

川崎病急性期中性粒细胞胞外诱捕网与血管损伤的相关研究

张威¹ 段高羊² 郭瑶² 唐明生² 吴泮芝¹ 蒋丰智²

(1. 广东医科大学第一临床学院, 广东 湛江 524023; 2. 广东医科大学东莞市妇幼保健院儿科, 广东 东莞 523112)

【摘要】目的 观察中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 形成在川崎病 (KD) 急性期中的变化, 探讨其参与 KD 血管损伤的可能和相关药物的保护机制。**方法** 留取 2022 年 1 月—2023 年 6 月东莞市妇幼保健院收治的 40 例 KD 患儿静脉注射丙种球蛋白前、后与对照组 40 例健康同龄儿童血样, 对外周血中性粒细胞计数和酶联免疫吸附试验法检测的血浆中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 和循环游离 DNA (cfDNA)、LL-37、脱氧核糖核酸酶 I (DNase I), 以及血管性血友病因子 (vWF)、内皮细胞微粒 (EMPs) 及血小板衍生微粒 (PDMP) 水平进行比较并分析。**结果** KD 急性期患儿外周血中性粒细胞计数和 TNF- α 、IL-6 以及 NETs 主要成分 cfDNA 和 LL-37 水平增高, DNase I 水平下降, 丙种球蛋白治疗后恢复, 且与对照组相比无统计学差异; 同时血浆中 vWF、EMPs 和 PDMP 也均增高, 丙种球蛋白治疗后下降, 与对照组相比无统计学差异; 有冠状动脉扩张者 KD 急性期的中性粒细胞计数、TNF- α 、cfDNA 及 vWF、EMPs、PDMP 较无冠状动脉扩张者高, DNase I 则较之低; 相关分析提示, NETs 主要成分 cfDNA 与 EMPs、vWF 及 PDMP 水平呈正相关, 与 DNase I 水平呈负相关。**结论** KD 急性期存在 NETs 过表达和 DNase I 降解能力下降与患者病情相关, 动态监测 cfDNA 在早期诊断和病情严重程度评估中有一定临床价值; NETs 可能参与了 KD 的血管炎症内皮损伤-凝血轴反应; 提示丙种球蛋白通过减少 NETs 损伤途径发挥一定药理保护作用。

【关键词】 川崎病; 血管炎; 中性粒细胞胞外诱捕网; 内皮细胞微粒; 血管性血友病因子; 血小板衍生微粒

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.11.018

A Preliminary Study of Involvement of Neutrophil Extracellular Traps on Vascular Injury in Acute Phase of Kawasaki Disease

ZHANG Wei¹, DUAN Gaoyang², GUO Yao², TANG Mingsheng², WU Fengzhi¹, JIANG Fengzhi²

(1. *The First Clinical School of Medicine, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, China*; 2. *Department of Pediatrics, Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Dongguan 523112, Guangdong, China*)

【Abstract】Objective To observe the changes of neutrophil extracellular traps (NETs) formation in the acute phase of Kawasaki disease (KD), and explore the possible involvement of NETs in KD vascular injury and the protective mechanism of related drugs. **Methods** Blood samples of 40 KD children treated in Dongguan Maternal and Child Health Care Hospital before and after intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment and 40 healthy children of the same age as control group were collected during the period from January 2022 to June 2023. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), circulating cell-free DNA (cfDNA), LL-37, deoxyribonuclease I (DNase I), von Willebrand factor (vWF), endothelial microparticles (EMPs), platelet-derived microparticles (PDMP) in plasma detected by ELISA and peripheral blood neutrophil count of all the specimen were compared and analyzed. **Results** In the acute phase of KD, neutrophil count, the level of TNF- α , IL-6, and cfDNA and LL-37 as main components of NETs increased and DNase I decreased, while those recovered after IVIG treatment, and there were no statistical difference compared with the control group. At the same time, vWF, EMPs and PDMP in plasma also increased, and decreased after treatment with IVIG, and there were no statistical difference compared with the control group. In the acute phase of KD, neutrophil count, TNF- α , cfDNA, vWF, EMPs and PDMP were higher in patients with coronary artery dilatation than those without coronary artery dilation, while DNase I was lower. Correlation analysis showed that cfDNA, the main component of NETs, was positively correlated with the concentration of EMPs, vWF and PDMP, and negatively correlated with DNase I. **Conclusion** NETs over-expression and DNase I degradation during KD acute phase are associated with the patient's condition, and dynamic monitoring of cfDNA has certain clinical value in early diagnosis and assessment of condition severity. NETs may be involved in the vascular inflammatory endothelial injury and coagulation axis reaction of KD. Furthermore, it suggests that IVIG exerts the pharmacological protective effect by

基金项目: 东莞市社会发展科技项目 (重点项目) (20211800904762)

通信作者: 蒋丰智, E-mail: fortunejam@163.com

reducing the damage of NETs pathway.

【**Keywords**】 Kawasaki disease; Vasculitis; Neutrophil extracellular traps; Endothelial microparticles; von Willebrand factor; Platelet-derived microparticles

川崎病(Kawasaki disease, KD)又称为皮肤黏膜淋巴结综合征,1967年由日本首次报道,好发于5岁以下婴幼儿,为儿童获得性心脏病的首要病因^[1],其病理上系全身自身免疫性弥漫性中小血管炎疾病,尤以冠状动脉损害(coronary artery lesion, CAL)最常发生,从而引起心脏不同程度缺血性损伤。临床上KD急性期患者外周血以中性粒细胞升高为主,伴CAL的患儿活化程度更高^[2]。中性粒细胞死亡后形成中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs),是一种新认识的死亡方式,称之为NETosis。其生成的产物有重要病理作用,已有研究发现KD急性期体内中性粒细胞易形成NETs而加重炎症反应,因血管炎最终会涉及血管内皮损伤-凝血轴反应机制,尚未见NETs对其影响的直接观察及相关干预手段是否与之相联系的临床研究。本研究旨在观察KD患儿急性期静脉注射丙种球蛋白治疗前后外周血中NETs形成和血管内皮损伤及血小板激活情况,试图探讨其病理生理意义,为相关药物保护机制提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

以2022年1月—2023年6月期间在东莞市妇幼保健院收治的KD患儿为研究对象,入选标准:(1)年龄 ≤ 5 岁的初次治疗人群,符合最近更新的诊断标准^[3];(2)确诊后即按每日1 g/kg的丙种球蛋白连续静脉注射2 d且临床恢复良好者;(3)门诊每月定期随访,并以发病3个月内心脏彩超检查显示冠状动脉是否扩张作为评价CAL的依据;(4)接受了在门诊定期复诊者。排除标准:既往患有心血管系统或/和其他免疫系统疾病,发病近期接受过免疫功能调节类药物治疗以及未完成随访者。根据队列研究样本量计算公式 $N1 = N2 = 2[(t\alpha/2 + t\beta/2)S/\delta]^2$, α 为I类误差, β 为II类误差, $t\alpha/2$ 和 $t\beta/2$ 分别代表对应的临界值, S 为样本标准差, δ 为容许误差,控制好失访率,共纳入KD患儿40例,同时选取同龄健康体检儿童40例为对照组。本次研究通过东莞市妇幼保健院学术伦理委员会同意实行[批准号2021第(34)号],所有受试者家长均对试验知情并签署知情同意书。

1.2 标本采集与处理

KD组在入院明确诊断后采集外周静脉血3~4 mL于乙二胺四乙酸二钠管,并于静脉注射丙种球蛋

白后24 h再采集3~4 mL外周静脉血;对照组则在入选时采集外周静脉血3~4 mL。以上标本均在收集后立即使用离心机3 000 r/min离心10 min,移液器取上清血浆至EP管中,保存于-80℃冰箱备集中检测。

1.3 指标检测

1.3.1 血浆检测

采用酶联免疫吸附试验法检测肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)(参考范围:20~30 pg/mL)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)(参考范围:1~5 pg/mL)、抗菌肽LL-37(LL-37)(参考范围:2~6 ng/mL)、循环游离DNA(circulating cell-free DNA, cfDNA)(参考范围:30~60 ng/mL)、脱氧核糖核酸酶I(deoxyribonuclease I, DNase I)(参考范围:3~10 ng/mL)、内皮细胞微粒(endothelial microparticles, EMPs)(参考范围:25~50 ng/mL)、血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)(参考范围:0.5~1 ng/mL)、血小板衍生微粒(platelet-derived microparticles, PDMP)(参考范围:30~50 ng/mL)等水平,以上试剂均购于武汉新启迪生物科技有限公司。严格按照各试剂盒中提供说明书规定的测定步骤操作。

1.3.2 心脏彩超检查

所有患儿均完成治疗前及随后3个月每月1次共4次的心脏彩超检查,测定左、右冠状动脉主干及左前降支、回旋支及右冠状动脉中段内径,以任一支扩张判定为CAL:(1)主干内径 > 3 mm;(2)局部内径较邻近处扩大超过1.5倍;(3)内径 z 值 ≥ 2.0 ^[2]。心脏彩超检查由本院功能科完成。

1.4 统计学分析

使用SPSS 26.0进行统计学分析和GraphPad 9.0绘图。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,方差齐者多组间行方差分析,两两组间行LSD检验,方差不齐或非正态分布者则用中位数和上下四分位数间距(Q_{25}, Q_{75})表示,多组间采用Kruskal-Wallis H 秩和检验,两组间行Mann-Whitney U 秩和检验。Spearman法行两变量间相关性分析,并计算相关系数 r 。以上检验方法均以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共40例KD患儿,男女分别为24例和16例,年龄(2.28 ± 1.72)岁。对照组40例,男女各

20 例,年龄(1.78 ± 1.09)岁。各组间年龄、性别差异均无统计学意义($P > 0.05$)。随访期内共 8 例出现冠状动脉扩张情况。

2.2 KD 患儿丙种球蛋白治疗前、后与对照组中性粒细胞计数和血浆中炎症因子、NETs 成分及 DNase I 水平比较

对丙种球蛋白治疗前、后与对照组外周血中性粒细胞计数和血浆中 IL-6、TNF- α 、cfDNA、LL-37 和 DNase I 水平进行对比分析,3 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两两比较显示治疗前与治疗后和对照组仍具有统计学差异($P < 0.05$),而治疗后与对照组则无统计学差异($P > 0.05$),提示 KD 急性期中性粒

细胞、炎症因子和 NETs 成分明显升高,而 DNase I 水平则下降,丙种球蛋白治疗好转后均趋恢复近正常儿童水平。见表 1。

2.3 KD 患儿丙种球蛋白治疗前、后与对照组血浆中 vWF、EMPs、PDMP 水平比较

对丙种球蛋白治疗前、后与对照组血浆中 vWF、EMPs、PDMP 进行比较,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),两两比较显示治疗前与治疗后有统计学差异($P < 0.05$),后者与对照组则无统计学差异($P > 0.05$),提示急性期三者水平升高,在治疗后回降。见表 1。

表 1 KD 患儿丙种球蛋白治疗前、后与对照组检测数据

| 组别 | <i>n</i> | 中性粒细胞/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | IL-6/ (pg·mL $^{-1}$) | TNF- α / (pg·mL $^{-1}$) | cfDNA/ (ng·mL $^{-1}$) | LL-37/ (ng·mL $^{-1}$) | DNase I / (ng·mL $^{-1}$) | vWF/ (ng·mL $^{-1}$) | EMPs/ (ng·mL $^{-1}$) | PDMP/ (ng·mL $^{-1}$) |
|------------|----------|--|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| KD 组 | 治疗前 40 | 9.86 (6.12,13.21) | 8.86 (5.27,12.48) | 39.74 (32.16,41.02) | 67.89 (42.87,82.68) | 8.82 (5.03,12.07) | 5.02 (4.05,6.73) | 3.65 (2.07,4.67) | 78.67 (71.80,92.10) | 39.30 (29.33,63.84) |
| | 治疗后 40 | 6.77 (3.20,8.78) | 4.53 (2.34,7.36) | 30.91 (20.34,37.60) | 48.94 (31.29,57.40) | 4.72 (3.90,6.45) | 7.94 (6.03,9.59) | 1.28 (0.70,3.43) | 39.27 (22.87,60.90) | 30.72 (25.59,57.58) |
| 对照组 | 40 | 5.75 (3.81,7.89) | 3.34 (2.17,6.67) | 28.76 (20.66,34.53) | 50.00 (32.49,58.22) | 4.44 (1.75,7.22) | 8.06 (6.98,9.75) | 0.96 (0.56,2.75) | 34.43 (19.57,66.57) | 31.65 (22.68,46.11) |
| <i>H</i> 值 | | 77.45 | 68.53 | 55.64 | 41.58 | 48.53 | 71.22 | 89.63 | 96.33 | 60.67 |
| <i>P</i> 值 | | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.4 不同程度冠状动脉损伤 KD 急性期患儿丙种球蛋白治疗前中性粒细胞计数和炎症因子、NETs 成分、DNase I 及 vWF、EMPs、PDMP 水平比较

根据 KD 患儿心脏彩超检查是否存在冠状动脉扩张分为 CAL 与无冠状动脉损害(non-coronary artery lesion, NCAL)两组,对其治疗前外周血中中性粒细胞

计数、IL-6、TNF- α 、cfDNA、LL-37、DNase I 及 vWF、EMPs、PDMP 水平进行比较,其中中性粒细胞计数、TNF- α 、cfDNA、vWF、EMPs、PDMP 在 CAL 组较 NCAL 组水平更高, DNase I 则较低,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同程度 CAL 的 KD 急性期各指标比较

| 组别 | <i>n</i> | 中性粒细胞/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$) | IL-6/ (pg·mL $^{-1}$) | TNF- α / (pg·mL $^{-1}$) | cfDNA/ (ng·mL $^{-1}$) | LL-37/ (ng·mL $^{-1}$) | DNase I / (ng·mL $^{-1}$) | vWF/ (ng·mL $^{-1}$) | EMPs/ (ng·mL $^{-1}$) | PDMP/ (ng·mL $^{-1}$) |
|------------|----------|--|---------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| CAL | 7 | 10.05 (5.01,13.78) | 9.74 (5.61,13.59) | 42.70 (33.09,48.04) | 73.90 (55.87,88.93) | 9.92 (6.13,14.09) | 4.11 (3.65,5.98) | 3.33 (2.50,5.03) | 84.43 (62.81,90.40) | 42.43 (36.37,68.94) |
| NCAL | 33 | 7.69 (4.12,11.99) | 6.46 (4.42,11.30) | 33.04 (30.34,40.20) | 55.64 (43.22,82.08) | 6.02 (3.03,11.08) | 6.04 (4.25,7.08) | 2.31 (1.67,2.93) | 77.07 (61.70,85.39) | 35.10 (30.32,55.44) |
| <i>Z</i> 值 | | 3.25 | 3.21 | 2.92 | 3.14 | 3.03 | 2.04 | 1.99 | 2.45 | 2.17 |
| <i>P</i> 值 | | 0.019 | 0.001 | 0.004 | 0.002 | 0.002 | 0.041 | 0.047 | 0.014 | 0.030 |

2.5 相关性分析

对上述外周血指标行两变量间 Spearman 相关分析,发现其中 cfDNA 水平与 vWF、EMPs 和 PDMP 水平均呈显著正相关(相关系数 *r* 分别为 0.645、0.500 和 0.552, $P < 0.001$),与 DNase I 水平则成负相关($r = -0.660$, $P < 0.001$)。见图 1。

3 讨论

在儿童急性发疹性疾病中 KD 的发病率较高,尤其亚裔人群,近年中国北京和上海 4 岁内小儿每年就有超过 100/10 万的新发病例^[4]。引起特异性 CAL 是 KD 的重要特征,可引起冠状动脉扩张,一旦发生冠状动脉瘤则预后不良,但其发病机制仍不明

确,迄今普遍认为系特定遗传背景下肠道或呼吸道感染触发的异常血管免疫炎症反应,可能与诱发的

超抗原物质过度释放及多种细胞因子共同参与等有关^[5]。

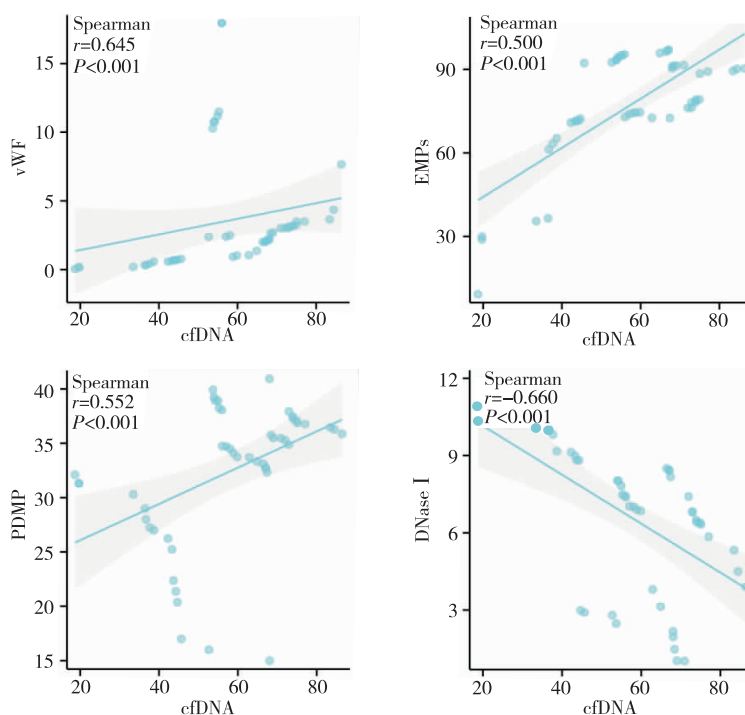


图1 血浆 cfDNA 分别与 vWF、EMPs、PDMP 及 DNase I 水平相关分析图

中性粒细胞占外周血白细胞的 50% ~ 70%, 是人体内数量最多的固有免疫系统效应细胞, 具有强大的抗微生物功能, 并对适应性免疫起着重要的辅助和调节作用。临床上常发现 KD 急性期表现为外周血中性粒细胞持续显著升高。中性粒细胞有多种死亡方式, 其中坏死、凋亡和自噬为完全性, 其不会引起更多的炎症反应。而成熟中性粒细胞在激活后可形成一种释放到胞外, 以 DNA 为网架, 并镶附组蛋白、髓过氧化物酶、LL-37、中性粒细胞弹性蛋白酶等复杂成分的网状结构即 NETs 而死亡^[6]。NETs 的形成对于机体来说是一把“双刃剑”, 除发挥清除病菌作用外, 在体内过多滞留则会造成直接或免疫性破坏, 严重损害机体而促发疾病^[7-8]。其中 cfDNA 是主要成分, 已发现脓毒症患者中性粒细胞功能下降伴血浆中 cfDNA/NETs 比例水平升高, 病情严重者明显较病情轻者更高, 且升高程度与不良结局有关, 患者治疗好转则 cfDNA/NETs 可逐渐下降至正常水平, 反映了 NETs 的形成影响炎性反应强度^[9-10]。LL-37 是中性粒细胞特异性抗原肽, 其血清中水平也可反映体内 NETs 形成程度^[11]。本研究观察到 KD 急性期伴随血中 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平升高, NETs 主要成分 cfDNA、LL-37 水平均升高, 且冠状动脉扩张组水平较未扩张组更高, 显示与损伤程度正相关, 治疗后均得以恢复, 与相关研究^[12]结果一致, NETs 在参与 KD 的冠状动脉血管炎

性损伤过程中有比较重要的作用。既往研究^[13-14]认为细胞因子是 KD 发生与发展最直接的因素, 其中 IL-6、TNF- α 是血管炎形成的先决条件, 可协调多种炎症介质, 发病早期其释放增多也可激活中性粒细胞, 存在与 NETs 相互促进机制, 参与或诱发对中小血管内皮系统免疫炎症性损伤的发生与发展。KD 急性期体内的中性粒细胞在肉豆蔻酸酯刺激下更易形成 NETs, 其可通过过表达促炎细胞因子(如 TNF- α 和 IL-6)显著促进外周血单核细胞中 PI3K/Akt 和 NF- κ B 信号通路的激活, 使缺氧诱导因子 1 和血管内皮生长因子表达上调, 导致更严重的炎症反应, 进而加重血管内皮细胞损伤^[15-16]。有体外动物实验^[17]证实应用 NETs 抑制剂可抑制 NETs 生成而改善小鼠动脉血栓现象。NETs 在体内状态取决于形成与降解平衡, DNase I 是降解 NETs 的重要酶, 可直接反映其在体内降解情况^[18], 已有研究^[19]发现通过体外灌注 DNase I 降解 NETs, 可对炎症性肠病的小鼠起到保护作用。作者同时关注了 DNase I 对 NETs 降解能力是否存在缺陷, 发现伴随 NETs 而作为反映其主要清除能力的 DNase I 水平呈反向改变, 导致 NETs 过度堆积。在 KD 的治疗中, 丙种球蛋白是公认的一线标准治疗。本研究^[20]发现在 KD 急性期行丙种球蛋白治疗后, 外周血 NETs 和 DNase I 水平均有恢复, 与对照组比较无统计学差异, 说明丙种球蛋白在此方面有重要干预作用和意义, 其

在减少 NETs 形成和促降解能力恢复方面都发挥着药理保护作用,推测可能与其封闭效应、免疫调节等作用有关。

免疫性血管炎本质上会涉及血管内皮损伤-凝血轴过程,血管内皮损伤、血小板激活、纤溶亢进及血流动力学异常等在 KD 病程中有着重要意义,血小板与白细胞相互作用,通过重新编程免疫网络调节炎症和免疫反应^[21-22]。vWF 是血小板、巨核细胞和内皮细胞中的一种大分子黏附糖蛋白,循环中 vWF 主要来源于内皮细胞,是临床上广泛认可的血管内皮损害特异标志物^[23]。EMPs 作为血管内皮细胞激活物,循环中存在时可促进炎症反应、加重血管内皮功能障碍,从而加速血管炎进展^[24]。PDMP 则是血小板激活相关有效标志物^[25]。本研究同期检测了 KD 患儿外周血中上述与血管损伤和血小板激活相关的代表性指标,发现在 KD 急性期均明显升高,丙种球蛋白治疗后下降,进一步对 cfDNA、LL-37 和 DNase I 行相关性分析,发现其中 cfDNA 与 EMPs、vWF 和 PDMP 水平均呈显著正相关,相关系数 r 分别为 0.500、0.645、0.552 (均 $P < 0.001$),与 DNase I 则成负相关 ($r = -0.660$, $P < 0.001$),提示 NETs 途径参与了 KD 重要的血管内皮细胞受损、血小板活化等的血管炎性反应。

综上所述, KD 急性期中性粒细胞激活后在体内形成过多的 NETs,同时 DNase I 等对其降解能力下降导致 NETs 水平异常升高,从而参与冠状动脉等血管内皮免疫炎症性损伤,且与病情严重程度相关,丙种球蛋白可能在该方面发挥了重要的药理作用。本研究样本量虽偏少,但关注的是急性期,结合 NETs 生成特点,仍可提示急性期 KD 患者血循环中 NETs 成分对病情判断是一个值得临床重视的生物标志物和重要的治疗靶点。由于现在临床上对 KD 的重视,多能及早识别和规范治疗,本研究中重症病例少,在更多分层研究和更长时间随访监测方面存在不足,有待进一步扩大研究以明确结论并阐明其分子机制,以期开发出更有针对性的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Rife E, Gedalia A. Kawasaki disease: an update [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(10): 75.
- [2] Soni PR, Noval Rivas M, Arditi M. A comprehensive update on Kawasaki disease vasculitis and myocarditis [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2020, 22(2): 6.
- [3] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫学组, 樊志丹, 俞海国, 等. 中国儿童血管炎诊断与治疗系列专家共识之四——川崎病 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2023, 38(7): 481-488.
- [4] 黄国英. 川崎病流行病学研究进展和思考 [J]. *中国小儿急救医学*, 2020, 27(9): 641-644.
- [5] 范雪, 徐明国. 川崎病发病机制及治疗研究进展 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(5): 339-344.
- [6] 蒋瑶, 邢艳. 中性粒细胞胞外诱捕网形成的分子机制研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(10): 1272-1277.
- [7] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147.
- [8] 程怡, 陈亚琳, 相新新. 中性粒细胞胞外诱捕网在相关疾病中的作用 [J]. *生命的化学*, 2023, 43(5): 735-741.
- [9] Denning NL, Aziz M, Gurien SD, et al. DAMPs and NETs in sepsis [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2536.
- [10] 王瀚黎, 田圆, 梁群. 中性粒细胞胞外诱捕网在脓毒症中的作用机制与靶点 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(11): 1206-1210.
- [11] Ebrahimi F, Giaglis S, Hahn S, et al. Markers of neutrophil extracellular traps predict adverse outcome in community-acquired pneumonia: secondary analysis of a randomised controlled trial [J]. *Eur Respir J*, 2018, 51(4): 1701389.
- [12] 俞灵盈. 中性粒细胞胞外捕网介导川崎病血管损伤的机制研究 [D]. 贵州: 遵义医科大学, 2022.
- [13] 蔡泽波, 韦明, 贾高泉, 等. 小儿川崎病 EMPs、TNF- α 、IL-6 的水平变化及其与冠状动脉病变的关系 [J]. *吉林医学*, 2022, 43(4): 922-925.
- [14] Xu J, Zhang X, Pelayo R, et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis [J]. *Nat Med*, 2009, 15(11): 1318-1321.
- [15] Blanco LP, Wang X, Carlucci PM, et al. RNA externalized by neutrophil extracellular traps promotes inflammatory pathways in endothelial cells [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(12): 2282-2292.
- [16] 胡琳, 杨艳娟, 李洁洁, 等. 红景天苷通过激活 PI3K/Akt 和抑制 NF- κ B 信号通路改善川崎病冠状动脉损伤 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(21): 2657-2662, 2669.
- [17] Novotny J, Chandraratne S, Weinberger T, et al. Histological comparison of arterial thrombi in mice and men and the influence of Cl-amidine on thrombus formation [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0190728.
- [18] 陈丹, 杨晓林, 沈照波, 等. 中性粒细胞胞外网陷阱及相关标志物对儿童社区获得性肺炎诊断的价值 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(9): 868-875.
- [19] Fisher J, Mohanty T, Karlsson CAQ, et al. Proteome profiling of recombinant DNase therapy in reducing NETs and aiding recovery in COVID-19 patients [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2021, 20: 100113.
- [20] 陕西省川崎病诊疗中心, 陕西省儿童内科疾病临床医学研究中心, 陕西省人民医院儿童病院, 等. 静脉输注免疫球蛋白在儿童川崎病中应用的专家共识 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2021, 23(9): 867-876.
- [21] 高立超, 龚方威. 血小板-白细胞聚集及其在川崎病发病中的研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(6): 587-594.
- [22] 王瑞青, 郑彩虹, 朱巍, 等. 血小板微粒介导 miR-4306 调控糖尿病大鼠动脉血管内皮细胞损伤的作用及机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(9): 105-112.
- [23] Jakob A, Schachinger E, Klau S, et al. Von Willebrand factor parameters as potential biomarkers for disease activity and coronary artery lesion in patients with Kawasaki disease [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179(3): 377-384.
- [24] 蔡泽波, 于力, 韦明, 等. 循环内皮细胞、内皮细胞微粒检测对不完全川崎病的辅助诊断价值 [J]. *广东医学*, 2020, 41(16): 1655-1658.
- [25] Jin J, Wang J, Lu Y, et al. Platelet-derived microparticles: a new index of monitoring platelet activation and inflammation in Kawasaki disease [J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(3): 250-255.

收稿日期: 2024-07-20

肥厚型心肌病合并心房颤动患者的心血管死亡和猝死风险评估

彭韵朴 谭震 刘磊 刘益均 任宏强

(遂宁市中心医院心血管内科,四川 遂宁 629000)

【摘要】目的 该研究旨在评估肥厚型心肌病(HCM)合并心房颤动(房颤)患者的心血管死亡及猝死风险。**方法** 本研究是一项回顾性研究,纳入2016年3月—2023年6月在遂宁市中心医院诊断HCM患者298例,记录患者一般资料及相关检查结果,采用电话或门诊随访,随访至2023年12月。使用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,基于log-rank检验比较无房颤HCM患者与HCM合并房颤患者心血管死亡和猝死风险的差异。建立多因素Cox比例风险模型评估房颤与HCM患者心血管死亡和猝死的相关性。进一步采用竞争风险模型作为敏感性分析。**结果** 无房颤HCM患者252例,HCM合并房颤患者46例。房颤组患者的纽约心功能分级较无房颤组患者差($P < 0.001$),而房颤组患者QT间期较无房颤组患者缩短($P < 0.001$),其左心房内径大于无房颤组患者($P < 0.001$)。Kaplan-Meier分析HCM合并房颤患者心血管死亡及猝死的累积发生率,结果提示房颤组患者心血管死亡及猝死风险均高于无房颤组患者(log-rank $P = 0.000\ 17$, log-rank $P = 0.017$)。多变量Cox回归分析提示房颤与HCM患者心血管死亡和猝死相关($HR = 2.846$, 95% $CI\ 1.466 \sim 5.524$, $P = 0.002$; $HR = 3.829$, 95% $CI\ 1.191 \sim 12.311$, $P = 0.024$)。竞争风险分析中Gray's检验提示HCM合并房颤患者的猝死及竞争事件累积发生率较无房颤组患者更高($P = 0.038$, $P = 0.006$)。将房颤、年龄、性别、体重指数、纽约心功能分级、左室射血分数、室性心动过速、左心室壁最大厚度、流出道梗阻纳入多变量竞争风险分析,提示房颤是HCM患者猝死的独立危险因素($HR = 3.487$, 95% $CI\ 1.002 \sim 12.152$, $P = 0.046$)。**结论** 房颤与HCM患者心血管死亡和猝死相关,是HCM患者猝死的独立危险因素。

【关键词】 肥厚型心肌病;心房颤动;心血管死亡;猝死

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.11.019

The Risk Assessment of Cardiovascular Death and Sudden Death in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy Combined with Atrial Fibrillation

PENG Yunpu, TAN Zhen, LIU Lei, LIU Yijun, REN Hongqiang

(Department of Cardiology, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective To investigate the risk of cardiovascular death and sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) combined with atrial fibrillation (AF). **Methods** This study is a retrospective study. 298 patients with HCM diagnosed at the Suining Central Hospital from March 2016 to June 2023 were enrolled. Baseline data and examination results were collected for these patients. Follow-ups were conducted via phone or outpatient visit until December 2023. Survival curves were plotted using the Kaplan-Meier method, and the differences in risk of cardiovascular death and sudden death between HCM patients without AF and those with AF were compared using the log-rank test. Multivariate Cox proportional risk model was established to evaluate the association between AF and cardiovascular death and sudden death in patients with HCM. The competitive risk model was further used for sensitivity analysis. **Results** There were 252 HCM patients without AF and 46 HCM patients with AF. The New York Heart function assessment of patients in AF group was significantly poorer than that in non-AF group ($P < 0.001$). Additionally, the QT interval in AF group was shorter compared to that in non-AF group ($P < 0.001$), and the left atrial diameter was greater than that in non-AF group ($P < 0.001$). Kaplan-Meier analysis of the cumulative incidence of cardiovascular death and sudden death in patients with HCM combined with AF showed that the risk of cardiovascular death and sudden death in patients with AF was higher than that in patients without AF (log-rank $P = 0.000\ 17$, log-rank $P = 0.017$). Multivariate Cox regression analysis suggested that AF was associated with cardiovascular death and sudden death in HCM patients ($HR = 2.846$, 95% $CI\ 1.466 \sim 5.524$, $P = 0.002$; $HR = 3.829$, 95% $CI\ 1.191 \sim 12.311$, $P = 0.024$). In the competitive risk analysis, Gray's test indicated that the risk of sudden death and the cumulative incidence of competitive events in AF HCM group was higher than that in the non-AF HCM group ($P = 0.038$, $P = 0.006$). AF, age, sex, body mass index, New York heart function assessment, left ventricular ejection fraction, ventricular tachycardia, left ventricular maximum wall thickness, and outflow tract obstruction were included in multivariate competitive risk analysis, suggesting that AF was an independent risk factor for sudden death in patients with HCM ($HR = 3.487$, 95% $CI\ 1.002 \sim 12.152$, $P = 0.046$). **Conclusion** AF

is not only associated with cardiovascular death and sudden death, but also an independent risk factor for sudden death in HCM patients.

【**Keywords**】 Hypertrophic cardiomyopathy; Atrial fibrillation; Cardiovascular death; Sudden death

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 是一类常染色体显性遗传的心血管疾病, 其特点是左心室广泛的肥大, 主要累及室间隔, 易导致年轻 (<30 岁) 患者猝死^[1]。HCM 的发病机制尚未完全明确, 有研究^[2-3]提示 HCM 可能与 1 500 种以上的基因突变相关, 其发病率为 0.2% ~ 0.5%, 严重危害人类健康。有研究^[4]认为 HCM 预后与猝死家族史、不明原因晕厥、非持续性室性心动过速、严重的左心室肥大 (左心室壁最大厚度 > 30 mm)、左心室心尖室壁瘤、左室射血分数 (<50%) 等有关, 也有研究^[1,5-7]提示磁共振成像延迟显像、碎裂 QRS 波群、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) 水平、心肌肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 水平等因素与 HCM 预后相关。有研究^[8]提示 HCM 患者的死亡与心房颤动 (房颤) 相关, 约 20% 的 HCM 患者合并房颤, 而房颤可增加 HCM 患者心力衰竭、卒中及死亡风险。HCM 患者合并房颤会进一步加重左心房负荷, 诱发患者出现左心衰竭症状, 还可因血流动力学障碍出现晕厥、低血压。HCM 患者因房颤导致卒中后预后差, 死亡风险高, 因此有研究^[9-10]认为房颤是 HCM 预后的独立预测因子。有研究^[11]发现房颤可增加 HCM 患者的恶性心律失常风险, 提示房颤可能与 HCM 患者猝死有关。因此本研究旨在评估 HCM 合并房颤患者的心血管死亡和猝死风险, 探讨房颤诱发 HCM 患者猝死的相关机制, 从而改善患者的生活质量及长期预后。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究是一项回顾性研究, 纳入 2016 年 3 月—2023 年 6 月在遂宁市中心医院诊断 HCM 患者 298 例, 随访至 2023 年 12 月, 其中无房颤 HCM 患者 252 例, HCM 合并房颤患者 46 例。本研究遵循《赫尔辛基宣言》制定的相关原则。本研究经遂宁市中心医院伦理委员会通过 (KYLLKS2024099)。

1.2 受试者入选标准

纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁, 不限性别; (2) 符合《中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023》诊断标准^[1]; (3) 房颤诊断符合 2023 年《心房颤动诊断和治疗中国指南》^[12]。排除标准: (1) 合并严重感染, 合并严重肝、肾功能不全; (2) 血液系统、免疫系统疾病; (3) 合并其他心脏疾病: 急性心肌梗死、高血压心脏病、风湿性心脏瓣膜病、主动脉重度狭窄及重度关闭

不全、心肌淀粉样变性、心脏结节病、法布里病、酒精性心肌病、扩张型心肌病等。

1.3 资料收集

(1) 一般资料: 记录患者性别、年龄、体重指数、高血压病史、糖尿病史、冠心病史、吸烟及饮酒史; (2) 血液检测指标包括: 血常规、血生化、BNP、cTnI 等; (3) 记录超声心动图检查结果, 包括左室射血分数、左室舒张末内径、左心房内径 (left atrial diameter, LAD)、室间隔厚度、左心室壁最大厚度等指标; (4) 门诊和住院期间心电图或动态心电图记录患者房颤、室性期前收缩、室性心动过速等心律失常。

1.4 随访

对出院后的患者进行门诊或电话随访。主要终点事件为心血管相关死亡及心源性猝死; 次要终点事件为呼吸系统和神经系统疾病、消化道出血及其他原因的死亡。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 和 R 语言软件包进行统计学分析, 计量资料以均数 ± 标准差表示, 符合正态分布资料行 *t* 检验; 非正态分布的定量资料采用中位数或四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 分类变量采用卡方检验。使用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 基于 log-rank 检验评估 HCM 合并房颤患者及无房颤 HCM 患者的心血管死亡率和猝死率有无差异。建立多因素 Cox 比例风险模型评估房颤与 HCM 患者心血管死亡和猝死的相关性, 使用两个模型来控制混杂因素, 模型 1 未进行调整, 模型 2 根据年龄、体重指数、性别、左室射血分数、纽约心功能分级、流出道梗阻、左心室壁最大厚度、室性心动过速等因素进行调整。竞争风险分析中, 以是否发生猝死为因变量, 并将非猝死事件视为竞争事件, 采用 Gray's 检验评估 HCM 合并房颤患者与无房颤患者的猝死以及竞争事件累积发生率有无差异, 予以多变量竞争风险模型进一步探讨房颤与猝死风险的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

本研究共纳入 298 例 HCM 患者, 男性占比 57.54%, 在中位随访时间 30.7 个月中, 观察到 46 例患者合并房颤, 将 HCM 患者分为无房颤组 (252 例) 和房颤组 (46 例), 其中房颤组患者的纽约心功能分级较

无房颤组患者差 ($P < 0.001$), 而房颤组患者 QT 间期较无房颤组患者缩短 ($P < 0.001$), 其 LAD 大于无房

表 1 基线资料比较

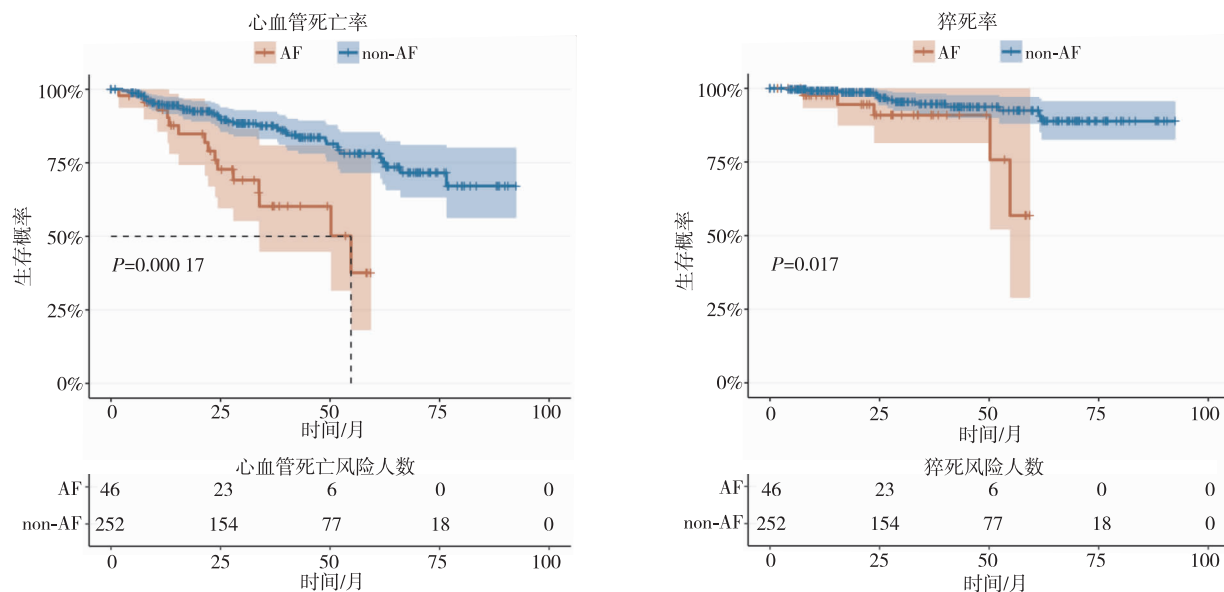
| 项目 | 无房颤组 ($n = 252$) | 房颤组 ($n = 46$) | $t/\chi^2/Z$ | P |
|---|-------------------------|-------------------------|--------------|--------|
| 年龄/岁 | 65.913 ± 12.695 | 66.739 ± 13.08 | 0.064 | 0.686 |
| 男性/[$n(\%)$] | 145 (57.54) | 22 (47.83) | 0.195 | 0.290 |
| 体重指数/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) | 24.334 ± 3.795 | 23.77 ± 3.397 | 0.157 | 0.347 |
| 吸烟/[$n(\%)$] | 55 (21.83) | 9 (19.57) | 0.056 | 0.882 |
| 饮酒/[$n(\%)$] | 51 (20.24) | 6 (13.04) | 0.194 | 0.349 |
| 高血压/[$n(\%)$] | 124 (49.21) | 20 (43.48) | 0.115 | 0.579 |
| 糖尿病/[$n(\%)$] | 42 (16.67) | 6 (13.04) | 0.102 | 0.692 |
| 冠心病/[$n(\%)$] | 46 (18.25) | 8 (17.39) | 0.023 | 1.000 |
| 室性心动过速/[$n(\%)$] | 18 (7.14) | 5 (10.87) | 0.130 | 0.568 |
| 室性期前收缩/[$n(\%)$] | 23 (9.13) | 8 (17.39) | 0.246 | 0.154 |
| 房室传导阻滞/[$n(\%)$] | 5 (1.98) | 0 (0.00) | 0.201 | 0.734 |
| 流出道梗阻/[$n(\%)$] | 67 (26.59) | 13 (28.26) | 0.038 | 0.956 |
| 纽约心功能分级/[$n(\%)$] | | | 0.631 | <0.001 |
| I | 186 (73.81) | 22 (47.83) | | |
| II | 35 (13.89) | 7 (15.22) | | |
| III | 24 (9.52) | 12 (26.09) | | |
| IV | 7 (2.78) | 5 (10.87) | | |
| TG/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 1.832 ± 1.382 | 1.802 ± 1.531 | 0.021 | 0.893 |
| LDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 2.543 ± 1.006 | 2.38 ± 0.904 | 0.171 | 0.305 |
| HDL-C/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 1.346 ± 0.538 | 1.232 ± 0.362 | 0.249 | 0.169 |
| 谷丙转氨酶/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | 21.00 (14.00 ~ 32.25) | 18 (14.00 ~ 31.50) | 0.103 | 0.601 |
| 谷草转氨酶/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | 25.00 (21.00 ~ 34.00) | 28.00 (22.00 ~ 36.00) | 0.115 | 0.578 |
| 血肌酐/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 79 (64.00 ~ 98.00) | 81 (68.75 ~ 101.00) | 0.102 | 0.606 |
| BNP/($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) | 508.843 ± 764.435 | 919.113 ± 796.316 | 0.526 | 0.001 |
| 肌钙蛋白/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$) | 24.45 (10.000 ~ 85.075) | 46.1 (17.850 ~ 117.150) | 0.153 | 0.462 |
| P 波时限/ms | 90.433 ± 21.423 | 93.000 ± 18.281 | 0.129 | 0.446 |
| QRS 波群时限/ms | 106.540 ± 25.790 | 104.043 ± 23.799 | 0.101 | 0.542 |
| QT 间期/ms | 407.944 ± 52.189 | 371.804 ± 69.334 | 0.589 | <0.001 |
| 室间隔厚度/mm | 17.196 ± 3.306 | 17.239 ± 3.071 | 0.013 | 0.935 |
| 左室舒张末内径/mm | 41.825 ± 6.106 | 40.174 ± 5.438 | 0.286 | 0.088 |
| LAD/mm | 39.412 ± 7.480 | 45.913 ± 9.399 | 0.765 | <0.001 |
| 左心室壁最大厚度/mm | 17.177 ± 3.280 | 17.239 ± 3.071 | 0.020 | 0.905 |
| 左室射血分数/% | 64.328 ± 8.882 | 62.870 ± 10.443 | 0.150 | 0.320 |
| β 受体阻滞剂/[$n(\%)$] | 137 (54.37) | 26 (56.52) | 0.043 | 0.913 |
| 袢利尿剂/[$n(\%)$] | 59 (23.41) | 18 (39.13) | 0.344 | 0.040 |
| 醛固酮拮抗剂/[$n(\%)$] | 32 (12.70) | 8 (17.39) | 0.132 | 0.533 |
| ACEI/ARB/ARNI/[$n(\%)$] | 54 (21.43) | 10 (21.74) | 0.008 | 1.000 |
| CCB/[$n(\%)$] | 69 (27.38) | 8 (17.39) | 0.241 | 0.215 |

注: TG, 甘油三酯; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; 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; CCB, 钙通道阻滞剂。

2.2 HCM 合并房颤患者的心血管死亡和猝死风险

Kaplan-Meier 曲线分析 HCM 合并房颤患者心血管死亡和猝死的累积发生率,结果提示房颤组患者心

血管死亡和猝死风险均高于无房颤组患者(log-rank $P=0.000\ 17$, log-rank $P=0.017$),见图 1。



注: AF, 房颤; non-AF, 无房颤。

图 1 Kaplan-Meier 生存曲线显示房颤组与无房颤组心血管死亡(左图)和猝死(右图)风险的差异

2.3 HCM 合并房颤患者心血管死亡和猝死的 Cox 回归分析

分别建立两个 Cox 比例风险模型来分析房颤与 HCM 患者心血管死亡和猝死的相关性(模型 1 为未调整变量,模型 2 加入年龄、体重指数、性别、左室射血分

数、纽约心功能分级、流出道梗阻、左心室壁最大厚度、室性心动过速进行调整)。结果显示房颤与 HCM 患者心血管死亡及猝死相关($HR=2.846$, 95% CI 1.466~5.524, $P=0.002$; $HR=3.829$, 95% CI 1.191~12.311, $P=0.024$),见表 2。

表 2 HCM 患者房颤与心血管死亡和猝死的 Cox 比例风险模型

| | β | SE | Wald χ^2 | HR(95% CI) | P |
|-------|---------|-------|---------------|---------------------|--------|
| 心血管死亡 | | | | | |
| 模型 1 | 1.114 | 0.312 | 12.776 | 3.047(1.654~5.613) | <0.001 |
| 模型 2 | 1.046 | 0.338 | 9.557 | 2.846(1.466~5.524) | 0.002 |
| 猝死 | | | | | |
| 模型 1 | 1.229 | 0.546 | 5.075 | 3.418(1.173~9.956) | 0.024 |
| 模型 2 | 1.343 | 0.596 | 5.076 | 3.829(1.191~12.311) | 0.024 |

2.4 竞争风险分析

以是否发生猝死为因变量,并将非猝死事件视为竞争事件,采用单变量以及多变量竞争风险模型进一步探讨房颤与猝死风险的关系。Gray's 检验提示房颤组患者的猝死以及竞争事件累积发生率较无房颤组患者更高($P=0.038$, $P=0.006$),见图 2A。将房颤、年龄、性别、体重指数、纽约心功能分级、左室射血分数、室性心动过速、左心室壁最大厚度、流出道梗阻纳入多变量竞争风险分析,提示房颤是 HCM 患者猝死的独立危险因素($HR=3.487$, 95% CI 1.002~12.152, $P=0.046$),见图 2B。

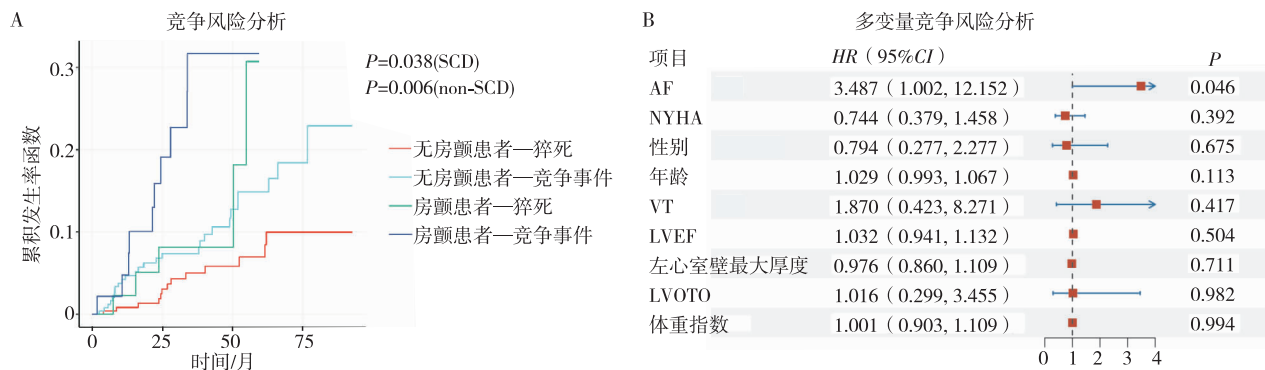
3 讨论

HCM 是一种肌小节蛋白编码基因变异的常染色体显性遗传疾病,可出现多种表型,心肌受累表现也多样化,70% 的患者表现为心肌肥厚,合并流出道梗阻的患者可出现胸痛、晕厥等症状;少数患者出现射血分数降低的心力衰竭^[13]。心室肌肥厚会导致心肌纤维化,出现心室不良重塑^[14]。心肌纤维化引发心肌细胞电活动紊乱,是 HCM 患者出现心律失常或导致患者猝死的原因之一,严重影响预后^[15]。

本研究结果提示房颤与 HCM 患者心血管死亡和猝死相关,合并房颤的 HCM 患者心血管死亡和猝死风险均高于无房颤 HCM 患者。房颤是 HCM 患者猝

死的独立危险因素,合并房颤的 HCM 患者猝死风险

是无房颤 HCM 患者的 3.487 倍。



注:SCD,心源性猝死;non-SCD,非心源性猝死;AF,房颤;NYHA,纽约心功能分级;VT,室性心动过速;LVEF,左室射血分数;LVOTO,左心室流出道梗阻。

图2 竞争风险累积发生率函数曲线与多变量竞争风险分析

既往曹丹宁等^[16]研究提示 HCM 患者合并房颤的再入院率增高,LAD 增加、左室射血分数降低是 HCM 患者出现房颤的独立危险因素。HCM 合并房颤的病理生理学机制尚未完全明确,有文献^[17]报道 HCM 患者心脏结构和功能改变与心脏解剖、心肌代谢、血流动力学改变有关,多种因素共同促进房颤的发生。此外心房重构后,电活动紊乱,导致心律失常,如房性心动过速、房颤等;心肌肥厚所致心房纤维化也是 HCM 患者出现房颤的原因之一^[18]。最近的一些研究^[19]认为 HCM 患者合并房颤与基因相关,心房特异性基因变异可能是 HCM 患者并发房颤的驱动因素,如 *MYH6* 基因参与心房肌球蛋白的编码,影响心肌传导系统;*MYT4* 基因参与心肌肌节重要组成部分的编码,影响钙信号传导;*TTN* 基因参与肌联蛋白的编码,其功能缺失后导致早发房颤,并且出现更程度的心肌纤维化^[20-22]。心肌纤维化是 HCM 的标志性改变,可导致猝死、室性心律失常、心力衰竭。

目前 HCM 患者猝死评分使用最广泛的是 2022 年欧洲心脏病学会提出的 HCM-Risk SCD 模型^[23],该模型包括就诊时年龄、左心室壁最大厚度、LAD、左心室流出道压力阶差程度、非持续性室性心动过速、近期发生不明原因的晕厥及猝死家族史 7 个因素,使用计算器可得出 HCM 患者 5 年内发生猝死的风险,风险评分 $\geq 6\%$ 为高危患者。2020 年美国心脏协会/美国心脏病学会也对 HCM 患者猝死建立预测模型^[24],纳入包括猝死家族史、严重的左心室壁肥厚 (≥ 30 mm)、不明原因的晕厥、左心室心尖室壁瘤、左室射血分数 $< 50\%$ 、非持续性室性心动过速及心脏磁共振成像提示广泛的延迟强化作为风险因素。两个风险模型均未纳入房颤,而本研究的结果为房颤作为 HCM 患者猝死的独立危险因素提供了依据 ($P = 0.046$),这可能是未来关注的方向。

研究显示女性、LAD、年龄、纽约心功能分级、高血压、血管疾病与 HCM 患者房颤的发病相关^[9],因此根据性别及年龄积极治疗心力衰竭、控制高血压、改善血管疾病可减少 HCM 患者并发房颤。有研究^[25-26]认为导管消融对 HCM 合并房颤患者(药物难以治疗或不能服用抗心律失常药治疗)是有益的,国内唐阔等的研究提示 HCM 合并房颤患者消融术后 1 年和 7 年的无房颤生存率分别为 87.5% 和 49.2%,在中位数为 58.5 个月的随访时间内无死亡及栓塞事件发生^[27]。因此,HCM 合并房颤患者积极进行节律控制可降低猝死风险。

本研究的主要局限性:研究为单中心研究,样本量较少,可能存在偏倚;单中心研究未进行外部验证,期待多中心数据的验证;后续需进一步对 HCM 患者节律控制(药物或导管消融)进行研究。

综上所述,房颤与 HCM 患者心血管死亡和猝死相关,是 HCM 患者猝死的独立危险因素。HCM 合并房颤患者进行合理的治疗可降低猝死风险,提高生活质量,改善预后。

参考文献

- [1] 中国成人肥厚型心肌病诊断与治疗指南 2023[J]. 中国循环杂志,2023,38(1):1-33.
- [2] 孙筱璐,王东,刘婕,等. 心肌疾病谱变化趋势研究——阜外医院门诊及住院患者数据分析[J]. 中国分子心脏病学杂志,2020,20(4):3477-3481.
- [3] Richard P, Charron P, Carrier L, et al. Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy[J]. Circulation, 2003, 107: 2227-2232.
- [4] Tardiff JC, Carrier L, Bers DM, et al. Targets for therapy in sarcomeric cardiomyopathies[J]. Cardiovasc Res, 2015, 105: 457-470.
- [5] 崔辰,赵世华,陆敏杰. 心脏磁共振在肥厚型心肌病诊治中的应用进展[J]. 心血管病学进展,2024,45(2):97-102.
- [6] 王洪杰,夏娟,马小静. 超声心动图评估肥厚型心肌病患者左心房功能的研究进展[J]. 心肺血管病杂志,2023,42(3):276-279.
- [7] 李京秀,章富君,高敏,等. 肥厚型心肌病患者碎裂 QRS 波与心血管事件

- 风险相关性的研究进展[J]. 实用心电图学杂志, 2021, 30(6): 424-427.
- [8] Pelliccia F, Gersh BJ, Camici PG. Gaps in evidence for risk stratification for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2021, 143(2): 101-103.
- [9] Guttman OP, Pavlou M, O' Mahony C, et al. Predictors of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Heart*, 2017, 103(9): 672-678.
- [10] Carrick RT, Maron MS, Adler A, et al. Development and validation of a clinical predictive model for identifying hypertrophic cardiomyopathy patients at risk for atrial fibrillation: the HCM-AF score[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2021, 14(6): e009796.
- [11] Sridharan A, Maron MS, Carrick RT, et al. Impact of comorbidities on atrial fibrillation and sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2022, 33(1): 20-29.
- [12] 中华医学会心血管病学分会, 中国生物医学工程学会心律分会. 心房颤动诊断和治疗中国指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(6): 572-618.
- [13] Kwon S, Kim HK, Kim B, et al. Comparison of mortality and cause of death between adults with and without hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 6386.
- [14] Becker RC, Owens AP 3rd, Sadayappan S. Tissue-level inflammation and ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 49(2): 177-183.
- [15] Musumeci B, Tini G, Russo D, et al. Left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy: an overview of current knowledge[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(8): 1547.
- [16] 曹丹宁, 周碧蓉. 肥厚型心肌病患者合并心房颤动的危险因素及预后分析[J]. *实用心电图学杂志*, 2023, 32(6): 405-410.
- [17] MacIntyre C, Lakdawala NK. Management of atrial fibrillation in hypertrophic cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2016, 133(19): 1901-1905.
- [18] Maron BJ, Desai MY, Nishimura RA, et al. Management of hypertrophic cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(4): 390-414.
- [19] Ishihara K, Kubota Y, Matsuda J, et al. Predictive factors for decreasing left ventricular ejection fraction and progression to the dilated phase of hypertrophic cardiomyopathy[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(15): 5137.
- [20] Björnsson T, Thorólfsson RB, Sveinbjörnsson G, et al. A rare missense mutation in MYH6 associates with non-syndromic coarctation of the aorta[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(34): 3243-3249.
- [21] Orr N, Arnaout R, Gula LJ, et al. A mutation in the atrial-specific myosin light chain gene (MYL4) causes familial atrial fibrillation[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11303.
- [22] Patel AP, Dron JS, Wang M, et al. Association of pathogenic DNA variants predisposing to cardiomyopathy with cardiovascular disease outcomes and all-cause mortality[J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(7): 723-732.
- [23] Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(40): 3997-4126.
- [24] Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(25): 3022-3055.
- [25] Ommen SR, Mital S, Burke MA, et al. 2020 AHA/ACC guideline for the diagnosis and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2020, 142(25): e558-e631.
- [26] Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(37): 3503-3626.
- [27] Zhang HD, Ding L, Weng SX, et al. Characteristics and long-term ablation outcomes of supraventricular arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy: a 10-year, single-center experience[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 766571.

收稿日期: 2024-07-07

(上接第 1038 页)

- [9] di Mario C, Mashayekhi KA, Carbo R, et al. Recanalisation of coronary chronic total occlusions[J]. *EuroIntervention*, 2022, 18(7): 535-561.
- [10] Hoebers LP, Claessen BE, Elias J, et al. Meta-analysis on the impact of percutaneous coronary intervention of chronic total occlusions on left ventricular function and clinical outcome[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 187: 90-96.
- [11] Farag M, Eged M. CTO in contemporary PCI[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2022, 18(1): e310521193720.
- [12] Ren XY, Li YF, Liu HQ, et al. Anti-inflammatory therapy progress in major adverse cardiac events after PCI: Chinese and Western medicine[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(7): 655-664.
- [13] Azzalini L, Jolicœur EM, Pighi M, et al. Epidemiology, management strategies, and outcomes of patients with chronic total coronary occlusion[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(8): 1128-1135.
- [14] Kosmidou I, Liu Y, Zhang Z, et al. Incidence and prognostic impact of atrial fibrillation after discharge following revascularization for significant left main coronary artery narrowing[J]. *Am J Cardiol*, 2020, 125(4): 500-506.
- [15] Batra G, Svennblad B, Held C, et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome[J]. *Heart*, 2016, 102(12): 926-933.
- [16] Berezin AE, Berezin AA. Adverse cardiac remodelling after acute myocardial infarction: old and new biomarkers[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 1215802.
- [17] Fan L, Zhang ZL, Tang JN, et al. The age, NT-proBNP, and ejection fraction score as a novel predictor of clinical outcomes in CAD patients after PCI[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2022, 28: 10760296221113345.
- [18] Shi Y, He S, Luo J, et al. Lesion characteristics and procedural complications of chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in patients with prior bypass surgery: a meta-analysis[J]. *Clin Cardiol*, 2022, 45(1): 18-30.
- [19] Shimada BK, Yang Y, Zhu J, et al. Extracellular miR-146a-5p induces cardiac innate immune response and cardiomyocyte dysfunction[J]. *Immunohorizons*, 2020, 4(9): 561-572.
- [20] Sheng J, Liu N, He F, et al. Changes in the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios before and after percutaneous coronary intervention and their impact on the prognosis of patients with acute coronary syndrome[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2021, 76: e2580.
- [21] Yang Y, Huang Y. Association between serum hemoglobin and major cardiovascular adverse event in Chinese patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(1): e24126.

收稿日期: 2024-07-08