系统来跟踪心肌形变^[22]。相较于 CMR-FT,CMR-TT 无需对每个平面进行重新勾画,就能获得心脏整体的应变和功能。多项研究^[22-23,27]证实,CMR-FT 和 CMR-TT 均可预测 AMI 再灌注后的 MACE,二者组内与组间一致性良好。

这些应变技术将可能有利于临床对 AMI 患者进行早期的危险分层,但最近 Pierpaolo 等^[28]发现 CMR 应变软件各供应商之间的部分参数一致性较差,并与手动勾画的轮廓吻合度低,强调在临床环境中需谨慎使用这些软件。

3 CMR 弥散成像技术

3.1 弥散加权成像

弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)是一种在微观层面上反映组织中水分子运动状态的成像技术,相比于宏观的 T2 加权成像,DWI 对组织中水肿信号更敏感^[29],为探讨 AMI 再灌注后早期心肌水肿的演变过程提供帮助,但呼吸和心跳产生的运动伪影可严重影响心肌的 DWI 信号,限制了其临床使用。最近,Moulin 等^[30]对 34 例 AMI 再灌注治疗 1 周内的患者使用快速自由呼吸采集技术,得到了 DWI 的定量表观扩散系数图,该技术通过使用一个二维导航器在整个呼吸周期内实现了实时扫描的连续跟踪和重新定位,结果显示与 T1 mapping 和 T2 mapping 比较,定量表观扩散系数图在显示梗死区与非梗死区间水肿信号差异更为显著,这将为屏气功能不佳的患者在急性期检测心肌损伤提供了可行性。

3.2 心脏弥散张量成像

心脏弥散张量成像(cardiac diffusion tensor imaging, cDTI)是在 DWI 基础上衍生的一种研究心脏微观结构及其与功能关系的新兴技术,在正常心肌中,心肌细胞聚集成薄层状二级结构,称为薄片^[31]。基于水分子沿心肌细胞长轴优先弥散的原理,cDTI 可获取心肌细胞和心肌薄片的长轴走向,对心脏纤维结构进行无创三维重建。

螺旋角和次级特征向量角是心肌薄片走向的测量方法,最近一项人类研究^[32]表明,与远端心肌相比,急性梗死心肌的分数各向异性、次级特征向量角和螺旋角图上右旋结构的心肌细胞减少,这可能反映了心内膜下心肌细胞的组织缺失及收缩期心肌薄片的运动失调,此外他们得出 AMI 中分数各向异性值是 3 个月后左室射血分数恢复的独立预测因子(调整后 b 值 = 0.57, $P = 0.008$),这可能为 AMI 危险分层提供了新的急性生物标志物。另一项在动物和人类的 cDTI 研究引入了肌束传播角的概念^[33],定义为心肌束的两个相邻节段之间的夹角。传播角值为 4° 被报道为区分正常心肌和梗死心肌的阈值,与 LGE 和心内膜电压图均有良好的相关性($r = 0.95$),但该研究中所纳入的患者均有较大范围的梗死灶,还需进一步的研究来证实传播角对较小范围梗死心肌的敏感性。

cDTI 可识别心肌细胞的微观结构变化,这将有助于阐明 AMI 再灌注后潜在的病理生理过程,然而 cDTI 还存在图像扫描采集时间过长,后处理费时费力以及心脏和呼吸运动伪影等多方面的限制。

4 小结

综上所述,CMR 分别从心肌成分变化、心肌运动

功能以及心肌纤维的微观结构等方面,为诊断心肌再灌注损伤提供了多项成像新技术及量化参数,同时也给 AMI 患者早期危险分层提供了多项有临床价值的预测指标,但各技术间还存在着许多不足之处,如扫描时间过长,后处理费时费力,软件供应商间的一致性欠佳,区分正常心肌的阈值标准尚未统一,呼吸和心脏搏动产生的运动伪影等,未来仍需进一步的研究来提高 CMR 在临床中的适用性。总之,随着各项 CMR 技术的逐步进展以及多学科间联合的不断加深,磁共振将为改善 AMI 预后提供更多有价值的信息。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] Sezer M, van Royen N, Umman B, et al. Coronary microvascular injury in reperfused acute myocardial infarction: a view from an integrative perspective [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(21): e009949.
- [3] Zhou D, Xu J, Zhao S, et al. CMR publications from China of the last more than 30 years [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2020, 36(9): 1737-1747.
- [4] Zhang L, Yang ZG, Xu H, et al. Histological validation of cardiovascular magnetic resonance T1 mapping for assessing the evolution of myocardial injury in myocardial infarction: an experimental study [J]. Korean J Radiol, 2020, 21(12): 1294-1304.
- [5] Tahir E, Sinn M, Bohnen S, et al. Acute versus chronic myocardial infarction: diagnostic accuracy of quantitative native T1 and T2 mapping versus assessment of edema on standard T2-weighted cardiovascular MR images for differentiation [J]. Radiology, 2017, 285(1): 83-91.
- [6] Baeßler B, Schaarschmidt F, Stehning C, et al. Cardiac T2-mapping using a fast gradient echo spin echo sequence—First in vitro and in vivo experience [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2015, 17(1): 67.
- [7] Yang MX, He Y, Ma M, et al. Characterization of infarcted myocardium by T1-mapping and its association with left ventricular remodeling [J]. Eur J Radiol, 2021, 137: 109590.
- [8] Shin JM, Choi EY, Park CH, et al. Quantitative T1 mapping for detecting microvascular obstruction in reperfused acute myocardial infarction: comparison with late gadolinium enhancement imaging [J]. Korean J Radiol, 2020, 21(8): 978-986.
- [9] Ma Q, Ma Y, Yu T, et al. Radiomics of non-contrast-enhanced T1 mapping: diagnostic and predictive performance for myocardial injury in acute ST-segment-elevation myocardial infarction [J]. Korean J Radiol, 2021, 22(4): 535-546.
- [10] Alkhalil M, Borlotti A, de Maria GL, et al. Hyper-acute cardiovascular magnetic resonance T1 mapping predicts infarct characteristics in patients with ST elevation myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2020, 22(1): 3.
- [11] Bhatt N, Ramanan V, Gunraj H, et al. Technical note: fully automatic segmental relaxometry (FASTR) for cardiac magnetic resonance T1 mapping [J]. Med Phys, 2021, 48(4): 1815-1822.
- [12] Layland J, Rauhalampi S, Lee MM, et al. Diagnostic accuracy of 3.0-T magnetic resonance T1 and T2 mapping and T2-weighted dark-blood imaging for the infarct-related coronary artery in non-ST-segment elevation myocardial infarction [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(4): e004759.
- [13] Thomas R, Thai K, Barry J, et al. T2-based area-at-risk and edema are influenced by ischemic duration in acute myocardial infarction [J]. Magn Reson Imaging, 2021, 79: 1-4.
- [14] Krumm P, Martirosian P, Rath D, et al. Performance of two methods for cardiac MRI edema mapping: dual-contrast fast spin-echo and T2 prepared balanced steady state free precession [J]. Rofo, 2020, 192(7): 669-677.
- [15] Reinstadler SJ, Stiermaier T, Reindl M, et al. Intramyocardial haemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019, 20(2): 138-146.
- [16] Ferré-Vallverdú M, Sánchez-Lacuesta E, Plaza-López D, et al. Prognostic value and clinical predictors of intramyocardial hemorrhage measured by CMR T2* sequences in STEMI [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2021, 37(5): 1735-1744.
- [17] Bulluck H, Chowdhury N, Lim MX, et al. Feasibility to perform T2* mapping postcontrast administration in reperfused STEMI patients for the detection of intramyocardial hemorrhage [J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 51(2): 644-645.
- [18] 何健,赵世华,陆敏杰.心脏磁共振特征追踪技术及其研究进展 [J]. 磁共振成像, 2020, 11(6): 469-473.
- [19] Karthikeyan B, Sonkawade SD, Pokharel S, et al. Tagged cine magnetic resonance imaging to quantify regional mechanical changes after acute myocardial infarction [J]. Magn Reson Imaging, 2020, 66: 208-218.
- [20] Bhalodiya JM, Palit A, Giblin G, et al. Identifying myocardial infarction using hierarchical template matching-based myocardial strain: algorithm development and usability study [J]. JMIR Med Inform, 2021, 9(2): e22164.
- [21] Valente F, Gutierrez L, Rodríguez-Eyras L, et al. Cardiac magnetic resonance longitudinal strain analysis in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison with speckle-tracking echocardiography [J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2020, 29: 100560.
- [22] Nazir SA, Shetye AM, Khan JN, et al. Inter-study repeatability of circumferential strain and diastolic strain rate by CMR tagging, feature tracking and tissue tracking in ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2020, 36(6): 1133-1146.
- [23] Podlesnikar T, Pizarro G, Fernández-Jiménez R, et al. Five-year outcomes and prognostic value of feature-tracking cardiovascular magnetic resonance in patients receiving early prereperfusion metoprolol in acute myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2020, 133: 39-47.
- [24] Lange T, Stiermaier T, Backhaus SJ, et al. Functional and prognostic implications of cardiac magnetic resonance feature tracking-derived remote myocardial strain analyses in patients following acute myocardial infarction [J]. Clin Res Cardiol, 2021, 110(2): 270-280.
- [25] 晏乘曦,常莹,任美吉,等.心肌应变力检测急性心肌梗死再灌注术后微循环障碍:基于特征追踪心脏 MRI [J]. 放射学实践, 2020, 35(8): 1025-1029.
- [26] Podlesnikar T, Pizarro G, Fernández-Jiménez R, et al. Left ventricular functional recovery of infarcted and remote myocardium after ST-segment elevation myocardial infarction (METOCARD-CNIC randomized clinical trial substudy) [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2020, 22(1): 44.
- [27] Graham-Brown MP, Gulsin GS, Parke K, et al. A comparison of the reproducibility of two cine-derived strain software programmes in disease states [J]. Eur J Radiol, 2019, 113: 51-58.
- [28] Pierpaolo P, Rolf S, Manuel BP, et al. Left ventricular global myocardial strain assessment: are CMR feature-tracking algorithms useful in the clinical setting? [J]. Radiol Med, 2020, 125(5): 444-450.
- [29] Kociemba A, Pyda M, Katulska K, et al. Comparison of diffusion-weighted with T2-weighted imaging for detection of edema in acute myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2013, 15(1): 90.
- [30] Moulin K, Viallon M, Romero W, et al. MRI of reperfused acute myocardial infarction edema: ADC quantification versus T1 and T2 mapping [J]. Radiology, 2020, 295(3): 542-549.
- [31] Khalique Z, Ferreira PF, Scott AD, et al. Diffusion tensor cardiovascular magnetic resonance imaging: a clinical perspective [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2020, 13(5): 1235-1255.
- [32] Das A, Kelly C, Teh I, et al. Acute microstructural changes after ST-segment elevation myocardial infarction assessed with diffusion tensor imaging [J]. Radiology, 2021, 299(1): 86-96.
- [33] Mekkaoui C, Jackowski MP, Kostis WJ, et al. Myocardial scar delineation using diffusion tensor magnetic resonance tractography [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(3): e007834.

收稿日期: 2021-03-15

急性 ST 段抬高型心肌梗死救治时间节点对预后影响的研究进展

邓媛 李伟 熊信林 段宗刚

(贵州医科大学, 贵州 贵阳 550000)

【摘要】 急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 已成为目前心血管疾病患者死亡的主要原因。STEMI 患者救治的关键在于早期开通梗死相关动脉, 挽救坏死心肌。虽然大量的临床及循证医学证据证明直接经皮冠状动脉介入治疗是首选的再灌注策略, 但部分患者在地理位置和首诊医院医疗条件等一些因素的限制下, 可能造成救治时间上的延迟。在 STEMI 患者的救治中, 时间就是心肌, 对各项时间节点的控制显得尤为重要。现就 STEMI 救治环节中首诊医院入门-出门时间, 经皮冠状动脉介入治疗接诊医院入门-球囊扩张时间、首次医疗接触-球囊扩张时间及总缺血时间对患者预后的影响进行综述。

【关键词】 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 入门-出门时间; 入门-球囊扩张时间; 首次医疗接触-球囊扩张时间; 总缺血时间

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.016

Effect of Treatment Time Node on Prognosis of STEMI

DENG Yuan, LI Wei, XIONG Xinlin, DUAN Zonggang

(Guizhou Medical University, Guiyang 550000, Guizhou, China)

【Abstract】 Acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) has become the leading cause of death in patients with cardiovascular diseases. The key to the treatment of patients with STEMI is to open the infarct related artery early and save the necrotic myocardium. Although a large number of clinical and evidence-based medical evidences have proved that primary percutaneous coronary intervention is the preferred reperfusion strategy, the treatment time may be delayed for some patients due to the limitation of geographical location, medical conditions of the first hospital and other factors. In the treatment of STEMI patients, time is the heart muscle, and the control of each time node is particularly important. This article reviews the effects of door-in to door-out, door-to-balloon, first medical contact-to-balloon and total ischemic time on the prognosis of STEMI patients.

【Key words】 Acute ST-segment elevation myocardial infarction; Door-in to door-out; Door-to-balloon; First medical contact-to-balloon; Total ischemic time

急性心肌梗死是指有持续性胸部不适或其他缺血症状, 同时有心肌损伤坏死证据 (心肌肌钙蛋白水平升高至少一次超过正常范围)^[1], 急性心肌梗死患者中心电图有 2 个或 2 个以上相邻导联 ST 段抬高时称为急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)^[2], 是目前心血管疾病患者的主要死亡原因, 尽早实施再灌注治疗以降低死亡率和再梗死率, 缩小梗死范围及改善左心室功能, 是其救治关键。目前急诊经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是救治 STEMI 患者最有效的再灌注治疗方式, 但由于地理位置和医疗条件等一系列因素, 大部分 STEMI 患者首次就诊于非 PCI 医院, 需紧急转移至具备 PCI 能力的医院进行救治^[3]。为了获得更好的预后, 在 STEMI 患者的救治

流程中, 时间就是心肌, 因此, 对救治流程中的各项时间节点有较高的要求。鉴于此, 现对急性 STEMI 患者救治时间节点, 包括转诊医院入门-出门 (door-in to door-out, DIDO) 时间、PCI 接诊医院入门-球囊扩张 (door-to-balloon, D2B) 时间、首次医疗接触-球囊扩张 (first medical contact-to-balloon, FMC2B) 时间和总缺血时间 (total ischemic time, TIT) 等做出阐述。

1 STEMI 救治关键时间节点相关研究

1.1 DIDO 时间的相关研究

DIDO 时间是指 STEMI 患者从到达非 PCI 的首诊医院到明确诊断需转诊至具备 PCI 能力的医院后离开首诊医院的时间。为了评估首诊医院转诊 STEMI 患者的及时性, 美国心脏协会和美国心脏病学会建议, DIDO 时间目标为 30 min^[4], 但国内外多项研究均显

基金项目: 贵州省科技厅支撑项目 (黔科合支撑 [2019] 2800 号)

通信作者: 李伟, E-mail: Liwei249188@sina.com

示达标者较少。美国的研究^[5]中纳入 998 例患者,中位 DIDO 时间为 51 min(IQR 35 ~ 82),其中有 14.1% 患者的 DIDO 时间控制在指南推荐的 30 min。加拿大的一项队列研究^[6]中纳入 996 例 STEMI 患者,得到中位 DIDO 时间为 55 min(IQR 35 ~ 112),其中约 20.1% 的患者达到 DIDO 目标,法国的研究^[7]也得到类似的结果,中位 DIDO 时间为 92.5 min(IQR 67 ~ 143),其中有 2.1% 的患者 DIDO 时间 ≤ 30 min。在中国童兰等^[8]的研究中,根据是否通过网络传输首诊信息将 STEMI 患者分为资料传输组及资料未传输组,得到的资料传输组中位 DIDO 时间为 45 min(IQR 26 ~ 83),资料未传输组中位 DIDO 时间为 70 min(IQR 33 ~ 176),两组之间达标率为 37.8% 和 23.3%。基于上述研究,目前要实现所有转诊患者 DIDO 时间达到目标仍需一定的努力。

随着国内外胸痛中心等区域协同救治的发展,目前更多聚焦在 PCI 医院的救治优化方面,而对首诊基层医院的停留时间、临床诊断及转诊决策等容易被忽视。然而,国外研究^[9]认为,DIDO 时间与 TIT 呈正相关,DIDO 时间的延迟与更高的住院死亡率有关。经调查,中国 2013 年农村地区急性心肌梗死死亡率超过城市平均水平^[10]。考虑到中国偏远地区患者众多,多数患者首诊于非 PCI 医院,由于多方面的因素,导致 DIDO 时间延长,从而使 TIT 延长。因此,为进一步优化 STEMI 患者的救治流程,不仅需关注 PCI 医院的救治优化,也需加强对 DIDO 时间的关注,而目前中国关于 DIDO 时间对患者预后的影响尚无相关研究。

1.2 D2B 时间的相关研究

D2B 时间是指 STEMI 患者从到达接诊医院大门至行球囊扩张的时间,是目前 STEMI 患者救治流程的一个主要关注时间节点,是评估 STEMI 患者救治水平的重要参数,也是胸痛中心建设的一项重要质控指标^[11]。当前国内外指南均将直接 PCI 作为 STEMI 患者再灌注治疗的首选策略,并要求 D2B 时间 < 90 min 或 < 60 min^[4,12-13]。多项研究指出 D2B 时间延迟与患者的死亡率和生存效益相关^[14-15]。一项荟萃分析^[16]纳入 32 项研究,涉及 299 320 例患者,分析得出 STEMI 患者 D2B 延迟时间越长(> 90 min),其短期死亡率($OR = 1.52, 95\% CI 1.40 \sim 1.65$)和中长期死亡率($OR = 1.53, 95\% CI 1.13 \sim 2.06$)越高,认为 STEMI 的首次 PCI 中较长的 D2B 延迟时间与较高的不良结局风险有关。另一项研究^[17]基于探究 D2B 时间与 STEMI 患者中期全因死亡的关系,通过多因素 Cox 回归分析显示 D2B 时间与中期全因死亡发生率显著相关,从而认为缩短 D2B 时间对于获得更好的临床结果

十分重要。在 Karkabi 等^[18]的研究中,对比研究在采取一定措施减少了 D2B 时间前后的死亡率及生存率,纳入 333 例患者,按 D2B 时间分为 $D2B \geq 55$ min 组及 $D2B < 55$ min 组,研究得出,与 $D2B \geq 55$ min 组相比, $D2B < 55$ min 组患者住院期间心力衰竭发生率及出院后 30 d 死亡率明显降低,为期 6 年的随访结束时, $D2B$ 时间 < 55 min 与更好的生存率相关。

基于上述研究,缩短 D2B 时间已成为改善预后的关键环节,促进 STEMI 患者救治水平的提升。而各国为了尽可能缩短 D2B 时间做出了一定的努力,也取得了一定的成效。据统计,美国 1999—2001 年接受直接 PCI 的 4 000 余例 STEMI 患者中,有 4.2% 的患者 D2B 时间达到了指南推荐的 90 min 以内^[19]。而在 2003—2018 年接受 PCI 治疗的 6 012 例 STEMI 患者中^[20], $D2B$ 时间 < 90 min 的患者比例增加至 47.2%。而在中国胸痛中心认证工作委员会的研究^[21]中,在中国胸痛中心的推进下,纳入通过胸痛中心认证的 68 家医院后得出结论,通过认证后,平均每月 D2B 时间为 (79.9 ± 23.9) min,明显短于认证前的 (95.1 ± 33.2) min。因此,为进一步缩短 D2B 时间,改善患者预后,仍需不断推进胸痛中心及区域协同救治体系的建立。

1.3 FMC2B 时间的相关研究

FMC2B 时间是指从首次医疗接触到实施再灌注治疗的时间。2013 年版《ACCF/AHA ST 段抬高型心肌梗死指南》^[4]建议 STEMI 患者的 FMC2B 时间应控制在 90 min 内,其中有前壁心肌梗死高风险的早期就诊患者,FMC2B 时间应尽可能控制在 60 min 内。研究^[22]显示,FMC2B 的时间延迟与死亡率和左心室功能不全相关,这一研究是基于瑞典国家冠状动脉造影和血管成形术登记在内的临床数据,纳入 2003—2008 年接受 PCI 的 13 790 例患者,经过分析显示,FMC2B 延迟时间的增加与 12 个月的死亡率之间有显著相关性,在 FMC2B 时间延迟 > 60 min 时,随着延迟时间的增加,患者死亡率及严重左心室功能障碍的发生率显著增加,因此,认为努力将 FMC2B 时间控制在 60 min 以内可能会挽救患者的生命。报道^[23]显示,在 STEMI 患者中,FMC2B 时间的减少与更好的生存相关。德国一项多中心前瞻性 FITT-STEMI 研究^[24]认为 FMC2B 时间是一个强有力的预测因子,STEMI 患者在尽可能快的 PCI 治疗中可获益更多,因此应特别努力地缩短 FMC2B 时间。

中国的《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)》^[2]指出,患者自行就诊于具备 PCI 能力的医院,应在首次医疗接触后 90 min 内完成直接 PCI

治疗,经救护车收治或首诊于非 PCI 医院的 STEMI 患者,如在 120 min 内能转运至最近的 PCI 医院并完成再灌注治疗的则应立即转运,并且应通过建立区域协同救治网络和规范化胸痛中心等方式尽可能缩短 FMC2B 时间,以减少院前系统和院内救治延误。多项研究也证实在中国胸痛中心的推进下,FMC2B 时间得到了一定的缩短,尚珊珊等^[25]的研究中,纳入就诊于陕西省第四人民医院的 252 例 STEMI 患者,根据是否纳入胸痛协同救治体系分为区域协同救治组($n=160$ 例)和非区域协同救治组($n=92$ 例),对比两组的 FMC2B 时间 $[(112.8 \pm 87.0) \text{ min vs } (154.5 \pm 64.1) \text{ min}, P=0.022]$,成立胸痛中心区域协同救治体系后,FMC2B 时间较成立前显著缩短,FMC2B 时间 $<120 \text{ min}$ 的达标率为 69.6% vs 48.4% ($P<0.001$),达标率较成立前显著增加,主要不良心血管事件发生率为 6.0% vs 12.7% ($P=0.044$),主要不良心血管事件发生率较成立前明显下降,差异均有统计学意义。张旭霞等^[26]的研究也证实了这一点,其研究将就诊于通化市人民医院的 STEMI 患者分为胸痛中心认证前组(206 例)和胸痛中心认证后组(284 例),两组 FMC2B 时间为 $(112.4 \pm 84.0) \text{ min vs } (96.1 \pm 67.3) \text{ min}$ ($P=0.022$),FMC2B $<120 \text{ min}$ 的达标率为 49.0% (101) vs 63.4% (180) ($P=0.002$),胸痛中心的认证显著缩短了 STEMI 患者的 FMC2B 时间,有助于提高 STEMI 患者的救治效率。

1.4 TIT 的相关研究

TIT 是指从症状开始至行再灌注治疗开通血管的时间,理论上相当于发病至首次球囊扩张时间,目前 STEMI 的治疗指南推荐在最短 TIT 的基础上进行早期血运重建,应控制在 120 min 以内。研究^[27]表明,心肌 TIT 与患者的死亡率呈强相关,TIT 每延长 30 min,1 年内的死亡率将增加 7.5%。该研究还发现,将 TIT 控制在 120 min 内,STEMI 患者可得到显著的获益。国外一项基于评估 TIT 在对患者长期预后的影响的研究^[28]中,纳入 997 例行 PCI 的 STEMI 患者,对其进行为期 9 年的随访结果显示,总的 30 d 死亡率为 4%,1 年死亡率为 7%,9 年死亡率为 27%,然后将其按照 TIT 分为 A 组(TIT $<3 \text{ h}$)、B 组(TIT $3 \sim 6 \text{ h}$)和 C 组(TIT $>6 \text{ h}$)。通过多变量回归模型分析得出,TIT 越长,9 年的死亡率越高(A 组 21%,B 组 28%,C 组 37%, $P<0.005$),认为 TIT 与 STEMI 患者的死亡率密切相关,也再次证明了缩短所有 STEMI 患者 TIT 的必要性。Solhpour 等^[29]的研究中纳入 786 例 STEMI 患者,将患者分别按照 TIT 及 D2B 时间分组,发现随着 TIT 的延长,患者 30 d 死亡率及梗死面积显著增加,并

且认为在 STEMI 患者中,TIT 是一个比 D2B 时间更好的预测 30 d 死亡率及梗死面积的指标。Alsamara 等^[30]的研究也证明了这一点,虽然 D2B 时间是一个成熟的临床指标,但 TIT 可能是一个更准确的预测因子。中国李其勇等^[31]的临床分析中,也认为 STEMI 患者 TIT 的延长会增加直接 PCI 中无复流的发生率,并影响心功能和短期预后。因此 STEMI 的救治不应局限于 D2B 和 FMC2B 等时间,应聚焦于缩短 TIT,从而进一步提高 STEMI 患者的救治水平,取得更好的临床获益。

2 总结与展望

STEMI 患者从发病开始救治就刻不容缓。对 STEMI 患者救治延误包括患者自身延误和医疗系统的相关延误。针对患者的自身延误,需进一步加强公众对这一疾病的认识,缩短患者从发病至首次医疗接触的时间,在发病后尽可能快地就诊。医疗系统相关延误包括院前延误和院内延误,D2B 时间作为 TIT 的一部分,一直受到国内外专家的重视,各国通过各种努力来缩短 D2B 时间,但缩短 D2B 时间仅减少了院内延迟,若患者到达 PCI 医院前已延迟过多时间,即使将 D2B 时间控制在达标范围内,仍可能无法取得预期的治疗效果,因此以后的研究除了关注缩短 D2B 时间,更需聚焦在如何缩短 TIT。在中国,这就需继续完善区域协同救治体系及进一步推动规范化胸痛中心的建设,控制各种原因所致的延误,从而不断地提高急性 STEMI 的救治效率。

参考文献

- [1] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(18): 2231-2264.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 766-783.
- [3] Wang TY, Peterson ED, Ou FS, et al. Door-to-balloon times for patients with ST-segment elevation myocardial infarction requiring interhospital transfer for primary percutaneous coronary intervention: a report from the National Cardiovascular Data Registry [J]. *Am Heart J*, 2011, 161(1): 76-83. e1.
- [4] 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]. *Circulation*, 2013, 127(4): e362-e425.
- [5] Lambert LJ, Brown KA, Boothroyd LJ, et al. Transfer of patients with ST-elevation myocardial infarction for primary percutaneous coronary intervention: a province-wide evaluation of "door-in to door-out" delays at the first hospital [J]. *Circulation*, 2014, 129(25): 2653-2660.
- [6] Shi O, Khan AM, Rezai MR, et al. Factors associated with door-in to door-out delays among ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients transferred for primary percutaneous coronary intervention: a population-based cohort study in Ontario, Canada [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 204.

- [7] Clot S, Rocher T, Morvan C, et al. Door-in to door-out times in acute ST-segment elevation myocardial infarction in emergency departments of non-interventional hospitals: a cohort study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(23): e20434.
- [8] 童兰, 成联超, 张翠, 等. 社交网络联系的建立对转运经皮冠状动脉介入治疗患者救治效率的影响 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(2): 88-93.
- [9] Dakota I, Dharma S, Andriantoro H, et al. "Door-in to door-out" delay in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention in a metropolitan STEMI Network of a developing country [J]. *Int J Angiol*, 2020, 29(1): 27-32.
- [10] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(9): 833-854.
- [11] 中国胸痛中心联盟, 中国心血管健康联盟, 中国医师协会胸痛专业委员会. 《中国胸痛中心质控报告(2019)》概要 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(8): 421-424.
- [12] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177.
- [13] Wong GC, Welsford M, Ainsworth C, et al. 2019 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology Guidelines on the acute management of ST-elevation myocardial infarction: focused update on regionalization and reperfusion [J]. *Can J Cardiol*, 2019, 35(2): 107-132.
- [14] Park J, Choi KH, Lee JM, et al. Prognostic implications of door-to-balloon time and onset-to-door time on mortality in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention [J]. *Am Heart Assoc*, 2019, 8(9): e012188.
- [15] Foo CY, Andrianopoulos N, Brennan A, et al. Re-examining the effect of door-to-balloon delay on STEMI outcomes in the context of unmeasured confounders: a retrospective cohort study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19978.
- [16] Foo CY, Bonsu KO, Nallamothu BK, et al. Coronary intervention door-to-balloon time and outcomes in ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis [J]. *Heart*, 2018, 104(16): 1362-1369.
- [17] Tsukui T, Sakakura K, Taniguchi Y, et al. Association between the door-to-balloon time and mid-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Intern Med*, 2020, 59(3): 1597-1603.
- [18] Karkabi B, Meir G, Zafir B, et al. Door-to-balloon time and mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty [J]. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*, 2021, 7(4): 422-426.
- [19] Nallamothu BK, Bates ER, Herrin J, et al. Times to treatment in transfer patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in the United States: National Registry of Myocardial Infarction (NORMI)-3/4 analysis [J]. *Circulation*, 2005, 111(6): 761-767.
- [20] Garcia S, Schmidt CW, Garberich R, et al. Temporal changes in patient characteristics and outcomes in ST-segment elevation myocardial infarction 2003—2018 [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(6): 1109-1117.
- [21] 中国胸痛中心认证工作委员会, 易绍东, 霍勇, 等. 胸痛中心认证对 ST 段抬高型心肌梗死患者院前救治效率的影响 [J]. *中国医学前沿杂志 (电子版)*, 2017, 9(1): 11-15.
- [22] Koul S, Andell P, Martinsson A, et al. Delay from first medical contact to primary PCI and all-cause mortality: a nationwide study of patients with ST-elevation myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(2): e000486.
- [23] Alrawashdeh A, Nehme Z, Williams B, et al. Emergency medical service delays in ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis [J]. *Heart*, 2020, 106(5): 365-373.
- [24] Scholz KH, Maier SKG, Maier LS, et al. Impact of treatment delay on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients presenting with and without haemodynamic instability: results from the German prospective, multicentre FITT-STEMI trial [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(13): 1065-1074.
- [25] 尚珊珊, 郭欣, 张燕. 胸痛中心区域协同救治体系对 ST 段抬高型心肌梗死再灌注时间和预后的影响 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(1): 26-30.
- [26] 张旭霞, 王树东, 王锐, 等. 胸痛中心认证对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者救治效率的影响 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2020, 28(4): 203-207.
- [27] Denktas AE, Anderson HV, McCarthy J, et al. Total ischemic time: the correct focus of attention for optimal ST-segment elevation myocardial infarction care [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(6): 599-604.
- [28] Polańska-Skrzypczyk M, Karcz M, Bekta P, et al. Total ischaemic time and 9-year outcomes in STEMI patients treated with pPCI [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 184-189.
- [29] Solhpour A, Chang KW, Arain SA, et al. Ischemic time is a better predictor than door-to-balloon time for mortality and infarct size in ST-elevation myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 87(7): 1194-1200.
- [30] Alsamara M, Degheim G, Gholkar G, et al. Is symptom to balloon time a better predictor of outcomes in acute ST-segment elevation myocardial infarction than door to balloon time? [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2018, 8(4): 43-47.
- [31] 李其勇, 苏莱, 张永超, 等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死总缺血时间对再灌注冠脉血流和近期预后的影响 [J]. *实用医院临床杂志*, 2019, 16(2): 41-45.

收稿日期: 2021-05-12

欢迎投稿 • 欢迎订阅

Mavacamten 治疗肥厚型心肌病的研究进展

蓝庆肃¹ 武锋超¹ 马兰虎¹ 韩冰^{1,2,3} 徐金¹ 彭瑜^{2,3} 张钰^{2,3}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心脏中心, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省心血管疾病重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

【摘要】 肥厚型心肌病是一种常见的遗传性心肌病, 通常由编码肌节相关蛋白质的基因突变所引起, 主要表现为劳力性呼吸困难、胸痛及晕厥等。肥厚型心肌病已报道半个多世纪, 但在药物治疗上无较大的进展, 直至肌球蛋白靶向抑制剂 mavacamten 的出现, 为不同类型的肥厚型心肌病患者带来了曙光, 是遗传性心肌病精准治疗的一大进步。现对国外有关 mavacamten 治疗肥厚型心肌病的研究进展进行综述。

【关键词】 Mavacamten; 肥厚型心肌病; 肌球蛋白; N 末端脑钠肽前体

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.017

Mavacamten in Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy

LAN Qingsu¹, WU Fengchao¹, MA Lanhu¹, HAN Bing^{1,2,3}, XU Jin¹, PENG Yu^{2,3}, ZHANG Zheng^{2,3}

(1. The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Heart Center, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 3. Key Laboratory of Cardiovascular Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 Hypertrophic cardiomyopathy (HCM), a common hereditary cardiomyopathy, is usually caused by a mutation in a gene that codes for sarcomere related proteins. The main manifestations were exertional dyspnea, pectoralgia and syncope. HCM has been reported for more than half a century, but has not made great progress in drug therapy. Until the appearance of the myosin targeted inhibitor mavacamten, it brings the dawn for patients with different types of HCM, which is a great progress in the precise treatment of hereditary cardiomyopathy. In this article, we will summarize the foreign research on mavacamten in the treatment of HCM.

【Key words】 Mavacamten; Hypertrophic cardiomyopathy; Myosin; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是由多种基因突变所致的常染色体显性遗传病, 该病是青少年和运动员心脏性猝死的首要原因^[1]。HCM 被认为是常见的遗传性心肌病, 其发病率约为 1:500^[2]。现已证实有超过 29 个基因的 1 500 余种突变可引发 HCM, 这些基因绝大部分位于编码肌节蛋白的基因上。在治疗方面, 由于该病机制不明, 临床用药的选择性差, 药物研究停滞不前, 但分子靶向药物 mavacamten 的出现使 HCM 的治疗有了突破性的进展, 开启了 HCM 治疗的新纪元。

1 引发 HCM 患者心肌收缩能力增强的分子机制

引发 HCM 的基因突变有多种, 但以心脏型肌球蛋白结合蛋白 C 基因 (MYBPC3) 和心脏 β -肌球蛋白

重链基因 (MYH7) 最为常见, 占有 HCM 患者的 50%, 且至少占已发现先证者的 75%, 而其他 HCM 基因所占比例约为 10%^[3-4], 相关基因突变如何导致多种临床和解剖表型, 尤其是肥大, 目前尚不可知^[5], 下面以两种最常见的基因突变为例, 阐述 HCM 患者心肌收缩能力异常增强的可能机制。

β -肌球蛋白重链作为分子马达, 该蛋白可被胰蛋白酶分解为轻酶解肌球蛋白和重酶解肌球蛋白, 而重酶解肌球蛋白可被木瓜蛋白酶分解为两个球形的亚片断 (S1) 和一个棒状的亚片断 (S2), 该蛋白由 MYH7 所编码。MYH7 突变所致的 HCM 削弱了 S1 与 S2 之间的相互作用^[6], 引起氨基酸异常, 导致头部相互作用模体 (interacting-heads motif, IHM) 无法形成, 从而引

基金项目: 科技部国家重点研发计划项目 (2018YFC1311505); 甘肃省心血管疾病重点实验室建设项目 (1206RTSA025); 甘肃省心血管病临床医学研究中心 (甘科技[2018]20 号); 2020 兰州大学中央高校基本科研专项资金 (lzujbky-2020-kb18)

通信作者: 张钰, E-mail: zhangccu@163.com

起在收缩期可与肌动蛋白相互作用的肌球蛋白头部总数的增加^[6],导致心肌收缩能力的增强。

MYBPC3 可表达为心脏型肌球蛋白结合蛋白(cMyBP-C),该蛋白主要参与收缩能力的调节。cMyBP-C 的氨基端结构域可与肌球蛋白 S2 结合,而羧基端结构域可介导 cMyBP-C 与肌球蛋白及肌动蛋白的相互作用^[7]。对于 MYBPC3 突变所致 HCM 的机制,可能有以下几种解释:(1)多数已知的 MYBPC3 突变(> 60%)是截断突变,引起羧基端被截断的 cMyBP-C 的生成,引发肌球蛋白和/或肌联蛋白结合位点的缺乏^[8],进而导致细肌丝与粗肌丝之间运动失衡,干扰其舒缩功能;(2)突变的 cMyBP-C 对肌球蛋白 S1 的亲合力减低,从而导致可参与肌肉收缩的 S1 增多,肌肉收缩能力增强^[9];(3)由于基因突变所致的异常截断蛋白可被细胞内无义介导的信使 RNA 衰变或泛素-蛋白酶体系统清除,导致单倍机能不全的问题^[10]。cMyBP-C 的减少可引起肌球蛋白与肌动蛋白之间的距离减少,进而导致心肌收缩能力增强。

2 mavacamten 的作用机制

肌球蛋白分解腺苷三磷酸(ATP)为肌肉收缩提供能量,但在 HCM 患者中 ATP 酶的活性明显增高,降低肌球蛋白的 ATP 酶活性将改善心肌的总体收缩特性。通过研究肌球蛋白的化学-机械循环发现,S1 释放无机磷酸是限速步骤,另一个较为关键的步骤是腺苷二磷酸(ADP)的释放,ADP 由活动位上释放后才能结合 ATP,引发下一轮循环的产生。针对此分子机制,MYK461 应运而生,初始被命名为 MYK461,而后更名为 mavacamten,现将 mavacamten 治疗 HCM 的机制总结如下。

2.1 通过降低 S1 释放无机磷酸抑制 ATP 酶活性及改善心肌能量代谢

2016 年 Green 等^[11]使用 mavacamten 以剂量依赖性方式降低 ATP 酶的活性,最大剂量的 mavacamten 使其 ATP 酶活性降低约 90%,并且 mavacamten 对无机磷酸释放的影响与剂量密切相关,但不减慢 ADP 的释放。数据表明,mavacamten 降低了肌球蛋白的强结合状态时间与总循环时间之比,从而降低了肌力,并且遏止了心室肥大、心肌细胞紊乱和心肌纤维化的发展。以 HCM 小鼠为研究对象,给予 mavacamten 治疗后发现疾病的进展减缓,并部分消退 HCM 老年小鼠心肌细胞的肥大。不仅如此,通过对比线粒体基因表达失调的水平发现,mavacamten 还可降低线粒体基因的异常表达,从而改善心肌能量代谢。

2.2 影响 ADP 的释放

在体外试验中观察到,ADP 的释放也受到了

mavacamten 的抑制,ADP 的释放速率减少了约 50%,与未使用 mavacamten 的状态相比,使用 mavacamten 的过程中发现,ADP 结合状态下肌球蛋白与肌动蛋白的结合率明显降低^[12],这与 2016 年 Green 等^[11]的研究结果不同。上文已知,ADP 与肌球蛋白结合时,不能与 ATP 结合以开启下一轮循环,体外试验证明 mavacamten 可通过减少 ADP 的释放引起可参与化学-机械循环的肌球蛋白减少,从而减弱心肌收缩能力。

2.3 稳定肌球蛋白的自抑制状态

在肌肉松弛的过程中,肌球蛋白的 ATP 酶活性与肌动蛋白结合的能力被暂时禁止,肌球蛋白的 S1 及 S2 结构域功能暂时关闭^[13],此为心肌的“节能”措施,该状态的动力学特点与超松弛状态一致。研究显示,mavacamten 可通过稳定心肌 β -肌球蛋白的超松弛状态引起与肌动蛋白相互作用的头部数量的减低,从而导致肌节收缩能力的减弱,并且通过电镜发现 mavacamten 有利于肌球蛋白的折回结构状态稳定,这可能是肌球蛋白的 IHM^[14]。肌肉中超松弛状态的存在与粗肌丝中结构的强烈相关性表明 IHM 是这种抑制状态的结构基础^[15],因此 mavacamten 在发挥作用时可能通过促进 IHM 的形成而达到超松弛状态,引起心肌收缩能力的减弱。

2.4 逆转由于基因突变所引起的 Ca^{2+} 敏感性增加

HCM 的突变增加了 ATP 酶激活的 Ca^{2+} 敏感性^[16-17],肌丝蛋白不同基因突变会增加 Ca^{2+} 的敏感性,从而导致体内稳态的缺陷。通过使用 mavacamten 降低了肌钙蛋白 T R92Q 或肌钙蛋白 I R145G 突变所致的 HCM 对体外肌动球蛋白 ATP 酶调节的 Ca^{2+} 敏感性,但未影响野生型肌钙蛋白的调节。不仅如此,对收缩能力的影响,一方面可通过肌球蛋白运动水平的影响而介导,另一方面还可通过削弱由于细肌丝突变所致的 Ca^{2+} 敏感性增加^[18]。

3 mavacamten 在治疗 HCM 中的临床研究

根据超声心动图测定的左室流出道(LVOT)与主动脉峰值压力阶差将 HCM 分为梗阻性、非梗阻性及隐匿梗阻性 HCM^[19],体外试验证明 mavacamten 可改善心肌过度收缩状态,但面对复杂的病情变化是否能发挥作用尚不可知。

3.1 mavacamten 在治疗非梗阻性 HCM 中的研究进展

MAVERICK-HCM 研究^[20]的对象为有症状的非梗阻性 HCM 患者,通过给予非梗阻性 HCM 患者不同剂量的 mavacamten 和安慰剂,结果发现 mavacamten 组与安慰剂组对照显示,N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide,NT-proBNP)和心肌肌钙蛋

白 I 水平明显降低,并且在大多数有症状的非梗阻性 HCM 患者中耐受性良好。此外,mavacamten 在治疗 4 周内导致 NT-proBNP 水平下降,治疗与 NT-proBNP 和肌钙蛋白 I 水平的显著降低有关,提示心肌壁压力的改善及心肌损伤的减轻。

3.2 mavacamten 在治疗梗阻性 HCM 中的研究进展

在 PIONEER-HCM 的 II 期临床试验中,通过监测患者 LVOT 压力阶差观察该药对症状严重的梗阻性 HCM 患者的疗效,结果显示,LVOT 压力的下降程度与 mavacamten 的药物浓度相关。不仅如此,两组不同剂量的 mavacamten 也可对静息及 Valsava 动作下的 LVOT 压力阶差有改善作用。此外,患者的峰值摄氧量(peak VO_2 , PVO_2)和 NYHA 心功能分级也得到明显改善^[21]。EXPLORER-HCM 是一项针对有临床症状的梗阻性 HCM [LVOT 梯度 ≥ 50 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa)和 NYHA II ~ III 级]的双盲、安慰剂对照和多中心的 III 期临床试验,共纳入来自 13 个国家共 251 例患者,按照 1 : 1 随机分配进入 mavacamten 组 ($n = 123$)及安慰剂组 ($n = 128$),使用该药物(起始剂量 5 mg)30 周后进行为期 8 周的药物洗脱期,其主要终点为 PVO_2 提高 ≥ 1.5 mL/(kg · min)或更多,同时 NYHA 分级提高 ≥ 1 级;或 PVO_2 改善 ≥ 3.0 mL/(kg · min)或更多,而 NYHA 分级无恶化;次要终点则包括运动后 LVOT 压力阶差峰值水平、NYHA 分级、 PVO_2 、肺静脉血氧分压以及疾病特异性堪萨斯城心肌病患者生活质量量表(KCCQ-CSS)和 HCM 症状调查问卷气促亚评分(HCMSQ-SoB)的改善。结果发现与安慰剂组相比,mavacamten 组的 PVO_2 明显增加 [mavacamten 组 vs 安慰剂组: (1.40 ± 3.10) mL/kg vs (-0.10 ± 3.00) mL/kg, $P < 0.000 1$],且有 34% 患者的 NYHA 分级改善了 1 级,达到主要结局的患者数量较安慰剂组多 2 倍(mavacamten 组 vs 安慰剂组: 37% vs 17%),LVOT 压力阶差峰值水平下降 [mavacamten

组 vs 安慰剂组: (47 ± 40) mm Hg vs (10 ± 30) mm Hg, $P < 0.000 1$],KCCQ-CSS 及 HCMsQ-SoB 也得到了明显改善(KCCQ-CSS, mavacamten 组 vs 安慰剂组: 13.6 ± 14.4 vs 4.2 ± 13.7 , $P < 0.000 1$; HCMsQ-SoB, mavacamten 组 vs 安慰剂组: -2.8 ± 2.7 vs -0.9 ± 2.4 , $P < 0.000 1$)^[22],同时对其中的部分患者行心脏磁共振成像发现,与安慰剂组相比,接受 mavacamten 治疗患者的左心室质量指数降幅更大 [mavacamten 组 vs 安慰剂组: (-17.4 ± 12.1) g/m² vs (-1.6 ± 7.4) g/m²],组间差异平均值为 -15.8 g/m² (95% CI $-22.6 \sim -9.0$, $P < 0.000 1$);mavacamten 组的左心室心肌质量明显减低 [组间差异为 -30.0 g (95% CI $-43.3 \sim -16.7$, $P < 0.000 1$)];平均绝对细胞内心肌质量指数 $[(1 - \text{ECVF}) \times \text{LV mass}] / \text{BSA}$ 在 mavacamten 组下降 (-14.1 ± 9.5) g/m² (注:ECVF:细胞外体积分数;LV mass:左心室质量;BSA:体表面积),而安慰剂组无变化 (-1.0 ± 6.5) g/m²,组间差异平均值为 -13.1 g/m² (95% CI $-18.7 \sim -7.5$, $P = 0.000 2$);mavacamten 组的最大左心房容积指数的降幅更大 [组间平均差异为 -10.3 mL/m² (95% CI $-16.0 \sim -4.6$, $P = 0.000 4$)],但心肌纤维化和心肌收缩分数无变化,并且在上述有关心脏结构的影像学指标发生变化的同时,观察到与心肌应激和损伤的血浆生物标志物水平的降低(如 NT-proBNP 与高敏肌钙蛋白)。这些发现表明,即使是短期的 mavacamten 治疗对梗阻性 HCM 患者的心脏结构也有良好的影响^[23]。

心室壁压力的改变是刺激 NT-proBNP 分泌的重要因素^[24],HCM 患者血流动力学的改变可引起 NT-proBNP 水平升高,并且 NT-proBNP 水平的升高与 HCM 患者的预后不良有关^[25]。通过使用 mavacamten,无论对于何种类型的 HCM,均能使 NT-proBNP 水平降低,并且与室间隔切除术相比,mavacamten 降低 NT-proBNP 水平的幅度更大,具体见表 1^[20,22,26]。

表 1 不同干预方式对 HCM 患者 NT-proBNP 的影响

研究	HCM 类型	干预方式	干预前 NT-proBNP 水平/(ng · L ⁻¹)	干预后 NT-proBNP 水平/(ng · L ⁻¹)	NT-proBNP 下降幅度/%
MAVERICK-HCM ^[20]	非梗阻性 HCM	mavacamten (200 ng/mL) *	889	471	47
		mavacamten (500 ng/mL)	763	320	58
		安慰剂	914	908	6
EXPLORER-HCM ^[22]	梗阻性 HCM	mavacamten (350 ~ 700 ng/mL)	777.4	163.1	79
		安慰剂	615.7	645.9	-4.9
Cui 等 ^[26]	梗阻性 HCM	手术干预	1 732.4	816.5	66.7

注: * 表示 mavacamten 组使用 mavacamten 所维持的血药浓度。

4 安全性与耐受性

该药的安全性和耐受性与安慰剂相近,在 mavacamten 组紧急治疗中的不良事件一般较轻,而安慰剂组有 1 例患者发生猝死。在随访中,通过经胸超声心动图观察患者左室射血分数(LVEF)的变化发现,共有 9 例患者(mavacamten 组 7 例,安慰剂组 2 例)的 LVEF 降低至 < 50%,其中有 5 例患者(mavacamten 组 3 例,安慰剂组 2 例)因 LVEF 减低而终止试验,剩余的 4 例 mavacamten 组患者中,有 3 例患者经 8 周的药物洗脱期后 LVEF 恢复至基线水平,但第 4 例患者经心房颤动射频导管消融术时出现手术并发症和 LVEF 的下降,LVEF 在研究结束时尚未完全恢复,mavacamten 组未见明显的严重心力衰竭事件^[22],其主要不良反应是一过性的射血分数的减低。

5 总结

在 mavacamten 出现之前,HCM 的治疗只能通过非特异性的药物及手术以改善症状及预防心脏性猝死的发生,这些疗法在随机试验中并未显示出结局获益^[27]。mavacamten 的出现扭转了这一被动局面,mavacamten 可通过靶向影响肌球蛋白而导致 ATP 酶活性减低,在改善 HCM 的症状及体征的同时,还能阻止疾病的继续进展,并且还能减低心脏室壁张力,改善心脏结构及减轻心脏损伤。mavacamten 是 HCM 精准化治疗的一大进步,开启了 HCM 治疗的新纪元。

参考文献

- [1] Adamczak DM, Oko-Sarnowska Z. Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Cardiol Rev*, 2018, 26(3): 145-151.
- [2] Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults[J]. *Circulation*, 1995, 92(4): 785-789.
- [3] Burke MA, Cook SA, Seidman JG, et al. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25): 2871-2886.
- [4] Andersen PS, Havndrup O, Hougs L, et al. Diagnostic yield, interpretation, and clinical utility of mutation screening of sarcomere encoding genes in Danish hypertrophic cardiomyopathy patients and relatives[J]. *Hum Mutat*, 2009, 30(3): 363-370.
- [5] Marsiglia JD, Pereira AC. Hypertrophic cardiomyopathy: how do mutations lead to disease? [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2014, 102(3): 295-304.
- [6] Nag S, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. The myosin mesa and the basis of hypercontractility caused by hypertrophic cardiomyopathy mutations[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2017, 24(6): 525-533.
- [7] Kensler RW, Shaffer JF, Harris SP. Binding of the N-terminal fragment C0-C2 of cardiac MyBP-C to cardiac F-actin[J]. *J Struct Biol*, 2011, 174(1): 44-51.
- [8] Behrens-Gawlik V, Mearini G, Gedicke-Hornung C, et al. MYBPC3 in hypertrophic cardiomyopathy: from mutation identification to RNA-based correction[J]. *Pflugers Arch*, 2014, 466(2): 215-223.
- [9] Spudich JA. The myosin mesa and a possible unifying hypothesis for the molecular basis of human hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(1): 64-72.
- [10] Carrier L, Schlossarek S, Willis MS, et al. The ubiquitin-proteasome system and nonsense-mediated mRNA decay in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(2): 330-338.
- [11] Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice[J]. *Science*, 2016, 351(6273): 617-621.
- [12] Kawas RF, Anderson RL, Ingle S, et al. A small-molecule modulator of cardiac myosin acts on multiple stages of the myosin chemomechanical cycle[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(40): 16571-16577.
- [13] Lee KH, Sulbarán G, Yang S, et al. Interacting-heads motif has been conserved as a mechanism of myosin II inhibition since before the origin of animals[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(9): E1991-E2000.
- [14] Anderson RL, Trivedi DV, Sarkar SS, et al. Deciphering the super relaxed state of human β -cardiac myosin and the mode of action of mavacamten from myosin molecules to muscle fibers[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(35): E8143-E8152.
- [15] Alamo L, Qi D, Wriggers W, et al. Conserved intramolecular interactions maintain myosin interacting-heads motifs explaining tarantula muscle super-relaxed state structural basis[J]. *J Mol Biol*, 2016, 428(6): 1142-1164.
- [16] Lang R, Gomes AV, Zhao J, et al. Functional analysis of a troponin I(R145G) mutation associated with familial hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(14): 11670-11678.
- [17] Moore JR, Leinwand L, Warshaw DM. Understanding cardiomyopathy phenotypes based on the functional impact of mutations in the myosin motor[J]. *Circ Res*, 2012, 111(3): 375-385.
- [18] Sparrow AJ, Watkins H, Daniels MJ, et al. Mavacamten rescues increased myofilament calcium sensitivity and dysregulation of Ca^{2+} flux caused by thin filament hypertrophic cardiomyopathy mutations[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(3): H715-H722.
- [19] 宋雷, 邹玉宝, 汪道文, 等. 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(12): 1015-1032.
- [20] Ho CY, Mealiffe ME, Bach RG, et al. Evaluation of mavacamten in symptomatic patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(21): 2649-2660.
- [21] Heitner SB, Jacoby D, Lester SJ, et al. Mavacamten treatment for obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a clinical trial[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(11): 741-748.
- [22] Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10253): 759-769.
- [23] Saberi S, Cardim N, Yamani M, et al. Mavacamten favorably impacts cardiac structure in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: EXPLORER-HCM cardiac magnetic resonance substudy analysis[J]. *Circulation*, 2021, 143(6): 606-608.
- [24] Almeida AG. NT-proBNP and myocardial fibrosis: the invisible link between health and disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(25): 3110-3112.
- [25] Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(32): 2529-2537.
- [26] Cui H, Wu X, Wang S, et al. Time and age dependent decrease of NT-proBNP after septal myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 55(10): 1614-1620.
- [27] Olivetto I, Tomberli B, Spoladore R, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: the need for randomized trials[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2013, 2013(3): 243-248.

收稿日期: 2021-05-10

心房颤动患者的脑卒中风险评估及危险因素的最新进展

魏言昭 唐艳红

(武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

【摘要】 心房颤动是脑卒中最重要病因之一, 心房颤动患者往往左心房功能不全, 血流淤滞, 易生成血栓。目前通行的 CHA₂DS₂-VASc 评分仅从临床特征描述了卒中风险, 临床上的情况往往更复杂, 实际得分为低危的患者整体卒中发生率仍高于建议抗凝阈值, 相同得分的因素对于卒中影响的程度也不尽相同。心房颤动患者卒中风险的评估角度可进一步优化, 风险因素的列入和权重也仍有讨论空间。现重点探讨临床上心房颤动患者卒中风险的评估问题。

【关键词】 心房颤动; 卒中; CHA₂DS₂-VASc; 卒中风险评估; 卒中危险因素

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.018

Stroke Risk Evaluation and Risk Factors in Patients with Atrial Fibrillation

WEI Yanzhao, TANG Yanhong

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】 Atrial fibrillation is one of the most prominent risk factor for stroke events. Atrial fibrillation impairs atrial systolic function which causes blood retention, ultimately resulting in thrombogenesis. The current CHA₂DS₂-VASc score only describes the stroke risk from the clinical characteristics, and the clinical situation is often more complex. The overall stroke incidence of patients with low-risk score is still higher than the recommended anticoagulation threshold, and the factors with the same score have different degrees of impact on stroke. The evaluation angle of stroke risk in patients with atrial fibrillation can be further optimized, and the inclusion and weight of risk factors still have room for discussion. This review focuses on the evaluation of stroke risk in patients with atrial fibrillation.

【Key words】 Atrial fibrillation; Stroke; CHA₂DS₂-VASc; Stroke risk evaluation; Stroke risk factor

心房颤动(房颤)是最常见的心律失常之一,房颤患者的卒中发生率为5%,有14%的卒中事件由心源性因素引起,超过50%心源性栓塞源自房颤^[1-2]。瓣膜性房颤患者卒中风险为17%,是抗凝治疗的绝对适应证,无需进一步行卒中风险评估,而非瓣膜性房颤则根据CHA₂DS₂-VASc得分判断是否给予抗凝治疗。房颤造成血栓生成是内皮细胞损伤、炎症和氧化应激损伤的总和,是局部结构、全身状态和血流动力学的共同作用。房颤造成的卒中预后差,致死率高,一般房颤患者症状发作时间达到48 h即可形成血栓,复律后72 h内仍处于卒中高危期,复律后仍需抗凝。中国有48.8%的房颤患者抗凝充足。CHA₂DS₂-VASc评分0分和1分人群的整体年卒中发生率分别为1.09%和1.71%,而从统计学出发,高于1%的群体卒中发生率

则应启动抗凝治疗。另有研究也证实20%~30%房颤合并卒中患者CHA₂DS₂-VASc评分为低危。由于无症状房颤不纳入统计口径,实际房颤合并卒中的概率可能更高。CHA₂DS₂-VASc评估因素来源单一,若结合临床病理特征、生物标志物和高危基因检测,将更好地识别“真正卒中高危”人群。

1 基于CHA₂DS₂-VASc的评估方法

相较于最初的CHADS₂,CHA₂DS₂-VASc大幅增加了高危患者的检出率,但预测能力尚不足(C指数<0.7)。保留CHA₂DS₂-VASc主体的改良版本则较原版本统计效力有着部分提高。

1.1 R₂CHADS₂

R₂(renal risk)指肾病风险。肾小球滤过率<60 mL/(min·1.73 m²)的患者房颤发病率远高于一般

基金项目:国家自然科学基金(U1504802)

通信作者:唐艳红, E-mail: wurmheart@vip.163.com

人群^[3-4]。临床需考虑肾功能不全导致抗凝药物蓄积,应合理调整剂量。肾病风险严重的单危险因素结合 HAS-BELD 出血风险患者应尽量抗凝治疗, R_2CHADS_2 在合并至少两个卒中风险因素的情境下预测效力优于 CHA_2DS_2-VASc 评分^[5-7]。

1.2 $P_2-CHA_2DS_2-VASc$

P_2 指异常 P 波轴 (P-wave axis, PWA), 是反映除极化期心房电轴方位的心电图指标, 与心房的结构和功能有关。若 PWA 未处于正常区间, 卒中风险增高。 $P_2-CHA_2DS_2-VASc$ 对评价对象无特殊要求, 应注意使用长时程心电图作为参考^[8]。

2 卒中风险评估的非 CHA_2DS_2-VASc 方法

2.1 GARFIELD-AF 评分

GARFIELD-AF 评分对非瓣膜性房颤患者卒中患病风险和全因死亡风险的预测能力优于 CHA_2DS_2-VASc , 尤其在高危 ($CHA_2DS_2-VASc > 4$ 分) 和低危人群 ($CHA_2DS_2-VASc < 2$ 分) 的表现好于 CHA_2DS_2-VASc 评分^[4]。GARFIELD-AF 评估相对繁琐, 应用华法林抗凝的患者中, 其预测效果并不差于 CHA_2DS_2-VASc 。

2.2 ABC 评分

ABC 评分重视生物标志物水平对卒中预测的价值。年龄、卒中/短暂性脑缺血发作史、N 末端脑钠肽前体以及高敏心肌肌钙蛋白 I 对卒中预测的区分

度和一致性均好于 CHA_2DS_2-VASc , 即使删除卒中/短暂性脑缺血发作史 (ABC 评分中权重最高的危险因素), ABC 评分的风险预测能力依旧显著好于 CHA_2DS_2-VASc , 针对低危患者 (年卒中发生率 $< 1\%$), ABC 评分是比 CHA_2DS_2-VASc 更灵敏的预测模型^[2]。

2.3 ATRIA 评分

ATRIA 评分额外对既往卒中史和年龄重新加权。ATRIA 评分的统计学 C 值显著高于 CHA_2DS_2-VASc , 尤其在预测致死性卒中事件上 ATRIA 评分的表现更好^[9]。然而 ATRIA 评分在识别卒中低危患者的表现相对欠佳, ATRIA 评分低危组的年卒中发生率为 2.9%, 远高于 CHA_2DS_2-VASc 低危组 1.7% 的年卒中发生率。

2.4 房颤基因风险评分

目前已发现了超过 113 个单核苷酸多态性与卒中存在强相关性^[10]。房颤卒中风险基因评分 (atrial fibrillation gene risk score, AF-GRS) 包含其中 12 个 (或 10 个) 效应量最高的单核苷酸多态性。AF-GRS 分级的有效预测周期长, 对于无临床症状的隐匿性卒中的筛选效果较好, 可评价 15 年内的卒中风险水平。目前大多数评分均缺乏长期评估的准确性^[10-11]。房颤患者卒中风险评分的适用特征见表 1。

表 1 房颤患者卒中风险评分的适用特征

评分		适用对象	优点	缺点
CHA_2DS_2 评分	R_2CHADS_2 (1.1)	合并多风险因素的高卒中风险人群	强调了肾损伤和卒中的关联, 高风险得分人群中卒中准确度较高	缺乏对年龄的重加权, 纳入风险因子数量少, 低风险人群中卒中分辨率较低
	$P_2-CHA_2DS_2-VASc$ (1.2)	低卒中风险房颤患者的短期卒中事件预测	可行性高, 短期预测稳定性高, 该评分可尽量避免 CHA_2DS_2-VASc 评分为 1 分时抗凝指征不明的情况	异常 P 波指数的存在具有一定的偶然性, 可被短期的心电图监测所忽略
非 CHA_2DS_2 评分	GARFIELD-AF (2.1)	未服用抗凝药物的房颤患者或初诊患者	适用人群广, 对卒中风险筛选的敏感性较高	过于复杂, 不利于随访和床旁检查。易受到其他因素如服用抗凝药物等的影响
	ABC (2.2)	合并一个危险因素以上的高危患者	指标的稳定性高, 可预测远期卒中风险 (3~6 年)	在卒中低危人群中其预测效力略不及 CHA_2DS_2-VASc , 是否服用抗凝药物对预测结果有干扰
	ATRIA (2.3)	合并多风险因素的高卒中风险人群	对严重卒中的预测能力较好, 突出了高龄和卒中史这两个最常见的诱因对卒中事件的影响	操作复杂, 亚洲人群普适性不高, 对低危卒中患者的风险评估灵敏度低
	AF-GRS (2.4)	无特殊要求	远期预测可靠 (15 年), 预测准确性高, 独立性好, 完善潜力巨大	卒中基因风险可能存在种族和地域差异, 对目前的关键基因了解有限

3 其他重要卒中危险因素

3.1 房颤发作的持续时间

持续性房颤的心房血泵功能较阵发性房颤更差,血流淤滞及内膜改变更明显,血栓形成与脱落的机会更大。若房颤发作持续时间 > 48 h, 1 年内卒中风险可增加至偶发性房颤患者的 2 倍,尤其是左心耳血栓形成的概率大大增加。房颤发作的持续时间是重要的卒中危险因素,如果房颤发作的持续时间长,长期来看即使复律后也并不意味着卒中风险更低,仍需坚持抗凝治疗^[12-13]。

3.2 左心房内径

左心房内径是心房重构的重要指标^[14],但三维空间下超声指标左心房内径反映左心房重构的真实情况的独立性不高,易受其他因素的影响,需医师借助自身经验,再使用左心房内径指导是否抗凝治疗^[15-16]。若不伴随其他重要危险因素,单纯左心房内径异常并不建议作为抗凝治疗的依据。

3.3 左心耳形态

有 90% 的心源性卒中的栓子来源于左心耳,左心耳分叶越多,卒中风险越高,也有学者认为应使用心耳分叶数目区分其复杂程度^[17-18]。CHA₂DS₂-VASc 0 ~ 1 分的低危群体中左心耳形态的预测效力最高,在判断左心耳形态与卒中风险时无须考虑心耳容量^[19-20]。

4 特殊类型房颤合并卒中及其处理策略

4.1 亚临床房颤的卒中

亚临床房颤的实际发生率高于症状性房颤,但卒中风险比一般性房颤低,且症状隐匿^[21]。年龄 > 65 岁,CHADS₂ ≥ 1 分,发作时间 > 24 h 或虽发作失常 < 24 h 但同时存在其他高危因素如近期有卒中史的亚临床房颤患者,须长期口服抗凝药物^[22-23]。

4.2 房颤合并非心源性卒中

约 1/3 的房颤合并卒中为非心源性卒中,共分为四类:确定的心源性卒中、疑似心源性血栓(cardiogenic embolism, CE)、疑似腔隙性脑卒中和疑似血管粥样硬化性脑卒中^[24]。口服抗凝药物对 CE 效果好,但对非 CE 效果不稳定。阿司匹林预防非 CE 卒中的效果优于华法林,华法林预防 CE 卒中的效果优于阿司匹林。腔隙性脑卒中患者卒中复发率较高,应注意血管病变导致的卒中患者口服抗凝药物造成出血的情况较常见,抗血小板治疗造成出血情况较多。不推荐经典的抗血小板药和抗凝药物联用,易发生出

血事件^[25]。

5 研究展望和总结

合理的抗凝措施是预防卒中的重要手段,在中国,对房颤的治疗普遍抗凝严重不足。CHA₂DS₂-VASc 评分 < 2 分的患者占总房颤人数的 21.7%,卒中发生率为 5% ~ 7%,其中 50% 以上的患者未经任何抗栓治疗^[17-18]。CHA₂DS₂-VASc 单一模块的评估已无法适应目前越来越复杂的临床情境。而过分复杂的评分往往会增加误差的可能性,故不提倡过分增加卒中的危险因素。在控制权重因素总数的前提下,若一个指标不足以反映某个特定的风险源情况,则可考虑“一揽子指标”多维评估,做到“因人制宜”。值得注意的是,房颤与卒中互相影响,临床上也需注意卒中患者的房颤负荷升高风险^[26]。

利益冲突 不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] 李永青. 低危非瓣膜性房颤患者发生血栓栓塞事件的影响因素分析[D]. 广州医科大学, 2020.
- [2] Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score; a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(20):1582-1590.
- [3] Halperin LF, Lee MK, Liew J, et al. Anticoagulation for patients with atrial fibrillation and end stage renal disease on dialysis; a national survey[J]. *Can J Cardiol*, 2021, 37(6):924-928.
- [4] Dalggaard F, Pieper K, Verheugt F, et al. GARFIELD-AF model for prediction of stroke and major bleeding in atrial fibrillation; a Danish nationwide validation study[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(11):e033283.
- [5] Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation; the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study[J]. *Circulation*, 2009, 119(10):1363-1369.
- [6] Bautista J, Bella A, Chaudhari A, et al. Advanced chronic kidney disease in non-valvular atrial fibrillation; extending the utility of R2CHADS2 to patients with advanced renal failure[J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(2):226-231.
- [7] Avgil Tsadok M, Berliner Senderey A, Reges O, et al. Comparison of stroke risk stratification scores for atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(11):1828-1834.
- [8] Maheshwari A, Norby FL, Roetker NS, et al. Refining prediction of atrial fibrillation-related stroke using the P₂-CHA₂DS₂-VASc score[J]. *Circulation*, 2019, 139(2):180-191.
- [9] Asperg S, Chang Y, Atterman A, et al. Comparison of the ATRIA, CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc stroke risk scores in predicting ischaemic stroke in a large Swedish cohort of patients with atrial fibrillation[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(42):3203-3210.
- [10] Tada H, Shiffman D, Smith JG, et al. Twelve-single nucleotide polymorphism genetic risk score identifies individuals at increased risk for future atrial fibrillation and stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(10):2856-2862.

- [11] 金慧,张振刚,袁晓晨.非瓣膜性心房颤动卒中风险评估研究进展[J].国际心血管病杂志,2019,46(6):324-327.
- [12] Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2(5):474-480.
- [13] Israel CW, Grönfeld G, Ehrlich JR, et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device; implications for optimal patient care[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(1):47-52.
- [14] Ogata T, Matsuo R, Kiyuna F, et al. Left atrial size and long-term risk of recurrent stroke after acute ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8):e006402.
- [15] Broughton ST, O'Neal WT, Salahuddin T, et al. The influence of left atrial enlargement on the relationship between atrial fibrillation and stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(6):1396-1402.
- [16] Lai CL, Chien KL, Hsu HC, et al. Left atrial dimension and risk of stroke in women without atrial fibrillation: the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study[J]. *Echocardiography*, 2011, 28(10):1054-1060.
- [17] 孙艺红,胡大一.非瓣膜病心房颤动患者全球抗凝注册研究中国亚组基线数据分析[J].中华心血管病杂志,2014,42(10):846-850.
- [18] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会房颤卒中防治专业委员会,中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会.中国心源性卒中防治指南(2019)[J].中华心律失常学杂志,2019,23(6):463-484.
- [19] 杨英,扶泽南,杨龙,等.左心耳结构复杂性与非瓣膜性心房颤动患者左心耳血栓形成的关系[J].中国循环杂志,2020,35(3):277-281.
- [20] Yamamoto M, Seo Y, Kawamatsu N, et al. Complex left atrial appendage morphology and left atrial appendage thrombus formation in patients with atrial fibrillation[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(2):337-343.
- [21] Healey JS, Alings M, Ha A, et al. Subclinical atrial fibrillation in older patients[J]. *Circulation*, 2017, 136(14):1276-1283.
- [22] Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(10):1114-1130.
- [23] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38):2893-2962.
- [24] Hart RG, Pearce LA, Miller VT, et al. Cardioembolic vs. noncardioembolic strokes in atrial fibrillation: frequency and effect of antithrombotic agents in the stroke prevention in atrial fibrillation studies[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(1):39-43.
- [25] Jia B, Lynn HS, Rong F, et al. Meta-analysis of efficacy and safety of the new anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 64(4):368-374.
- [26] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14):1319-1330.

收稿日期:2021-05-21

(上接第 1015 页)

- [31] Taylor CA, Gaur S, Leipsic J, et al. Effect of the ratio of coronary arterial lumen volume to left ventricle myocardial mass derived from coronary CT angiography on fractional flow reserve[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2017, 11(6):429-436.
- [32] Benetos G, Buechel RR, Goncalves M, et al. Coronary artery volume index: a novel CCTA-derived predictor for cardiovascular events[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(4):713-722.
- [33] Seitun S, Clemente A, de Lorenzi C, et al. Cardiac CT perfusion and FFRCTA: pathophysiological features in ischemic heart disease[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(6):1954-1978.
- [34] 乔红艳,许棚棚,卢佳庆,等.基于冠状动脉 CT 血管成像的斑块定量分析及血流储备分数预测斑块进展的研究[J].中华放射学杂志,2020,54(10):934-940.
- [35] Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, et al. Real-world clinical utility and impact on clinical decision-making of coronary computed tomography angiography-derived fractional flow reserve: lessons from the ADVANCE Registry[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(41):3701-3711.
- [36] Duguay TM, Tesche C, Vliegenthart R, et al. Coronary computed tomographic angiography-derived fractional flow reserve based on machine learning for risk stratification of non-culprit coronary narrowings in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(8):1260-1266.
- [37] Lee JM, Choi G, Koo BK, et al. Identification of high-risk plaques destined to cause acute coronary syndrome using coronary computed tomographic angiography and computational fluid dynamics[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(6):1032-1043.
- [38] Qiao HY, Li JH, Schoepf UJ, et al. Prognostic implication of CT-FFR based functional SYNTAX score in patients with de novo three-vessel disease[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2020, jeaa256. DOI:10.1093/ehjci/jeaa256.
- [39] Kolossváry M, Cecco CND, Feuchtnner G, et al. Advanced atherosclerosis imaging by CT: radiomics, machine learning and deep learning[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2019, 13(5):274-280.

收稿日期:2021-04-28

· 论著 ·

LAmbre™ 封堵器与直接口服抗凝药物 预防心房颤动患者血栓栓塞事件的对照研究

李亚会¹ 王学文¹ 黄从新^{1,2}

(1. 武汉大学人民医院心血管内科, 湖北 武汉 430060; 2. 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

【摘要】目的 研究中国心房颤动(房颤)患者行左心耳封堵术(LAAC)与直接口服抗凝药物(DOACs)预防血栓栓塞事件的安全性和有效性。**方法** 入选2018年7月—2020年12月于武汉大学人民医院心律失常专科接受LAAC的非瓣膜性房颤患者48例(LAAC组)。术后使用双联抗血小板聚集治疗(阿司匹林+氯吡格雷)至少3个月,在第3个月时根据经食管超声心动图检查结果,将双联抗血小板药改为单联抗血小板药治疗。同期选择48例使用DOACs预防血栓栓塞事件的非瓣膜性房颤患者作为对照组(DOACs组)。均于患者出院后1、3、6个月进行随访,观察两组在随访期间预防血栓栓塞事件的安全性和有效性。**结果** 安全性比较:LAAC组手术成功率为100%,围手术期有1例发生心脏压塞事件,无脑卒中、死亡和器械相关血栓栓塞等并发症。随访半年内两组均无器械相关血栓栓塞或死亡等不良事件发生。LAAC组随访半年内有5例出血事件,DOACs组有11例($P>0.05$)。但LAAC组在随访3个月后无出血事件,而DOACs组有5例出血事件($P<0.05$)。有效性比较:随访半年内LAAC组与DOACs组均无血栓栓塞事件发生。**结论** 使用国产LAmbre™封堵器预防房颤患者血栓栓塞安全及有效,可减少3个月后消化道出血事件。

【关键词】 心房颤动;左心耳封堵术;直接口服抗凝药物;血栓栓塞**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.019

A Comparative Study of LAmbre™ Device and Direct Oral Anticoagulants in Preventing Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation

LI Yahui¹, WANG Xuewen¹, HUANG Congxin^{1,2}

(1. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China; 2. Cardiovascular Research Institute, Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China)

【Abstract】Objective To investigate the safety and efficacy of left atrial appendage closure (LAAC) and direct oral anticoagulants (DOACs) in the prevention of thromboembolic events in Chinese patients with atrial fibrillation. **Methods** We selected 48 nonvalvular atrial fibrillation who received LAAC in the Arrhythmia Department of Renmin Hospital of Wuhan University from July 2018 to December 2020 (LAAC group). Dual antiplatelet aggregation therapy (aspirin plus clopidogrel) was used for at least 3 months postoperatively. In the third month, the dual antiplatelet therapy was changed to single antiplatelet therapy based on transesophageal echocardiography findings. During the same period, 48 patients with nonvalvular atrial fibrillation who received DOACs to prevent thromboembolic events were selected as the control group (DOACs group). After discharge, patients were followed at 1, 3 and 6 months, the safety and effectiveness were evaluated. **Results** Security comparison: the success rate was 100% in the LAAC group. There was 1 case of cardiac tamponade during the perioperative period, and no complications such as cerebral stroke, death and thrombosis on the occluder surface was observed. During the follow-up period of half a year, no device related embolism, death or other adverse events occurred in both groups. During the six-month follow-up, there were 5 bleeding events in the LAAC group and 11 in the DOACs group ($P>0.05$). After 3 months, there were no bleeding events in the LAAC group, while 5 bleeding events in the DOACs group ($P<0.05$). Validity comparison: follow-up for half a year, there was no thromboembolic event in the LAAC group and the DOACs group. **Conclusion** The LAmbre™ occluder is safe and effective in preventing thromboembolism in patients with atrial fibrillation and can reduce the incidence of gastrointestinal bleeding after 3 months.

【Key words】 Atrial fibrillation; Left atrial appendage closure; Direct oral anticoagulants; Thromboembolism

基金项目:湖北省技术创新专项(重大项目)基金资助项目(2016ACA153);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2042015kf0229)

通信作者:黄从新, E-mail: huangcongxin@vip.163.com

心房颤动(房颤)是最常见的持续性心律失常^[1],其患病率预计在未来 30 年内将增加一倍以上^[2-3]。房颤大大增加了血栓栓塞事件的风险^[1],在所有确诊的缺血性脑卒中中,超过 26% 是由房颤引起的,这些卒中通常是致命的或严重致残的^[4-6]。直接口服抗凝药物(direct oral anticoagulants, DOACs)是非瓣膜性房颤(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)患者降低卒中风险的一线治疗方法。然而,在高缺血和出血并发症风险的老年 NVAF 患者中,由于既往出血史、跌倒史、多种口服药、认知障碍或弱病质等,DOACs 用于预防脑卒中的剂量不足或不适当^[7]。同时,即使有最好的抗凝治疗,房颤患者仍有持续的高血栓栓塞和出血风险^[8]。左心耳封堵术(left atrial appendage closure, LAAC)已成为 NVAF 患者可行的卒中预防策略。自 2015 年在美国获得商业批准以来,经皮左心耳封堵术的使用大幅增长^[9]。但 LAAC 的价值仍是一个有争议的问题。虽然支持者提到了两项前瞻性随机临床研究的长期结果,但批评者关注的是围手术期并发症发生率高,样本量小,以及缺少将 LAAC 与 DOACs 进行比较的研究^[10]。最近的 PRAGUE-17 研究表明,LAAC 预防房颤患者血栓栓塞的效果不劣于 DOACs^[11],而中国人群中尚未见相关报道。本研究的目的在于对比中国房颤患者使用国产 LAAC 封堵器行 LAAC 与 DOACs 预防血栓栓塞事件的疗效及安全性,为国内的临床实践提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究人群

入选 2018 年 7 月—2020 年 12 月于武汉大学人民医院心律失常专科接受 LAAC 的 NVAF 患者 48 例(LAAC 组)。同期选择 48 例使用 DOACs 抗凝预防血栓栓塞事件的 NVAF 患者作为对照组(DOACs 组)。LAAC 纳入与排除标准严格按照中华医学会心电生理和起搏分会发布的《左心耳干预预防房颤患者血栓栓塞事件:目前的认识和建议—2019》^[12]。

1.2 资料收集

收集入选患者相关临床资料、既往史以及合并其他基础疾病等,对所有房颤患者进行 CHA₂DS₂-VASc 评分及 HAS-BLED 评分。

1.3 治疗方法

1.3.1 LAAC

根据左心耳造影和经食管超声心动图检查(transesophageal echocardiography, TEE)选择合适型号的 LAAC 封堵器(深圳先健科技公司)48 例,并将其通过输送系统送至左心耳口部释放,复查造影和 TEE 证实无分流和残余漏,证明 LAAC 成

功。术后患者使用双联抗血小板药(阿司匹林+氯吡格雷)治疗 3 个月。3 个月后根据 TEE 结果调整抗栓治疗,若 TEE 未发现残余漏,则将双联抗血小板药改为单联抗血小板药(阿司匹林)长期维持治疗(图 1)。

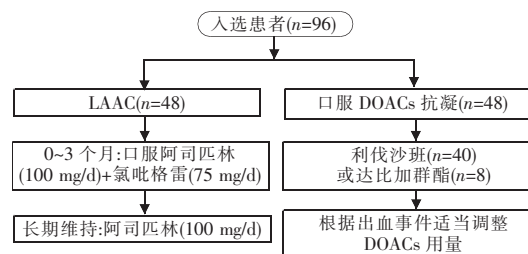


图 1 随访期间药物使用指导

即刻手术成功率:封堵器植入左心耳后行左心耳造影,造影明确封堵器位置正确且无造影剂渗漏。

出院时手术成功率:出院前或术后 7 d 内经胸超声心动图或 TEE 显示,左心耳封堵器释放完全且功能正常。

1.3.2 DOACs 抗凝治疗

利伐沙班或达比加群酯长期维持,注意监测出血事件。

1.4 随访

患者出院后 1、3、6 个月进行随访,收集患者是否发生血栓栓塞及出血等不良事件,LAAC 组在 1、6 个月随访时行经胸超声心动图,3 个月时行 TEE,评估封堵器周围是否存在残余漏及封堵器表面有无血栓形成。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,所有计量资料均用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料用率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者基线资料

共入选 96 例房颤患者,其中男性 53 例(55.21%),女性 43 例(44.79%),平均年龄(70.2 ± 9.2)岁,两组患者基线资料比较差异无统计学意义,见表 1。

2.2 安全性比较

LAAC 组患者手术即刻成功率及出院时手术成功率均为 100%。围手术期有 1 例发生心脏压塞事件(58 岁女性患者,其 CHA₂DS₂-VASc 评分为 6 分, HAS-BLED 评分为 3 分,于术后第 3 天出现胸闷及喘气不适,床边心脏超声提示心脏压塞,心包积液深度约 1.3 cm。给予心包穿刺、吸氧、升压、补液及输血等对症支持治疗后,患者症状好转出院),考虑与固定盘爪

型支撑杆上的倒钩刺破左心耳壁有关。无脑卒中、死亡和器械相关血栓栓塞等并发症发生。LAAC 组术后有 7 例存在残余漏, 1 例残余漏 < 1 mm, 6 例残余漏 1 ~ 3 mm。在 3 个月随访时行 TEE 显示残余漏均消

失。术后 1 d 有 11 例患者出现心包积液, 除 1 例在术后第 3 天进展为心脏压塞外, 其余均无明显临床症状, 给予保守治疗。在 3 个月随访时, 6 例心包积液已消失, 其余心包积液均有不同程度的减少。

表 1 LAAC 组与 DOACs 组患者基线资料比较

组别	例数	年龄 /岁 ($\bar{x} \pm s$)	女性 /[n(%)]	房颤类型/[n(%)]			房颤持续时间 /月 ($\bar{x} \pm s$)	心力衰竭 /[n(%)]
				阵发性	持续性	永久性		
LAAC 组	48	68.48 ± 7.45	19(39.58)	7(14.58)	27(56.25)	14(29.17)	68.40 ± 87.78	6(12.50)
DOACs 组	48	71.92 ± 10.52	24(50.00)	5(10.41)	30(62.50)	13(27.08)	71.69 ± 35.68	8(16.67)
P 值		0.07	0.31		0.77		0.81	0.56

组别	高血压 /[n(%)]	冠心病 /[n(%)]	糖尿病 /[n(%)]	TIA 或脑卒中 /[n(%)]	CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 ($\bar{x} \pm s$)	HAS-BLED 评分 ($\bar{x} \pm s$)
LAAC 组	37(77.08)	8(16.67)	13(27.08)	21(43.75)	4.60 ± 1.28	3.23 ± 0.95
DOACs 组	32(66.67)	12(25.00)	7(14.58)	14(29.17)	4.33 ± 1.43	3.23 ± 1.02
P 值	0.26	0.32	0.13	0.14	0.33	1.00

注: TIA: 短暂性脑缺血发作。

随访半年内两组均无器械相关血栓栓塞或死亡等不良事件发生。LAAC 组随访半年内有 5 例出血事件, DOACs 组有 11 例, 差异无统计学意义 ($P=0.10$)。但 LAAC 组在随访 3 个月无出血事件, 而 DOACs 组有 5 例出血事件, 差异有统计学意义 ($P=0.02$), 见表 2。随访 3 个月后, DOACs 组较 LAAC 组消化道出血风险增加 ($P=0.02$), 见表 3。

表 2 LAAC 组与 DOACs 组患者的出血事件发生率

组别	例数(n)	半年内 总出血事件 /[n(%)]	≤3 个月 出血事件 /[n(%)]	>3 个月 出血事件 /[n(%)]
LAAC 组	48	5(10.42)	5(10.42)	0
DOACs 组	48	11(22.92)	6(12.50)	5(10.42)
P 值		0.10	0.75	0.02

表 3 LAAC 组与 DOACs 组患者 >3 个月出血类型及频率

组别	例数(n)	皮肤淤点、瘀斑 /[n(%)]	鼻出血 /[n(%)]	消化道出血 /[n(%)]
LAAC 组	48	0	0	0
DOACs 组	48	0	0	5(10.42)
P 值				0.02

2.3 有效性比较

出院后 1、3、6 个月随访时, LAAC 组和 DOACs 组均无血栓栓塞事件发生。

3 讨论

本单中心研究发现, LAAC 在预防 NVAf 患者血栓栓塞方面安全性高, 有效性不劣于 DOACs。与 DOACs 组相比, LAAC 组在总出血事件发生方面差异

无统计学意义, 但可减少 3 个月后消化道出血事件。

脑卒中预防一直是 NVAf 患者管理的基石。口服抗凝药物是这些患者的主要脑卒中预防策略, 但其使用因禁忌证和患者依从性差而受到阻碍^[9]。尽管 DOACs 相对于维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKAs)有很多优点, 但仍存在一些问题。这些因素包括: 在某些解剖部位, DOACs 比 VKAs 出血更多, DOACs 在某些患者群体中的疗效不确定, 而在其他患者群体中则缺乏疗效。例如胃肠道和泌尿生殖系统出血在某些 DOACs 中比在 VKAs 中更常见^[13]。在过去十年中, LAAC 作为口服抗凝药物的一种替代方法出现, 用于预防房颤患者的脑卒中^[14]。尽管抗凝一直是护理的标准, 但由于其在临床实践中的应用问题, 无论是由于各种相对或绝对禁忌证, 还是由于患者在 1.5 ~ 2.0 年内抗凝治疗的依从率为 50% ~ 60%, LAAC 局部治疗的使用频率越来越高^[15]。

安全性方面, RAGUE-17 研究^[11]发现, 对房颤高危患者行 LAAC [封堵器类型为 Amulet (61.3%), Watchman (35.9%), Watchman-FLX (2.8%)] , 在平均随访 20.8 个月内出血事件发生率与长期服用 DOACs 类似。事实上, 无统计学差异是由于在该研究中该特定终点的统计能力不足, 更长时间的随访可能会显示出出血事件发生率的差异。此外, 使用截断的 LAAC 后抗血栓治疗方案可最大限度地减少出血, 同时仍能预防器械相关血栓形成, 这能进一步提高 LAAC 的预后。本组研究中, LAAC 组与 DOACs 组相比, 随访半年内总出血事件的发生率无统计学差异, 使用 LAmbre™ 封堵器进行 LAAC 可减少患者 3 个月

后消化道出血事件。本研究采用的是中国自主研发并拥有完全自主知识产权的 LAmbre™ 左心耳封堵器。该封堵器为双盘状结构,包括以镍钛合金为骨架的自膨式固定盘和通过中心杆相连的封堵盘。固定盘由 8 个带倒钩的爪型支撑杆固定到左心耳壁。封堵盘是由镍钛合金构成的弹性支撑网盘,近端装有连接螺母。目前,LAmbre™ 左心耳封堵器有 11 种常规型号和

6 种“小伞大盘”特殊型号^[12]。常规型号封堵器的封堵盘直径较固定盘大 4~6 mm,适用于大部分左心耳。特殊型号封堵器的封堵盘直径较固定盘大 12~14 mm,适用于分叶较多等特殊解剖结构的左心耳。本研究中使用 9 种常规型号封堵器和 4 种特殊型号封堵器,其分布如图 2 所示。

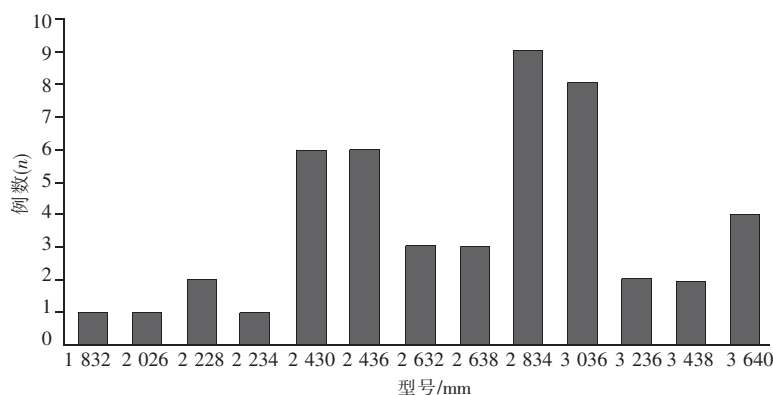


图 2 植入封堵器的型号分布

有效性方面,Turagam 等^[16]对 3 项随机对照试验的荟萃分析表明,与华法林或 DOACs 相比,LAAC 在预防 NVAf 患者的脑卒中方面具有相似的脑卒中发生率,观察到出血性脑卒中以及心血管和全因死亡的减少。荟萃分析的数据支持在高风险房颤患者中行 LAAC,这些患者不适合长期华法林治疗。本研究纳入了 96 例房颤患者,随访半年,LAAC 组和 DOACs 组均无血栓栓塞事件发生,同样证明 LAAC 预防血栓栓塞事件的效果不劣于 DOACs。

综上所述,本研究证实了中国房颤患者应用 LAmbre™ 左心耳封堵器预防血栓栓塞是安全和可行的,且半年的随访数据显示,其疗效性和安全性均不劣于 DOACs。随着临床证据的日益丰富,相信 LAAC 还将得到更多临床医师与患者的认可,在国产高性价比左心耳封堵器械的助力下,惠及更多饱受房颤折磨的患者人群。

参考文献

- [1] Kaplan RM, Koehler J, Ziegler PD, et al. Stroke risk as a function of atrial fibrillation duration and CHA2DS2-VASc score [J]. Circulation, 2019, 140(20):1639-1646.
- [2] Wang A, Green JB, Halperin JL, et al. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(8):1107-1115.
- [3] James S, Barnes G. Stroke and thromboembolism prevention in atrial fibrillation [J]. Heart, 2020, 106(1):10-17.
- [4] Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, et al. Oral anticoagulation in patients with non-valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2-VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular

- Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke [J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2019, 5(3):171-180.
- [5] Alkhouli M, Friedman PA. Ischemic stroke risk in patients with nonvalvular atrial fibrillation: JACC review topic of the week [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(24):3050-3065.
- [6] Chung MK, Refaat M, Shen WK, et al. Atrial fibrillation: JACC council perspectives [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(14):1689-1713.
- [7] Liuzzo G, Patrono C. Low-dose edoxaban for stroke prevention in elderly patients with atrial fibrillation: comment on the Edoxaban Low-Dose for Elder Care Atrial Fibrillation Patients (ELDERCARE-AF) Trial [J]. Eur Heart J, 2020, 41(40):3882-3883.
- [8] Chan N, Sobieraj-Teague M, Eikelboom JW. Direct oral anticoagulants: evidence and unresolved issues [J]. Lancet, 2020, 396(10264):1767-1776.
- [9] Alkhouli M, Holmes DR. Remaining challenges with transcatheter left atrial appendage closure [J]. Mayo Clin Proc, 2020, 95(10):2244-2248.
- [10] Schmidt B, Chun KRJ. Alternative facts: a different perspective on left atrial appendage closure [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(11):1053-1054.
- [11] Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus direct oral anticoagulants in high-risk patients with atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(25):3122-3135.
- [12] 张澍, 黄德嘉, 王伟, 等. 左心耳干预防心房颤动患者血栓栓塞事件: 目前的认识和建议 (2019) [J]. 中华心律失常学杂志, 2019, 23(5):372-392.
- [13] Fredenburgh JC, Weitz JL. New anticoagulants: moving beyond the direct oral anticoagulants [J]. J Thromb Haemost, 2021, 19(1):20-29.
- [14] Duthoit G, Silvain J, Marijon E, et al. Reduced rivaroxaban dose versus dual antiplatelet therapy after left atrial appendage closure: ADRIFT a randomized pilot study [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2020, 13(7):e008481.
- [15] Holmes DR Jr, Reddy VY, Gordon NT, et al. Long-term safety and efficacy in continued access left atrial appendage closure registries [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(23):2878-2889.
- [16] Turagam MK, Osmancik P, Neuzil P, et al. Left atrial appendage closure versus oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(23):2795-2797.

收稿日期:2021-05-23

具有潜在 VEGF 抑制剂适应证的甲状腺癌及肝癌患者心血管疾病分布的横断面调查研究

王帅 高睿媛 刘飞 夏云龙

(大连医科大学附属第一医院心血管内科, 辽宁 大连 116011)

【摘要】目的 众多研究发现血管内皮生长因子(VEGF)抑制剂的应用增加了甲状腺癌及肝癌患者继发心血管疾病的风险,但对该类癌症患者在启动化疗前心血管疾病基线资料的研究却鲜有报道。本研究旨在探讨具有潜在 VEGF 抑制剂适应证的甲状腺癌及肝癌患者在启动抗癌治疗前心血管相关合并症的分布情况。**方法** 本研究回顾性纳入 2015 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日就诊于大连医科大学附属第一医院,并且首次诊断为甲状腺癌或肝癌的患者,收集两组的基线资料、心血管合并症及危险因素等。**结果** 最终共纳入 3 247 例甲状腺癌或肝癌患者,两类癌症患者在应用 VEGF 抑制剂前已合并较高的心血管疾病风险,主要为高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)、心房颤动和心力衰竭。其中患病率最高的是高血压,且甲状腺癌患者中高血压的患病率(23.2%)略低于肝癌患者(25.2%),冠心病、心房颤动和心力衰竭的患病率在两组中无明显差异。从心血管疾病相关的危险因素来看,血脂代谢紊乱的患者占比十分显著(59.7%),其余危险因素占比从高到低依次为吸烟(24.9%)、饮酒(19.3%)及糖尿病(16.1%)。高血压患者中Ⅲ级(76.5%)及心血管风险分层为很高危(85.7%)的患者占比最多。患有高血压的癌症患者合并尿酸和肌酐增高,同时诊断为冠心病及心房颤动的风险均显著增高($P < 0.05$)。有 34.5% 的甲状腺癌或肝癌患者在启动化疗前未达到目标血压。**结论** 在启用 VEGF 抑制剂前,甲状腺癌及肝癌患者已合并较高的心血管疾病风险,其中高血压最为常见。与不合并高血压患者相比,合并高血压的癌症患者多合并其他心血管疾病及心血管疾病相关危险因素,然而相当一部分高血压患者的血压控制未达推荐标准,这在未来可能限制 VEGF 抑制剂的使用及治疗效果。

【关键词】 甲状腺癌;肝癌;心血管疾病;高血压;血管内皮生长因子

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.020

Distribution of Cardiovascular Comorbidities in Thyroid Cancer and Hepatocellular Carcinoma Patients with Potential Indications for VEGF Inhibitors

WANG Shuai, GAO Ruiyuan, LIU Fei, XIA Yunlong

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

【Abstract】Objective Numerous studies have found that the use of endothelial growth factor(VEGF) inhibitors increases the risk of secondary cardiovascular disease(CVD) in thyroid cancer(TC) and hepatocellular carcinoma(HCC) patients. However, the distribution of CVD comorbidities in cancer patients at baseline before initiation of chemotherapy is rarely reported. The purpose of this study was to investigate the distribution of CVD comorbidities in TC and HCC patients before the initiation of anticancer therapy. **Methods** A total of 3 247 newly diagnosed with TC or HCC patients registered from January 1, 2015 to December 31, 2020 were included. Baseline data, CVD comorbidities and CVD risk factors were retracted for medical records. **Results** A total of 3 247 cases of TC and HCC patients were included, and they carried a high burden of CVD-related comorbidities before application of VEGF inhibitors, mainly hypertension, coronary atherosclerotic heart disease(CHD), atrial fibrillation and heart failure. The highest prevalence was hypertension, and the prevalence of hypertension in TC patients was slightly lower than HCC patients (23.2% vs 25.2%). However, the prevalence rates of CHD, atrial fibrillation and heart failure were not significantly different between the two groups. In terms of risk factors associated with CVD, the prevalence of lipid metabolic disorders was significant (59.7%). The other risk factors were smoking (24.9%), alcohol consumption (19.3%) and diabetes (16.1%). In this study, hypertension patients with grade Ⅲ and very high CVD risk level account 76.5% and 85.7% respectively. Cancer patients with hypertension were associated with increased uric acid and creatinine, and the risk of CHD and atrial fibrillation was significantly higher ($P < 0.05$). Among the TC or HCC patients with hypertension, 34.5% did not reach the target blood pressure. **Conclusion** TC and HCC patients were associated with a high risk of CVD before the application of VEGF inhibitors, and

基金项目:辽宁省“兴辽英才计划”项目(XLYC2002096)

通信作者:夏云龙, E-mail:yunlong_xia@126.com

hypertension was the most common comorbidity. TC and HCC patients with hypertension have a higher risk of co-prevalence of other CVD and related risk factors comparing with patients without hypertension. However, a considerable number of hypertension patients do not meet the recommended standard for blood pressure control, and this may limit the use of VEGF inhibitors and the therapeutic effect in the future.

【Key words】Thyroid cancer; Hepatocellular carcinoma; Cardiovascular disease; Hypertension; Vascular endothelial growth factor

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制剂的应用极大地改善了甲状腺癌及肝癌患者的预后^[1-2], 但同时 VEGF 抑制剂所诱发的心血管毒性也日益凸显^[3]。研究发现 25%~66% VEGF 抑制剂相关的致死性事件与心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 有关, 主要为高血压、动脉血栓栓塞和心肌梗死等^[4]。其中高血压报道得最多, 几乎所有接受 VEGF 抑制剂治疗的患者在治疗 1 周内都会出现血压升高, 通常呈剂量依赖性和一过性, 有些甚至会有恶性高血压的发生^[5]。

癌症与 CVD 有着诸多共同的风险因素, 研究发现部分首次诊断为癌症的患者已合并一种或多种 CVD^[6]。在进行抗癌治疗前对具有潜在 CVD 高危患者的识别有助于对该类患者在抗癌治疗启动前及期间实施更加积极及合理的预防及干预策略^[7], 进而有效地预防 CVD 相关并发症的发生及发展。然而, 对于具有潜在 VEGF 抑制剂适应证的甲状腺癌及肝癌患者在启动抗癌治疗前常见 CVD 合并症的分布情况却鲜有报道。因此, 本研究旨在探讨首诊为甲状腺癌及肝癌患者的 CVD 合并症及危险因素的分布情况。

1 对象与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入于 2015 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日在大连医科大学附属第一医院住院并初次诊断为甲状腺癌或肝癌的患者。纳入标准包括年龄 ≥ 18 岁且具有潜在 VEGF 抑制剂适应证。排除转移性癌、有抗癌治疗史或数据资料缺失的患者。最终纳入 3 247 例患者, 其中包括甲状腺癌患者 1 171 例, 肝癌患者 2 076 例。

1.2 临床资料收集

本研究依托大连医科大学附属第一医院电子病历数据库及医渡云大数据平台。通过云平台抽取首诊癌症患者的所有诊断数据, 并收集患者的基线资料 (性别、年龄和血压等)、生活方式 (如饮酒和吸烟)、生化指标 (血脂、尿酸和肌酐水平等) 以及其他 CVD 危险因素 (如糖尿病和血脂代谢紊乱等) 等数据信息。

1.3 基本定义

高血压定义为收缩压 (SBP) ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa), 舒张压 (DBP) ≥ 90 mm Hg 和/或目前使用抗高血压药^[8]。根据《中国高血压防治指南

2018 年修订版》对高血压患者进行血压分级和心血管危险分层^[9]。血脂异常定义为总胆固醇 ≥ 6.24 mmol/L, 低密度脂蛋白 ≥ 4.16 mmol/L, 高密度脂蛋白 < 1.04 mmol/L 或目前正在使用降脂药物^[10]。糖尿病的诊断标准为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 或目前应用胰岛素和/或口服降糖药物^[11]。是否合并冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)、心力衰竭 (心衰) 及心房颤动 (房颤) 的诊断基于病历的诊断记录。

1.4 统计方法

连续变量用均值 \pm 标准差表示, 分类数据用频率和百分比表示。采用独立样本 *t* 检验对甲状腺癌和肝癌患者伴有高血压和无高血压两组的连续数据进行差异性统计学分析, 用卡方检验对两组分类资料的统计学差异进行分析。采用年龄和性别校正的二元逻辑分析, 探讨不同癌症患者中高血压与 CVD 及相关危险因素之间的关系。双侧检验 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。所有统计学分析均采用 SPSS 软件进行。

2 结果

2.1 肿瘤患者 CVD 合并症的分布情况

基线资料特征如表 1 所示, 在 3 247 例患者中, 女性占总人数的 41.8%, 人群平均年龄为 (61.66 \pm 13.01) 岁。癌症患者有很高的 CVD 合并症比例, 其中高血压是最常见的心血管合并症 (24.5%), 其他合并症, 如冠心病 (4.8%)、房颤 (2.6%) 和心衰 (1.8%) 也占一定比例。从心血管危险因素来看, 血脂代谢紊乱的患者占比十分显著 ($> 50\%$)。其余危险因素占比依次是吸烟 (24.9%)、饮酒 (19.3%) 及糖尿病 (16.1%)。

上述基线资料及合并症的分布在两种癌症中不尽相同。如表 1 所示, 甲状腺癌患者的平均年龄明显低于肝癌患者 [(55.79 \pm 14.00) 岁 vs (64.98 \pm 11.13) 岁, $P < 0.001$], 女性患者占比更高 (75.9% vs 22.6%, $P < 0.001$)。甲状腺癌患者高血压的患病率 (23.2%) 略低于肝癌患者 (25.2%), 冠心病 (4.9% vs 4.8%, $P = 0.899$), 心衰 (1.4% vs 2.1%, $P = 0.126$) 和房颤 (2.0% vs 2.9%, $P = 0.093$) 在甲状腺癌及肝癌患者中的分布差异不大, 无统计学差异。血脂代谢紊乱 (66.0% vs 48.5%, $P < 0.001$) 及糖尿病 (19.1% vs 10.8%, $P < 0.001$) 在肝癌患者中的占比明显高于甲状腺癌患者。肝癌患者中吸烟及饮酒的患者占比均明显高于甲状腺癌患者 ($P < 0.001$)。

表 1 首诊甲状腺癌与肝癌患者的基线资料

临床资料	总数($n=3\ 247$)	甲状腺癌($n=1\ 171$)	肝癌($n=2\ 076$)	P 值
年龄/岁	61.66 ± 13.01	55.79 ± 14.00	64.98 ± 11.13	<0.001
女性/[$n(\%)$]	1 358(41.8)	889(75.9)	469(22.6)	<0.001
吸烟/[$n(\%)$]	789(24.9)	77(6.8)	712(35.0)	<0.001
饮酒/[$n(\%)$]	598(19.3)	49(4.4)	549(27.8)	<0.001
SBP/mm Hg	125.18 ± 12.51	124.45 ± 12.21	125.59 ± 12.66	0.014
DBP/mm Hg	77.29 ± 7.42	77.41 ± 6.96	77.22 ± 7.67	0.508
合并症/[$n(\%)$]				
糖尿病	523(16.1)	127(10.8)	396(19.1)	<0.001
高血压	795(24.5)	272(23.2)	523(25.2)	0.211
冠心病	156(4.8)	57(4.9)	99(4.8)	0.899
心衰	60(1.8)	16(1.4)	44(2.1)	0.126
房颤	84(2.6)	23(2.0)	61(2.9)	0.093
血脂代谢紊乱	1 938(59.7)	568(48.5)	1 370(66.0)	<0.001
甘油三酯/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.41 ± 1.04	1.74 ± 1.29	1.24 ± 0.83	<0.001
LDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	2.76 ± 0.95	3.03 ± 0.82	2.62 ± 0.99	<0.001
HDL-C/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.05 ± 0.38	1.20 ± 0.33	0.97 ± 0.38	<0.001

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇。

2.2 高血压的分级以及心血管风险分层的分布

大多数癌症患者的高血压分级以Ⅲ级为主,而心血管危险分层也以高危和很高危为主。在本研究中,合并Ⅲ级高血压的癌症患者占总高血压患者的76.5%,而诊断为Ⅰ级和Ⅱ级高血压的癌症患者分别占4.7%和18.9%(表2)。高血压患者心血管风险分层为高危以及很高危的患者占比分别为9.7%和85.7%,而中危和低危的高血压患病率明显较低,分别为3.9%和0.8%。同样,甲状腺癌患者(75.7%)和肝癌患者(76.9%)中Ⅲ级高血压的癌症患者占比最大,其次为Ⅱ级和Ⅰ级。高血压患者心血管风险分层的分布也与总体趋势相似,甲状腺癌患者高危及很高危的患者分别占11.0%和83.1%,肝癌患者高危及很高危的患者分别占9.0%和87.0%。

表 2 高血压患者的分级及心血管危险分层分布特点

项目	总数 ($n=3\ 247$)	甲状腺癌 ($n=1\ 171$)	肝癌 ($n=2\ 076$)
高血压(n)	795	272	523
高血压分级/[$n(\%)$]			
Ⅰ级	37(4.7)	17(6.3)	20(3.8)
Ⅱ级	150(18.9)	49(18.0)	101(19.3)
Ⅲ级	608(76.5)	206(75.7)	402(76.9)
心血管危险分层/[$n(\%)$]			
低危	6(0.8)	3(0.1)	3(0.6)
中危	31(3.9)	13(4.8)	18(3.4)
高危	77(9.7)	30(11.0)	47(9.0)
很高危	681(85.7)	226(83.1)	455(87.0)

2.3 癌症患者合并高血压的危险因素

表3显示了不同癌症中高血压的存在与其他CVD及危险因素之间的关系。年龄和性别校正的二元逻辑回归分析显示,甲状腺癌患者合并冠心病($OR=6.403, 95\% CI\ 3.389\sim12.097$)或房颤($OR=7.100, 95\% CI\ 2.174\sim23.188$)的患者合并高血压的风险显著增加,肝癌组合并冠心病($OR=10.059, 95\% CI\ 6.011\sim16.833$)、房颤($OR=3.642, 95\% CI\ 2.113\sim6.277$)及心衰($OR=3.401, 95\% CI\ 1.787\sim6.473$)的患者同时合并高血压的可能性明显增加。此外,在两种癌症中,合并糖尿病与同时诊断为高血压的风险显著相关($P<0.05$)。饮酒、高甘油三酯、高尿酸及高肌酐水平与两种癌症患者合并高血压均显著相关($P<0.05$)。高密度脂蛋白水平降低及吸烟与甲状腺癌患者合并高血压风险增加显著相关($P<0.05$)。而吸烟、血脂代谢紊乱以及总胆固醇、低密度脂蛋白及高密度脂蛋白水平在肝癌患者中未见与高血压明显相关。

2.4 高血压患者的血压控制情况

在所有的高血压患者中,有65.2%的患者血压水平达到了目标值(SBP<140 mm Hg且DBP<90 mm Hg)。在未达正常血压目标范围的患者中,有31.4%的患者SBP未达标,8.9%的患者DBP未达标。

在合并高血压的甲状腺癌及肝癌患者中,血压控制不佳的患者多为高血压Ⅲ级,且多合并高危或很高危的心血管风险(表4和表5)。

表 3 癌症患者高血压的相关因素

项目	甲状腺癌			肝癌		
	OR	95% CI	P 值	OR	95% CI	P 值
冠心病	6.403	3.389 ~ 12.097	<0.001	10.059	6.011 ~ 16.833	<0.001
心衰	2.706	0.825 ~ 8.878	0.101	3.401	1.787 ~ 6.473	<0.001
房颤	7.100	2.174 ~ 23.188	0.001	3.642	2.113 ~ 6.277	<0.001
血脂代谢紊乱	1.781	1.197 ~ 2.652	0.004	0.880	0.656 ~ 1.180	0.393
总胆固醇	1.000	0.996 ~ 1.004	0.932	1.002	1.000 ~ 1.005	0.109
LDL-C	0.999	0.993 ~ 1.006	0.846	1.003	0.999 ~ 1.006	0.181
HDL-C	0.980	0.964 ~ 0.998	0.025	1.000	0.990 ~ 1.009	0.934
甘油三酯	1.003	1.001 ~ 1.004	0.004	1.004	1.002 ~ 1.006	<0.001
糖尿病	5.158	3.391 ~ 7.849	<0.001	3.827	3.014 ~ 4.860	<0.001
吸烟	2.572	1.375 ~ 4.813	0.003	1.099	0.865 ~ 1.396	0.440
饮酒	2.254	1.115 ~ 4.557	0.024	1.364	1.061 ~ 1.753	0.016
尿酸	1.883	1.344 ~ 2.640	<0.001	1.402	1.135 ~ 1.734	0.002
肌酐	1.009	1.003 ~ 1.016	0.007	1.003	1.002 ~ 1.004	<0.001

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

表 4 不同分级高血压患者的血压控制情况

血压控制情况	总数 (n = 795)	甲状腺癌			肝癌		
		I (n = 17)	II (n = 49)	III (n = 206)	I (n = 20)	II (n = 101)	III (n = 402)
达到目标血压/[n(%)]	518(65.2)	14(82.4)	42(85.7)	136(66.0)	20(100)	74(73.2)	232(57.8)
SBP ≥ 140 mm Hg/[n(%)]	250(31.4)	3(17.6)	6(12.2)	61(29.6)	0(0)	24(23.8)	156(38.8)
DBP ≥ 90 mm Hg/[n(%)]	71(8.9)	0(0)	1(2.0)	23(11.2)	0(0)	5(5.3)	42(10.5)

表 5 不同心血管危险分层高血压患者的血压控制情况

血压控制情况	总数 (n = 795)	甲状腺癌		肝癌	
		I + II (n = 16)	III + IV (n = 256)	I + II (n = 21)	III + IV (n = 502)
达到目标血压/[n(%)]	518(65.2)	14(87.5)	169(66.0)	20(95.2)	315(62.7)
SBP ≥ 140 mm Hg/[n(%)]	250(31.4)	2(12.5)	83(32.4)	1(4.8)	164(32.7)
DBP ≥ 90 mm Hg/[n(%)]	71(8.9)	0(0)	21(8.2)	0(0)	50(10.0)

3 讨论

本研究的主要发现是具有潜在 VEGF 抑制剂适应证的甲状腺癌及肝癌患者在启动抗癌治疗前就已合并很高的心血管相关的疾病负担, 其中高血压最为常见。高血压分级为 III 级和心血管风险水平为很高危的患者占比最大。与不合并高血压的患者相比, 高血压患者多同时合并其他 CVD 和心血管相关危险因素。此外, 笔者发现相当一部分患者血压控制未达标, 这表明对于癌症患者的心血管危险评估及管理有待进一步提高。

近年来, 随着抗癌治疗手段的不断进步, 带病生存的癌症患者显著增多^[12]。CVD 逐步取代癌症本身成为癌症患者的主要死亡原因之一, 可能的原因是癌症患者本身合并存在多种 CVD 的危险因素^[13], 同时抗肿瘤药可造成严重的心血管毒性^[14]。笔者的研究

发现首诊的甲状腺癌和肝癌患者已有着很重的 CVD 负担, 主要为高血压、冠心病、房颤和心衰。在笔者的研究中, 高血压诊断的主要依据是患者的病历, 考虑到部分肿瘤科医生在癌症患者住院期间对高血压的诊断不体现在出院诊断中, 所以实际高血压患病率应远高于 24.5%, 远超一般人群的高血压患病率^[15]。与本研究结论类似, 既往研究发现癌症患者合并高血压的比例远高于一般人群^[16]。高血压会导致 CVD 发生风险显著增加^[17], 同时也可能限制 VEGF 抑制剂的治疗效果, 从而导致用药剂量减少甚至治疗停药。既往一项研究显示应用 VEGF 抑制剂的癌症患者有 25%~66% 的死亡可归咎于 VEGF 抑制剂相关的心脏毒性, 如高血压、动脉血栓栓塞和心肌梗死等事件^[4]。

众多研究和荟萃分析指出高血压可能增加癌症发生的风险, 但内在的病理生理机制不甚清楚^[18]。研

究表明高血压可能影响肝癌的发生及发展^[19],机制可能与高血压患者氧化应激^[20]和脂质过氧化^[21]有关,这在肝癌的发病机制中也起着关键作用^[22]。然而,其生物学机制仍存在争议,目前尚不清楚。高血压与癌症之间是否存在因果关系尚不确定,因此需进行后续的研究来调查二者之间可能的内在联系。此外,甲状腺癌患者常合并甲状腺功能亢进,常导致高血压的发生风险增加^[23]。本研究涉及的所有合并高血压的癌症患者中,高血压Ⅲ级和心血管危险分层为高危及很高危心血管风险水平的占比明显高于高血压Ⅱ级、Ⅰ级及危险分层为低危或中危,其中很高危、高危、中危、低危风险的占比分别为 85.7%、9.7%、3.9% 和 0.8%,以上提示癌症患者合并高血压有较高的 CVD 风险。一个可能原因是患有高血压的癌症患者本身合并其他 CVD 合并症的比例较高,包括糖尿病、房颤和冠心病。另一个可能的原因是伴随高血压的癌症患者存在多种危险因素,如糖耐量受损和血脂异常,既往报道发现这些因素也与癌症发生风险显著相关^[24]。

根据目前诊疗建议,对于应用 VEGF 抑制剂治疗的患者,血压控制目标一般应 < 140/90 mm Hg,如果同时合并有糖尿病和/或慢性肾脏病则应 < 130/80 mm Hg^[25]。然而,目前还无针对癌症患者抗癌治疗前高血压管理的相关共识或指南。笔者的研究发现,在积极的抗癌治疗之前,超过 34% 的患者血压未达到推荐的 SBP < 140 mm Hg 或 DBP < 90 mm Hg 的目标,这可能是由于肿瘤科医生对心血管风险评估的重要性认识不足,这一发现表明,癌症患者 CVD 风险的评估和管理仍需优化。在本研究中,癌症患者在住院期间有较高的 CVD 合并症比例,尤其是合并高血压的患者,血压水平控制不达标也可能使癌症患者的治疗更加复杂^[17],这提示对癌症患者血压的管理需进一步细化。此外,本研究还表明,癌症合并高血压的患者有较高比例的心血管危险因素,包括糖尿病、血脂异常、高尿酸血症和肌酐升高,而尿酸和肌酐水平的升高也是高血压患者心血管风险的独立危险因素^[24]。因此,在化疗前及化疗期间应密切评估和关注血压及其他 CVD 合并症情况。

由于癌症临床试验的进行通常排除有 CVD 史的患者,且大多数癌症临床试验并未前瞻性地评估心脏状况,也并未就 CVD 风险进行评估,因此,在真实世界中,治疗前即存在心血管事件可能性的比例会更高。而高血压、吸烟、血脂异常和胰岛素抵抗等情况都会通过不同的作用机制引发动脉粥样硬化,从而增加患者 CVD 的患病风险,同样需得到关注及评估。医疗工

作者需确定患者的心血管事件风险,从而指导精准治疗,在药物选择方面纳入个体化方法,尤其是对于需应用 VEGF 抑制剂治疗的肿瘤患者,VEGF 抑制剂的应用本身就存在可能导致心血管并发症的风险,故对于未应用该类药物前即存在上述合并症的患者应更全面地进行评估,并且注意吸烟、饮酒和高血糖等可控因素的干预,从而避免心血管合并症的发生以及由此导致的 VEGF 抑制剂应用剂量的减低甚至停药,以期收到更好的肿瘤治疗效果。

本研究有几个局限性。首先,笔者无关于肿瘤病理学类型和分期的资料,这可能导致笔者纳入部分无 VEGF 抑制剂适应证的患者。其次,心血管合并症的确定基于病历的诊断记录,有可能低估合并症的患病率。最后,数据来源为单中心且样本量相对较小。

4 结论

综上所述,具有潜在应用 VEGF 抑制剂适应证的甲状腺癌和肝癌患者通常在启动抗癌治疗前已伴随较高的 CVD 风险,其中高血压、冠心病、房颤和心衰是合并率较高的合并症,以高血压最为常见。在高血压患者中,分级为Ⅲ级和心血管风险水平分层为高危及很高危的患者所占比例最大。此外,相比不合并高血压的癌症患者,合并高血压的癌症患者有更高的 CVD 合并症风险。然而,相当一部分患者未接受任何降压治疗,住院期间的血压管理也未得到优化,这在未来可能限制 VEGF 抑制剂的使用或治疗效果。因此文章建议肿瘤科医生在治疗患者的同时应重视 CVD 风险的评估和管理,并与心内科医师紧密合作,共同建立健全肿瘤住院患者心血管合并症及危险因素的管理策略,及时调整和完善治疗方案,从而为该类药物预后的改善提供助力。

参考文献

- [1] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 378-390.
- [2] Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(2): 134-141.
- [3] Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2018, 2: 13.
- [4] Schmidinger M. Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor(VEGF) inhibitors[J]. *EJC Suppl*, 2013, 11(2): 172-191.
- [5] Wulkersdorfer B, Zeitlinger M, Schmid M. Pharmacokinetic aspects of vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(1): 47-77.
- [6] Johnson CB, Davis MK, Law A, et al. Shared risk factors for cardiovascular disease and cancer: implications for preventive health and clinical care in oncology patients[J]. *Can J Cardiol*, 2016, 32(7): 900-907.
- [7] Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position

- statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(11):1945-1960.
- [8] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (33): 3021-3104.
- [9] Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension—A report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(3):182-241.
- [10] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults(Adult Treatment Panel III) [J]. *JAMA*, 2001, 285(19):2486-2497.
- [11] Pearson TA, Palaniappan LP, Artinian NT, et al. American Heart Association Guide for Improving Cardiovascular Health at the Community Level, 2013 update: a scientific statement for public health practitioners, healthcare providers, and health policy makers[J]. *Circulation*, 2013, 127 (16): 1730-1753.
- [12] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5):363-385.
- [13] Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer[J]. *Circulation*, 2016, 133(11):1104-1114.
- [14] Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(4):309-325.
- [15] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of Hypertension in China: Results From the China Hypertension Survey, 2012—2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22):2344-2356.
- [16] Milan A, Puglisi E, Ferrari L, et al. Arterial hypertension and cancer[J]. *Int J Cancer*, 2014, 134(10):2269-2277.
- [17] Faruque LI, Lin M, Battistella M, et al. Systematic review of the risk of adverse outcomes associated with vascular endothelial growth factor inhibitors for the treatment of cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101145.
- [18] Seo JH, Kim YD, Park CS, et al. Hypertension is associated with oral, laryngeal, and esophageal cancer: a nationwide population-based study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):10291.
- [19] Kasmari AJ, Welch A, Liu G, et al. Independent of cirrhosis, hepatocellular carcinoma risk is increased with diabetes and metabolic syndrome[J]. *Am J Med*, 2017, 130(6):746. e1-746. e7.
- [20] Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and hypertension: possibility of hypertension therapy with antioxidants[J]. *J Res Med Sci*, 2014, 19(4):358-367.
- [21] Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(8):579-591.
- [22] Mossenta M, Busato D, Dal Bo M, et al. Glucose metabolism and oxidative stress in hepatocellular carcinoma: role and possible implications in novel therapeutic strategies[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6):1668.
- [23] Berta E, Lengyel I, Halmi S, et al. Hypertension in thyroid disorders[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:482.
- [24] Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, et al. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer[J]. *Circulation*, 2016, 133(11):1104-1114.
- [25] Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102(9):596-604.

收稿日期: 2021-05-24

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误,请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题需简洁。
- (2) 中文摘要累赘,不能说明目的;英文摘要写得不好或极差;关键词最少 3 个。
- (3) 缺少前言,或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准;论著中缺少详细研究过程;论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 本刊参考文献有固定格式,请按本刊固定格式书写。

本刊编辑部

溃疡性结肠炎的心血管疾病危险因素分析

潘金 袁博 张一凡 陈艳 王敏

(西安市第九医院心血管内科, 陕西 西安 710054)

【摘要】目的 分析溃疡性结肠炎(UC)患者发生心血管疾病(CVD)的危险因素。**方法** 回顾性分析西安市第九医院 2016 年 2 月—2019 年 6 月收治的 208 例 UC 患者的临床病历资料,按是否发生 CVD 将这 208 例 UC 患者分为单纯 UC 组($n=133$)和 UC 合并 CVD 组($n=75$),比较两组患者一般资料如性别、年龄和合并症等以及实验室各项检查结果,采用多因素逻辑回归分析 UC 患者发生 CVD 的危险因素。**结果** 208 例 UC 患者发生 CVD 75 例,发生率为 36.06%,UC 患者 CVD 的发生与年龄、高血压、糖尿病和高脂血症有关($P<0.05$);UC 合并 CVD 组左室收缩期末容积、左室舒张期末容积以及 N 末端脑钠肽前体、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原(FIB)、白介素-1 β 、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和同型半胱氨酸(Hcy)高于单纯 UC 组($P<0.05$),左室射血分数以及高密度脂蛋白胆固醇、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间和凝血酶时间低于单纯 UC 组($P<0.05$);逻辑回归分析提示年龄 ≥ 65 岁($OR=1.689, P=0.013$)、高血压($OR=1.988, P=0.001$)、糖尿病($OR=1.850, P=0.009$)、高脂血症($OR=1.885, P=0.009$)、FIB($OR=1.782, P=0.019$)、D-D($OR=1.624, P=0.007$)、hs-CRP($OR=1.542, P=0.029$)、TNF- α ($OR=1.654, P=0.007$)和 Hcy($OR=1.644, P=0.021$)是 UC 患者发生 CVD 的独立危险因素,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 高龄、高血压、糖尿病、高脂血症以及 FIB、D-D、hs-CRP、TNF- α 、Hcy 高水平可能对 UC 患者发生 CVD 有一定影响。

【关键词】 溃疡性结肠炎;心血管疾病;危险因素;血浆纤维蛋白原;同型半胱氨酸

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.021

Risk Factors of Cardiovascular Disease in Patients with Ulcerative Colitis

PAN Jin, YUAN Bo, ZHANG Yifan, CHEN Yan, WANG Min

(Department of Vasculocardiology, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective To analyze the risk factors of cardiovascular disease (CVD) in patients with ulcerative colitis (UC). **Methods** We retrospectively analyzed the clinical records of 208 UC patients admitted to Xi'an Ninth Hospital between February 2016 and June 2019. According to whether CVD occurred, they were divided into simple UC group ($n=133$) and UC-CVD group ($n=75$). The general data (gender, age, comorbidities) and laboratory test results were compared between the two groups. The risk factors of CVD in UC patients were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** Among the 208 UC patients, there were 75 cases (36.06%) with CVD. The occurrence of CVD in UC patients was related to age, hypertension, diabetes and hyperlipidemia ($P<0.05$). The left ventricular end-systolic volume, left ventricular end-diastolic volume, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, D-dimer (D-D), fibrinogen (FIB), interleukin-1 β , high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and homocysteine (Hcy) in UC-CVD group were higher than those in simple UC group ($P<0.05$), while left ventricular ejection fraction, high-density lipoprotein cholesterol, activated partial thromboplastin time, prothrombin time and thrombin time were lower than those in simple UC group ($P<0.05$). Logistic regression analysis indicated that age not younger than 65 years old ($OR=1.689, P=0.013$), hypertension ($OR=1.988, P=0.001$), diabetes ($OR=1.850, P=0.009$), hyperlipidemia ($OR=1.885, P=0.009$), FIB ($OR=1.782, P=0.019$), D-D ($OR=1.624, P=0.007$), hs-CRP ($OR=1.542, P=0.029$), TNF- α ($OR=1.654, P=0.007$) and Hcy ($OR=1.644, P=0.021$) were independent risk factors of CVD in UC patients ($P<0.05$). **Conclusion** There may be certain effects of elderly age, hypertension, diabetes, hyperlipidemia, high levels of FIB, D-D, hs-CRP, TNF- α and Hcy on the occurrence of CVD in UC patients.

【Key words】 Ulcerative colitis; Cardiovascular disease; Risk factor; Plasma fibrinogen; Homocysteine

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)病因至今不明,可能是外源物质引起的宿主反应、基因和免疫

影响三者相互作用的结果,典型临床症状包括血性腹泻、腹痛、便血、体重减轻和里急后重等^[1-3]。UC 一般

起病缓慢,病程漫长,易反复发作,严重影响患者的生活质量^[4]。研究显示,UC 患者常发生心血管事件,不仅增加了 UC 的临床治疗难度,对患者预后也将造成严重不利影响。心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)患者血流动力学发生改变^[5],血液呈高凝状态,将进一步导致肠道缺血性病变,增加 UC 患者的病情严重程度,既往文献报道 UC 合并 CVD 患者具有更高的病死率^[6],因此研究 UC 患者 CVD 发生的危险因素对于改善患者预后具有重要的临床价值。基于此,本研究回顾性分析西安市第九医院 2016 年 2 月—2019 年 6 月收治的 208 例 UC 患者的临床病历资料,旨在探讨 UC 患者发生 CVD 的危险因素,为临床治疗方案的调整提供参考依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院 2016 年 2 月—2019 年 6 月收治的 208 例 UC 患者的临床病历资料,其中男 112 例,女 96 例,年龄 28~49 岁,平均年龄(35.56 ± 4.81)岁。本研究经医学伦理委员会同意,纳入标准:(1)患者均符合 2014 版欧洲炎症性肠病的预防、诊断和管理的循证共识中的 UC 标准^[7],均经纤维结肠镜检和病理学检查确诊;(2)纳入患者意识清楚,具备良好的沟通能力,依从性较高,能配合各项治疗和检查;(3)纳入患者病历资料完整。排除标准:(1)精神病患者或伴有严重神经系统症状患者;(2)合并严重基础疾病患者;(3)合并恶性肿瘤或结核患者;(4)活动性内出血患者;(5)过敏体质患者或合并自身免疫性疾病患者;(6)合并肠梗阻和肠穿孔等严重并发症患者;(7)妊娠期或哺乳期妇女;(8)同时接受其他研究者;(9)按是否发生 CVD 将这 208 例 UC 患者分为单纯 UC 组($n=133$)和 UC 合并 CVD 组($n=75$)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料

回顾分析患者入院病历,统计患者性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史以及高血压、糖尿病、高脂血症等既往史情况。吸烟定义为:每日吸烟 ≥ 10 支,连续 1 年以上,分为吸烟和不吸烟两种;饮酒:不饮酒,少量饮酒(< 40 g/d),中量饮酒($40 \sim 80$ g/d),大量饮酒(> 80 g/d),分为饮酒和不饮酒。血压测量,以 mm Hg ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$)为统一测量单位,测量前 30 min 禁止剧烈运动、吸烟、饮酒和饮茶等,静坐 5 min 后坐位测量血压,均选择右臂测量,测量时袖带下缘距肘窝 2~3 cm。收缩压或舒张压分别以测量仪 Korotkoff 第 I 音和第 V 音消失音为主。连续测量 3 次,如任意 2 次测量值差

> 5 mm,让患者休息 10~15 min 后重新测量,取 3 次测量平均值为最终测量值。

1.2.2 心功能检查

患者入院后采用 PhilipsSonos 5500 彩色多普勒超声诊断仪进行超声心动图检测,测量左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左室收缩期末容积(left ventricular end-systolic volume, LVESV)和左室舒张期末容积(left ventricular end-diastolic volume, LVEDV)。

1.2.3 实验室指标测定

患者入院后次日晨空腹采集肘正中静脉血 10 mL,采用 OLYMPUS AU640 全自动生化分析仪检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、D-二聚体(D-Dimer, D-D)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血糖、尿酸和血清肌酐,使用希森美康 CA50 半自动凝血分析仪检测血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)和凝血酶时间(thrombin time, TT),采用免疫比浊法检测血清白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),采用酶联免疫吸附法检测血清 N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)以及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy),试剂盒均购自南京聚力生物医学研究所,严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件对所得数据进行分析,计量资料首先进行正态性检验,如各组均满足正态性且两组间方差齐,采用 t 检验进行组间比较;若以上条件不满足则考虑非参数 Mann-Whitney U 检验,计数资料采用 χ^2 检验比较组间差异性,单因素分析中 $P < 0.05$ 的因素作为自变量,赋值参考年龄(< 65 岁 = 0, ≥ 65 岁 = 1)、高血压(否 = 0, 是 = 1)、糖尿病(否 = 0, 是 = 1)、高脂血症(否 = 0, 是 = 1)、LVESV(≤ 45 mL = 0, > 45 mL = 1)、LVEDV(≤ 100 mL = 0, > 100 mL = 1)、NT-proBNP(≤ 200 ng/mL = 0, > 200 ng/mL = 1)、LVEF($\leq 60\%$ = 0, $> 60\%$ = 1)、TC(≤ 5 mmol/L = 0, > 5 mmol/L = 1)、TG(≤ 2 mmol/L = 0, > 2 mmol/L = 1)、LDL-C(≤ 3 mmol/L = 0, > 3 mmol/L = 1)、HDL-C(≤ 1.3 mmol/L = 0, > 1.3 mmol/L = 1)、PT(≤ 11.6 s = 0, > 11.6 s = 1)、APTT(≤ 33 s = 0, > 33 s = 1)、TT(≤ 16 s = 0, > 16 s = 1)、FIB(≤ 3 g/L = 0, > 3 g/L = 1)、D-D(≤ 0.35 mg/L = 0, > 0.35 mg/L = 1)、IL-1 β

($\leq 7.5 \mu\text{g/L} = 0$, $> 7.5 \mu\text{g/L} = 1$)、hs-CRP($\leq 10 \text{ mg/L} = 0$, $> 10 \text{ mg/L} = 1$)、TNF- α ($\leq 30 \text{ pg/mL} = 0$, $> 30 \text{ pg/mL} = 1$)、Hcy($\leq 1.75 \mu\text{mol/L} = 0$, $> 1.75 \mu\text{mol/L} = 1$), 采用逐步回归选择法筛选变量, 行多元逐步回归分析, 差异均以 $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

所有患者均为急性起病, 主要症状为腹痛 154 例

(74.04%), 腹泻 165 例 (79.33%), 黏液脓血便 177 例 (85.10%), 里急后重 161 例 (77.40%), 发热 45 例 (21.63%)。

2.2 UC 患者发生 CVD 的相关危险因素单因素分析

208 例 UC 患者发生 CVD 75 例, 发生率为 36.06%。UC 患者 CVD 的发生与年龄、高血压、糖尿病和高脂血症有关, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 UC 患者发生 CVD 的相关危险因素单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	单纯 UC 组 ($n = 133$)	UC 合并 CVD 组 ($n = 75$)	χ^2/t	P
年龄/[$n(\%)$]				
<65 岁	129 (96.99)	54 (72.00)	28.327	<0.001
≥ 65 岁	4 (3.01)	21 (28.00)		
性别/[$n(\%)$]				
男	70 (52.63)	42 (56.00)	0.219	0.640
女	63 (47.37)	33 (44.00)		
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)				
<24	88 (66.17)	41 (54.67)	2.692	0.101
≥ 24	45 (33.83)	34 (45.33)		
吸烟史/[$n(\%)$]				
有	56 (42.11)	32 (42.67)	0.006	0.937
无	77 (57.89)	43 (57.33)		
饮酒史/[$n(\%)$]				
有	51 (38.35)	35 (46.67)	1.369	0.242
无	82 (61.65)	40 (53.33)		
高血压/[$n(\%)$]				
有	34 (25.56)	50 (66.67)	33.652	<0.001
无	99 (74.44)	25 (33.33)		
糖尿病/[$n(\%)$]				
有	19 (14.29)	29 (38.67)	16.059	<0.001
无	114 (85.71)	46 (61.33)		
高脂血症/[$n(\%)$]				
有	20 (15.04)	24 (32.00)	8.273	0.007
无	113 (84.96)	51 (68.00)		
收缩压/mm Hg	118.33 \pm 15.20	127.68 \pm 14.20	4.361	<0.001
舒张压/mm Hg	64.19 \pm 11.76	70.63 \pm 11.59	3.812	<0.001
血尿酸/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	337.85 \pm 28.59	340.34 \pm 29.31	0.598	0.551
血清肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	81.06 \pm 15.56	80.10 \pm 14.64	0.436	0.663
空腹血糖/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	8.07 \pm 0.64	8.33 \pm 0.78	2.596	0.010

2.3 UC 患者心功能指标的比较

UC 合并 CVD 组 LVESV 和 LVEDV 值与 NT-

proBNP 水平高于单纯 UC 组 ($P < 0.05$), LVEF 值低于单纯 UC 组 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 UC 患者心功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	LVEF/%	LVESV/mL	LVEDV/mL	NT-proBNP/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
UC 合并 CVD 组 ($n = 75$)	56.73 \pm 5.54	48.34 \pm 3.36	110.36 \pm 5.42	387.64 \pm 65.53
单纯 UC 组 ($n = 133$)	69.25 \pm 2.67	42.93 \pm 2.23	95.64 \pm 3.56	148.47 \pm 25.74
t	21.956	13.922	23.589	37.344
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 UC 患者的脂代谢变化

UC 合并 CVD 组 TC、TG 和 LDL-C 水平高于单纯

UC 组 ($P < 0.05$), HDL-C 水平低于单纯 UC 组 ($P < 0.05$), 见表 3。表 3 UC 患者的脂代谢变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
UC 合并 CVD 组 ($n=75$)	5.67 ± 0.62	2.53 ± 0.41	1.02 ± 0.07	3.64 ± 0.47
单纯 UC 组 ($n=133$)	4.01 ± 0.43	1.85 ± 0.22	1.55 ± 0.08	2.78 ± 0.25
t	22.695	15.576	47.941	17.235
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 UC 患者凝血功能的变化

UC 合并 CVD 组 PT、APTT 和 TT 显著低于单纯

UC 组 ($P < 0.05$), FIB 和 D-D 显著高于单纯 UC 组 ($P < 0.05$), 见表 4。表 4 UC 患者凝血功能的变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/(g·L ⁻¹)	D-D/(mg·L ⁻¹)
UC 合并 CVD 组 ($n=75$)	11.37 ± 1.24	32.27 ± 3.58	14.57 ± 1.34	3.57 ± 0.88	0.39 ± 0.09
单纯 UC 组 ($n=133$)	12.11 ± 1.26	33.46 ± 3.47	17.34 ± 2.86	2.74 ± 0.79	0.28 ± 0.05
t	4.090	2.348	7.935	6.980	11.341
P	<0.001	0.020	<0.001	<0.001	<0.001

2.6 UC 患者的炎症因子以及 Hcy 水平变化

UC 合并 CVD 组 IL-1 β 、hs-CRP、TNF- α 和 Hcy 水平显著高于单纯 UC 组 ($P < 0.05$), 见表 5。表 5 UC 患者的炎症因子以及 Hcy 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	IL-1 β /(μ g·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	Hcy/(μ mol·L ⁻¹)
UC 合并 CVD 组 ($n=75$)	8.98 ± 2.13	13.41 ± 3.74	34.76 ± 1.25	15.11 ± 2.63
单纯 UC 组 ($n=133$)	6.26 ± 2.01	7.36 ± 1.52	25.47 ± 1.14	12.04 ± 2.71
t	9.171	16.427	54.488	7.928
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.7 多因素逻辑回归分析 UC 患者发生 CVD 的危险

对上述统计学有意义的自变量进行赋值, 采用逐步回归选择法筛选变量, 行多元逐步回归分析, 结果显示, 年龄 ≥ 65 岁 ($OR = 1.689, P = 0.013$)、高血压 ($OR = 1.988, P = 0.001$)、糖尿病 ($OR = 1.850, P = 0.009$)、高脂血症 ($OR = 1.885, P = 0.004$)、FIB ($OR =$

1.782, $P = 0.019$)、D-D ($OR = 1.624, P = 0.007$)、hs-CRP ($OR = 1.542, P = 0.029$)、TNF- α ($OR = 1.654, P = 0.007$) 和 Hcy ($OR = 1.644, P = 0.021$) 是 UC 患者发生 CVD 的独立危险因素, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

表 6 多因素逻辑回归分析 UC 患者发生 CVD 的危险因素

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI 上限	95% CI 下限	P
年龄	0.524	0.311	6.226	1.689	1.119	2.549	0.013
高血压	0.687	0.201	11.682	1.988	1.340	2.948	0.001
糖尿病	0.615	0.235	6.849	1.850	1.167	2.932	0.009
高脂血症	0.634	0.221	8.230	1.885	1.222	2.907	0.004
FIB	0.578	0.246	5.521	1.782	1.101	2.887	0.019
D-D	0.485	0.179	7.341	1.624	1.144	2.307	0.007
hs-CRP	0.433	0.198	4.782	1.542	1.046	2.273	0.029
TNF- α	0.503	0.185	7.393	1.654	1.151	2.376	0.007
Hcy	0.497	0.214	5.394	1.644	1.081	2.500	0.021
常数	-0.634	1.221	0.270	0.530	0.048	5.808	0.604

3 讨论

UC 是病变局限于大肠黏膜及黏膜下层的病变,

多位于乙状结肠和直肠的慢性非特异性炎症性疾病, 好发于 20 ~ 30 岁人群^[8-10]。近年来 UC 患者发生

CVD 的报道越来越多,故临床上逐渐将研究重点聚焦于 UC 患者发生 CVD 的危险因素。既往文献报道 CVD 危险因素包括性别为男性、年龄增长、遗传、吸烟、酗酒、左心室肥大、胰岛素抵抗、高血糖、肥胖、高血脂、高血压、营养不良、贫血、氧化应激反应和炎症反应等^[11-12]。

高血压可引起小动脉病变,导致管壁增厚和管腔狭窄,影响心肌供血,严重时患者可出现急性心肌梗死和心力衰竭,危及生命。高血压还可加速动脉粥样硬化的发生和发展,累及中、大动脉,导致冠心病的发生^[13]。糖尿病可引起微血管和大血管病变,加重动脉粥样硬化的发生和发展,影响心脏供血,导致心绞痛、急性心肌梗死或冠心病的发生。另外糖尿病引起的植物神经病变会导致心率变异性差,甚至可能导致无痛性心肌梗死的发生,严重时患者可能发生猝死。高脂血症与 CVD 风险紧密相关,高脂血症患者血液中脂质易沉积在内膜,引起巨噬细胞的清除反应和中膜平滑肌细胞的增生,促进动脉粥样斑块的形成,导致 CVD 的发生。随年龄的增长,高血压、糖尿病及脂质代谢异常发生率逐渐增加,且高龄患者血液黏度增加,动脉硬化血栓更易形成,心血管事件发生率更高。本研究结果表明年龄 ≥ 65 岁、高血压、糖尿病和高脂血症是 UC 患者发生 CVD 的独立危险因素。既往研究表明高龄、高血压、高血糖和高血脂是导致 CVD 发生的独立危险因素^[14],本研究与其结果大体一致。

活动期肠道炎症能激活凝血纤溶级联反应^[15], FIB 是机体急性时相反应蛋白之一,也是影响血浆黏度的主要成分,其水平上升表明血液凝滞性增加^[16-17]。D-D 可直接反映凝血和纤溶系统的激活,其水平上升表明体内存在继发性的纤维蛋白溶解亢进或处于高凝状态^[18],本研究结果显示 FIB 和 D-D 高水平是 UC 患者发生 CVD 的独立危险因素,这与 FIB 和 D-D 高水平下血流动力学改变和动脉斑块更易形成有关。动脉粥样硬化是一种炎症性疾病, TNF- α 是机体炎症反应和免疫应答的重要调节因子,可引起动脉僵硬和内膜增厚,还可导致斑块病变不稳定,促进血栓形成^[19-20]; hs-CRP 介导的炎症反应贯穿于 CVD 的发生和发展进程,在预测 CVD 的发生以及评估 CVD 预后方面具有重要的临床价值。高水平 hs-CRP 不仅可加重心肌炎性损伤,还可导致内皮细胞结构损伤和功能失调,导致心肌缺血、缺氧和坏死^[21]。Hcy 是一种反应性血管损伤的含硫氨基酸,具有内皮毒性作用,可导致内皮细胞损伤和功能异常,进而影响血液循环。Hcy 还可促进血栓调节因子的表达,激活凝血因子,促进血小板的黏附和聚集;此外,高 Hcy 水平将导

致脂肪、糖和蛋白质代谢紊乱,促进斑块钙化^[22-24]。近年来高炎症反应水平和高 Hcy 血症被普遍认为是 CVD 的独立危险因素,本研究结果亦显示 hs-CRP、TNF- α 和 Hcy 高水平是 UC 患者发生 CVD 的独立危险因素。

综上所述,高龄、高血压、糖尿病、高脂血症、FIB 高水平、D-D 高水平、hs-CRP 高水平、TNF- α 高水平 and Hcy 高水平可能对 UC 患者发生 CVD 有一定影响,故而积极控制血压、血糖和血脂,稳定血流动力学水平,降低炎症因子和 Hcy 水平对于降低临床 UC 患者 CVD 的发生率具有重要意义。本研究不足之处在于回归分析纳入样本量偏小,对于 UC 患者 CVD 发生的确切病因还需扩大样本量进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Fukuda T, Naganuma M, Sugimoto S, et al. The risk factor of clinical relapse in ulcerative colitis patients with low dose 5-aminosalicylic acid as maintenance therapy: a report from the IBD registry [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (11): e0187737.
- [2] Spagnuolo R, Dattilo V, D'Antona L, et al. Deregulation of SGK1 in ulcerative colitis: a paradoxical relationship between immune cells and colonic epithelial cells [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24 (9): 1967-1977.
- [3] 郑慧怡, 马芙蓉, 罗晓清, 等. 牛初乳通过调节肠道菌群对小鼠溃疡性结肠炎的改善作用 [J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48 (5): 531-535.
- [4] Song EM, Lee HS, Park SH, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly onset ulcerative colitis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 33 (1): 172-179.
- [5] Al-Talabany S, Mordi I, Graeme Houston J, et al. Epicardial adipose tissue is related to arterial stiffness and inflammation in patients with cardiovascular disease and type 2 diabetes [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18 (1): 31.
- [6] Barnes EL, Beery RM, Schulman AR, et al. Hospitalizations for acute myocardial infarction are decreased among patients with inflammatory bowel disease using a nationwide inpatient database [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22 (9): 2229-2237.
- [7] Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8 (6): 443-468.
- [8] Garg M, Hendy P, Ding JN, et al. The effect of vitamin D on intestinal inflammation and faecal microbiota in patients with ulcerative colitis [J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12 (8): 963-972.
- [9] Yan Y, Sun J, Xie X, et al. Colon-targeting mutual prodrugs of 5-aminosalicylic acid and butyrate for the treatment of ulcerative colitis [J]. *RSC Advances*, 2018, 8 (5): 2561-2574.
- [10] Bernejo F, Aguas M, Chaparro M, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2018, 41 (3): 205-221.
- [11] Butler T, Kerley CP, Altieri N, et al. Optimum nutritional strategies for cardiovascular disease prevention and rehabilitation (BACPR) [J]. *Heart*, 2020, 106 (10): 724-731.
- [12] Flora GD, Nayak MK. A brief review of cardiovascular diseases, associated risk factors and current treatment regimes [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25 (38): 4063-4084.
- [13] Triches CB, Mayer S, Quinto BMR, et al. Association of endothelial dysfunction

- with cardiovascular risk factors and new-onset diabetes mellitus in patients with hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(5):935-941.
- [14] Liu W, Wang T, Sun P, et al. Expression of Hcy and blood lipid levels in serum of CHD patients and analysis of risk factors for CHD[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3):1756-1760.
- [15] Shentova R, Yaneva P, Baycheva M, et al. Role of laboratory markers in paediatric inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12(1):S456-S463.
- [16] Canseco-Avila LM, Lopez-Roblero A, Serrano-Guzman E, et al. Polymorphisms -455G/A and -148C/T and fibrinogen plasmatic level as risk markers of coronary disease and major adverse cardiovascular events[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:5769514.
- [17] Jang JY, Bae JS, Kang MG, et al. The impact of serial measurement of plasma fibrinogen and cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(1):168-172.
- [18] Zhang C, Jia Y, Jia Y, et al. Prognostic and predictive value of plasma D-dimer levels in patients with small-cell lung cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(6):1070-1075.
- [19] Chen M, Li Z, Zhang Z, et al. Intervention of integrative medicine treatment has impact on serum levels of ET-1, TNF- α , MLT in RA-CVD[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2018, 25(5):959-964.
- [20] Liu B, Xu L, Yu X, et al. Protective effect of KLF15 on vascular endothelial dysfunction induced by TNF- α [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2):1987-1994.
- [21] Alánová P, Chytilová A, Neckář J, et al. Myocardial ischemic tolerance in rats subjected to endurance exercise training during adaptation to chronic hypoxia[J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2017, 122(6):1452-1461.
- [22] Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(1):231-251.
- [23] Wang XJ, Tian DC, Wang FW, et al. Astaxanthin inhibits homocysteine-induced endothelial cell dysfunction via the regulation of the reactive oxygen species-dependent VEGF-VEGFR2-FAK signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(6):4753-4760.
- [24] Raffield LM, Ellis J, Olson NC, et al. Genome-wide association study of homocysteine in African Americans from the Jackson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Coronary Artery Risk in Young Adults study[J]. *J Hum Genet*, 2018, 63(3):327-337.

收稿日期:2021-03-01

《心血管病学进展》对来稿中表格制作的要求

表格可用全线表、省线表(包括三线表)和无线表。表格应是完整的、可独立存在的形象化语言,表格的内容应简洁直观,以数字表达为主,避免与文字表述过于重复,同时表格应具有自明性。

1. 表格的组成:(1)表序和表题:表序即表格的序号,一篇论文中如只有1个表格则表序编为表1,有两个及以上的表格,应按先后标出表的序号。序号用阿拉伯数字表示,置于表的上方。表题应准确得体、简洁精练,中间不用标点,末尾不加句号。(2)表头:对表格各行和各列单元格内容进行概括和提示的栏目,反映了表身中该栏信息的特征或属性。(3)表身:表头之外的单元格总体,是表格的主体,表身中单元格内的数值不宜带单位;表身中如果一个单元格内包含两个数据,其中一个数据应用括号,同时需要在表头或标注中说明;表身中单元格内可使用空白或一字线“—”填充,如果需要区别数据“不适用”和“无法获得”,前者可采用空白单元格,后者可采用一字线,并在正文或标注中说明这种区别。(4)表注:必要时,应将表中的符号、标记、代码,以及需要说明的事项,以最简练的文字,横排于表身下。

2. 表格制作的要求:(1)主谓清楚:表的横表头为主语,指表中所要说明的对象;纵表头为谓语,表示对主语的说明,读表的顺序为:主语→谓语→数据。特殊情况时,主、谓语可以换位,但换位后的主谓语的性质不变。作者在设计表格时,应力求科学、准确、一目了然。一个好的表格应具有语言学上的逻辑性,即主谓清楚、层次分明、标目合理。(2)数字准确:表格内的数字应准确无误,一律用阿拉伯数字,上下个位数对齐,数字中如有“±”或“~”号,则以其为中心对齐。表内不宜用“同上”“同左”“同类”词,须填入具体的数字或文字。(3)表格内的单位:表头中量和单位的标注形式应为“量的名称或符号/单位符号”;表格中涉及的单位全部相同时,宜在表的右上方统一标注。(4)表格中的统计学符号:论文中的显著性检验,只在表下注释 *P* 值是不够的,应将检验方法、计算结果及 *P* 值均列出,以便读者进一步了解实际差异的大小。

人附睾蛋白 4 对扩张型心肌病患者短期预后评估的价值

唐毅¹ 唐艺金² 黄培² 杨小燕² 张翼¹ 彭建强¹ 郑昭芬¹ 王银珍²

(1. 湖南省人民医院(湖南师范大学附属第一医院)心血管内科 湖南省心力衰竭临床医学研究中心,湖南 长沙 410005; 2. 湖南师范大学附属第一医院(湖南省人民医院)心血管内科,湖南 长沙 410005)

【摘要】目的 探讨人附睾蛋白 4 (HE4) 对扩张型心肌病 (DCM) 患者短期预后评估的价值。**方法** 收集 2019 年 2 月—2020 年 12 月就诊于湖南省人民医院心血管内科的 DCM 患者的基线临床资料,并使用化学发光法检测其血清 HE4 水平。在患者出院后进行定期随访并记录其终点事件,终点事件包括因心力衰竭再住院和心血管死亡。采用 Kaplan-Meier 曲线、单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型进行生存分析。**结果** 纳入研究的 100 例 DCM 患者的中位随访时间为 6.65 个月(2.28~12.88 个月),其中有 44 例发生终点事件。Cox 多因素回归分析结果表明 HE4 [$\chi^2 = 6.854$, $HR = 1.002$ (95% CI 1.001~1.004), $P = 0.009$] 和年龄 [$\chi^2 = 8.938$, $HR = 1.039$ (95% CI 1.013~1.066), $P = 0.003$] 是 DCM 患者发生终点事件的独立预测指标,且 HE4 水平 >66.8 pmol/L 的 DCM 患者发生终点事件的风险明显高于 HE4 水平 ≤ 66.8 pmol/L 的 DCM 患者 (Log-rank test; $\chi^2 = 6.560$, $P = 0.010$),校正了年龄、性别、估算的肾小球滤过率及心房颤动后的 HR 为 2.164 (95% CI 1.034~4.530),差异有统计学意义 ($P = 0.040$)。**结论** HE4 是预测 DCM 患者短期内发生心力衰竭再住院和心血管死亡事件的一个重要指标。

【关键词】 人附睾蛋白 4;扩张型心肌病;预后

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.022

The Value of Human Epididymal Protein 4 in Assessment of Short-Term Prognosis of Patients with Dilated Cardiomyopathy

TANG Yi¹, TANG Yijin², HUANG Pei², YANG Xiaoyan², ZHANG Yi¹, PENG Jianqiang¹, ZHENG Zhaofen¹, WANG Yinzen²
(1. Department of Cardiology, Hunan Provincial People's Hospital (The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University), Changsha 410005, Hunan, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Hunan Normal University (Hunan Provincial People's Hospital), Changsha 410005, Hunan, China)

【Abstract】Objective To investigate the value of human epididymal protein 4 (HE4) in assessment of short-term prognosis for patients with dilated cardiomyopathy (DCM). **Methods** Baseline clinical data of DCM patients admitted in the department of cardiology of Hunan Provincial People's Hospital from February 2019 to December 2020 were collected, and the serum HE4 level was detected by chemiluminescence method. The patients were followed up regularly after discharge to record the endpoint events, and the endpoint events were defined as readmission due to heart failure and cardiovascular death. Kaplan Meier curve, univariate and multivariate Cox proportional hazard regression models were used for analyzing survival. **Results** The 100 DCM patients included in the study had a median follow-up duration of 6.65 months (2.28~12.88 months), and among these patients, 44 (44%) had endpoint events. Cox multivariate regression analysis showed that HE4 [$\chi^2 = 6.854$, $HR = 1.002$ (95% CI 1.001~1.004), $P = 0.009$] and age [$\chi^2 = 8.938$, $HR = 1.039$ (95% CI 1.013~1.066), $P = 0.003$] were independent predictors of endpoint events in DCM patients. DCM patients with HE4 level >66.8 pmol/L had significantly higher risk of endpoint events than DCM patients with HE4 level ≤ 66.8 pmol/L (log rank test; $\chi^2 = 6.560$, $P = 0.010$). After adjusting for age, sex, estimated glomerular filtration rate and atrial fibrillation, the HR was 2.164 (95% CI 1.034~4.530), and the difference was statistically significant ($P = 0.040$). **Conclusion** HE4 is an important indicator for predicting heart failure rehospitalization and cardiovascular death in patients with DCM in the short term.

【Key words】 Human epididymal protein 4; Dilated cardiomyopathy; Prognosis

基金项目: 国家自然科学基金(81800056); 湖南省社会发展领域重点研发项目(2019SK2021); 湖南省科技创新重点工程(2020SK1013); 湖南省临床医疗技术创新引导项目(2020SK50922); 湖南省自然科学基金(2021JJ40294)

通信作者: 王银珍, E-mail: 1186212245@qq.com

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)是具有结构性和功能性心肌异常的一种心肌疾病,其病理生理机制主要是心肌细胞的变性、坏死及纤维化^[1]。DCM 在一般人群中的患病率约为 1:2 500,出现心力衰竭(心衰)症状的 DCM 患者 5 年病死率接近 50%^[2-3]。因此,对 DCM 患者进行精确的预后风险分层从而早期制定强化治疗方案,对改善 DCM 患者的预后具有重要意义。

人附睾蛋白 4(human epididymal protein 4, HE4)也称为乳清酸性蛋白 4-二硫键核心结构域 2,是一种新发现的心衰生物标志物。研究发现 HE4 基因可编码丝氨酸蛋白酶抑制剂,进而抑制丝氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶对 I 型胶原蛋白的降解,从而促进肾脏纤维化^[4-6]。随后有研究进一步发现 HE4 与心衰患者的心衰严重程度和预后相关,提示 HE4 可能参与心肌纤维化^[7-8],然而其主要研究对象为缺血性心肌病患者。DCM 与缺血性心肌病在病理生理机制、代谢组学和预后等方面都存在差异^[9-13],HE4 能否预测 DCM 患者的预后目前未见报道。本研究的目的是探讨 HE4 对 DCM 患者短期预后的评估价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性连续入组 2019 年 2 月—2020 年 12 月就诊于湖南省人民医院心血管内科并确诊为 DCM 的患者 101 例,同时选择该医院健康体检中心与 DCM 患者性别及年龄相匹配的 30 例健康人群作为对照。本研究通过湖南省人民医院伦理委员会审批(2020-74)。入选患者均签订了知情同意书。

纳入标准:DCM 的诊断标准参照 2018 年发布的《中国扩张型心肌病诊断和治疗指南》^[10],需符合:(1)有心衰的临床表现;(2)超声心动图具有心室扩大和心肌收缩功能降低的客观证据:①左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDd) > 5.0 cm(女性)或 5.5 cm(男性);②左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF) < 45%。

排除标准:(1)缺血性心肌病;(2)其他引起心衰的疾病,如高血压性心脏病、心脏瓣膜病和先天性心脏病等;(3)严重肾功能不全以及估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 15 mL/(min·1.73 m²);(4)哺乳期、准备或已妊娠的女性;(5)恶性肿瘤;(6)年龄 < 18 岁或年龄 > 80 岁。

1.2 一般资料的收集

收集入选患者的性别、年龄、实验室检查结果、心电图和超声心动图检查结果等基线临床资料。

1.3 HE4 标本的收集和检测

所有入选患者在入院第 2 天清晨空腹时采集外周

静脉血约 3 mL,以 1 000 r/min 离心 15 min 后取上层血清放入 -80 ℃ 低温冰箱中保存,后统一使用化学发光微粒子免疫检测法检测血清 HE4 水平并记录(所使用的化学发光法分析仪为美国雅培 i2000SR,试剂盒为雅培德国有限合伙企业的 HE4 测定试剂盒)。以上操作由本院核医学科经验丰富的医师严格按照操作规范完成。

1.4 随访

所有入选患者出院后的 1、3、6、12、18 个月均接受定期电话随访,记录患者在随访期间发生终点事件的情况,终点事件定义为因心衰再住院和心血管死亡,随访截止时间为 2021 年 2 月 20 日。

1.5 统计学分析

正态分布的连续变量采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的连续变量采用中位数和四分位数表示。两组间比较采用独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验,三组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。分类变量以 *n*(%) 表示,两组间比较使用卡方(χ^2)检验或 Fisher 精确概率法。使用 Pearson 或 Spearman 相关系数进行双变量的相关性分析。利用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)用于判断变量预测预后的性能及确定最佳截值点。使用单因素和多因素 Cox 比例风险模型,以及 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析。ROC 分析方法采用 MedCalc v19.3.0 统计软件分析,其余分析方法采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析,双侧 *P* 值 < 0.05 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DCM 患者与健康人群

DCM 患者的血清 HE4 水平明显高于与其年龄及性别相匹配的健康人群,差异具有统计学意义(*P* < 0.001),见表 1。

表 1 DCM 患者与健康人群的基线特征

变量	DCM 患者(<i>n</i> = 100)	健康人群(<i>n</i> = 30)	<i>P</i> 值
男性/ <i>n</i> (%)	82(82)	24(80)	0.804
年龄/岁	54.91 ± 14.19	54.17 ± 9.12	0.586
HE4/(pmol·L ⁻¹)	77.95 (58.90 ~ 123.33)	32.90 (25.25 ~ 38.00)	<0.001

2.2 血清 HE4 水平在 DCM 患者 NYHA 心功能分级间的比较

NYHA 心功能分级越高,HE4 水平越高[61.40 pmol/L(46.95 ~ 73.07 pmol/L)(NYHA II 级) vs 83.40 pmol/L(59.70 ~ 122.60 pmol/L)(NYHA III 级) vs 126.00 pmol/L(89.30 ~ 188.70 pmol/L)(NYHA IV 级)],三组之间比较差异有统计学意义(*P* < 0.001),

见图 1。

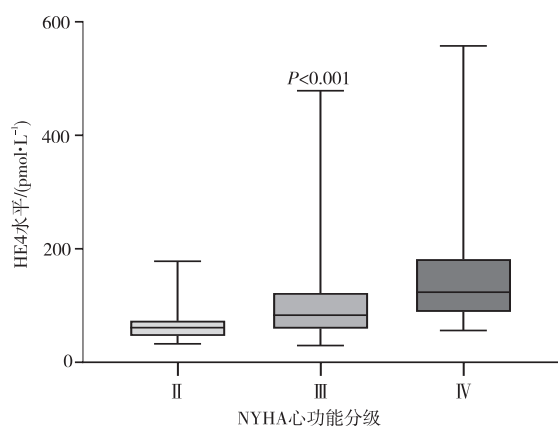


图 1 血清 HE4 水平在不同 NYHA 心功能分级 (II 级 ~ IV 级) 的 DCM 患者中的比较

2.3 研究人口和基线特征

2019 年 2 月—2020 年 12 月共收集湖南省人民医院心内科住院的 101 例 DCM 患者的资料,其中 1 例 (0.9%) 患者失访未纳入研究。纳入研究的 100 例 DCM 患者年龄为 (54.91 ± 14.19) 岁,中位随访时间为 6.65 个月 (2.28 ~ 12.88 个月),男性 82 例 (占 82%)。其中有 44 例发生终点事件,包括 7 例发生心血管死亡和 37 例因心衰再住院,56 例未发生终点事件。

根据是否发生终点事件将 100 例 DCM 患者分为两组,有事件组的 DCM 患者比无事件组的 DCM 患者年龄更高,血红蛋白 (Hb) 浓度更低,HE4 水平更高,N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 水平更高,左心房内径更大,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 DCM 患者有事件组和无事件组的基线资料比较

变量	有事件组 ($n = 44$)	无事件组 ($n = 56$)	整体 ($n = 100$)	P 值
男性/[$n(\%)$]	34(77.3)	48(85.7)	82(82.0)	0.275
年龄/岁	61.00 ± 11.61	50.13 ± 14.28	54.91 ± 14.19	<0.001
体质指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23.99 ± 3.77	24.74 ± 4.84	24.41 ± 4.39	0.404
心率/(次· min^{-1})	88.93 ± 21.92	89.13 ± 16.16	89.04 ± 18.81	0.096
NYHA 心功能分级/[$n(\%)$]				
II 级	12(27.3)	22(39.3)	34(34.0)	0.280
III 级	15(34.1)	20(35.7)	35(35.0)	—
IV 级	17(38.6)	14(25.0)	31(31.0)	—
合并基础疾病/[$n(\%)$]				
高血压	19(43.2)	17(30.4)	36(36.0)	0.185
冠心病*	8(18.2)	13(23.2)	21(21.0)	0.540
心房颤动	12(27.3)	12(21.4)	24(24.0)	0.497
糖尿病	12(27.3)	16(28.6)	28(28.0)	0.886
检查				
白细胞 ($\times 10^9$)	7.03 ± 2.47	7.45 ± 2.72	7.26 ± 2.61	0.424
Hb/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	131.34 ± 19.51	139.95 ± 19.19	136.16 ± 19.71	0.029
血清白蛋白/($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	37.60 ± 4.10	37.97 ± 4.28	37.81 ± 4.19	0.667
血清总胆红素/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	20.05 (12.83 ~ 30.35)	17.95 (12.30 ~ 25.80)	18.24 (12.46 ~ 28.11)	0.621
eGFR/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)	73.93 ± 24.93	83.18 ± 24.99	79.11 ± 25.26	0.069
糖化血红蛋白/%	6.15 (5.90 ~ 6.90)	5.95 (5.63 ~ 6.30)	6.00 (5.70 ~ 6.80)	0.059
C 反应蛋白/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	8.36 (3.14 ~ 17.90)	5.19 (3.14 ~ 15.73)	5.30 (3.14 ~ 17.05)	0.571
心肌肌钙蛋白 I/($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.020 (0.012 ~ 0.044)	0.015 (0.010 ~ 0.036)	0.017 (0.010 ~ 0.039)	0.140
HE4/($\text{pmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	89.85 (69.18 ~ 172.15)	68.30 (56.13 ~ 111.83)	77.95 (58.90 ~ 123.33)	0.008
NT-proBNP/($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	5 500.00 (1 932.75 ~ 9 919.00)	3 145.00 (1 146.75 ~ 6 341.25)	3 885.00 (1 390.25 ~ 8 698.00)	0.030
左心房内径/mm	48.93 ± 6.74	44.91 ± 8.49	46.68 ± 7.99	0.012
LVEDd/mm	68.93 ± 9.89	67.64 ± 9.18	68.21 ± 9.47	0.502
LVEF/%	25.00 ± 7.35	26.41 ± 7.25	25.79 ± 7.29	0.339
治疗/[$n(\%)$]				
呋塞米/托伐普坦	35(79.5)	43(76.8)	78(78.0)	0.741
螺内酯	39(88.6)	48(85.7)	87(87.0)	0.666
ACEI/ARB/ARNI	40(90.9)	54(96.4)	94(94.0)	0.415
β 受体阻滞剂	40(90.9)	52(92.9)	92(92.0)	0.728
CRT/ICD	4(9.1)	4(7.1)	8(8.0)	0.728

注:ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体阻滞剂;ARNI:血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂;CRT:心脏再同步化治疗;ICD:植入型心律转复除颤器。*表示排除缺血性心脏病。

2.4 血清 HE4 水平与变量的相关性分析

血清 HE4 水平与年龄和 NT-proBNP 水平呈正相关 ($r=0.276$, $P=0.005$; $r=0.434$, $P<0.001$), 与 eGFR 呈明显的负相关 ($r=-0.554$, $P<0.001$), 见表 3。

表 3 血清 HE4 水平与变量的相关性分析

变量	r	P 值
年龄	0.276	0.005
eGFR	-0.554	<0.001
NT-proBNP	0.434	<0.001

2.5 单因素和多因素 Cox 回归分析

单因素 Cox 回归分析结果表明, 年龄、HE4、NT-proBNP 值换算的对数 [$\ln(\text{NT-proBNP})$] 和 Hb 是 DCM 患者短期内发生终点事件的预测因子, 见表 4。

表 4 单因素 Cox 回归分析结果

变量	b 值	χ^2	HR (95% CI)	P 值
年龄	0.046	13.153	1.047 (1.021 ~ 1.073)	<0.001
HE4	0.003	15.221	1.003 (1.002 ~ 1.005)	<0.001
$\ln(\text{NT-proBNP})$	0.307	5.701	1.360 (1.057 ~ 1.750)	0.017
Hb	-0.018	4.877	0.982 (0.967 ~ 0.998)	0.027
eGFR	-0.012	3.561	0.988 (0.975 ~ 1.000)	0.059
左心房内径	0.034	3.724	1.035 (0.999 ~ 1.071)	0.054
LVEF	-0.014	0.498	0.986 (0.947 ~ 1.026)	0.480

表 5 发生终点事件的 ROC 曲线分析

变量	AUC (95% CI)	敏感性/%	特异性/%	最佳截值点	P 值
年龄	0.709 (0.610 ~ 0.796)	84.09	50.00	51.0	<0.001
HE4	0.654 (0.553 ~ 0.747)	79.55	50.00	66.8	0.005
NT-proBNP	0.627 (0.524 ~ 0.721)	56.82	69.64	4 920.0	0.024
Hb	0.622 (0.519 ~ 0.717)	38.64	85.71	124.0	0.032
临床模型	0.795 (0.702 ~ 0.869)	79.55	71.43	—	<0.001
临床模型 + NT-proBNP	0.803 (0.712 ~ 0.876)	84.09	64.64	—	<0.001
临床模型 + HE4	0.815 (0.725 ~ 0.886)	79.55	76.79	—	<0.001

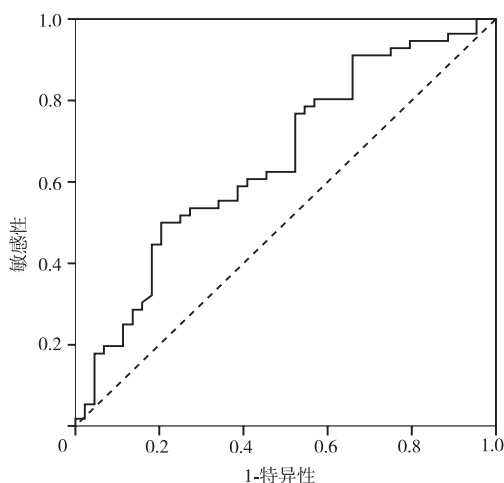


图 2 HE4 的 ROC 曲线

2.7 HE4 和年龄的 Kaplan-Meier 曲线分析

血清 HE4 水平 >66.8 pmol/L 的 DCM 患者发生终

笔者选取了单因素 Cox 分析中 $P<0.1$ 的变量和临床上与 DCM 患者预后相关的变量, 包括年龄、性别、HE4、NT-proBNP、Hb、eGFR、左心房内径和 LVEF 进入多因素 Cox 分析中。使用向前逐步回归法分析, 结果表明血清 HE4 水平 [$\chi^2=6.854$, $HR=1.002$ (95% CI 1.001 ~ 1.004), $P=0.009$] 和年龄 [$\chi^2=8.938$, $HR=1.039$ (95% CI 1.013 ~ 1.066), $P=0.003$] 是预测 DCM 患者短期内发生终点事件的独立预测因子, 且使用向后逐步回归法分析的结果同向前逐步回归法分析的结果一致。

2.6 ROC 曲线分析

单独血清 HE4 水平的 ROC 曲线下面积 (the area under the ROC curve, AUC) 为 0.654, 95% CI 为 0.553 ~ 0.747, 敏感性和特异性分别为 79.55% 和 50.00%, 最佳截值点为 66.8 pmol/L。笔者构建了包括年龄、性别、高血压、冠心病 (排除缺血性心肌病)、心房颤动、糖尿病、NYHA 心功能分级、LVEF 以及 eGFR 这 9 个变量的临床模型, 其 AUC 为 0.795 (95% CI 0.702 ~ 0.869)。当临床模型联合 HE4 时 AUC 为 0.815 (95% CI 0.725 ~ 0.886), 敏感性和特异性分别为 79.55% 和 76.79%, 见表 5 和图 2。

点事件的风险明显高于血清 HE4 水平 ≤ 66.8 pmol/L 的 DCM 患者, 两组间比较 Log Rank: $\chi^2=6.560$, 差异具有统计学意义 ($P=0.010$); $HR=2.521$ (95% CI 1.211 ~ 5.254), 差异具有统计学意义 ($P=0.013$); 在校正了年龄、性别、eGFR 及心房颤动后的 HR 为 2.164 (95% CI 1.034 ~ 4.530), 差异具有统计学意义 ($P=0.040$), 见图 3。

3 讨论

本研究在国内首次探讨了 HE4 对 DCM 患者短期预后的评估价值。研究发现, DCM 患者的 HE4 水平明显高于健康人群, 且随着 DCM 患者 NYHA 心功能的恶化, HE4 水平明显升高。研究进一步发现 HE4 是 DCM 患者短期预后的独立预测因子, HE4 水平 >66.8 pmol/L 的 DCM 患者发生心衰再住院和心血管死亡事件的风险是血清 HE4 水平 ≤ 66.8 pmol/mL 患者

的 2.164 倍。

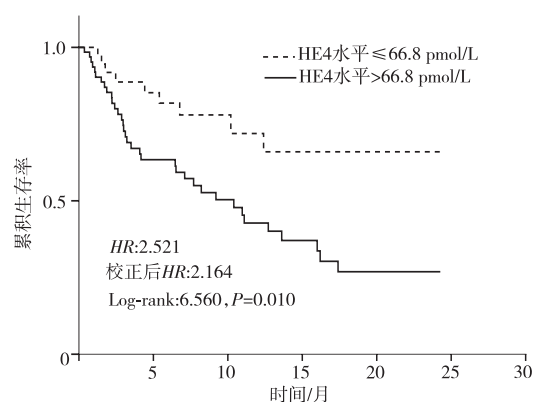


图3 Kaplan-Meier 生存曲线

HE4 是一种 N-糖基化蛋白,在全身多个组织中都有表达,包括肾、呼吸道和卵巢等组织。目前在临床中 HE4 主要作为卵巢癌和子宫内膜癌诊断和预后的生物标志物^[14-15]。LeBleu 等^[5]研究发现 HE4 可通过抑制丝氨酸蛋白酶和基质金属蛋白酶的活性参与肾脏纤维化。de Boer 等^[7]和 Piek 等^[8]进一步研究发现 HE4 与急性和慢性心衰患者的心衰严重程度和预后相关,提示 HE4 可能参与心肌纤维化。DCM 患者的主要特征为左心室或双心室扩大,伴有 LVEF 下降,其主要病理改变为弥漫性心肌纤维化^[10,16]。本研究发现 HE4 是 DCM 患者预后的独立预测因子,提示 HE4 可能同样参与了 DCM 患者的心肌纤维化,与 de Boer 等^[7]的研究结果一致。Wan 等^[17]以慢性肾脏病患者为对象的研究表明,随着肾功能的恶化,HE4 水平也逐渐升高,而且肾活检结果提示肾脏纤维化的程度越重,HE4 的表达水平越高。同样,本研究发现 HE4 水平与肾小球滤过率呈负相关,与上述研究一致,提示 HE4 可能参与了肾脏纤维化。

本研究不足之处:本研究样本量相对较少,随访时间较短,因此未来需更大规模的临床试验来验证 HE4 对 DCM 患者预后的价值。

综上所述,HE4 是预测 DCM 患者短期内发生心衰再住院和心血管死亡事件的一个重要指标,可为 DCM 患者的预后风险分层提供有意义的参考价值,从而指导治疗,改善预后。

参考文献

- [1] Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio ALP, et al. Dilated cardiomyopathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 32-51.
- [2] Pinto YM, Elliott PM, Arbustini E, et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice; a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(23): 1850-1858.
- [3] Hänselmann A, Veltmann C, Bauersachs J, et al. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy [J]. *Herz*, 2020, 45(3): 212-220.
- [4] Bingle CD, Vyakarnam A. Novel innate immune functions of the whey acidic protein family [J]. *Trends Immunol*, 2008, 29(9): 444-453.
- [5] LeBleu VS, Teng Y, O'connell JT, et al. Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(2): 227-231.
- [6] Piek A, Du W, Boer R, et al. Novel heart failure biomarkers: why do we fail to exploit their potential? [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(4): 246-263.
- [7] de Boer RA, Cao Q, Postmus D, et al. The WAP four-disulfide core domain protein HE4: a novel biomarker for heart failure [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(2): 164-169.
- [8] Piek A, Meijers WC, Schrotten NF, et al. HE4 serum levels are associated with heart failure severity in patients with chronic heart failure [J]. *J Card Fail*, 2017, 23(1): 12-19.
- [9] Späning S, Kellermann K, Dieterlen MT, et al. The ubiquitin proteasome system in ischemic and dilated cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6354.
- [10] 杨杰孚, 廖玉华, 袁璟, 等. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南 [J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5): 421-434.
- [11] Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2018, 137(12): e67-e492.
- [12] Cabac-Pogorevici I, Muk B, Rustamova Y, et al. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(5): 789-799.
- [13] Briceno N, Schuster A, Lumley M, et al. Ischaemic cardiomyopathy: pathophysiology, assessment and the role of revascularisation [J]. *Heart*, 2016, 102(5): 397-406.
- [14] Espiau Romera A, Cuesta Guardiola T, Benito Vielba M, et al. HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer [J]. *Int J Gynecol Obstetr*, 2020, 149(3): 265-268.
- [15] Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(12): 2181-2188.
- [16] Sinagra G, Merlo M, Pinamonti B. Dilated cardiomyopathy: from genetics to clinical management [OL]. *Cham (CH): Springer*, 2019. PMID: 32091676.
- [17] Wan J, Wang Y, Cai G, et al. Elevated serum concentrations of HE4 as a novel biomarker of disease severity and renal fibrosis in kidney disease [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 67748-67759.

收稿日期: 2021-06-25

类癌综合征和类癌性心脏病的诊疗新进展

梁婷 王慧 彭瑛

(四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 类癌较为罕见, 在临床中容易被误诊, 其衍生的类癌综合征可出现血管舒缩、胃肠道动力增高、支气管痉挛和类癌性心脏病的改变, 后者主要表现为右心瓣膜(以三尖瓣多见)开闭功能受限。多模态心血管影像学在类癌性心脏病的诊断和预后评价中扮演了重要角色。放射性核素肽受体介导治疗靶向给药, 通过降低血中激素水平可有效治疗类癌综合征, 同时, 经导管右心瓣膜置换术也在少数类癌性心脏病患者中进行了尝试。现就类癌综合征和类癌性心脏病的诊疗新进展进行综述, 以期增强临床医生对该病的认识, 提供更优化的治疗途径。

【关键词】 类癌; 类癌综合征; 类癌性心脏病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.002

Diagnosis and Treatment of Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease

LIANG Ting, WANG Hui, PENG Ying

(Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Carcinoid is rare and easy to be misdiagnosed in clinical practice. Its derived carcinoid syndrome can appear changes in vasomotor contraction, increased gastrointestinal motility, bronchospasm and carcinoid heart disease. The latter is mainly characterized by limited opening and closing function of right heart valve (most commonly tricuspid valve). Multimodal cardiovascular imaging plays an important role in the diagnosis and prognosis of carcinoid heart disease. Radionuclide peptide receptor-mediated targeted therapy can effectively treat carcinoid syndrome by reducing the level of hormone in blood. At the same time, transcatheter right heart valve replacement has also been tried in a few patients with carcinoid heart disease. This paper reviews the new progress in the diagnosis and treatment of carcinoid syndrome and carcinoid heart disease, in order to enhance clinicians' understanding of the disease and provide more optimized treatment approaches.

【Key words】 Carcinoid; Carcinoid syndrome; Carcinoid heart disease

类癌是起源于消化道和其他器官的一类肿瘤的总称, 恶性程度较低, 病因尚不明确, 因癌细胞内含有亲银性分泌颗粒, 故又称亲银细胞癌或嗜银细胞癌。由于癌细胞可分泌血管活性物质, 可引起血管舒缩、胃肠道活动增强、低血压和支气管痉挛等症状, 被称为类癌综合征 (carcinoid syndrome, CS)。随着肿瘤医学的发展, 类癌患者的生存率和生活质量明显提高, 但类癌性心脏病 (carcinoid heart disease, CHD) 引起的致残率和致死率却易被忽视^[1], 现就 CS 和 CHD 的诊治进展进行综述。

1 类癌和 CS

1.1 类癌的临床特征

类癌临床少见, 年发病率约为 5.1/10 万^[2], 原发灶呈局限性和浸润性缓慢生长, 约 67.5% 首发于消化

道, 约 25.3% 首发于支气管, 罕见于卵巢、睾丸和甲状腺等器官。消化道类癌的预后较好, 转移情况取决于肿瘤的大小, <1 cm 的肿瘤发生转移的概率为 2%, >2 cm 的肿瘤转移概率显著增加。据 Modlin 等^[3]在 21 世纪初统计, 类癌伴小肠远处转移患者的 5 年生存率为 21%~50%。随后进一步研究发现, 类癌细胞大都存在生长抑素受体亚型的表达, 可介导生长抑素类似物而抑制肿瘤的生长, 诱导肿瘤细胞的凋亡^[4]。如今, 随着类癌患者生存率的不断升高, 其症状和合并症越来越受到重视。

1.2 CS 的定义和发病机制

Thorson 等^[5]于 1954 年首次定义了 CS: 肠道中段实体肿瘤分泌大量生物活性胺 (包括 5-羟色胺、儿茶酚胺和组胺)、多肽和其他分子, 其中 5-羟色胺是最主

要的成分,其经肿瘤细胞(主要是肠嗜铬细胞)产生分泌后,进入肝脏被代谢为 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxy indole acetic acid, 5-HIAA)则不再具备生物活性。但当 5-羟色胺进入全身血液循环,会出现 CS 的典型症状,即腹泻、潮红和 CHD。行尿液 5-HIAA 检查,可反映患者体内 5-羟色胺的水平,因此被广泛用作类癌患者随访的标志物。肠道前段肿瘤分泌的活性物质较少,而肠道后段肿瘤基本不分泌活性物质,因此 CS 很少见于肠道前段和后段的类癌患者,而更多见于肠道中段的类癌患者,尤其是合并有肝脏转移灶和卵巢转移灶的类癌患者^[6]。

CS 中,轻度腹泻和阵发的皮肤黏膜潮红见于 80% 的患者^[7],长期的 5-羟色胺超负荷可导致患者全身脏器广泛性纤维化,50% 以上的类癌患者存在心脏受累,其中 97% 仅表现为三尖瓣损害,偶伴肺动脉瓣受损;此外,临床少见肠系膜纤维化,导致肠梗阻和腹痛,偶有患者腹膜后纤维化,可继发肾积水^[8-9]。值得注意的是,类癌危象虽罕见,但若不及时处理常危及生命,它是因肿瘤短期内大量分泌血管活性因子,使患者出现血压剧烈波动(低血压或高血压)、持续性皮肤潮红、哮喘发作、窒息、意识模糊及昏迷等征象^[10]。5-羟色胺是 CS 的主要原因,轻症患者可先对症处理,根治需手术摘除肿瘤。

2 CHD 的表现和诊断

CHD 的特征是心内膜和瓣膜出现纤维化,也被称作“类癌斑块”,多发生于右心瓣膜,主要表现为三尖瓣增厚和开闭功能受限,肺动脉瓣狭窄和/或关闭不全可伴随或单独发生,但都比较少见,患者常因右心衰竭的症状就诊。其潜在机制被认为是 5-羟色胺刺激胶原合成增加,进而出现“类癌斑块改变”。研究显示,CHD 患者尿中 5-HIAA 的含量明显高于不合并 CHD 的类癌患者,印证了上述机制在 CHD 中的作用^[11]。CHD 罕见累及左心瓣膜,这是由于肺泡内衬膜如同肝脏一样,可将 5-羟色胺代谢为 5-HIAA 排泄出体外^[12]。罕见类癌肿瘤的心内转移灶呈实性占位,不伴瓣膜形态的改变,要注意和心脏副神经节瘤相鉴别。CHD 患者的预后较差,因此推荐类癌患者(尤其尿中 5-HIAA > 100 mg/24 h 的患者)应进行长期的超声心动图随访,以期能早发现及早治疗,改善预后^[13]。

2.1 多模态影像学检查在 CHD 中的价值

多模态影像学检查在 CHD 的诊断中具有重要价值,其中超声心动图在 CHD 中的诊断、随访和围手术期评估中不可或缺。CHD 主要表现为右心房增大,三尖瓣叶及瓣下腱索增厚和挛缩(类似风湿性改变,但罕有左心瓣膜受累可做鉴别),慢性形态改变可导致

瓣叶活动显著降低,特异性地表现为恒定的“半开放”位置,瓣口形态在整个心动周期均无明显变化,狭窄和反流同时出现^[14]。如累及肺动脉瓣,可显示肺动脉增宽,肺动脉瓣叶可显示类似三尖瓣叶改变声像图,多数合并肺动脉瓣反流,伴或不伴肺动脉瓣狭窄^[15]。三维超声心动图和经食管超声心动图检查(trans-esophageal echocardiography, TEE)能更好和更直观地显示三尖瓣瓣叶、瓣环和瓣下腱索等。TEE 因食管探头的位置更加贴近心脏,二维图像和血流显像的分辨率更优,尤其是三维 TEE 技术对 CHD 导致的三尖瓣病变具有更大的诊断价值^[16]。

CHD 除累及右心瓣膜外,还可表现为心脏的转移性类癌肿瘤(metastatic carcinoid tumor involving the heart, MCH),虽然心内转移灶十分罕见,但梅奥中心曾报道 11 例 MCH 患者,是迄今最大样本量的研究报告,大部分病例均在术中病理检查时才得以确诊。回顾术前超声心动图表现为心包内侧类圆形、包膜完整和分界清晰的等回声团块。这 11 例患者中,MCH 累及右心室占 40%,左心室占 53%,室间隔占 7%^[17]。心内转移灶十分罕见,> 1.0 cm 的占位在超声上较易辨识出来。

对于超声图像质量不佳的患者,心脏磁共振不仅可任意角度成像,具有较高的空间分辨率,而且可定量反流程度,评价右心容积和功能,这对于后期随访,选择恰当的干预时机具有十分重要的价值^[18]。当 CHD 的病变主要累及肺动脉瓣时,超声不易观察到,此时心脏磁共振的诊断价值就更加凸显。早期 CHD 病变较轻微时,超声的敏感度也较低,延迟钆增强心脏磁共振可显著提高诊断的敏感性,给予预警,其敏感性可参照类似的瓣膜疾病。心脏增强计算机断层扫描可在术前帮助鉴别冠状动脉是否存在病变,有利于手术策略的制定^[14]。正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)利用 CHD 患者体内生长抑素受体增多的特点,将生长抑素与特殊的放射性物质(如⁶⁸镓)耦合进入体内,被肿瘤细胞摄取后有利于 PET 的定性诊断,诊断的敏感性为 97%,特异性为 92%,但由于 PET 价格昂贵,限制了其临床应用^[19]。

2.2 CS 引起的其他心血管不良反应

5-羟色胺的过量产生是 CS 和 CHD 的主要原因,其他生物活性胺也同样可引起心血管不良反应。约 40% 的 CS 患者可产生过量的儿茶酚胺^[20],从而引起心率变异性增高(自主神经功能失调的表现),多发于 CHD 的早期阶段,伴随着尿中儿茶酚胺及其代谢物含量的升高^[21]。体内过量的儿茶酚胺也可导致低血压,

但仅见于散发病例。此外,肠道周围的生物活性胺浓度显著高于全身,因此可出现肠道弹性血管硬化症,表现为入肠和出肠的小血管弹性纤维增多,易导致肠道坏死,发生率约占类癌患者的 33%^[22]。

3 类癌和 CHD 的治疗

类癌虽为良性肿瘤,生长缓慢,但会严重影响患者的生活质量^[23],治疗决策取决于肿瘤原发灶的大小和位置,治疗方式包括手术切除和消融治疗。

为了控制 CS 的全身症状,可使用放射性核素肽受体介导治疗,随着对发病机制研究的不断深入,大量新兴药物已用于临床治疗 CS,且药效良好,比如第一代生长抑素受体类似物奥曲肽,临床应用已有 20 多年的历史,药效明确,耐受性好。但药物的作用时间短,长期使用肿瘤细胞会产生抗药反应^[24]。近来研究发现雷帕霉素、舒尼替尼、细胞毒性化疗、 α 干扰素以及新一代的生长抑素受体类似物等的药效均更加确切^[25],但由于类癌是罕见病例,缺乏相关的大样本量研究和相关药物的具体有效率数据。

CHD 患者如出现右心衰竭的症状,可用利尿剂减轻症状。现无证据表明生长抑素受体类似物可阻止或延缓 CHD 的进展。瓣膜置换可能是临床治疗三尖瓣受累患者的有效方式,但围手术期的死亡率较高^[26-27],其死亡率与右心瓣膜疾病类似,随着经导管瓣膜置换的兴起和发展,微创瓣膜置换也尝试着应用于 CHD 患者。2015 年, *JACC* 杂志上发表了 1 例经导管置换肺动脉瓣的 CHD 患者^[28]。该例女性患者 77 岁,因 CHD 导致三尖瓣及肺动脉瓣显著反流,同时合并冠心病。因患者一般状况较差,难以同时接受体外循环下两个瓣膜置换+冠状动脉旁路移植术,经多学科联合讨论后将治疗方式改为体外循环下三尖瓣生物瓣置换+冠状动脉旁路移植术,术后因持续的右心衰竭再次接受经导管肺动脉瓣置换术,手术成功。这为 CHD 患者的治疗提供了新的思路和选择,并已证实效果确切且良好,但术后瓣膜的耐久性及其是否会再次受到 CS 的影响还未可知,有待于进一步的研究。类癌心脏转移的患者一旦确诊,只能选择体外循环下占位切除术,术后未见复发报道^[29]。

CHD 患者预后较差,一项研究在 1981—2000 年随访了 200 例 CHD 患者(迄今为止样本量最大的研究),其中 149 例患者的中位死亡时间为 2.6 年,其死亡主要原因是右心瓣膜损害导致的右心衰竭,结果同时显示右心瓣膜置换术可显著提高 CHD 患者的生存率和生存时间^[30]。因此,虽然该病的发病率较低,但增强临床医生对该病的认识,有助于提高患者的生活质量和生存率。

参 考 文 献

- [1] Connolly HM, Nishimura RA, Smith HC, et al. Outcome of cardiac surgery for carcinoid heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 25(2): 410-416.
- [2] Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Digestion*, 2000, 62 (suppl 1): 19-26.
- [3] Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors[J]. *Cancer*, 2003, 97(4): 934-959.
- [4] Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs)[J]. *Gut*, 2012, 61(1): 6-32.
- [5] Thorson A, Biorck G, Borkman G, et al. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis: a clinical and pathologic syndrome[J]. *Am Heart J*, 1954, 47(5): 795-817.
- [6] Meijer WG, Kema IP, Volmer M, et al. Discriminating capacity of indole markers in the diagnosis of carcinoid tumors[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(10): 1588-1596.
- [7] Soga J, Yakuwa Y, Osaka M. Carcinoid syndrome: a statistical evaluation of 748 reported cases[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 1999, 18(2): 133-141.
- [8] Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients[J]. *Circulation*, 1993, 87(4): 1188-1196.
- [9] Dev S, Al-Dujaily S, Subbuswamy SG. A case of ureteric obstruction, retroperitoneal fibrosis, and carcinoid tumour[J]. *Postgrad Med J*, 1999, 75(879): 38-40.
- [10] Russo S, Boon JC, Kema IP, et al. Patients with carcinoid syndrome exhibit symptoms of aggressive impulse dysregulation[J]. *Psychosom Med*, 2004, 66(3): 422-425.
- [11] Zuetenhorst JM, Bonfrer JM, Korse CM, et al. Carcinoid heart disease: the role of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid excretion and plasma levels of atrial natriuretic peptide, transforming growth factor-beta and fibroblast growth factor[J]. *Cancer*, 2003, 97(7): 1609-1615.
- [12] Möller JE, Connolly HM, Rubin J, et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(11): 1005-1015.
- [13] Denney WD, Kemp WE Jr, Anthony LB, et al. Echocardiographic and biochemical evaluation of the development and progression of carcinoid heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(4): 1017-1022.
- [14] Agha AM, Lopez-Mattei J, Donisan T, et al. Multimodality imaging in carcinoid heart disease[J]. *Open Heart*, 2019, 6(1): e001060.
- [15] Bertin N, Favretto S, Pelizzo F, et al. Carcinoid heart disease: starting from heart failure[J]. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 2017, 5(2): 2324709617713511.
- [16] Miyasaka R, Mehta A, Pettersson GB, et al. Carcinoid tricuspid valve disease: applications of three dimensional transesophageal echocardiography[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(12): e009555.
- [17] Pandya UH, Pellikka PA, Enriquez-Sarano M, et al. Metastatic carcinoid tumor to the heart: echocardiographic-pathologic study of 11 patients[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(7): 1328-1332.
- [18] Moerman VM, Dewilde D, Hermans K. Carcinoid heart disease: typical findings on echocardiography and cardiac magnetic resonance[J]. *Acta Cardiol*, 2012, 67(2): 245-248.
- [19] Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT[J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(4): 508-518.

(下转第 977 页)