



# JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY

2018年10月  
第2期

## 中文版 / CHINESE EDITION

■ 本期点评 于波 哈尔滨医科大学附属第二医院

### 原创性研究

- |    |                                                                                                         |    |                                                                                  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | 无症状性心肌梗死的远期心力衰竭风险——ARIC 研究<br>Waqas T. Qureshi, Zhu-Ming Zhang, <i>et al</i>                            | 31 | 替格瑞洛用于多支冠脉病变患者动脉粥样硬化血栓形成事件的二级预防<br>Sameer Bansilal, Marc P. Bonaca, <i>et al</i> |
| 9  | 2017 ACC/AHA 高血压指南对美国人群的潜在影响<br>Paul Muntner, Robert M. Carey, <i>et al</i>                             | 38 | ST 段抬高型心肌梗死合并心源性休克患者的多支血管经皮冠状动脉介入治疗<br>Joo Myung Lee, Tae-Min Rhee, <i>et al</i> |
| 19 | 生物标志物指导治疗与基于指南治疗心力衰竭患者的对比——来自 BIOSTAT-CHF 研究的结果<br>Wouter Ouwerkerk, Aeilko H. Zwinderman, <i>et al</i> | 50 | 心肌梗死后心肌炎症预测重构及神经炎症<br>James T. Thackeray, Henri C. Hupe, <i>et al</i>            |

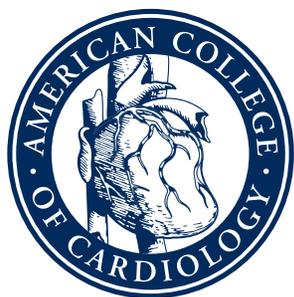


该翻译由中国译者负责并由中国总编辑独自负责修订。Elsevier 或美国心脏病学会基金会不对翻译承担任何责任。尽管翻译过程十分仔细，但读者必须始终依靠自己的经验和知识来评估和应用本出版物中的所有信息，并始终使用原始来源对其进行检查。对于使用本出版物中的任何信息和 / 或任何错误、遗漏或不准确信息（无论出于疏忽或其他原因造成的）后产生的后果，译者或中国版主编不承担任何责任。

从业人员和研究人员必须始终依靠自己的经验和知识来评估和应用本刊所述的任何信息、方法、化合物或试验。由于医学科学的迅速发展，尤其应对诊断和药物剂量进行独立核查。在法律覆盖的最大范围内，Elsevier、美国心脏病学会基金会、译者或中国版主编不对因以下问题导致的人身伤害和 / 或损害承担任何责任：所有产品质量责任、疏忽或其他方面的问题；应用或操作本文材料中包含的任何方法、产品、说明或想法产生的问题。虽然所刊广告均符合道德（医疗）标准，但本出版物中的内容并不构成对该产品质量或价值及其制造商声称的内容的保证或认可。

The translation has been undertaken by the Chinese translator and revised by the Chinese Editor-in-Chief at their sole responsibility. No responsibility is assumed by Elsevier or the American College of Cardiology Foundation in relation to the translation. Although much care has been taken in performing the translation, readers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information in this publication, and must always check it with original sources. No responsibility is assumed by the translator or the Editor-in-Chief of the Chinese edition in relation to the use of any information in this publication and/or any error, omission, or inaccuracies, whether arising from negligence or otherwise, or for any consequences arising thereafter.

Practitioners and researchers must always rely on their own experience and knowledge in evaluating and using any information, methods, compounds or experiments described herein. Because of rapid advances in the medical sciences, in particular, independent verification of diagnoses and drug dosages should be made. To the fullest extent of the law, no responsibility is assumed by Elsevier, the American College of Cardiology Foundation, the translator or the Editor-in-Chief of the Chinese edition for any injury and/or damage to persons or property as a matter of products liability, negligence or otherwise, or from any use or operation of any methods, products, instructions, or ideas contained in the material herein. Although all advertising material is expected to conform to ethical (medical) standards, inclusion in this publication does not constitute a guarantee or endorsement of the quality or value of such product or of the claims made of it by its manufacturer.



# JACC

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY



#### EDITOR-IN-CHIEF

Valentin Fuster, MD, PhD,  
New York, NY

#### EXECUTIVE EDITOR

Jagat Narula, MD, PhD, New York, NY

#### DEPUTY EDITOR

Jonathan L. Halperin, MD, New York, NY

#### GUEST EDITORS

Deepak L. Bhatt, MD, MPH,  
Boston, MA

P.K. Shah, MD, Los Angeles, CA

#### VICE PRESIDENT, PUBLISHING

Kimberly Murphy, Washington, DC

#### EDITORIAL DIRECTOR

Justine Varieur Turco, Washington, DC

#### INTERNATIONAL ADVISORS

Jane Armitage, FRCP,  
Oxford, United Kingdom

Edimar A. Bocchi, MD, São Paulo, Brazil

Antonio Colombo, MD, Milan, Italy

Gerd Heusch, MD, PhD, Essen, Germany

Chang-Sheng Ma, MD, Beijing, China

Gilles Montalescot, MD, PhD, Paris, France

José C. Nicolau, MD, PhD, São Paulo, Brazil

Han Ya-Ling, MD, PhD, Shenyang, China

## 中文版/CHINESE EDITION



#### 主编 / Editor-in-Chief

韩雅玲 / Yaling Han

#### 单位 / Affiliation

沈阳军区总医院 / PLA Shenyang General Hospital

#### 副主编 (按姓氏拼音排序)

陈纪言 广东省人民医院

陈绍良 南京市第一医院

聂绍平 首都医科大学附属北京安贞医院

徐波 中国医学科学院阜外医院

于波 哈尔滨医科大学附属第二医院

#### Associate Editor (Sequenced by the family names)

Jiyang Chen Guangdong General Hospital

Shaoliang Chen Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medicine University

Shaoping Nie Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University

Bo Xu Fuwai Hospital, CAMS

Bo Yu The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University

#### 编委 (按姓氏拼音排序)

代建南 哈尔滨医科大学附属第二医院

窦克菲 中国医学科学院阜外医院

冯颖青 广东省人民医院

高展 中国医学科学院阜外医院

李静 首都医科大学附属宣武医院

李洋 沈阳军区总医院

李毅 沈阳军区总医院

刘志忠 南京市第一医院

王晓 首都医科大学附属北京安贞医院

邢磊 哈尔滨医科大学附属第二医院

杨峻青 广东省人民医院

张俊杰 南京市第一医院

#### Editorial board member (Sequenced by the family names)

Jiannan Dai The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University

Kefei Dou Fuwai Hospital, CAMS

Yingqing Feng Guangdong General Hospital

Zhan Gao Fuwai Hospital, CAMS

Jing Li Xuanwu Hospital, Capital Medical University

Yang Li PLA Shenyang General Hospital

Yi Li PLA Shenyang General Hospital

Zhizhong Liu Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medicine University

Xiao Wang Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University

Lei Xing The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University

Junqing Yang Guangdong General Hospital

Junjie Zhang Nanjing First Hospital Affiliated to Nanjing Medicine University

Social Media Editor Dr. Mingyu Sun

社交媒体编辑 孙鸣宇



原创性研究

# 无症状性心肌梗死的远期心力衰竭风险

## ——ARIC 研究

### Silent Myocardial Infarction and Long-Term Risk of Heart Failure The ARIC Study

Waqas T. Qureshi, MD,<sup>a</sup> Zhu-Ming Zhang, MD, MPH,<sup>b</sup> Patricia P. Chang, MD, MHS,<sup>c</sup> Wayne D. Rosamond, PHD,<sup>d</sup> Dalane W. Kitzman, MD,<sup>a</sup> Lynne E. Wagenknecht, drph,<sup>e</sup> Elsayed Z. Soliman, MD, MSc, MS<sup>a,b</sup>

翻译：福建医科大学附属第一医院高血压研究所 宫瑾；审校：福建医科大学附属第一医院高血压病房 韩英

#### 摘要

**背景** 虽然无症状性心肌梗死(silent myocardial infarction, SMI)约占心肌梗死(myocardial infarction, MIs)总数的一半,但是 SMI 患者发生心力衰竭(heart failure, HF)的风险还没有得到很好的证实。

**目的** 本研究旨在探究与非 MI 患者相比,SMI 和临床症状性心肌梗死(clinically manifested myocardial infarction, CMI)的患者与 HF 发生的相关性。

**方法** 本研究共纳入 9,243 例受试者,基线时所有受试者均来自社区动脉粥样硬化的危险因素(Atherosclerosis Risk In Communities, ARIC)研究,且均未患有心血管疾病(ARIC 第一次随访入组时间:1987 至 1989)。自基线时至第 ARIC 第四次随访(1996 至 1998)期间,心电图检查提示 MI 但无临床症状性心肌梗死的临床表现,则诊断为 SMI。HF 事件定义为既往无 HF 史的受试者 ARIC 第四次随访至 2010 年期间发生的 HF。

**结果** 自 ARIC 第一次至第四次随访期间,有 305 例患者发生 SMI,331 例患者发生 CMI。而自 ARIC 第四次随访以及平均为 13.0 年的随访过程中,有 976 例患者发生 HF。既往有 CMI、SMI 的患者 HF 事件发生率均高于无 MI 患者(事件发生率分别为每年 30.4/1,000 人,每年 16.2/1,000 人,每年 7.8/1,000 人; $P < 0.001$ )。在校正人口统计学资料及 HF 危险因素模型中,与无 MI 患者相比,SMI(风险比[hazard ratio, HR]:1.35;95%可信区间[confidence interval, CI]:1.02-1.78)、CMI(HR:2.85;95% CI:2.31-3.51)均与 HF 发生风险的增加相关。在亚组,通过校正 HF 的几个危险因素后,上述相关性仍然存在。然而,年轻人中 HF 的发生风险与 SMI 的相关性比平均年龄为 53 岁的人更强。(HR:1.66;95%CI:1.00-2.75 vs HR:1.19;95% CI:0.85-1.66;经 MI 亚组整体相互校对的  $P < 0.001$ )。

**结论** SMI 与 HF 风险增加有关。是否把 SMI 作为评估 HF 发生风险的因素之一,未来的研究需要检验筛查 SMI 的成本收益,以及确认预防治疗策略来改善 SMI 患者的 HF 风险。(J Am Coll Cardiol 2018;71:1-8) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation.

有急性心肌梗死(myocardial infarction, MI)病史的患者中,多达 15% 最终发展为心力衰竭(heart failure, HF)<sup>[1-4]</sup>。随着近十年来 MI 患者发病后存活率的显著提高,这部分的人口比例可能在升高<sup>[5]</sup>。据统计,美国每年因 HF 住院

的患者中,每一百万人中有多达 1/3 既往有过 MI 病史<sup>[6]</sup>。导致 MI 后 HF 的因素主要包括以下几种:再发 MI,心室重构,MI 机械性并发症,心肌震颤和心肌冬眠<sup>[7,8]</sup>。而这些往往都会因为缺乏临床表现而长时间不被发现。

<sup>a</sup>Department of Internal Medicine, Section on Cardiology, Wake Forest School of Medicine, Winston Salem, North Carolina; <sup>b</sup>Epidemiological Cardiology Research Center, Department of Epidemiology and Prevention, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina; <sup>c</sup>Division of Cardiology, Department of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina; <sup>d</sup>Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina; <sup>e</sup>Division of Public Health Sciences, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina.

## 缩略词表

<b>BMI</b> =body mass index
体重指数
<b>CMI</b> =clinically manifested myocardial infarction
临床症状性心肌梗死
<b>ECG</b> =electrocardiogram
心电图
<b>HF</b> =heart failure
心力衰竭
<b>HFpEF</b> =heart failure with preserved ejection fraction
射血分数保留的心力衰竭
<b>HFREF</b> =heart failure with reduced ejection fraction
射血分数减少的心力衰竭
<b>LVH</b> =left ventricular hypertrophy
左心室肥厚
<b>SMI</b> =silent myocardial infarction
无症状性心肌梗死

无症状性心肌梗死 (silent myocardial infarction, SMI) 是指无 MI 病史仅在心电图 (electrocardiogram, ECG) 上有证据提示 MI, 约占所有 MI 总数的一半<sup>[9]</sup>。既往在不同人群中的研究结果表明, 无论是有临床症状的心肌梗死 (clinical myocardial infarction, CMI) 还是 SMI, 预后均不良<sup>[9,10]</sup>。然而, SMI 是否与 CMI 一样, 与 HF 的发生相关, 目前尚不清楚。此外, HF 发生

率因性别和种族而变化, 因此, 性别和种族可能会改变 SMI 和 HF 之间的关系<sup>[11,12]</sup>。因此, 本研究的目的是与非 MI 患者相比, 检验和比较 SMI 患者、CMI 患者与 HF 发生的相关性, 并检验这些关联在按性别、种族及 HF 危险因素进行亚组分组后是否仍一致。

## 方法

**实验设计及人群** ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities, ARIC) 研究是一项基于社区、主要研究对象为混血儿的前瞻性队列研究, 旨在研究动脉粥样硬化, 其临床结果, 以及因医疗护理、种族、性别、地点和日期而导致的心血管危险因素差异。关于 ARIC 研究的具体情况已经在之前的文章中发表<sup>[13]</sup>。简而言之从 1987-1989 年 (ARIC 第一次随访, 基线水平), 注册的 15,792 例成年人 (年龄介于 45-64 岁之间) 分别来自于美国的 4 个社区 (马里兰州华盛顿县; 明尼苏达州明尼阿波里斯市郊区; 密苏里州杰克逊以及北卡罗来纳州福赛斯县)。研究期间, 所有受试者主要通过电话随访和随后的临床随访。其他的检查分别于后续 4 次随访时完成 1990-1992 年 (第二次随访); 1993-1995 年 (第三次随访); 1996-1998 年 (第四次随访); 2011-2013 年 (第五次随访)。受试者的种族分布主要为华盛顿县及明尼阿波里斯市的白种人, 杰克逊的黑种人以及福赛斯的黑种人和白种人。该研究已获得机构评审委员会关于每项研究项目的批准。所有受试者均签署知情同意书。

基于研究目的所需要, 所有 ARIC 受试者在初始时均身体健康, 并在第 1 到 4 次的随访中有完整的心电图资料以及第 4 次随访结束后的事件发生记录。经过筛选,

下列受试者排除在外: 既非非洲裔美国人又非白种人 47 例; 由于心电图质量差或者经过明尼苏达心电图分类有抑制编码, 心电图数据不能明确诊断 MI, 565 名受试者被排除; ARIC 4 次随访中任意 1 次 ECG 缺失的 3,775 例, 包含在此期间死亡的病例; 基线 (cardiovascular disease, CVD) 心血管疾病危险因素评估情况缺失 201 例; HF 随访结果缺失 119 例。此外, 根据 ECG 表现诊断为 MI 或受试者自我报告既往医生诊断 MI, 或行冠状动脉搭桥手术、冠状动脉血管成形术, 或 HF、卒中患者共 1,706 例也被排除。最后, 我们又排除了 ARIC 第一次随访到第四次随访中发生 HF 的 136 例受试者。排除 6,549 例 (n=6,549) 受试者后, 共有 9,243 例受试者保留并纳入本研究。

**基线协变量** 在一次随访时根据受试者自述记录其年龄、性别、种族及吸烟状况。体质指数 (Body Mass Index, BMI) 采用公式: 体重 (kg) / 身高<sup>2</sup> (m)。血液样本在空腹 12 小时后获得并在中心实验室检验。糖尿病诊断标准为空腹血糖  $\geq 126$ mg/dl (或随机血糖  $\geq 200$ mg/dl) 或自我报告已确诊为糖尿病或正在口服降糖药物。高血压诊断标准为收缩压  $\geq 140$ mmHg, 舒张压  $\geq 90$ mmHg 或正在使用降压药物。药物服用情况根据患者自述近 2 周内服用的药物或其就诊时携带的药物进行记录。所有药物由经验丰富且具有相关资格的工作人员通过计算机药物分类系统进行编码记录。心率情况根据第一次随访时 ECG 报告记录。

**SMI 和 CMI** SMI 定义为第 2 到 4 次随访时 ECG 支持的新出现的 MI 且第一次随访时无 CMI 记录。CMI 则根据胸痛病史, 住院期间心肌标志物 / 心肌酶谱, ECG 中新出现的病理性 Q 波, 冠状动脉粥样硬化性心脏病病史及其他相关病史等由医生进行诊断。所有住院事件分别归为确诊 MI、可能 MI、可疑 MI 及非 MI。分类详情及具体诊断标准已在之前的文章中提及<sup>[14]</sup>。本研究将诊断及可能的 MI 均归为 CMI。符合下列标准超过 1 项的, 则定义为需住院的 CMI: 符合演变性的心电图表现, 符合 ECG 诊断并有心肌酶谱异常, 或有胸痛症状伴心肌酶谱异常及演变性 ECG ST-T 改变或可疑心电图表现。符合下列标准超过 1 项且缺乏明确诊断 MI 证据者, 则定义为高度怀疑 MI: 有胸痛症状及心肌酶谱异常, 有胸痛症状及可疑心肌酶谱异常且有 ST-T 段改变或符合 ECG 诊断, 或心肌酶谱异常伴 ST-T 段改变<sup>[14]</sup>。若患者在第 1 到 4 次随访期间同时符合 SMI 及 CMI 诊断, 则归为 CMI。

所有受试者均由专业人员在临床场所使用同一心电图机器 (MAC PC, Marquette Electronics Inc, Milwaukee, Wisconsin), 进行静息 10-s 标准同步 12 导联 ECG 进行测量。所有的 ECG 是在中心 ECG 实验室进行 (首先在加拿大达尔豪斯大学, 而后在北卡罗来纳温斯顿塞勒姆的维克森林大学医学院的心脏流行病学研究中心), 所有的 ECG 都会被检查质量和技术上的错误。心电图证明 MI 是便用明尼苏达 ECGs 分类, 明尼苏达编码 (Minnesota Code, MC) 心电图中新出现的异常 Q/QS 主波 (MC, 1.1 或 1.2) 或异常小 Q/QS 波 (MC 1.3) 伴 ST-T 波异常 (MC 4.1, 4.2, 5.1 或 5.2) [15,16]

**HF 的诊断** HF 事件定义为无论何种情况下, 根据国际疾病分类修订本 (International Classification of Diseases-9th Revision, ICD-9) 代码 428 (428.0-428.9) 标准第一次发生 HF 住院即诊断为 HF。诊断编码是在回顾监测出院期间获得, 由于 HF 在任何阶段死亡开出的死亡证明, 或在死亡证明书中列出的具有 ICD-9 中 428 代码或 ICD-10 中 I-50 代码诊断列表中或由潜在死亡原因导致死亡的死亡证明书 [17]。

**数据分析** 通过 MI 状态 (CMI, SMI 及无 MI) 对其基线特征进行比较。判断是否有统计学意义时, 分类变量采用卡方检验, 连续变量采用方差检验和 *t* 检验。

第一次至第四次随访期间发生的 SMI 及 CMI 的 ARIC 参加者中在第四次随访后计算对其 HF 的累积发病 (用每年每 1000 人的发病率表示)。用卡普兰-梅尔 (Kaplan-Meier) 计算 MI 状态分层的 HF 的累积发病率, 并且计算的差异用对数进行比较。随访时间为自第四次随访起至诊断为 HF、死亡、失访或随访结束 (10, 31, 2010)。

在比例风险假设评估之后, 采用 Cox 比例风险分析评估 CMI 及 SMI 与 HF 之间的关系, 用以下模型校正: 模型 1 对人口学资料进行校正 (年龄、性别及种族); 模型 2 对模型 1 的变量及 ARIC 研究 HF 风险评分的临床情况进行校正 (BMI, 吸烟情况, 心率, 收缩压, 降压药物服用史及糖尿病史) [18]。虽然冠状动脉粥样硬化性心脏病 (以下简称: 冠心病) 也是 HF 危险评分因素之一, 但是所有患有冠心病的受试者均已排除在本研究之外, 故无需进行校正 [18]。在出现 HF、死亡时或 2010 年 12 月 31 日, 不管哪个事件在前, 受试者均要进行核查。

所有受试者根据 ARIC 研究 HF 风险评分的临床情况进行亚组分析时, 均需再次进行类似上述模型 2 的校正, 并在每个亚组中计算出交互作用 *P* 值。为了进行亚组分

析, 我们以高血压病史替换收缩压及降压药物服用史。由于在亚组中 65 岁以上受试者人数较少, 我们还以 53 岁为中位数年龄替代 ARIC 研究 HF 风险评分中 65 岁的年龄。另一方面, 我们使用 BMI 25kg/m<sup>2</sup> 和 60 次/分的心率作为截点, 正如 ARIC HF 风险评分建议的那样 [18]。所有统计分析均采用 SAS 9.3 软件 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina)。以双侧 *P* < 0.05 为有统计学意义。

## 结果

本研究共纳入 9,243 例受试者 (平均年龄 53.7 ± 5.7 岁, 57.2% 女性, 20.4% 黑种人)。表 1 展示了根据 MI 状态分层的基线特征。与 CMI 组相比, SMI 组中女性、黑人及无吸烟史者比例较高。CMI 及 SMI 组中受试者冠心病危险因素明显多于无 MI 组。

在平均随访的 13.0 年中 (四分位间距: 12.2-13.9 年) 共有 HF 患者 976 例: CMI 组 104 例, SMI 组 54 例, 无 MI 组 818 例。CMI 及 SMI 组的 HF 发病率明显高于无 MI 组 (三组发病率分别为每年为: 30.4, 16.2 和 7.8/1,000 人; *P* < 0.001)。重点插图中显示了 MI 状态分层的 HF 累积发病率。

在多变校正 Cox 比例风险模型中分析结果显示, 独立于人口学资料及临床危险因素, CMI 及 SMI 与 HF 的相关性明显高于非 MI (见表 2)。然而, HF 风险的大小与 CMI 的相关性比与 SMI 更大。

将所有受试者根据人口学资料及 HF 危险因素进行亚组分析, 见图 1 和在线表 1。结果显示, MI 状况与 HF 的相关性模型在各亚组中一致, 说明 MI 类型与 HF 危险性的相关性在校正种族、糖尿病史、高血压病史及心率后仍然存在。然而, 在以平均年龄 (53 岁) 进行亚组分析后发现, 年龄较小人群发生 HF 的危险性与 SMI 相关性显著高于年龄较大组 (整体互动 *P* < 0.001)。此外, 女性的 SMI 与 HF 危险的相关性稍高于男性 (整体互动 *P*=0.093), 超重者高于正常体重者 (MI 类型整体互动 *P*=0.093), 不吸烟者高于有吸烟史者和戒烟者 (MI 类型整体互动 *P*=0.076)。

## 讨论

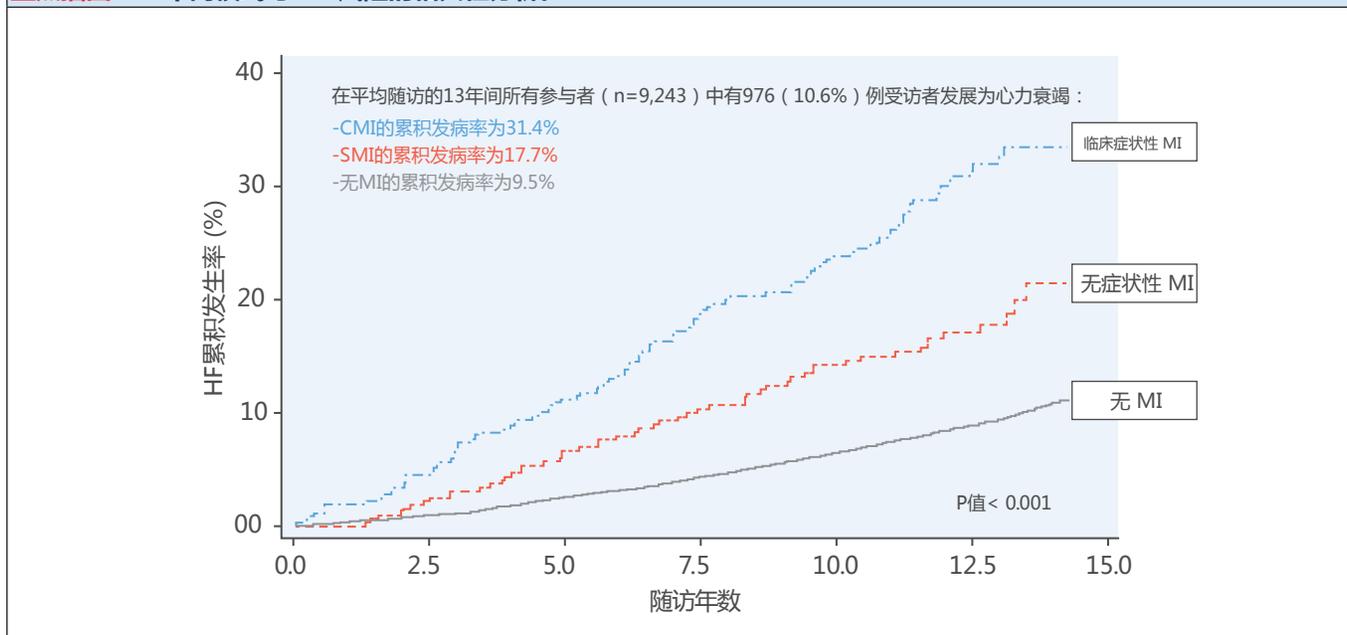
来自 ARIC 研究的分析中, 独立于 HF 其它危险因素外, SMI 可增加 HF 发生风险 (见重点插图)。CMI 同样与 HF 相关且比 SMI 与 HF 的相关性更强。此外, CMI 与 HF 发生风险的相关性高于 SMI。目前全球 HF 患者共有 260 万人左右, 是一个全球性的疾病 [19]。目前, 美

**表 1 基线时 ( ARIC 第一次随访, 1987-1989 ) 参加者特征按 MI 状态分层**

	无 MI(n=8,607)	SMI(n=305)	CMI(n=331)	P*
年龄 ( 岁 )	54.0 ± 5.6	55.0 ± 5.9	55.0 ± 5.6	< 0.001
女性	5,063(59)	133(44)	87(26)	< 0.001
非洲裔美国人	1,771(21)	69(23)	48(15)	0.017
心率 ( 次 / 分 )	65.6 ± 9.6	66.9 ± 10.5	65.3 ± 9.6	0.045
吸烟情况				< 0.001
正在吸烟	1,776(21)	75(25)	95(29)	
过去吸烟	2,800(32)	96(31)	124(37)	
无吸烟史	4,030(47)	134(44)	111(34)	
BMI kg/m <sup>2</sup>	27.0 ± 5.0	29.0 ± 5.6	28.0 ± 4.2	< 0.001
收缩压 mmHg	118 ± 17	125 ± 19	125 ± 19	< 0.001
高血压	2,280(27)	121(40)	130(39)	< 0.001
降压药使用	1,910(22)	102(33)	99(30)	< 0.001
糖尿病	620(7.3)	51(17)	48(15)	< 0.001

表中数值均采用均数±标准差或n (%) 表示。\*P表示三组之间的差异, 分类变量间的比较采用卡方检验, 连续性变量的比较采用方差分析。  
BP=血压; MI=心肌梗死。

**重点插图 MI 不同模式与 HF 风险的相关性分析。**



**表 2 MI 类型与 HF 发生率相关性分析**

	受试者, n	事件, n	发病率, 1000 人 / 年	模型 1 HR (95%CI)	P	模型 2 ↑ HR (95%CI)	P
无 MI	8,607	818	7.8	1.00(Ref)	-	1.00(Ref)	-
SMI	305	54	16.2	1.85(1.40-2.44)	< 0.001	1.35(1.02-1.78)	< 0.001
CMI	331	104	30.4	3.49(2.84-4.30)	< 0.001	2.85(2.31-3.51)	< 0.001

模型1: 校正年龄、性别和种族。+模型2: 校正年龄、性别和种族的基础上再对BMI、吸烟情况、心率、收缩压、降压药物的使用及糖尿病史进行校正。  
CI=可信区间; HR=风险比; MI=心肌梗死。

国 HF 患者约 57 万例，且预计至 2030 年该人数将会超过 800 万<sup>[20]</sup>。因此，识别一个新的引起高 HF 发病率的潜在机制是非常重要的。虽然把 SMI 作为 HF 危险评估中的一项筛查项目的成本效益还需在未来的研究中进一步评估，相信本文为解释 HF 的流行提供了一个易被忽视但却有迹可循的全新见解。

SMI 最早在 1949 年被提出，并在 1959 年的 Framingham 心脏研究中进一步阐述<sup>[21,22]</sup>。流行病学调查结果显示，普通人群中 SMI 的患病率约为 0.3%-4.8%<sup>[23-29]</sup>。而在老年人、糖尿病患者、女性等特定亚组中，众所周知的 SMI 的患病率高达约 15%<sup>[25,30,31]</sup>。在所有 MI 患者中，约有一半左右为 SMI<sup>[30,32]</sup>，SMI 与再梗死风险增加相关<sup>[30]</sup>，及其它类型冠心病、心脏猝死及全因死亡率均较高相关<sup>[24]</sup>。本研究是第一个提供证据证明 SMI 与 HF 风险增加相关性的研究。我们的亚组分析结果显示，年轻人群中的 SMI 与 HF 发生风险相关性高于年龄较大者，尽管他们可能很少出现 SMI 症状。亚组分析还发现，超重亚组中 SMI 与 HF 风险相关性显著高于正常体重组，该结果或许可以用肥胖是 HF 的危险因素之一来解释。同样，通过吸烟的边缘效应校正，无吸烟史者中 SMI 与 HF 风险相关性高于当前吸烟者，而既往吸烟者的 HF 风险位于两者之间。这是否是由于生存者倚倚还是偶然发现需要进一步的调查。

虽然流行病学研究提示男性的 HF 发生风险高于女性，但是本文研究中并未发现在不同性别中 MI 与 HF 发生风险相关性存在显著差异。实际上，女性的 SMI 与 HF 发生风险相关性略高于男性（MI 类型整体互动  $P=0.093$ ）。PREVEND (Prevention of REnal and Vascular END-stage Disease) 预防 REnal 和血管终末期疾病研究表明，男性的 HF 发生率高于女性，但是与男性相比，女性发生射血分数保留的 HF (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) 的风险更高<sup>[33]</sup>。这一发现和冠心病 (包括 SMI) 是 HFpEF 的一个确定的危险因素的观点共同表明<sup>[34,35]</sup>，筛查 HF 类型和 MI 类型，检查 HF 以及 MI 类型可能会有助于说明性别对 SMI 和 HF 之间关联的影响是否存在。同样，Hebert 等人研究表明，患有 HFpEF 的黑人比白人更容易发生有 ECG 表现的 MI，尽管黑人总体上患 HF 的风险更高<sup>[36]</sup>。这可能在一定程度上解释了在我们的分析中，白种人中 SMI 和 HF 之间的关联比黑人略强，但无统计学意义。在校正种族和性别对 SMI 与 HF 相关性的影响后，MI(CMI 和 SMI) 与不同类型 HF(HFpEF 和 HFrEF) 之间的相关性仍需进一步研究。

和我们推测的一样，与 SMI 相比，CMI 与 HF 有更高的

相关性。ECG 改变反映出的心肌缺血情况可早于临床症状的发生<sup>[37]</sup>。因此，SMI 极有可能代表的是发展为 CMI 或 HF 之前早中期的情况。同样的，CMI 患者的心肌梗死面积可能大于 SMI 患者，因此 SMI 时仅为较小面积的心肌梗死。也就是说，与 SMI 相比，CMI 与 HF 发生风险相关性更高主要是由于 SMI 是 CMI 的亚临床阶段，该阶段的梗死心肌面积较小，梗死对心肌的影响没有 CMI 那样明显。

近年来，在美国由于 MI 后患者的预期寿命延长和更优质的护理，HF 的发生率也有所上涨<sup>[6]</sup>。在生理结构发生明显的改变之前尽早检查 HF 有助于改善患者预后<sup>[38]</sup>。因此，早期对 HF 危险因素进行评估有助于降低 HF 的发病率、死亡率及其医疗成本。在这方面，我们的研究为日常护理中可能忽略的一个新的危险因素提供了证据。由于 ECG 是一种容易可行的检查手段，其结果具有较高的可靠性，通过 ECG 检查可以将 SMI 容易地识别为亚临床风险因素。虽然指南中已经明确指出对 CMI 的有效治疗可预防 CMI 患者中 HF 的发生，并且将其作为医疗质量核心评估的一项指标<sup>[39,40]</sup>，但是目前尚不清楚 SMI 患者是否可以从中获益。因此，根据美国心脏病学会 HF 分级标准，SMI 属于 A 阶段 HF (即有 HF 风险)<sup>[41]</sup>。早期筛查 SMI 是否有助于降低 HF 发生风险，及指南推荐的 CMI 治疗手段是否适用于 SMI 且同样可改善其预后有待在未来的研究中进一步证实。

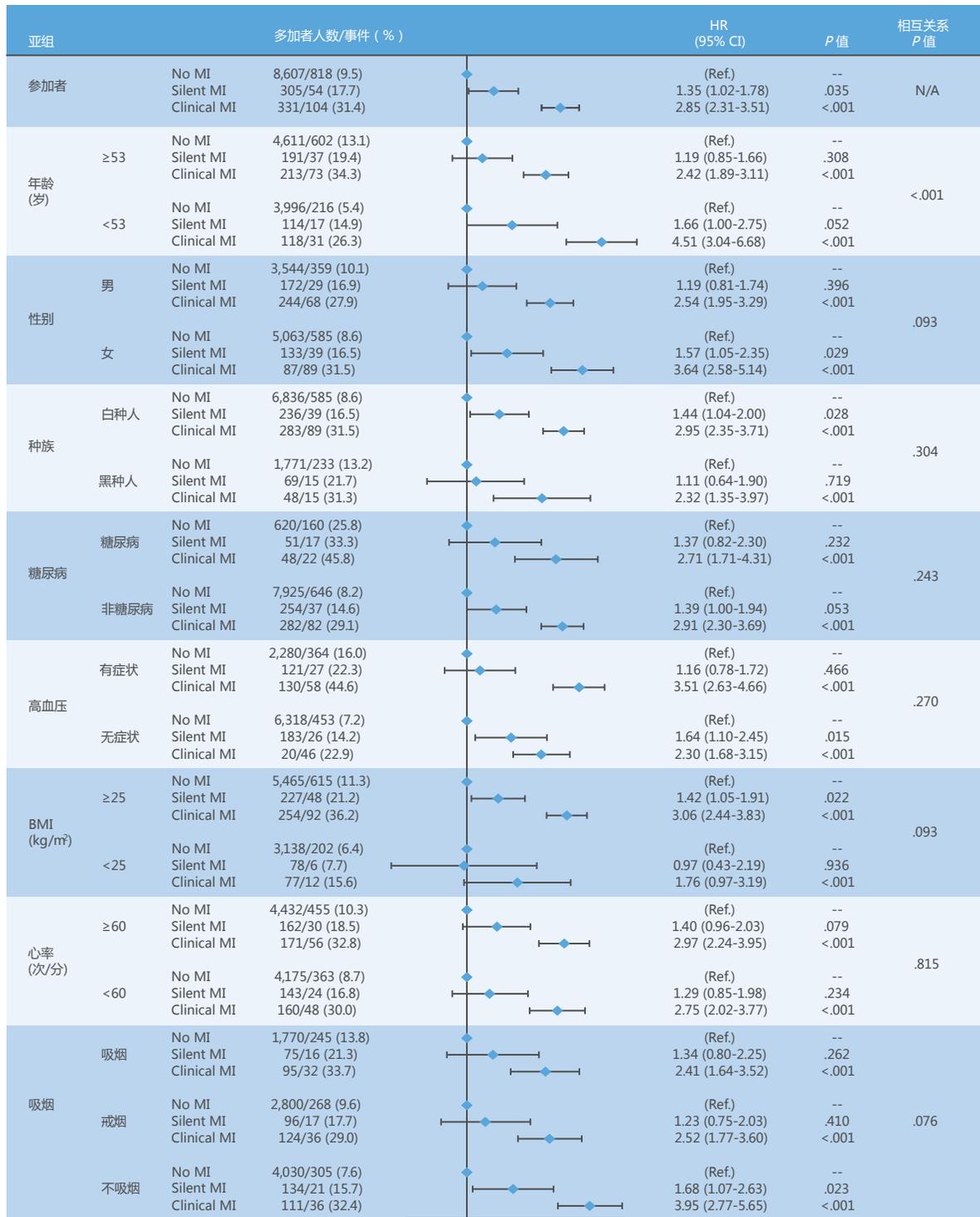
**本研究的优势与不足** 与其他具有类似设计的研究一样，尽管调整了几个混杂因素，残缺的混杂仍然存在。由于进行亚组分组后，部分分组人数较少，故无法进行交互作用分析。此外，本研究仅纳入黑种人和白种人两个种族，缺乏其他人种的数据分析。由于 CMI 的诊断不依赖于高灵敏度的肌钙蛋白测定，因此有可能在 ARIC 中低估于 CMI 的患病率。然而，由于 1998 年后才可利用肌钙蛋白，我们才可测定 SMI。另外，由于本研究中 HF 诊断均根据住院病历中的 ICD-9 和 ICD-10 编码，而非临床医生诊断，因此可能存在 HF 分类错误及漏诊。但是，如前所示，在 ARIC 研究中住院病人的 HF 事件的诊断是具有很强的特异性的<sup>[17]</sup>。

本研究的优势在于纳入两种人种包括具有代表性的女性为受试者，随访时间长，且采用容易明确的变量和预后进行分析，包括在中央阅读中心的心电图数据评价分析。

## 结论

本文是首个基于社区人群的大型研究报告，其表明

**图 1 各亚组中不同 MI 临床分型与 HF 事件发生率的相关性。**



模型校正年龄、性别、种族、BMI、吸烟情况、心率、收缩压、降压药物服用情况及糖尿病史。(用于分层的子组不包括在模型中)  
BMI=体质指数; CI=可信区间; HR=风险比; MI=心肌梗死。

SMI 与 HF 之间存在联系, 从而为确定导致新兴流行的新风险因素提供了机会。

**通信地址** Dr. Elsayed ed Z.Soliman, Ep, Epidemiological Cardiology Research Center(EPICARE), Wake Forest School of Medicine,Medical Center Boulevard, Winston Salem, North Carolina 27157. E-mail: l: esoliman@wakehealth.edu.

## 观点

**医学知识能力** HF 是 SMI 的常见并发症大约一半的 MIs 最开始在临床上表现为 SMI, 但是在长期的随访过程中, 这些事件和 HF 的发生风险增加相关, 并且独立于其他 HF 的临床预测因素。

**转化前景** 未来研究应该将成本效益的检查作为 HF 风险评估的一部分, 并且通过心电图检查来预防治疗减少 SMI 病人发展为 HF 的风险。

## 参考文献

1. Shah RV, Holmes D, Anderson M, et al. Risk of heart failure complication during hospitalization for acute myocardial infarction in a contemporary population: insights from the National Cardiovascular Data ACTION registry. *Circ Heart Fail* 2012;5:693-702.
2. Mocan T, Agoston-Coldea L, Gafosse M, Rosenstingl S, Mocan LC. Risk factors for heart failure in patients with one prior myocardial infarction episode. *Rom J Intern Med* 2008;46:213-21.
3. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, et al. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1450-5.
4. Minicucci MF, Azevedo PS, Polegato BF, Paiva SA, Zornoff LA. Heart failure after myocardial infarction: clinical implications and treatment. *Clin Cardiol* 2011;34:410-4.
5. Cowie MR, Lacey L, Tabberer M. Heart failure after myocardial infarction: a neglected problem. *Br J Cardiol* 2005;12:205-8.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-603.
7. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161-72.
8. Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. *Heart* 2005;91 Suppl 2:ii7-13; discussion ii31, ii43-8.
9. Pride YB, Piccirillo BJ, Gibson CM. Prevalence, consequences, and implications for clinical trials of unrecognized myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2013;111:914-8.
10. Zhang ZM, Rautaharju PM, Prineas RJ, et al. Race and sex differences in the incidence and prognostic significance of silent myocardial infarction in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation* 2016;133:2141-8.
11. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344-50.
12. Bhatia S, Qazi M, Erande A, Shah K, Amin A, Patel P, Malik S. Racial differences in the prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients hospitalized with heart failure. *Am J Cardiol* 2016;117:1468-73.
13. The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 1989;129:687-702.
14. White AD, Folsom AR, Chambless LE, et al. Community surveillance of coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: methods and initial two years' experience. *J Clin Epidemiol* 1996;49:223-33.
15. Prineas RJ, Crow RS, Zhang Z-M. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. London: Springer Science & Business Media, 2009.
16. Prineas RJ, Crow RS, Blackburn H. The Minnesota Code Manual of Electrocardiographic Findings. Littleton, MA: John Wright-PSG, 1982.
17. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart failure incidence and survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol* 2008;101:1016-22.
18. ARIC Heart Failure Risk Calculator using clinical factors. Available at: <http://aricnews.net/HFCalcs/RiskCalcHFCLinFac.html>. Accessed September 28, 2017.
19. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. *ESC Heart Failure* 2014;1:4-25.
20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. American Heart Association Statistics Committee, Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016;133:e38-360.
21. Hipp HR, Behrman JM, Heyer HE. The so-called silent myocardial infarction. *Am Pract Dig Treat* 1949;4:64-6.
22. Stokes J 3rd, Dawber TR. The silent coronary: the frequency and clinical characteristics of unrecognized myocardial infarction in the Framingham Study. *Ann Int Med* 1959;50:1359-69.
23. Ikram MA, van Oijen M, de Jong FJ, et al. Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease. *Stroke* 2008;39:1421-6.
24. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, Gabriel SE. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
25. Lundblad D, Eliasson M. Silent myocardial infarction in women with impaired glucose tolerance: the Northern Sweden Monica Study. *Cardiovasc Diabetol* 2003;2:9.
26. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Incidence and prevalence of recognized and unrecognized myocardial infarction in women. The Reykjavik Study. *Eur Heart J* 1998;19:1011-8.
27. Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND 3rd, Ades PA, Burke GL, Manolio TA. Prevalence,

predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:119-26.

**28.** Nadelmann J, Frishman WH, Ooi WL, et al. Prevalence, incidence and prognosis of recognized and unrecognized myocardial infarction in persons aged 75 years or older: The Bronx Aging Study. *Am J Cardiol* 1990;66:533-7.

**29.** Boland LL, Folsom AR, Sorlie PD, et al. Occurrence of unrecognized myocardial infarction in subjects aged 45 to 65 years (the ARIC study). *Am J Cardiol* 2002;90:927-31.

**30.** Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med* 1984;311:1144-7.

**31.** Vacek J. Silent myocardial infarction in the diabetic population. *Am J Med* 1984;76:A59, 68.

**32.** Kannel WB. Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham Study. *Cardiol Clin* 1986;4:583-91.

**33.** Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, et al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clinical Res Cardiol* 2015;104:342-50.

**34.** Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA.

Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2817-27.

**35.** Choudhury L, Gheorghide M, Bonow RO. Coronary artery disease in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2002;89:719-22.

**36.** Hebert K, Lopez B, Dias A, et al. Prevalence of electrocardiographic abnormalities in a systolic heart failure disease management population by race, ethnicity, and sex. *Congest Heart Fail* 2010;16:21-6.

**37.** Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987;59:23C-30C. update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-603.

**38.** de Couto G, Ouzounian M, Liu PP. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:334-44.

**39.** Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the survival of myocardial infarction long-term evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am*

*Heart J* 2003;145:80-7.

**40.** Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997;96:4239-45.

**41.** Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.

---

**关键词** 心电图, 心力衰竭, 无症状性心肌梗死

**附录** 补充表格、请阅读论文线上版本

## 点评

哈尔滨医科大学附属第二医院 于波

心力衰竭 (HF) 是无症状性心肌梗死 (SMI) 的常见并发症, 大约一半的 MI 最开始在临床上表现为 SMI。社区人群动脉粥样硬化风险 (ARIC) 队列研究通过纳入近万例患者, 进行长达 13 年的随访, 证实了 SMI 与 HF 发生风险增加相关, 并且独立于其他 HF 的临床预测因素。该研究揭示了 SMI 预防及治疗的重要性, 提示未来的研究需要确认预防治疗策略来改善 SMI 患者的 HF 风险。

# 2017 ACC/AHA 高血压指南对美国人群的潜在影响

## Potential U.S. Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline

Paul Muntner, PHD,<sup>a</sup> Robert M. Carey, MD,<sup>b</sup> Samuel Gidding, MD,<sup>c</sup> Daniel W. Jones, MD,<sup>d</sup> Sandra J. Taler, MD,<sup>e</sup> Jackson T. Wright, MD, PHD,<sup>f</sup> Paul K. Whelton, MB, MD, MSC<sup>g</sup>

翻译：北京大学人民医院心脏中心 喜杨；审校：中国医学科学院阜外医院 唐熠达

### 摘要

**背景** 2017 美国心脏病学会 / 美国心脏协会 (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) 成人高血压预防、检测、评估及管理指南为高血压的定义、启动降压药物治疗的收缩压和舒张压 (blood pressure, BP) 阈值、以及 BP 靶目标提供了建议。

**目的** 本研究采用 2017 ACC/AHA 指南和高血压预防、检测、评估和治疗全国联合委员会第七次报告 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC7) 中的标准, 试图确定美国成年人的高血压患病率、降压药物治疗建议的影响以及血压高于治疗目标的患病率。

**方法** 作者分析的数据来自于 2011 年至 2014 年全国健康营养调查研究 (N=9,623)。根据标准化草案和平均值对 BP 进行 3 次测量。对结果进行加权, 以生成美国人群的估计值。

**结果** 根据 2017 ACC/AHA 和 JNC7 指南, 美国成人中高血压的初始患病率分别为 45.6% (95% 置信区间 [confidence interval, CI]: 43.6%-47.6%) 和 31.9% (95% CI: 30.1%-33.7%), 分别建议 36.2% (95% CI: 34.2%-38.2%) 和 34.3% (95% CI: 32.5%-36.2%) 的美国成人进行降压药物治疗。根据 2017 ACC/AHA 指南, 9.4% 的美国高血压成人患者不推荐进行降压药物治疗而推荐进行非药物干预。在使用降压药物的美国成人中, 根据 2017 ACC/AHA 和 JNC7 指南, 分别有 53.4% (95% CI: 49.9%-56.8%) 和 39.0% (95% CI: 36.4%-41.6%) 患者的血压高于治疗目标。

**结论** 与 JNC7 指南相比, 2017 ACC/AHA 指南导致高血压患病率的大幅增加, 推荐进行降压药物治疗的美国成人患者的比例略有增加, 对于许多正在进行降压药物治疗的成人患者实行更严格的血压控制。(J Am Coll Cardiol 2018;71:109-18) © 2018 jointly by American College of Cardiology Foundation and American Heart Association. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

美国心脏病学会 / 美国心脏协会 (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) 成人高血压预防、检测、评估及管理指南为高血压的预防和治疗提供综合信息<sup>[1]</sup>。该指南是对 2003 年公布的高血压预防、检测、评估和治疗全国联合委员会第七次报

告 (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC7) 的更新<sup>[2]</sup>。与 JNC7 相比, 2017 ACC/AHA 指南建议采用较低的收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 作为高血压的定

From the <sup>a</sup>Department of Epidemiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama; <sup>b</sup>Department of Medicine, University of Virginia, Charlottesville, Virginia; <sup>c</sup>Nemours Cardiac Center, A. I. DuPont Hospital for Children, Wilmington, Delaware; <sup>d</sup>Department of Medicine, University of Mississippi, Jackson, Mississippi; <sup>e</sup>Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; <sup>f</sup>Division of Nephrology and Hypertension, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, Ohio; <sup>g</sup>Department of Epidemiology, Tulane University, New Orleans, Louisiana. Dr. Muntner has received research support through grant 15SFRN2390002 from the American Heart Association; and has received research support and honoraria from Amgen, Inc. unrelated to this paper. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. This article has been copublished in *Circulation*.

Manuscript received October 8, 2017; revised manuscript received October 25, 2017; accepted October 31, 2017.

**缩略词表**

**CVD**= cardiovascular disease  
心血管疾病  
**DBP**=diastolic blood pressure  
舒张压  
**JNC7**=Seventh Report of the Joint  
National Committee on Prevention,  
Detection, Evaluation and Treatment  
of High Blood Pressure  
高血压预防、检测、评估和治疗全国联合  
委员会第七次报告  
**NHANES**=National Health and  
Nutrition Examination Survey  
国家健康与营养调查研究  
**SBP**=systolic blood pressure  
收缩压

义(表1)。JNC7 推荐进行降  
压药物治疗的全部成人患者  
也被 2017 ACC/AHA 指南推  
荐进行降压治疗。此外,根  
据 2017ACC/AHA 指南推荐,  
SBP 130-139 mmHg 或 DBP 80-  
89mmHg 具有高心血管疾病  
(cardiovascular disease, CVD)  
风险的成人以及 ≥ 65 岁,  
SBP 130-139 mmHg 的成人均

推荐进行降压药物治疗。2017ACC/AHA 指南建议所有  
接受降压治疗的成人达到 SBP/DBP<130/80mmHg 目标血  
压。除了合并糖尿病或慢性肾脏病的成人的治疗目标没  
有变化以外,该目标血压水平低于 JNC7 推荐的目标血  
压。2017 ACC/AHA 指南中的每一项推荐均是基于证据  
审查小组和 / 或指南撰写委员会成员的系统评价<sup>[1]</sup>。

此次分析的目的是评估美国成人高血压患者的比例  
和数量,以及与 JNC7 指南相比,依据 2017 ACC/AHA  
指南建议进行药物降压治疗的比例。此外,评估血压  
(blood pressure, BP) 水平高于上述每项指南目标血压

**表 1 根据 2017 ACC/AHA 指南、JNC7 指南和 JNC8 小组成员报告,用于定义高血压、建议进行降压治疗的血压水平和治疗目标**

	2017 ACC/AHA	JNC7	JNC8小组成员报告
<b>高血压的指南定义</b>			
SBP, mmHg			
一般人群	≥ 130	≥ 140	≥ 140
≥ 60 岁, 不合并糖尿病或 CKD	*	*	≥ 150
DBP, mmHg			
一般人群	≥ 80	≥ 90	≥ 90
<b>指南建议进行降压药物治疗</b>			
SBP, mmHg			
一般人群	≥ 140	≥ 140	≥ 140
糖尿病或 CKD	≥ 130	≥ 130	≥ 140
高心血管疾病风险 <sup>†</sup>	≥ 130	*	*
年龄 ≥ 65 岁	≥ 130	*	*
≥ 60 岁, 不合并糖尿病或 CKD	*	*	≥ 150
DBP, mmHg			
一般人群	≥ 90	≥ 90	≥ 90
糖尿病或 CKD	≥ 80	≥ 80	*
高心血管疾病风险	≥ 80	*	*
<b>进行降压治疗人群的指南治疗目标</b>			
SBP, mmHg			
一般人群	<130	<140	<140
糖尿病或 CKD	<130	<130	<140
年龄 ≥ 65 岁	<130	*	*
≥ 60 岁, 不合并糖尿病或 CKD	*	*	<150
DBP, mmHg			
一般人群	<80	<90	<90
糖尿病或 CKD	<80	<80	*

SBP和DBP水平应基于2次或更多随访的多次测量结果。在全国健康营养调查研究中,每次随访测量3次BP。在表格的上部,成人SBP或DBP高于上面列出的水平以及正在服用降压药物的成人,被认为患有高血压。在表格的中部,成人SBP或DBP高于上面列出的水平以及正在服用降压药物的成人,建议进行降压药物治疗。在表格的底部,为了治疗达标,SBP和DBP均应达标。\*指南中对于这类人群,未提供特殊的BP阈值。指南中列出的其他阈值在适当的情况下则应被应用。†高心血管疾病风险定义为有心血管疾病的病史或采用汇总队列风险公式计算的10年预测心血管疾病风险≥10%。

ACC/AHA=美国心脏病学会/美国心脏协会;BP=血压;CKD=慢性肾脏病;DBP=舒张压;JNC7=高血压预防、检测、评估和治疗全国联合委员会第七次报告;JNC8=第八次全国联合委员会;SBP=收缩压。

的美国成人使用降压药物的比例和数量。血压水平高于 2017 ACC/AHA 指南的目标 BP 水平从而进行降压药物治疗的美国成人，建议其进行更加严格的降压治疗。为实现这些目标，我们分析了美国国家健康与营养调查研究（National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES）的数据。作为一个次要目标，我们比较了 2017 ACC/AHA 指南的患病率和 2014 第八次全国联合委员会报告（JNC8 小组成员报告）的患病率<sup>[5]</sup>。

## 方法

NHANES 是由监测美国一般人群健康状况的疾病预防控制中心的国家健康统计中心完成的<sup>[4]</sup>。自 1999 年以来，NHANES 每 2 年进行一次。每一次研究中，通过对非制度化的美国人群进行分层、多级概率抽样确认潜在的参与者。采用抽样权重的方法，获得非制度化的美国人群的全国代表性的评估结果，同时结合 NHANES 周期的数据，在有需要时能够提供更稳定的患病率评估结果。为了本次分析，我们调取了 2011 年至 2012 年和 2013 年至 2014 年 NHANES 周期的数据。本次分析限定于 20 岁及以上的成人参与者（n=10,907）。剔除研究随访期间未获得 3 次 SBP 和 DBP 测量结果的参与者（n=704）或丢失自我报告的降压药物数据的参与者（n=13）。同样，缺乏依据汇总队列风险公式计算 10 年预测 CVD 风险的多种变量数据（年龄、性别、种族、吸烟、总胆固醇，HDL 胆固醇以及糖尿病）的参与者（n=567）亦被剔除。剔除这些数据后，共 9,623 例参与者的数据用于本次分析。NHANES 2011 年至 2012 年和 2013 年至 2014 年的研究方案获得了疾病预防控制中心国家健康统计中心伦理审查委员会的批准。每位参与者均签署知情同意书。

**数据收集** NHANES 通过使用标准化问卷在移动检查诊室进行的医学评估收集数据。本次分析中包含的协变量及其确认方法详见在线表 1。

**血压测量和降压药物的使用** 由受过培训的医生使用水银式血压计和合适尺寸的袖带测量血压。依据每位参与者右上臂中部臂围的测量值选择袖带尺寸。坐位休息 5 分钟后读取血压值。间隔 30 秒测量共获得 3 次血压测量结果。取 3 次测量结果的均值用于确定 SBP 和 DBP。质量控制包括每季度重新认证按需进行培训和全部医生的每年度再培训。认证过程包括 Korotkoff 音识别的视频测试以及测量志愿者的血压。询问参与者“是否曾被医生或其他医护专业人员告知您患有高血压？”和“您目前正在因高

血压服用处方药吗？”，二者均得到肯定回答者被认为正在服用降压药物。

**CVD 风险** 既往诊断心肌梗死、冠心病、卒中或心力衰竭的自我报告即定义为 CVD 病史。对于无 CVD 病史的参与者，则根据汇总队列风险公式计算 10 年预测 CVD 风险<sup>[5]</sup>。将参与者分组至 5 组互斥组中的 1 组，包括有 CVD 病史组，无 CVD 病史但是 10 年预测 CVD 风险 <5% 组、5%~<10% 组、10%~<20% 组和 ≥ 20% 组。有 CVD 病史或 10 年预测 CVD 风险 ≥ 10% 则被定义为高 CVD 风险。

**高血压定义、降压药物治疗建议和降压治疗目标** 2017 ACC/AHA 和 JNC7 指南、JNC8 小组成员报告中的高血压定义、建议进行降压药物治疗的标准以及正在进行降压药物治疗的成人血压目标见表 1。

**统计分析** 我们计算了 5 组的人群分布，包括 SBP/DBP <120/<80 mm Hg、120-129/<80 mm Hg、130-139/80-89 mm Hg 和 ≥ 140/90 mm Hg 的未服用降压药物者，以及正在服用降压药物者。这些血压水平代表 2017 ACC/AHA 指南中不同的血压阶段（在线表 2）。SBP 和 DBP 分属于 2 个组别的参与者被分组至较高的血压分组（例如，SBP <120 mm Hg 而 DBP 80-89 mm Hg）。统计每组中美国成人的人口统计学特征和临床特征。然后，统计美国成人高血压患者的百分比和数量，以及根据 2017 ACC/AHA 指南、JNC7 指南、在 2017 ACC/AHA 指南而不在 JNC7 指南范围建议进行降压治疗的百分比和数量。另外，统计美国成人中血压高于 2017 ACC/AHA 指南、JNC7 指南、在 2017 ACC/AHA 指南而不在 JNC7 指南范围的目标血压进而使用降压药物的人群百分比和数量。在全人群以及根据年龄、性别、民族/种族和心血管病危险分层定义的亚组中，均进行上述统计。统计血压高于 2017 ACC/AHA 指南、JNC7 指南、在 2017 ACC/AHA 指南而不在 JNC7 指南范围的目标血压进而使用降压药物的美国成人高血压患者的人口统计学特征和临床特征。在二次分析中，统计建议进行降压药物治疗的美国成人高血压患者的百分比，以及血压高于 2014 年 JNC8 小组成员报告中血压目标的患者百分比。

全部计算过程中均采用 NHANES 抽样权重，以便获得具有代表性的美国全国患病率评估。根据每个 NHANES 周期中缺失年龄、性别、民族/种族数据的参与者比例重新进行权重校正。抽样权重的重新校正对年龄、性别、民族/种族的缺失数据方面的差异进行了修正，并假定种族内的数据随机丢失<sup>[6]</sup>。采用 SAS version 9.4

**表 2 不同血压水平美国成人的特征以及 2011-2014 NHANES 的降压药物使用情况**

	未服用降压药物的美国成人的 SBP/DBP 分组 (mm Hg)				正在服用 降压药物 (n=2,587)
	<120/80 (n=3,827)	120-129/<80 (n=1,114)	130-139/80-89 (n=1,276)	≥ 140/90 (n=819)	
美国人群中的百分比	42.3(40.3-44.3)	12.1(11.0-13.3)	13.7(12.7-14.9)	7.7(6.8-8.7)	24.1(22.4-26.0)
人群特征					
年龄, 岁	38.8 ± 0.4	45.0 ± 0.7	47.1 ± 0.7	54.6 ± 0.6	61.6 ± 0.3
男性	41.1	60.4	58.0	58.1	45.0
民族 / 种族					
非西班牙裔白人	63.5	66.2	66.7	63.7	71.2
非西班牙裔黑人	9.1	10.8	11.6	14.5	14.8
非西班牙裔亚裔	6.5	4.9	4.7	6.0	3.4
西班牙裔	18.2	14.9	14.0	12.4	8.7
吸烟	19.8	23.8	20.6	21.0	15.5
总胆固醇, mg/dl	187.6 ± 1.0	195.3 ± 1.1	201.0 ± 1.8	206.3 ± 2.1	190.2 ± 1.3
HDL 胆固醇, mg/dl	54.2 ± 0.4	51.9 ± 0.6	52.8 ± 0.7	54.0 ± 0.9	51.6 ± 0.5
他汀类药物应用	6.7	12.0	12.0	13.5	47.8
糖尿病	3.7	7.6	9.1	14.1	26.7
eGFR 降低	2.3	2.3	3.4	8.7	20.8
蛋白尿	4.7	6.1	9.4	15.6	17.6
SBP, mm Hg	108.9 ± 0.2	124.2 ± 0.1	128.0 ± 0.3	148.3 ± 0.9	130.7 ± 0.6
DBP, mm Hg	66.5 ± 0.3	70.4 ± 0.4	78.6 ± 0.3	82.5 ± 0.7	71.1 ± 0.4
10 年预测 CVD 风险的均值 *	2.4 ± 0.1	5.0 ± 0.2	5.9 ± 0.3	13.1 ± 0.6	17.8 ± 0.4
高风险, +%	7.5	15.1	19.8	46.1	61.8
10 年风险分组					
<5%	85.6	69.7	63.5	37.4	21.7
5%-<10%	6.9	15.2	16.7	16.4	16.6
10%-<20%	3.2	6.8	10.5	19.8	19.7
≥ 20%	1.5	4.7	5.1	20.4	20.1
CVD 病史	2.9	3.6	4.2	6.0	21.9

数值代表的% (95%置信区间)、均值±标准误或%。美国成人依据SBP和DBP中的较高结果进行分组。例如,某人SBP为146mmHg而DBP为82mmHg,则分组至≥140/90组。eGFR<60ml (min·1.73m<sup>2</sup>) 定义为eGFR降低。尿蛋白/肌酐≥30mg/g定义为蛋白尿。\*采用汇总队列风险公式计算预测的10年CVD风险。无CVD病史的成人中,计算平均风险。+10年预测CVD风险≥10%或有CVD病史,则定义为高风险。CI=置信区间; CVD = 心血管疾病; eGFR = 估算的肾小球滤过率; HDL = 高密度脂蛋白; NHANES = 国家健康与营养调查研究; 其他缩写见表1。

进行数据管理 (SAS Institute, Cary, North Carolina), 采用 Stata version 14 进行数据分析 (Stata Corporation, College Station, Texas)。

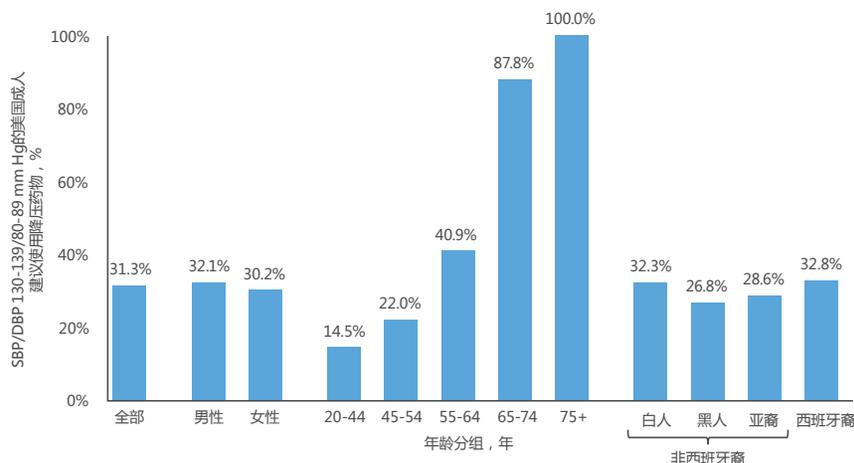
## 结果

2011 年至 2014 年期间, 分别有 42.3%、12.1%、13.7% 和 7.7% 未服用降压药物的美国成人的 SBP/DBP 为 <120/80 mm Hg、120-129/<80 mm Hg、130-139/80-89 mm Hg 和 ≥ 140/90 mm Hg (表 2)。另外 24.1% 的美国成人正在服用降压药物。具有较高血压的美国成人具有以下特征,

年龄较大、更可能是非西班牙裔黑人; 正在服用他汀类药物; 合并糖尿病、eGFR 降低、蛋白尿和 CVD 病史。血压水平越高, 总胆固醇水平和平均的 10 年预测 CVD 风险越高。

依据 2017 ACC/AHA 和 JNC7 指南定义, 高血压患病率分别为 45.6% 和 31.9% (表 3)。在全部年龄、性别、种族 / 民族和 CVD 风险分组的各亚组中, 与 JNC7 指南相比, 2017 ACC/AHA 指南定义的高血压患病率较高。JNC7 指南建议 34.3% 的美国成人使用降压药物, 而 2017 ACC/AHA 指南则建议 36.2% 的美国成人使用降压药物。

**图 1 根据 2017 ACC/AHA 指南，建议 SBP 130-139 mm Hg 或 DBP 80-89 mm Hg 的美国成人使用降压药物的百分比**



此图显示SBP 130-139 mm Hg或DBP 80-89 mm Hg的未服用降压药物的美国成人中，建议使用降压药物的百分比。根据2017 ACC/AHA 高血压指南，建议上述人群使用降压药物，因为其存在SBP 130-139 mm Hg或DBP 80-89 mm Hg且有心血管疾病病史、10年预测CVD 风险≥10%、糖尿病或慢性肾脏病；或SBP130-139 mm Hg且年龄≥65岁。总之，根据2017 ACC/AHA指南，建议SBP 130-139 mm Hg或DBP 80-89 mm Hg的美国成人中31.3%的成人使用降压药物。ACC/AHA=美国心脏病学会/美国心脏协会；DBP=舒张压；SBP=收缩压。

**表 3 基于 2011-2014 NHANES，依据 2017ACC/AHA 指南和 JNC7 指南，符合高血压的定义并建议进行降压药物治疗的美国成人百分比**

	2017ACC/AHA 指南		JNC7 指南		差异 (2017ACC/AHA, 而非 JNC7)	
	高血压	建议降压药物治疗	高血压	建议降压药物治疗	高血压	建议降压药物治疗
全部人群	45.6 (43.6-47.6)	36.2(34.2-38.2)	31.9(30.1-33.7)	34.3(32.5-36.2)	13.7(12.7-14.9)	1.9(1.5-2.3)
年龄组, 岁						
20-44	24.0(21.8-26.2)	12.5(11.2-13.9)	10.5(9.4-11.7)	12.2(10.9-13.6)	13.4(12.0-15.0)	0.3(0.1-0.5)
45-54	47.1(44.4-49.8)	33.4(30.8-36.1)	29.5(27.0-32.2)	32.7(30.1-35.4)	17.6(15.1-20.4)	0.7(0.4-1.2)
55-64	66.6(63.6-69.5)	58.2 (54.9-61.4)	52.4(49.1-55.7)	55.0(62.0-58.0)	14.2(12.1-16.6)	3.2(2.1-4.7)
65-74	75.6(73.4-77.6)	74.1(71.4-76.6)	63.6(60.2-66.9)	66.9(63.7- 69.9)	12.0(9.4-15.2)	7.2(5.2-10.0)
≥ 75	82.3(79.2-85.0)	82.3(79.2-85.0)	75.1(71.9-78.1)	78.5(74.7-81.8)	7.1(5.6-9.0)	3.8(2.5-5.6)
男	48.6(45.9-51.3)	37.3(34.9-39.8)	32.0(29.8-34.3)	34.8(32.4-37.3)	16.6(15.0-18.3)	2.5(2.0-3.1)
女	42.9(40.7-45.1)	35.1(33.1-37.3)	31.8(29.8-33.8)	33.8(31.8-35.9)	11.1(9.8-12.5)	1.3(0.9-1.9)
民族 / 种族						
非西班牙裔白人	47.3(44.5-50.0)	37.9(35.3-40.6)	33.4(31.1-35.8)	35.7(33.3-38.2)	13.8(12.4-15.4)	2.2(1.6-2.8)
非西班牙裔黑人	54.9(52.5-57.3)	44.8(42.5-47.0)	41.0(39.0-43.1)	43.6(41.4-45.8)	13.9(12.2-15.7)	1.2(0.8-1.8)
非西班牙裔亚裔	36.7(32.6-40.9)	27.9(24.2-32.0)	24.4(21.1-28.2)	26.8(23.1-30.8)	12.2(10.4-14.3)	1.1(0.6-2.0)
西班牙裔	34.4(31.8-37.1)	25.5(23.0-28.1)	21.1(18.7-23.8)	24.3(21.8-26.9)	13.3(11.7-15.1)	1.2(0.9-1.6)
风险分组						
<5%	27.4(25.6-29.3)	14.6(13.3-16.0)	13.2(12.0-14.5)	14.6(13.3-16.0)	14.2(13.1-15.4)	0.0(0.0-0.0)
5%-<10%	61.4(57.2-65.3)	48.4(44.5-52.3)	42.7(38.5-47.1)	46.6(42.7-50.5)	18.6(15.2-22.6)	1.8(0.9-3.6)
10%-<20%	78.2(74.7-81.4)	78.2(74.7-81.4)	63.6(58.4-68.5)	68.3(63.5-72.7)	14.6(11.5-18.4)	9.9(7.7-12.7)
≥ 20%	85.7(82.7-88.2)	85.7(82.7-88.2)	77.3(74.0-80.3)	81.4(77.7-84.6)	8.4(7.1-9.8)	4.3(3.1-5.8)
CVD 病史	79.3(75.6-82.6)	79.3(75.6-82.6)	72.1(68.8-75.3)	75.7(72.7-78.4)	7.2(5.0-10.3)	3.7(2.1-6.2)

数值代表的是美国成人的% (95%置信区间)。高血压和降压药物治疗建议见表1。  
缩写同表1和2。

**表 4 基于 2011-2014 NHANES, 依据 2017ACC/AHA 指南和 JNC7 指南, 符合高血压的定义并建议进行降压药物治疗的美国成人数量 (以百万计)**

	2017ACC/AHA 指南		JNC7 指南		差异 (2017ACC/AHA 与 JNC7 相比)	
	高血压	建议降压药物治疗	高血压	建议降压药物治疗	高血压	建议降压药物治疗
全部人群	103.3(92.7-114.0)	81.9(73.8-90.1)	72.2(65.3-79.1)	77.7(70.0-85.5)	31.1(26.6-35.6)	4.2(3.3-5.1)
年龄组, 岁						
20-44	24.7(21.6-27.9)	12.9(11.3-14.4)	10.9(9.6-12.2)	12.6(11.1-14.1)	3.9(1.7-16.0)	0.3(0.1-0.5)
45-54	20.1(17.7-22.6)	14.3(12.6-15.9)	12.6(11.2-14.0)	14.0(12.4-15.6)	7.5(5.9-9.1)	0.3(0.1-0.4)
55-64	26.2(22.4-30.0)	22.9(19.6-26.2)	20.6(17.7-23.5)	21.6(18.5-24.7)	5.6(4.2-6.9)	1.3(0.7-1.8)
65-74	18.5(16.1-20.9)	18.1(15.9-20.4)	15.6(13.5-17.6)	16.4(14.3-18.4)	2.9(2.1-3.8)	1.8(1.1-2.4)
≥ 75	13.8(11.7-15.8)	13.8(11.7-15.8)	12.6(10.9-14.3)	13.1(11.2-15.1)	1.2(0.8-1.6)	0.6(0.4-0.9)
男	52.8(46.6-59.1)	40.6(35.7-45.5)	34.8(30.6-39.0)	37.9(33.2-42.6)	18.1(15.3-20.8)	2.7(2.0-3.4)
女	50.5(45.4-55.6)	41.4(37.6-45.1)	37.4(34.1-40.8)	39.9(36.2-43.5)	13.1(10.8-15.4)	1.5(0.9-2.1)
民族 / 种族						
非西班牙裔白人	70.8(58.3-83.3)	56.8(47.1-66.4)	50.1(41.7-58.4)	53.5(44.4-62.7)	20.7(16.0-25.4)	3.2(2.2-4.2)
非西班牙裔黑人	14.3(11.3-17.2)	11.6(9.2-14.1)	10.7(8.4-12.9)	11.3(8.9-13.7)	3.6(2.8-4.4)	0.3(0.2-0.5)
非西班牙裔亚裔	4.4(3.5-5.3)	3.3(2.6-4.1)	2.9 (2.3-3.6)	3.2 (2.5-3.9)	1.5(1.1-1.8)	0.1(0.0-0.2)
西班牙裔	11.3(8.4-14.2)	8.4(6.0-10.8)	6.9 (4.8-9.0)	8.0 (5.7-10.3)	4.4(3.4-5.3)	0.4(0.2-0.5)
风险分组						
<5%	38.2(33.6-42.7)	20.4(18.0-22.8)	18.4(16.2-20.6)	20.4(18.0-22.8)	19.8(16.9-22.6)	0.0(0.0-0.0)
5%-<10%	17.1(14.3-19.9)	13.5(11.3-15.7)	11.9(9.9-14.0)	13.0(11.0-15.1)	5.2(3.8-6.6)	0.5(0.1-0.9)
10%-<20%	17.5(15.3-19.8)	17.5(15.3-19.8)	14.3(12.4-16.1)	15.3(13.4-17.3)	3.3(2.3-4.3)	2.2(1.5-2.9)
≥ 20%	16.1(13.8-18.5)	16.1(13.8-18.5)	14.6(12.5-16.7)	15.3(13.0-17.7)	1.6(1.2-1.9)	0.8(0.6-1.1)
CVD 病史	14.3(12.6-16.1)	14.3(12.6-16.1)	13.0(11.4-14.7)	13.7(12.0-15.4)	1.3(0.8-1.8)	0.7(0.3-1.0)

数值代表的是美国成人的% (95%可信区间)。高血压定义和降压药物治疗建议见表1。  
缩写同表1和2。

与 JNC7 报告比较, 2017 ACC/AHA 指南建议使用降压药物的人群比例增加, 除了 10 年 CVD 风险 <5% 的人群, 这种增加可见于参与研究的全部年龄、性别、种族 / 民族和 CVD 风险分组的各亚组人群。根据 2017 ACC/AHA 指南, 建议 SBP/DBP 为 130-139/80-89 mm Hg 的美国成人人群中 31.3% 的成人使用降压药物, 因为其患有糖尿病、慢性肾脏病或高 CVD 风险, 或者因为他们的 SBP 为 130-139 mm Hg 且年龄 ≥ 65 岁 (图 1)。

2011 年至 2014 年期间, 1.033 亿美国成人符合 2017 ACC/AHA 指南的高血压定义, 而依据 JNC7 指南仅 0.722 亿美国成人达到高血压诊断标准 (表 4)。依据 2017 ACC/AHA 指南, 0.819 亿美国成人符合非药物治疗以外的降压药物治疗标准, 而 0.214 亿美国成人符合单独进行非药物治疗的标准。与 JNC7 指南相比, 2017 ACC/AHA 指南建议进行降压药物治疗的美国成人增加了 0.042 亿。

与 JNC7 指南定义的美国成人高血压患者相比, 2017

ACC/AHA 指南定义的高血压患者年纪较轻, 总胆固醇水平、SBP、DBP 和 10 年预测 CVD 风险水平较低, 合并糖尿病、eGFR 降低、蛋白尿和 CVD 病史可能性较低 (在线表 3)。与 JNC7 指南建议进行降压药物治疗的患者相比, 2017 ACC/AHA 指南建议进行降压药物治疗的患者的平均 SBP 和 DBP 水平较低, 但平均 10 年 CVD 风险较高。而且, 该组美国成人患者的年龄较大, 更可能是男性、非西班牙裔白人、吸烟者且有 CVD 病史。

进行降压药物治疗的美国成人中, 53.4% 患者的血压高于 2017 ACC/AHA 指南中的目标血压, 而仅 39.0% 患者的血压高于 JNC7 指南中的目标血压 (表 5)。除了 ≥ 75 岁和服用 ≥ 4 种降压药物的两个亚组的患病率分别增加 7.1 和 9.3 个百分点以外, 其他各亚组的血压均高于 2017 ACC/AHA 指南而非 JNC7 指南定义的目标血压达 10 个百分点以上。2011 年至 2014 年期间, 0.547 亿美国成人使用降压药物, 这些患者中, 0.292 亿患者和 0.213

**表 5 基于 2011-2014 NHANES, 根据 2017ACC/AHA 指南和 JNC7 指南, 正在服用降压药物的血压高于目标血压的百分比**

	血压高于目标血压		2017ACC/AHA 指南, 而非 JNC7 指南
	2017ACC/AHA 指南	JNC7 指南	
全部人群	53.4 (49.9-56.8)	39.0 (36.4-41.6)	14.4 (12.4-16.5)
年龄组, 岁			
20-44	46.3 (38.6-54.3)	23.2 (17.5-30.0)	23.1 (17.7-29.7)
45-54	46.0 (38.6-53.5)	29.5 (24.2-35.5)	16.4 (12.6-21.2)
55-64	50.5 (44.9-56.0)	33.1 (27.9-38.6)	17.4 (13.2-22.6)
65-74	54.4 (48.6-60.1)	43.4 (38.5-48.4)	11.0 (13.2-22.6)
≥ 75	67.2 (61.4-72.4)	60.1 (54.1-65.7)	7.1 (5.1-9.8)
男	51.8 (47.9-55.7)	37.5 (34.5-40.6)	14.3 (11.8-17.2)
女	54.7 (50.1-59.2)	40.3 (36.6-44.0)	14.4 (11.9-17.3)
民族 / 种族			
非西班牙裔白人	50.6 (46.6-54.6)	36.4 (33.3-39.5)	14.2 (11.7-17.2)
非西班牙裔黑人	63.0 (58.4-67.4)	48.6 (44.2-53.1)	14.4 (12.2-16.9)
非西班牙裔亚裔	62.9 (53.6-71.3)	47.1 (39.0-55.4)	15.8 (12.0-20.5)
西班牙裔	56.0 (50.7-61.1)	41.7 (36.4-47.1)	14.3 (11.6-17.5)
降压药物的种类			
0	54.7 (38.3-70.2)	44.3 (28.2-61.7)	10.5 (3.0-30.6)
1	57.5 (52.9-61.9)	38.5 (35.0-42.1)	19.0 (16.1-22.3)
2	47.7 (41.4-54.0)	35.3 (30.0-41.0)	12.4 (9.6-15.7)
3	56.1 (47.8-64.0)	44.3 (37.3-51.6)	11.8 (8.0-17.0)
≥ 4	55.3 (47.8-62.4)	45.9 (39.4-52.6)	9.3 (5.6-15.1)

数值代表的是美国成人的% (95%可信区间)。JNC7和2017ACC/AHA指南的血压治疗目标见表1。  
 缩写同表1和2。

亿患者的血压分别高于 2017 ACC/AHA 指南和 JNC7 指南的目标血压 (在线表 4)。依据 2017ACC/AHA 指南、JNC7 指南、在 2017 ACC/AHA 指南而不在 JNC7 指南范围, 血压高于目标血压正在服用降压药物的美国成人的特征见在线表 5。总的来说, 依据 2017ACC/AHA 指南而非 JNC7 指南, 47.9% 和 31.8% 的血压高于目标血压的美国成人正在分别服用 1 种和 2 种降压药物。

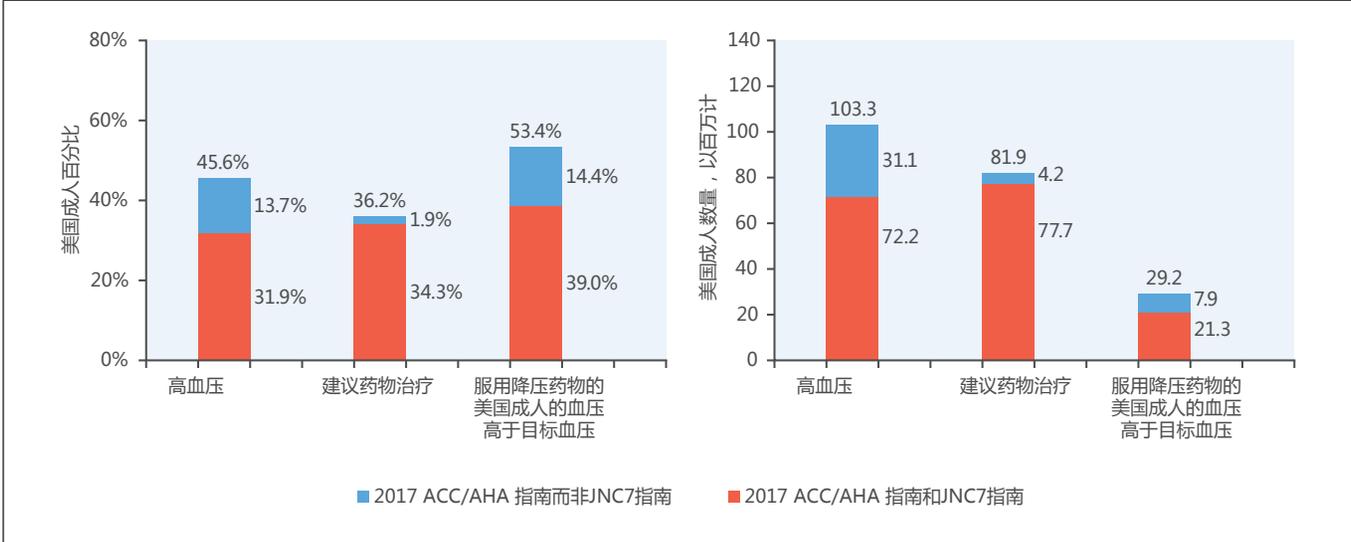
**2017 ACC/AHA 指南与 JNC8 小组成员报告比较** 总的来说, 根据 JNC8 小组成员报告中的标准 (在线表 6), 31.1% 的美国成人患高血压。与 JNC8 小组成员报告相比, 2017 ACC/AHA 指南建议进行降压药物治疗的美国成人增加了 5.1%。根据 JNC8 小组成员报告的建议对比 2017 ACC/AHA 指南建议进行降压药物治疗的这 5.1% 的美国成人, 老年人口占比更高、男性高于女性、非西班牙裔白人高于其他民族 / 种族, 并且相对于其他亚组, 在 10 年预测 CVD 风险为 10% - <20% 和 ≥ 20% 的美国成人亚

组中达到最高。总之, 28.7% 的正在服用降压药物的美国成人的血压高于 2017 ACC/AHA 指南的目标血压, 但达到了 JNC8 小组成员报告的目标血压 (在线表 7)。

## 讨论

本研究为 2017 ACC/AHA 指南的可能影响提供了相关数据, 包括高血压定义、非药物干预以外的降压药物治疗建议、以及美国成人降压药物治疗的目标血压等方面 (重点插图)。我们估计 2017 ACC/AHA 高血压指南将导致确诊高血压的美国成人的比例明显增加。然而, 通过结合血压水平和 CVD 风险来指导降压药物治疗发现, 与 JNC7 指南相比, 2017 ACC/AHA 指南建议进行降压药物治疗的美国成人的百分比仅轻度增加 (1.9%)。而且, 14.4% 的正在服用降压药物的美国成人的血压高于 2017 ACC/AHA 指南的目标血压, 但是他们已达到了 JNC7 指南的目标血压。建议其进行更加严格的降压治疗以达到 2017 ACC/AHA 指南建议的目标血压。

**重点插图 根据 2017 ACC/AHA 指南和 JNC7 指南，美国成年人的高血压患病率、需要降压药物治疗的人群比例以及药物降压治疗后血压高于目标降压值的比例**



这个图表显示根据2017 ACC/AHA指南(全条长度)和JNC7指南(橙条), 2017年ACC/AHA指南而非JNC7指南(蓝条), 患有高血压、推荐进行降压药物治疗以及血压高于治疗目标的美国成人百分比(左)和数量(右)。ACC/AHA=美国心脏病学会/美国心脏协会; JNC7=高血压预防、检测、评估和治疗全国联合委员会第七次报告。

2017 ACC/AHA 指南中用于定义高血压的较低的 SBP 和 DBP 水平(分别为 130 和 80mmHg)是基于观察性研究和临床试验的数据。大量观察性研究证实, 较高的血压与增加的 CVD 风险、终末期肾病、亚临床动脉粥样硬化和全因死亡相关<sup>[7,8]</sup>。

与 SBP/DBP <120/80 mm Hg 相比, 尽管许多研究已报告 SBP/DBP 120-129/80-84 mm Hg 与风险增加相关, 但 SBP/DBP 130-139/85-89 mm Hg 与风险增加的相关性更大<sup>[9-12]</sup>。JNC7 指南中, 改善生活方式<sup>[13-15]</sup> 和小剂量降压药物治疗<sup>[16-18]</sup> 的随机对照研究已证实血压较低成人的 CVD 风险降低。而且, 高血压患者的强化降压药物治疗使血压低于 JNC7 指南推荐的目标血压, 与 CVD 和死亡率的风险降低相关<sup>[19-26]</sup>。非药物治疗本身即是 SBP/DBP 130-139/80-89 mm Hg 美国成人的主要治疗建议。2017 ACC/AHA 指南撰写委员会得出结论, 对于 SBP/DBP 130-139/80-89 mm Hg 和低 CVD 风险的美国成人, 除了非药物治疗以外, 建议进行降压药物治疗的证据不充分。但是, 该高血压的诊断与健康保健提供者与患者讨论非药物治疗在降压方面的价值、建议改善生活方式以及强调血压是可控制的危险因素等问题提供了机遇。

2017 ACC/AHA 指南中, CVD 风险被用于结合血压水平启动指导降压药物治疗。这个决策是基于随机对照研究、观察性研究和模拟分析的多种数据<sup>[27]</sup>。11 个研

究的荟萃分析显示 (n=51,917 例参与者), 随访超过 5 年, 5 年预测的风险分别 <11%、11%-15%、15%-21% 和 >21%, 而每 1,000 例参与者绝对 CVD 风险降低为 -1.41、-1.95、-2.41 和 -3.84 事件<sup>[28]</sup>。而且, 模拟分析显示, 与单独治疗血压相比, CVD 危险因素与血压水平相结合可潜在预防更多的 CVD 事件, 将 CVD 危险因素与血压水平相结合用于治疗降压治疗可能更具有高性价比<sup>[29,30]</sup>。本研究中, 我们估计 2017 ACC/AHA 和 JNC7 指南将使建议接受降压药物治疗的美国成人的比例小幅增加。2017 ACC/AHA 指南而非 JNC7 指南建议进行降压药物治疗的美国成人具有高 CVD 风险, 在这些人中, 15.8% 有 CVD 病史, 而无 CVD 病史者平均预测的 10 年 CVD 风险为 15.6%。根据随机研究结果, 使用降压药物有助于大幅度绝对降低这组人群的 CVD 风险<sup>[28]</sup>。

许多随机对照研究已经对低于 JNC7 目标血压而带来的 CVD 风险降低获益进行了评估<sup>[20-22]</sup>。这些研究的元分析提供了支持血压治疗目标的最好证据<sup>[19,23-26]</sup>。在一项包括 42 个研究的荟萃分析中 (n=144,220 例), SBP 为 120-124 mm Hg 时 CVD 死亡风险最低<sup>[23]</sup>。尽管较低的血压可使部分成人获益, 由于随机研究中采用的特殊入选和排除标准, 以及相对于临床实践, 在研究中的血压测量更加谨慎, 2017 ACC/AHA 指南撰写委员会选择 SBP/DBP 130/80 mm Hg 作为目标血压<sup>[20]</sup>。

本次分析得到多方支持。NHANES 为非制度化的美国人群提供了有代表性的国家级评估，分析结果具有很强的推广性。NHANES 入选了大样本量人群，并对人群分组进行多重采样，以便进行亚组分析。血压测量也是依据标准化方案进行。

**研究的局限性** 该结果也具有已知和可能的局限性。NHANES 中仅进行一次随访血压测量。同样，血压测量方案，包括汞柱血压计的使用，可能与大多数情况下使用的常规方法不同。2017 ACC/AHA 和 JNC7 指南提示根据 2 次或多次随访时测量的多次血压的均值诊断高血压。

## 结论

本次分析结果提示，根据 2017ACC/AHA 指南标准，高血压患病率大幅增加。但是，根据 2017 ACC/AHA 而非 JNC7 指南，建议进行药物治疗的美国成人的百分比增加不多，建议大多数美国成人高血压患者仅需进行非药物治疗。另外，50% 以上正在服用降压药物的美国成人未达到 2017ACC/AHA 指南公布的 SBP/DBP <130/80 mm Hg 的目标血压。建议对这组人群进行强化降压药物治疗。考虑到这组人群的高 CVD 风险，强化降压药物治疗

将明显降低 CVD 风险。2017 ACC/AHA 高血压指南有助于提高高血压知晓率、鼓励进行生活方式的调整、促使高 CVD 风险美国成人启动和强化降压药物治疗。

**通信地址** Dr. Paul Muntner, Department of Epidemiology, School of Public Health, University of Alabama at Birmingham, 1700 University Boulevard, Suite 450, Birmingham, Alabama 35294. E-mail: pmuntner@uab.edu.

## 观点

**医学知识能力** 在美国和世界范围内，高血压是心血管疾病的主要危险因素。将心血管风险与血压水平结合使用是一种有效的方法，可以直接对那些最有可能获益的人进行药物降压治疗。根据 2017 年 ACC/AHA 高血压指南，许多美国成年人被推荐进行更深入的降压药治疗。

**转化前景** 2017 年 ACC/AHA 高血压指南的实施有可能增加美国成年人的高血压患病率和降压药物的使用。这应该转化为 CVD 事件的减少。

## 参考文献

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol* 2017 Nov 7 [E-pub ahead of print].
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al., for the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-71.
3. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507-20.
4. NHANES 1999-2002 addendum to the NHANES III analytic guidelines. 2002. Available at: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/guidelines1.pdf>. Accessed November 6, 2017.
5. Goff DC Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59.
6. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1-12.
7. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014;383:1899-911.
8. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
9. Shen L, Ma H, Xiang MX, Wang JA. Metaanalysis of cohort studies of baseline prehypertension and risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2013;112:266-71.
10. Huang Y, Wang S, Cai X, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a metaanalysis. *BMC Med* 2013;11:177.
11. Huang Y, Cai X, Li Y, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis. *Neurology* 2014;82:1153-61.
12. Huang Y, Cai X, Zhang J, et al. Prehypertension and incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014;63:76-83.
13. Whelton PK, Appel L, Charleston J, et al. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992;267:1213-20.
14. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal

blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med* 1997;157:657–67.

**15.** Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the Trials Of Hypertension Prevention (TOHP). *BMJ* 2007;334:885–8.

**16.** Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al., for the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006;354:1685–97.

**17.** Fuchs SC, Poli-de-Figueiredo CE, Figueiredo Neto JA, et al. Effectiveness of chlorthalidone plus amiloride for the prevention of hypertension: the PREVER-Prevention randomized clinical trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e004248.

**18.** Lüders S, Schrader J, Berger J, et al. The PHARAO study: prevention of hypertension with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in patients with high-normal blood pressure: a prospective, randomized, controlled prevention trial of the German Hypertension League. *J Hypertens* 2008;26:1487–96.

**19.** Verdecchia P, Angeli F, Gentile G,

Reboldi G. More versus less intensive blood pressure-lowering strategy: cumulative evidence and trial sequential analysis. *Hypertension* 2016;68:642–53.

**20.** SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–16.

**21.** SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507–15.

**22.** ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–85.

**23.** Bundy JD, Li C, Stuchlik P, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2017;2:775–81.

**24.** Bangalore S, Toklu B, Gianos E, et al. Optimal systolic blood pressure target after SPRINT: insights from a network meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2017;130:707–19.e8.

**25.** Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435–43.

**26.** Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A.

Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016;34:613–22.

**27.** Muntner P, Whelton PK. Using predicted cardiovascular disease risk in conjunction with blood pressure to guide antihypertensive medication treatment. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2446–56.

**28.** Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591–8.

**29.** Sussman J, Vijan S, Hayward R. Using benefit-based tailored treatment to improve the use of antihypertensive medications. *Circulation* 2013;128:2309–17.

**30.** Moise N, Huang C, Rodgers A, et al. Comparative cost-effectiveness of conservative or intensive blood pressure treatment guidelines in adults aged 35–74 years: the Cardiovascular Disease Policy Model. *Hypertension* 2016;68:88–96.

---

**关键词** 高血压、患病率、治疗

**附录** 补充表格，请参见文章在线版本。

## 点评

哈尔滨医科大学附属第二医院 于波

该研究对比了最新 2017 ACC/AHA 指南和 JNC7 指南，并评估了美国成年人的高血压患病率、降压药物治疗建议的影响以及血压高于治疗目标的患病率。结果发现与 JNC7 指南相比，2017 年 ACC/AHA 高血压指南的实施有可能增加美国成年人的高血压患病率和降压药物的使用，对于许多正在进行降压药物治疗的成人患者实行更严格的血压控制。这一研究新颖地评估了新指南对美国人群的影响，同时也提示对血压的诊断及治疗的严格把控可能减少心血管事件的发生。

# 生物标志物指导治疗与基于指南治疗心力衰竭患者的对比 ——来自 BIOSTAT-CHF 研究的结果

## Biomarker-Guided Versus Guideline-Based Treatment of Patients With Heart Failure Results From BIOSTAT-CHF

Wouter Ouwerkerk, PHD,<sup>a</sup> Aeilko H. Zwinderman, PHD,<sup>a</sup> Leong L. Ng, MD, PHD,<sup>b</sup> Biniyam Demissei, MD, PHD,<sup>c</sup> Hans L. Hillege, MD, PHD,<sup>c</sup> Faiez Zannad, MD, PHD,<sup>d</sup> Dirk J. van Veldhuisen, MD, PHD,<sup>c</sup> Nilesh J. Samani, MD, PHD,<sup>b</sup> Piotr Ponikowski, MD, PHD,<sup>e,f</sup> Marco Metra, MD,<sup>g</sup> Jozine M. ter Maaten, MD, PHD,<sup>c</sup> Chim C. Lang, MD,<sup>h</sup> Pim van der Harst, MD, PHD,<sup>c</sup> Gerasimos Filippatos, MD, PHD,<sup>i</sup> Kenneth Dickstein, MD, PHD,<sup>j,k</sup> John G. Cleland, MD, PHD,<sup>l</sup> Stefan D. Anker, MD, PHD,<sup>m</sup> Adriaan A. Voors, MD, PHD<sup>c</sup>

翻译：南方医科大学南方医院心血管内科 曾庆春；审校：沈阳军区总医院 梁振洋

### 摘要

**背景** 心力衰竭指南建议血管紧张素转换酶（angiotensin-converting enzyme, ACE）抑制剂 / 血管紧张素受体阻滞剂（angiotensin receptor blockers, ARBs）、 $\beta$ 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs）达到随机临床试验中的推荐滴定剂量，然而在临床应用中通常很少达到这些推荐剂量。所以，可能并不是所有患者都需要达到推荐滴定剂量。

**目的** 本研究旨在通过确立血液生物标志物的作用来明确哪些患者应该达到推荐滴定剂量。

**方法** 在 3 种理论治疗方案之间比较慢性心力衰竭个体化治疗的生物学研究（BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure, BIOSTAT-CHF）中 2,516 例伴有逐渐恶化的心力衰竭患者的临床转归：方案 A，A 方案中所有的患者都滴定至  $> 50\%$  的推荐剂量；方案 B，B 方案患者是否滴定基于生物标记物的治疗选择模型；方案 C，C 方案所有患者滴定至  $\leq 50\%$  的推荐剂量。本研究对 161 种生物标志物和它们与治疗的相互作用结果进行多变量 Cox 回归分析，同时使用加权治疗指征偏倚来估计 3 种方案下 24 个月的预期死亡数或心力衰竭住院次数。

**结果** 1,802 例可使用（生物）标记物患者在 ACEI/ARB 达到推荐剂量时方案 A、B 和 C 中的预计死亡率或住院率分别为 16%、16% 和 26%。 $\beta$ 受体阻滞剂和 MRA 达到推荐剂量时方案 A、B 和 C 预计死亡率或住院率分别为 23%、19% 和 24%，以及 12%、11% 和 24%。在所有患者都成功达到推荐剂量的情况下，预计分别接受 ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂和 MRA 的治疗的每 100 例患者中 24 个月内可预防 9.8、1.3 和 12.3 次预期事件的发生。如果使用基于生物标记物的治疗选择模型来决定滴定治疗，则相应的值分别为 9.9、4.7 和 13.1。

**结论** 与所有患者成功达到推荐剂量的假设方案相比，基于生物标志物值来决定对心力衰竭患者达到推荐滴定剂量可能将有更少的死亡数或住院次数。（J Am Coll Cardiol 2018;71:386–98）© 2018 by the American College of Cardiology Foundation.

## 缩略词表

**ACE** = angiotensin-converting enzyme  
血管紧张素转换酶  
**ARB** = angiotensin receptor blocker  
血管紧张素受体抑制剂  
**BNP** = B-type natriuretic peptide  
B型利尿钠肽  
**BUN** = blood urea nitrogen  
血清尿素氮  
**CI** = confidence interval  
置信区间  
**LVEF** = left ventricular ejection fraction  
左室射血分数  
**MRA** = mineralocorticoid receptor antagonist  
醛固酮受体拮抗剂  
**NT-proBNP** = N-terminal pro B-type natriuretic peptide  
N末端B型利尿钠肽前体  
**WAP-4C** = WAP 4-disulfide core domain protein HE4  
WAP4-硫代核心域蛋白HE4

在过去的一年里，治疗心力衰竭的药物和设备取得了重大的进展。来自大型随机临床试验的证据显示，血管紧张素转换酶（angiotensin-converting enzyme, ACE）抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonists, MRAs）能改善轻度至中度心力衰竭患者的临床转归<sup>[1-8]</sup>。在大型随机临床试验中，患者的治疗剂量达到预设剂量，而预设剂量已经变成了指南推荐剂量<sup>[9-12]</sup>。尽管出现了这些改进和推荐，心力衰竭患者的预后仍然较差<sup>[13-16]</sup>，同时在日常临床实践中，大多数心力衰竭患者不能达到推荐剂量<sup>[17-19]</sup>。虽然我们预计大多数用量达到推荐剂量的患者将从治疗中获益，但是部分患者可能无法从推荐剂量中获益，并且会出现ACEI和 $\beta$ 受体阻滞剂治疗的副作用。个体化医疗出现使得这些不会在ACEI/ARB和 $\beta$ 受体阻滞剂推荐剂量中受益的心力衰竭患者可能通过生物标志物来选择治疗，这样可能减少接受治疗而无法获益的患者数量并改善整体结局。

在这项计算机模拟研究中，我们使用来自慢性心力衰竭个体化治疗的生物学研究（BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure, BIOSTAT-CHF）项目的数据来确定治疗选择的标志物。我们假设在心力衰竭患者血清或血浆中基线水平测得的生物标志物可以确定患者是否可以从心力衰竭治疗的推荐剂量中获益。我们创建模型来评估益处，模型运用了目前已有的和新发现的生物标志物，总计161种，其中包括标准的生化血液参数。我们比较了3种理论治疗方案：方案A，所有患

者按照欧洲心脏病学会指南要求滴定至 $> 50\%$ 的推荐剂量<sup>[9-11]</sup>；方案B，所有患者使用基于生物标记物的治疗选择模型进行滴定；方案C，所有患者接受剂量 $\leq 50\%$ 的推荐剂量。

## 方法

**患者** BIOSTAT-CHF是一项基于来自11个欧洲国家69个中心的2,516例患者的多中心前瞻性研究<sup>[20]</sup>。其纳入的患者是 $> 18$ 岁伴有新发或恶化的心力衰竭，其符合左心室射血分数（left ventricular ejection fraction, LVEF） $\leq 40\%$ 或B型利尿钠肽（B-type natriuretic peptide, BNP）血浆水平 $> 400$  pg/ml或N末端B型钠尿肽前体（N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP） $> 2,000$  pg/ml。在纳入时，患者曾接受口服或静脉注射呋塞米 $\geq 40$  mg/d或同等剂量的治疗，同时以前未接受过循证医学的治疗（ACEI/ARB和 $\beta$ 受体阻滞剂）或在纳入时接受 $\leq 50\%$ 这些药物靶剂量的治疗和接受过的内科医师治疗使用或达到ACEI/ARB或 $\beta$ 受体阻滞剂推荐剂量的情况。机构审查委员会获得了所有参研国家的批准。

**循证医学支持的心力衰竭治疗** 在纳入时，患者接受欧洲心脏病学会心力衰竭循证指南要求的治疗<sup>[9-11]</sup>。这些指南推荐患者达到ACEI/ARBs和 $\beta$ 受体阻滞剂的推荐剂量，除非出现不耐受或不良反应<sup>[9-11]</sup>。BIOSTAT-CHF中，次优化治疗的病人同样纳入，并鼓励医生在患者纳入后3个月内达到推荐治疗剂量。

我们最近发布的来自BIOSTAT-CHF的数据显示：与达到 $\geq 100\%$ ACEI/ARBs和 $\beta$ 受体阻滞剂推荐剂量的患者相比，滴定至至少50%推荐剂量的患者有较高的生存率或较低的心力衰竭相关住院<sup>[21]</sup>。由此我们认为，经过3个月滴定后达到 $> 50\%$ 推荐剂量的患者为成功滴定。相反地，未达到超过50%推荐治疗剂量者称为无应答者。所有分析分为ACEI/ARBs和 $\beta$ 受体阻滞剂分别进行。除

Hospital, Wrocław, Poland; <sup>9</sup>Institute of Cardiology, Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italy; <sup>10</sup>School of Medicine Centre for Cardiovascular and Lung Biology, Division of Medical Sciences, University of Dundee, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, United Kingdom; <sup>11</sup>Department of Cardiology, Heart Failure Unit, Athens University Hospital Attikon, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; <sup>12</sup>Department of Cardiology, University of Stavanger, Stavanger, Norway; <sup>13</sup>Department of Clinical Science, University of Bergen, Bergen, Norway; <sup>14</sup>National Heart and Lung Institute, Royal Brompton and Harefield Hospitals, Imperial College, London, United Kingdom; <sup>15</sup>Innovative Clinical Trials, Department of Cardiology and Pneumology, University Medical Center, Göttingen, Göttingen, Germany. This work was supported by a grant from the European Commission (FP7-242209-BIOSTAT-CHF; EudraCT 2010-020808-29). Dr. Metra has received consulting honoraria from Amgen, Bayer, Novartis, and Servier; and speaker fees from Abbott Vascular, Bayer, and ResMed. Dr. Lang has received consultancy fees and/or research grants from Amgen, AstraZeneca, MSD, Novartis, and Servier. Dr. van der Harst has received a research grant from Abbott. Dr. Filippatos has received fees and/or research grants from Novartis, Bayer, Cardiorientis, Vifor, Servier, Alere, and Abbott. Dr. Dickstein has received honoraria and/or research support from Medtronic, Boston Scientific, St. Jude Medical, Biotronik, Sorin, Merck, Novartis, Amgen, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Pfizer, Bayer, GlaxoSmithKline, Roche, Sanofi, Abbott, Otsuka, Leo, Servier, and Bristol-Myers Squibb. Dr. Cleland has received grant support from Amgen, Novartis, and Stealth Biopharmaceuticals; and honoraria from Servier. Dr. Anker has received grants from Vifor and Abbott Vascular; and consulting fees from Vifor, Bayer, Boehringer Ingelheim, Brahms, Cardiorientis, Janssen, Novartis, Relypsa, Servier, Stealth Peptides, and ZS Pharma. Dr. Voors has received consultancy fees and/or research grants from Alere, Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Cardio3Biosciences, Celladon, GlaxoSmithKline, Merck/MSD, Novartis, Servier, Stealth Peptides, Singulex, Sphingotec, Trevena, Vifor, and ZS Pharma. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

ACEI/ARBs 和  $\beta$ 受体阻断剂治疗之外,我们也对MRA指南推荐治疗进行观察。我们把 $\geq 50\%$ 推荐治疗的患者称为成功治疗, $< 50\%$ 推荐治疗的患者称为无应答者。MRA的治疗数据于入组后9个月有效。

**疾病结局** BIOSTAT-CHF项目的中位随访时间是21个月,四分位间距是15-27个月。BIOSTAT-CHF中患者的主要结局是首次出现的全因死亡率或心力衰竭相关的住院。生存时间从纳入BIOSTAT-CHF开始至死亡或因心力衰竭住院或删除。只有随访3个月以上的患者纳入本分析中。

**生物标志物** 治疗可选的生物标志物共有161个。研究所纳入的患者需检测所有的标志物。其中包括标准血生化参数(血红蛋白、血细胞比容、血钠、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血糖、血清肌酐、血尿素氮[blood urea nitrogen, BUN]、胆红素、血清铁、血钾)、心力衰竭标志物(LVEF、NT-proBNP和BNP)、Luminex多重珠免疫测定法(阿里尔,圣地亚哥,加利福尼亚)测定心力衰竭板的29个标志物<sup>[22,23]</sup>,以及运用OLink Posivin多重心血管病(cardiovascular diseases, CVD)III<sup>96X96</sup>试剂盒(OLink蛋白质组学,乌普萨拉,瑞典)的高通量技术测定的92个肽标志物(同时测定1 $\mu$ l血浆样本里的92种选择性炎症相关蛋白)。这种试剂盒使用的邻近延伸检测技术为92个寡核苷酸标记的抗体探针与样本中其各自的靶点相结合。

OLink测量的92种肽在任意标准化的蛋白表达单位中标准化。其他生物标志物在必要时使用Box-Cox转型为标准化。所有生物标志物及其概要统计的完整列表如在线表1。

**统计分析 估算缺失数据**  $> 50\%$ 或更多生物标志物值缺失的患者不纳入分析。剩余缺失值用R统计程序版本3.2.4(R统计计算项目,维也纳,奥地利)的小鼠程序包<sup>[24]</sup>中的随机森林回归模型估计。建立了五个完整数据集。

**指征偏倚** 由于BIOSTAT-CHF不是随机研究,所以我们对治疗指征偏倚作出了校正。所有成功滴定治疗对死亡率或住院风险的影响分析都与给定治疗的概率成反比。给定治疗在此定义为ACEI/ARB或 $\beta$ 受体阻断剂成功滴定至欧洲心脏学会推荐剂量50%以上与否,或MRA治疗剂量达到欧洲心脏学会推荐剂量的50%及其以上。我们使用Logistic回归模型对特定患者给定治疗的概率进行建模。成功滴定的预测变量是所有生物标志物。此外,我们考虑了39个预测滴定成功的人口统计学和临床变量

(年龄、性别、种族、体重指数、血压、心率、吸烟、饮酒、心力衰竭病因、心力衰竭持续时间、纽约心脏学会功能分类和几种心力衰竭症状及并存情况)。我们使用lasso惩罚获取由有限数量的预测变量组成的稀疏逻辑模型。通过10折交叉验证得到最优惩罚参数。我们对每个估算的数据集进行分析,并在5个估算数据集上计算每个患者的平均治疗概率。通过优化的C统计量用100个训练样本对Logistic模型的性能进行量化,这些样本的平均值超过了所估计的数据集。

**死亡或心力衰竭住院与生物标志物治疗的相互作用** 死亡率和心力衰竭住院风险以给定的治疗作为层变量运用Cox回归模型建模。因此,我们没有假设治疗对死亡率或住院风险影响的比例风险。生物标志物的假设比例风险假设通过Grimsch和Trimeo的测试在R统计程序的cox.zph函数中得以实现<sup>[25]</sup>。

我们用161个生物标志物进行多变量Cox回归分析。使用分离样本技术获得由原始索引队列中80%的患者组成的训练样本,以及其余20%的患者组成的试验样本。分离样品程序重复100次。在所有100个训练样本中,使用lasso惩罚来获得由161个生物标志物的有限数量组成的稀疏Cox回归模型。通过10折交叉验证得到最优惩罚参数。

我们对成功滴定至 $> 50\%$ ACEI/ARBs或 $\beta$ 受体阻断剂推荐治疗剂量者、滴定不足即无应答者( $\leq 50\%$ 推荐治疗剂量)分别进行分析。最终建立了6种不同的模型预测死亡率或心力衰竭住院;其中3种方案针对ACEI/ARBs、 $\beta$ 受体阻断剂和MRAs成功滴定者,其余3种方案针对无应答者,即滴定至 $\leq 50\%$ ACEI/ARBs和 $\beta$ 受体阻断剂推荐剂量者和 $< 50\%$ MRA推荐剂量者。我们在给定治疗基础上考虑了所有生物标志物的主要作用以及生物标志物与治疗的所有相互作用。在100个试验样本中,我们随后评估了所选择的稀疏Cox回归模型的优良性。计算了校准和判别统计量(C统计量和收缩统计量)。此外,还对试验样本中的患者进行了成功和未成功滴定有效性的计算。所有分析都与给定治疗的概率成反比,以说明指征偏倚。

**治疗效益统计** 我们计算了3种方案下24个月随访的预期事件数:方案A,所有患者滴定至 $> 50\%$ 欧洲心脏学会指南推荐剂量(MRAs为 $\geq 50\%$ );方案B,所有患者在基于生物标志物值的治疗策略上滴定;方案C,所有患者滴定至 $\leq 50\%$ 欧洲心脏学会心力衰竭指南推荐剂量(MRAs为 $< 50\%$ )。我们分别对ACEI/ARBs和 $\beta$ 受体阻断剂进

行了分析。对于方案 B，在 24 个月内，若滴定的死亡率或住院的生存概率高于不滴定，则继续滴定，反之亦然。

生存概率是基于两种治疗方法下 24 个月随访 ( $S(t=24|\dots)$ ) 患者的平均死亡或心力衰竭住院概率的差异，根据稀疏 Cox 回归模型估计相关训练样本：

$$S(t=24|\text{成功滴定}, X=\chi) \\ - S(t=24|\text{未成功滴定}, X=\chi)$$

$X = \chi$  代表 Cox 模型中选择的生物标志物的特异性水平，用于预测成功或未成功滴定患者的死亡率或心力衰竭住院。包括特定患者的所有试验样本上的平均差异，随后与患者总数相乘。这个效益统计可以解释为在 24 个月内被成功滴定至欧洲心脏学会推荐剂量的 50% 以上者预防的死亡数或心力衰竭住院次数。

分别对每个试验样本进行效益统计。然后将 100 个试验样本的效益统计标准差作为平均效益统计量的标准误差的估算。

## 结果

纳入索引队列研究的 2,516 例患者中，151 例患者死亡，23 例患者在 3 个月随访前删失，242 例患者 LVEF > 40%；这些患者均不纳入当前的数据分析。在剩余的 2,100 例患者中，有 298 的患者有超过 50% 的生物标志物缺失值。我们随后对剩余的 1,802 例患者的数据进行分析。由于 BIOSAT-CHF 不是随机研究，我们校正了滴定至推荐治疗剂量 50% 以上的概率。滴定和后续指征偏倚校正的生物标志物预测见在线附录。在 1,802 例患者中，529 (29%) 例滴定至 > 50% ACEI/ARB 的推荐剂量，318 (18%) 例滴定至 > 50%  $\beta$  受体阻断剂的推荐剂量。我们收集到入组后 9 个月内 1,423 例患者的 MRA 治疗数据。在这 1,423 例患者中，14% ( $n = 195$ ) 成功滴定至  $\geq 50\%$  推荐治疗剂量 (2% [ $n = 28$ ]  $\rightarrow$  50% 推荐剂量)。滴定至 > 50% ACEI/ARB 和  $\beta$  受体阻断剂推荐剂量者、 $\geq 50\%$  MRA 推荐剂量者以及对推荐治疗无应答者的患者特征如表 1 所示。

**多变量治疗选择标志物** 为区分受益于滴定的患者与未受益患者，我们建立了两个模型。在第一个模型中，不管 ACEI/ARBs 或  $\beta$  受体阻滞剂其中哪个成功滴定，我们首次从 161 个生物标志物中发现了预测临床事件 (心力衰竭住院死亡) 最强的生物标志物。在线表 2 记录了最常被选用的生物标志物。在 ACEI/ARBs 成功滴定的患者中，最强的临床事件预测因子是 BUN、成纤维细胞生长因子

23 及脑啡肽前体。在  $\beta$  受体阻滞剂成功滴定的患者中，最强的临床事件预测因子是血清肌酐、半乳糖凝集素 3、ST2 及血清白蛋白 (在线表 3)。在线表 4 记录了 MRAs 滴定患者的事件预测生物标志物。

在第二个模型中，我们确定了用最强的生物标志物预测 ACEI/ARBs 或  $\beta$  受体阻滞剂未成功滴定患者的临床事件。在 ACEI/ARBs 未成功滴定的患者中，最强的临床事件预测因子是成纤维细胞生长因子 23、BUN、胱抑素 C、ST2、WAP 4- 硫代核心域蛋白 HE4 (WAP 4-disulfide core domain protein HE4, WAP-4C) 及胰岛素样生长因子结合蛋白 2。在  $\beta$  受体阻滞剂的未成功滴定的患者中，最强的临床事件预测因子是成纤维细胞生长因子 23、胱抑素 C、BUN、WAP-4C 及 NT-proBNP。

治疗选择模型在试验组的患者中有不错的表现。ACEI/ARB 成功滴定模型的 C 统计平均值为 0.74 (95% 置信区间 [ confidence interval, CI ]: 0.68-0.80)，对未成功滴定的患者，模型的 C 统计平均值为 0.77 (95% CI: 0.70-0.83)。对于  $\beta$  受体阻滞剂成功滴定的患者，治疗选择模型的 C 统计平均值为 0.75 (95% CI: 0.70-0.82)，对未成功滴定的患者，治疗选择模型的 C 统计平均值为 0.78 (95% CI: 0.73-0.83)。对 MRA 成功滴定患者，治疗选择模型的 C 统计值为 0.65 (95% CI: 0.56-0.74)，对未成功滴定的患者，治疗选择模型的 C 统计值为 0.77 (95% CI: 0.71-0.86)。

使用两种模型，我们可计算两种方案 (成功滴定和未成功滴定) 下的 24 个月的生存概率。我们认为对患者最有利的方案具有最高的生存概率。在 2% ( $n=42$ ) 的患者中，发现 ACEI/ARBs 的未成功滴定的患者人群有最高的生存概率。表 2 记录了这些患者的特征数据。未获益于 ACEI/ARBs 成功滴定的患者人群较年轻、有较多的频繁吸烟者、较少的房颤患者、较高的血红蛋白浓度、较高的 BUN 浓度，但心率及 NT-proBNP 水平更低。在 33% ( $n=592$ ) 的患者中，最高生存概率出现于  $\beta$  受体阻滞剂未成功滴定的患者人群，表 2 记录了这些患者的特征数据。未获益于  $\beta$  受体阻滞剂成功滴定的患者人群则较年长、较瘦、有较多的频繁吸烟者或已戒烟者。有较少缺血性心力衰竭患者，但有较多心肌梗死患者及更多的其他并发症。并且在统计学意义上，他们的 LVEF、NT-proBNP、BUN 及血清肌酐水平更高，而收缩压、心率、血红蛋白及肾小球率过滤水平更低。对 13% ( $n=184$ ) 的患者，MRA 成功滴定是无益的。

**表 1 滴定至超过 ACEI/ARB 和 β 受体阻滞剂推荐剂量 50%、滴定至不小于 MRA 推荐剂量 50% 以及未滴定至该剂量的患者基线特征**

	ACEI/ARB			β 受体阻滞剂			MRA		
	成功滴定 (n=529)	未成功滴定 (n=1,273)	P 值	成功滴定 (n=318)	未成功滴定 (n=1,484)	P 值	成功滴定 (n=195)	未成功滴定 (n=1,228)	P 值
ACEI/ARB 推荐剂量百分比	100 ± 28	29 ± 18		61 ± 39	48 ± 38		54 ± 38	52 ± 39	
β 受体阻滞剂推荐剂量百分比	45 ± 32	34 ± 30		93 ± 18	25 ± 17		38 ± 30	37 ± 31	
年龄, 岁	66.36 ± 11.85	68.15 ± 12.12	0.004	66.14 ± 12.63	67.94 ± 11.92	0.02	63.21 ± 12.35	67.71 ± 11.89	<0.00001
男性	395(75)	967(76)	0.56	235(74)	1,127(76)	0.44	161(83)	914(74)	0.01
高加索人	523(99)	1,259(99)	0.29	314(99)	1,468(99)	0.04	187(96)	1,219(99)	0.0006
BMI, kg/m <sup>2</sup>	28.93 ± 6.02	27.49 ± 5.26	<0.00001	28.41 ± 5.57	27.81 ± 5.51	0.09	28.84 ± 5.55	27.87 ± 5.51	0.02
收缩压, mmHg	130.04 ± 22.37	121.24 ± 20.50	<0.00001	125.47 ± 21.70	123.46 ± 21.37	0.13	121.62 ± 18.39	125.68 ± 21.24	0.006
舒张压, mmHg	79.03 ± 13.71	73.68 ± 12.60	<0.00001	78.35 ± 14.45	74.58 ± 12.77	0.00002	75.03 ± 11.24	76.36 ± 13.35	0.14
心率, 次 / 分	79.88 ± 20.33	79.97 ± 19.19	0.93	85.30 ± 22.25	78.80 ± 18.70	<0.00001	80.66 ± 18.97	79.87 ± 20.29	0.59
吸烟史 (现有 / 已戒 / 无)	197/256/76	450/630/193	0.73	101/177/40	546/709/229	0.04	63/94/38	450/602/176	0.14
饮酒史	368(70)	909(71)	0.45	203(64)	1,074(72)	0.003	132(68)	872(71)	0.33
缺血性 HF 病因	261(49)	563(44)	0.05	163(51)	661(45)	0.03	100(51)	584(48)	0.33
HF 持续时间, 年	8.81(4.43-14.09)	7.59(3.34-13.20)	0.50	8.54(3.77-17.02)	7.64(3.49-12.72)	0.39	10.52(5.86-15.42)	6.76(2.89-12.93)	0.27
NYHA 心功能 III / IV 级	244(46)	509(40)	0.02	134(42)	619(42)	0.89	83(43)	566(46)	0.36
LVEF	29(24-34)	28(22-34)	0.0005	29(24-34)	29(24-34)	0.3	24(19-29)	29(24-34)	0.00001
NT-proBNP, ng/L	32,109 (29,824-34,465)	33,454 (30,868-35,940)	0.00001	32,593 (30,378-35,101)	32,919 (30,630-35,676)	0.19	32,008 (29,504-34,411)	32,704 (30,398-35,513)	0.03
水肿	228(43)	603(47)	0.10	156(49)	675(45)	0.25	86(44)	526(43)	0.74
端坐呼吸	150(28)	431(34)	0.02	82(26)	499(34)	0.006	62(32)	366(30)	0.58
肺啰音 >1/3 肺野	44(19)	125(19)	0.98	17(12)	152(20)	0.03	12(13)	104(18)	0.21
颈静脉高压	111(29)	281(31)	0.45	63(28)	329(31)	0.37	43(30)	240(27)	0.43
肝肿大	60(11)	184(14)	0.07	39(12)	205(14)	0.45	39(20)	125(10)	0.00007
高血压	349(66)	731(57)	0.0007	195(61)	885(60)	0.58	107(55)	750(61)	0.10
房颤	209(40)	564(44)	0.06	163(51)	610(41)	0.0009	80(41)	518(42)	0.76
心肌梗死	188(36)	491(39)	0.23	113(36)	566(38)	0.38	61(3)	441(36)	0.21
PCI	106(20)	285(22)	0.27	72(23)	319(21)	0.65	39(20)	260(21)	0.71
CABG	70(13)	220(17)	0.03	47(15)	243(16)	0.48	23(12)	183(15)	0.25
无	427(24)	932(52)	0.02	234(13)	1,125(62)	0.52	136(10)	969(68)	0.004
仅植入起搏器	28(2)	89(5)		16(1)	101(6)		8(1)	80(6)	
仅植入 ICD	31(2)	121(70)		30(2)	122(7)		25(2)	84(6)	
仅 CRT	11(1)	24(1)		7(0)	28(2)		5(0)	19(1)	
ICD 及 CRT	31(2)	102(6)		30(2)	103(6)		20(1)	72(5)	
其他	1(0)	5(0)		1(0)	5(0)		1(0)	4(0)	
糖尿病	182(34)	389(31)	0.11	97(31)	474(32)	0.62	63(32)	351(29)	0.29
COPD	70(13)	220(17)	0.03	42(13)	248(17)	0.12	28(14)	185(15)	0.80
卒中	40(8)	122(10)	0.17	20(6)	142(10)	0.06	12(6)	112(9)	0.17
外周血管病	46(9)	142(11)	0.12	27(8)	161(11)	0.21	16(8)	121(10)	0.47
醛固酮受体拮抗剂	267(50)	719(56)	0.02	150(47)	836(56)	0.003	156(80)	621(51)	<0.00001
髓祥利尿剂	526(99)	1,268(100)	0.61	317(100)	1,477(100)	0.7	194(99)	1,221(99)	0.92
地高辛	82(16)	242(19)	0.08	54(17)	270(18)	0.61	50(26)	206(17)	0.003

**表 1 续表**

	ACEI/ARB			β 受体阻滞剂			MRA		
	成功滴定 (n=529)	未成功滴定 (n=1,273)	P 值	成功滴定 (n=318)	未成功滴定 (n=1,484)	P 值	成功滴定 (n=195)	未成功滴定 (n=1,228)	P 值
血红蛋白, g/dL	12.69 ± 1.73	12.00 ± 2.00	<0.00001	12.52 ± 1.81	12.00 ± 2.00	0.13	12.71 ± 1.79	13.00 ± 2.00	0.14
肌酐, μmol/L	481(470-500)	491(470-515)	<0.00001	484(467-506)	487(467-510)	0.19	482(463-497)	484(463-508)	0.09
BUN, mmol/L	25.5(24.2-31.6)	29.0(24.0-35.0)	<0.00001	26.7(23.5-32.4)	28.0(23.0-34.0)	0.005	28.0(22.7-32.5)	27.0(23.0-33.0)	0.69
eGFRMDRD 公式, mL/(min·1.73m <sup>2</sup> )	71 ± 22	64 ± 24	<0.00001	68 ± 24	65 ± 23	0.09	73 ± 20	67 ± 23	0.001
血钠, mmol/L	138.85 ± 3.55	138.06 ± 3.81	0.00004	138.62 ± 3.46	138.22 ± 3.81	0.07	138.56 ± 3.84	138.53 ± 3.60	0.91
血钾, mmol/L	3.24 ± 0.53	3.29 ± 0.56	0.07	3.24 ± 0.51	3.28 ± 0.56	0.20	3.19 ± 0.50	3.28 ± 0.56	0.01
BNP, pg/mL	3,931(3,624-4,227)	4,010(3,624-4,438)	0.04	3,933(3,496-4,482)	3,984(3,496-4,343)	0.92	3,991(3,418-4,172)	3,939 (3,418-4,319)	0.84

数值表示为n、均值±SD、n (%) 或中位数 (四分位间距)  
ACE=血管紧张素转换酶; ARB=血管紧张素受体抑制剂; BMI=体重指数; BNP=B型利尿钠肽; BUN=血尿素氮; CABG=冠状动脉旁路移植术; COPD=慢性阻塞性肺病; CRT=心脏再同步化治疗; eGFR=肾小球滤过率; HF=心理衰竭; ICD=植入型心律转复除颤器; LVEF=左室射血分数; MDRD=肾脏病饮食改良; MRA=醛固酮受体拮抗剂; NT-proBNP=N末端B型利尿钠肽前体; NYHA=美国纽约心脏学协会; PCI=经皮冠状动脉介入治疗。

**表 2 受益和未受益于 ACEI/ARB、β 受体阻滞剂或者 MRA 滴定的患者特征**

	ACEI/ARB			β 受体阻滞剂			MRA		
	受益于滴定 (n=1,760)	未受益于滴定 (n=42)	P 值	受益于滴定 (n=1,210)	未受益于滴定 (n=592)	P 值	受益于滴定 (n=1,573)	未受益于滴定 (n=229)	P 值
ACEI/ARB 推荐剂量 百分比	50 ± 39	57 ± 41		51 ± 38	47 ± 40		49 ± 39	59 ± 39	
β 受体阻滞剂推荐 剂量百分比	37 ± 31	41 ± 32		37 ± 31	36 ± 32		37 ± 32	37 ± 28	
年龄, 岁	67.72 ± 12.00	63.37 ± 14.00	0.05	65.93 ± 12.13	71.08 ± 11.18	<0.00001	68.04 ± 12.04	64.77 ± 11.88	0.0001
男性	1,331(76)	31(74)	0.79	922(76)	440(74)	0.38	1,219(77)	143(62)	<0.00001
高加索人	1,742(99)	40(95)	0.08	1,194(99)	588(99)	0.54	1,555(99)	227(99)	0.42
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27.89 ± 5.55	28.82 ± 4.22	0.18	28.37 ± 5.72	26.99 ± 4.98	<0.00001	27.86 ± 5.55	28.27 ± 5.39	0.30
收缩压, mmHg	123.67 ± 21.46	129.81 ± 19.94	0.06	124.26 ± 21.77	122.9 ± 20.73	0.20	123.26 ± 21.44	127.61 ± 21.09	0.004
舒张压, mmHg	75.18 ± 13.15	78.07 ± 13.62	0.18	76.23 ± 13.53	73.23 ± 12.13	<0.00001	74.87 ± 13.11	77.80 ± 13.26	0.002
心率, 次/分	80.05 ± 19.63	75.24 ± 13.49	0.03	80.91 ± 19.36	77.97 ± 19.72	0.003	80.62 ± 19.68	75.29 ± 17.72	0.00004
吸烟史 (现有 / 已戒 / 无)	626/866/268	21/20/1	0.03	417/584/209	230/302/60	0.0003	560/779/234	87/107/35	0.72
饮酒史	1,246(71)	31(74)	0.68	857(71)	420(71)	0.94	1,094(70)	183(80)	0.0009
缺血性 HF 病因	801(46)	23(55)	0.23	582(48)	242(41)	0.004	715(45)	109(48)	0.54
HF 持续时间, 年	8.02(3.55-13.4)	3.54(1.60-6.59)	0.20	8.34(3.78-13.54)	6.38(2.61-12.46)	0.31	8.30(3.27-13.74)	5.80(5.03-8.84)	0.28
NYHA 心功能 III / IV 级	731(42)	22(52)	0.16	498(41)	255(43)	0.44	618(39)	135(59)	<0.00001
LVEF	29(24-34)	29(24-34)	0.19	27(23-34)	29(24-34)	0.00001	28(24-34)	29(24-36)	<0.00001
NT-proBNP, ng/L	32,900 (30,630-35,620)	27,928 (26,980-32,965)	0.01	32,635 (30,247-35,086)	33,593 (31,140-36,655)	0.00003	33,143 (30,708-35,788)	31,303 (29,506-33,500)	0.00001
水肿	818(46)	13(31)	0.05	558(46)	273(46)	1.00	753(48)	78(34)	0.00009
端坐呼吸	567(32)	14(33)	0.88	404(33)	177(30)	0.14	538(34)	43(19)	<0.00001
肺啰音 >1/3 肺野	166(19)	3(14)	0.58	108(18)	61(20)	0.43	159(20)	10(12)	0.10
颈静脉高压	387(31)	5(16)	0.07	256(30)	136(31)	0.80	365(32)	27(16)	0.00001
肝肿大	240(14)	4(10)	0.44	166(14)	78(13)	0.75	224(14)	20(9)	0.02
高血压	1,052(60)	28(67)	0.37	713(59)	367(62)	0.21	940(60)	140(61)	0.69

**表 2 续表**

	ACEI/ARB			β受体阻滞剂			MRA		
	受益于滴定 (n=1,760)	未受益于滴定 (n=42)	P值	受益于滴定 (n=1,210)	未受益于滴定 (n=592)	P值	受益于滴定 (n=1,573)	未受益于滴定 (n=229)	P值
房颤	763(43)	10(24)	0.01	517(43)	256(43)	0.84	716(46)	57(25)	<0.00001
心肌梗死	668(38)	11(26)	0.12	415(34)	264(45)	0.00002	595(38)	84(37)	0.74
PCI	385(22)	6(14)	0.24	248(20)	143(24)	0.08	345(22)	46(20)	0.53
CABG	282(16)	8(19)	0.60	180(15)	110(19)	0.04	254(16)	36(16)	0.87
无	1,326(74)	33(2)	0.31	927(51)	432(24)	0.39	1,177(65)	182(10)	0.37
仅植入起搏器	116(6)	1(0)		70(4)	47(3)		105(6)	12(1)	
仅植入ICD	151(8)	1(0)		101(6)	51(3)		133(7)	19(1)	
仅CRT	34(2)	1(0)		25(1)	10(1)		34(2)	1(0)	
ICD及CRT	127(7)	6(0)		83(5)	50(3)		118(7)	15(1)	
其他	6(0)	0(0)		4(0)	2(0)		6(0)	0(0)	
糖尿病	560(32)	11(26)	0.44	367(30)	204(34)	0.08	506(32)	65(28)	0.25
COPD	287(16)	3(7)	0.11	194(16)	96(16)	0.92	259(16)	31(14)	0.26
卒中	162(9)	0(0)	0.04	101(8)	61(10)	0.17	148(9)	14(6)	0.1
外周血管病	185(11)	3(7)	0.48	120(10)	68(11)	0.31	173(11)	15(7)	0.04
醛固酮受体拮抗剂	966(55)	20(48)	0.35	692(57)	294(50)	0.003	854(54)	132(58)	0.34
髓祥利尿剂	1,752(100)	42(100)	0.66	1,203(99)	591(100)	0.22	1,567(100)	227(99)	0.3
地高辛	321(18)	3(7)	0.06	231(19)	93(16)	0.08	296(19)	28(12)	0.02
血红蛋白, g/dL	12.36 ± 1.85	13.00 ± 1.00	0.004	12.79 ± 1.73	12.00 ± 2.00	<0.00001	12.40 ± 1.87	12.23 ± 1.68	0.17
肌酐, μmol/L	486(461-510)	488(461-508)	0.55	482(476-502)	500(476-527)	<0.00001	489(451-514)	472(451-491)	<0.00001
BUN, mmol/L	28.0(26.9-33.6)	33.0(27.0-36.0)	0.002	27.4(24.4-32.8)	29.0(24.0-35.0)	0.0001	28.4(21.5-34)	25.2(21.5-30.5)	<0.00001
eGFR MDRD 公式, mL/(min·1.73m <sup>2</sup> )	66.00 ± 23.00	70.00 ± 25.00	0.29	70.00 ± 22.00	56.00 ± 23.00	<0.00001	64.00 ± 23.00	78.16 ± 21.68	<0.00001
血钠, mmol/L	138.28 ± 3.75	138.95 ± 3.88	0.27	138.42 ± 3.64	138.03 ± 3.97	0.04	138.11 ± 3.84	139.58 ± 2.79	<0.00001
血钾, mmol/L	3.27 ± 0.55	3.29 ± 0.53	0.86	3.26 ± 0.53	3.31 ± 0.58	0.08	3.27 ± 0.55	3.33 ± 0.52	0.10
BNP, pg/mL	3,985(2,090-4,357)	3,124(2,090-3,823)	0.04	3,914(3,744-4,282)	4,182(3,744-4,457)	0.008	3,999(2,631-4,394)	3,403(2,631-3,877)	0.004

数值是n、平均值±SD或中值(四分位间距)。  
缩写如表1所示。

### 3种假设方案下的临床事件

图1为ACEI/ARB方案下的Kaplan-Meier生存曲线。在没有患者滴定至≥50%推荐剂量的情况下,此方案的死亡率或心力衰竭住院最高。基于生物标志物滴定的患者的死亡或心力衰竭住院风险最低。

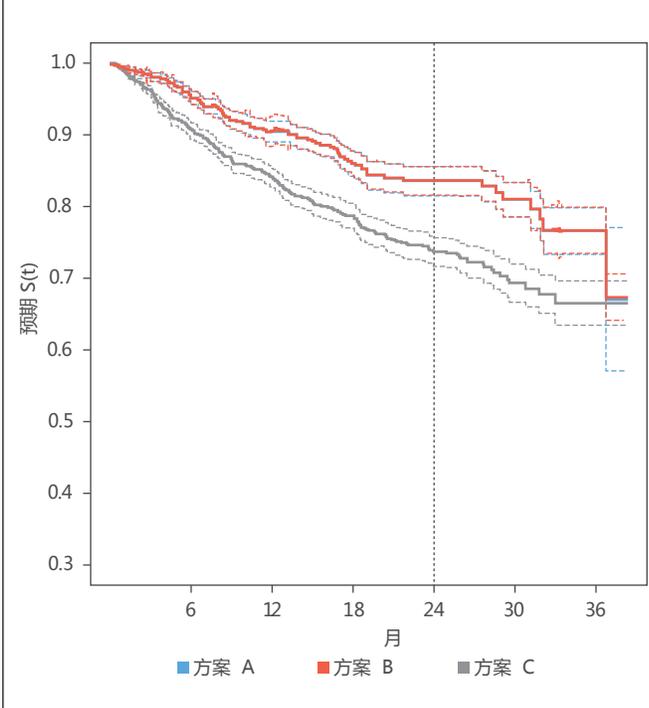
表3列出了3种假设方案中每种方案24个月内发生的预期事件发生率和平均预期事件。如果所有患者成功滴定至>50%ACEI/ARBs(方案A)的推荐剂量,估计有297例(95%CI: 260-335)患者死亡或住院。如果基于生物标志物值治疗策略滴定ACEI/ARBs(方案B),预计有296例(95%CI: 260-333)患者发生死亡或住院。如果患者接受≤50%ACEI/ARBs(方案C)推荐剂量,预计有474例(95%CI: 438-511)患者发生死亡或住院。与

≤50%推荐剂量相比,滴定ACEI/ARBs至>50%推荐剂量减少了174例事件发生(95%CI: 128-227;P=0.0003)。这意味着在这种方案中,每100位治疗患者减少了9.8例(95%CI: 7.1-12.6)事件。与≤50%推荐剂量组相比,基于生物标志物的方法减少了178例事件(95%CI: 130-226;P=0.0003)。每100位接受治疗的患者减少了9.9例事件(95%CI: 7.2-12.6)。

β受体阻滞剂方案的Kaplan-Meier曲线如图2所示。在所有患者滴定至<50%推荐剂量的方案中,死亡率或心力衰竭住院最高。基于生物标志物值滴定的患者死亡或因心力衰竭住院的风险最低,与所有患者滴定至>50%ACEI/ARBs推荐剂量的方案相比风险略低。

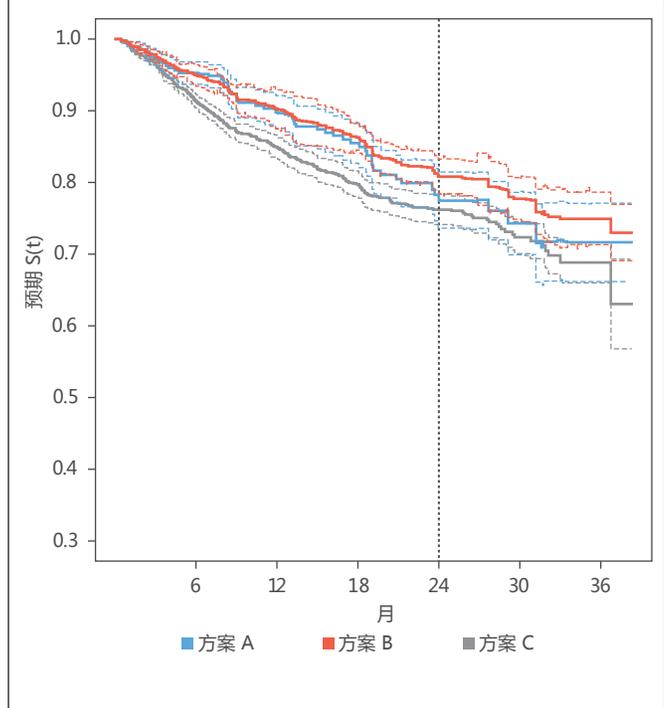
表3列出了3种假设方案中每种方案24个月内的

**图 1 基于滴定 ACEI/ARBs 的 3 种方案预计 Kaplan-Meier 生存曲线**



基于3个方案 (蓝色、橙色和灰色线) 预计预期无事件生存率及时间 (以月为单位) 的Kaplan-Meier生存曲线: 方案A为所有患者滴定至大于ACEI/ARB推荐剂量的50% (蓝色); 方案B为所有患者基于生物标志物治疗选择模型滴定 (橙色); 方案C为所有患者接受剂量不大于ACEI/ARB推荐剂量的50% (灰色), 带有95%置信区间 (虚线)。

**图 2 基于滴定  $\beta$  受体阻滞剂的 3 种方案预计 Kaplan-Meier 生存曲线**



基于3个方案 (蓝色、橙色和灰色线) 预计有预期无事件生存率及时间 (以月为单位) 的Kaplan-Meier生存曲线: 方案A为所有患者滴定至大于 $\beta$ 受体阻滞剂推荐剂量的50% (蓝色); 方案B为所有患者基于生物标志物治疗选择模型滴定 (橙色); 方案C为所有患者接受剂量不大于 $\beta$ 受体阻滞剂推荐剂量的50% (灰色), 带有95%置信区间 (虚线)。

**表 3 24 个月内死亡率或心力衰竭住院的预计值**

	方案 A	方案 B	方案 C
<b>ACEI/ARB</b>			
预计 24 个月内事件发生率	16	16	26
预计事件发生数	297 (260 – 335)	296 (260 – 333)	474 (438 – 511)
相比于方案 C 预计事件减少数	177 (128 – 227)	178 (130 – 226)	-
每百名治疗患者相比于方案 C 预计事件减少数	9.8 (7.1 – 12.6)	9.9 (7.2 – 12.6)	-
<b><math>\beta</math> 受体阻滞剂</b>			
预计 24 个月内事件发生率	23	19	24
预计事件发生数	404 (332 – 477)	345 (300 – 389)	428 (391 – 466)
相比于方案 C 预计事件减少数	24 (-54 – 103)	84 (40 – 128)	-
每百名治疗患者相比于方案 C 预计事件减少数	1.3 (-3.0 – 5.7)	4.7 (2.2 – 7.1)	-
<b>MRA</b>			
预计 24 个月内事件发生率	12	11	24
预计事件发生数	215 (150 – 280)	201 (147 – 255)	437 (405 – 469)
相比于方案 C 预计事件减少数	222 (147 – 298)	236 (170 – 303)	-
每百名治疗患者相比于方案 C 预计事件减少数	12.3 (8.1 – 16.5)	13.1 (9.4 – 16.8)	-

数值为%或n (95%置信区间)。方案A为所有患者均成功滴定至大于推荐剂量50%, 方案B为基于生物标志物治疗选择模型滴定, 方案C为无患者ACEI/ARB成功达到推荐剂量。缩写如表1所示。

预期事件发生率和平均预期事件。如果所有患者成功滴定至  $\beta$  受体阻滞剂推荐剂量 (方案 A), 则预计死亡数或住院数为 404 例 (95%CI: 332-477)。如果基于生物标志物值的治疗策略对患者进行  $\beta$  受体阻滞剂滴定 (方案 B), 则预期死亡数或住院数为 345 例 (95%CI: 300-389)。如果没有患者接受推荐剂量的  $\beta$  受体阻滞剂治疗 (方案 C), 预计死亡或住院数为 428 (95%CI: 391-466)。与  $\leq 50%$  推荐剂量相比, 滴定  $\beta$  受体阻滞剂至  $> 50%$  推荐剂量可减少 24 例心血管事件 (95%CI: -54-103;  $P=0.50$ )。与  $\leq 50%$  推荐剂量组相比, 基于生物标志物的方法减少了 84 例心血管事件 (95%CI: 40-128;  $P=0.01$ )。这意味着在这两种方案中, 每 100 个接受治疗的患者中, 分别可以避免 1.3 (95%CI: -3.0-5.7) 和 4.7 (95%CI: 2.2-7.1) 例事件发生。

考虑到把 ACEI/ARB 和  $\beta$  受体阻滞剂的剂量都滴定到推荐剂量的 50%, 我们估计当所有患者至少滴定至 ACEI/ARBs 和  $\beta$  受体阻滞剂推荐剂量的 50% 时, 可以避免 222 (95%CI: 147-298) 例事件发生。如果基于生

物标志物模型决定滴定, 可以比上述多避免 14 (95%CI: -52-80) 例事件 (在线附录)。

对于应用 MRA 治疗, 我们估计未滴定至  $\geq 50%$  MRA 推荐剂量, 会造成 437 (95%CI: 405-469) 例事件。当我们给所有患者滴定时, 会比上述减少 222 (95%CI: 147-298;  $P=0.0001$ ) 例事件, 即 215 (95%CI: 50-280) 例事件。与滴定至  $< 50%$  MRA 推荐剂量相比, 我们的生物标志物模型会减少 236 (95%CI: 170-303;  $P=0.0004$ ) 例事件。

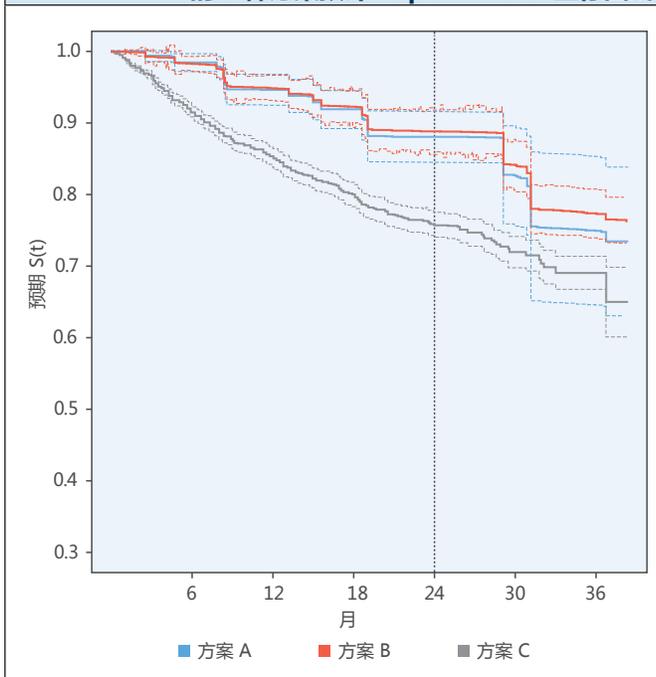
## 讨论

我们假设不是每个射血分数降低型心力衰竭病人都 会从最大剂量的 ACEI/ARB 或者  $\beta$  受体阻滞剂中获益。因此, 我们研究了 3 种假设方案: 方案 A, 所有患者都滴定至大于 ACEI/ARB 或者  $\beta$  受体阻滞剂推荐剂量的 50%; 方案 B, 所有患者都根据生物标志物模型来决定是否滴定; 方案 C, 所有患者都滴定至不大于 ACEI/ARB 或者  $\beta$  受体阻滞剂推荐剂量的 50% (重点插图)。我们的模型估计发生事件最多的是方案 C, 最少的是方案 B。这种新方法呈现出的结果表明有部分患者没有获益于最大推荐剂量。

已知有许多生物标志物影响治疗反应和生存率<sup>[26,27]</sup>, 并且有人在使用生物标志物水平来评估治疗反应和结果方面已经做了许多尝试<sup>[28]</sup>。然而, 没有通过使用大量的生物标志物建立模型来评估和比较滴定和未滴定患者的死亡率或心力衰竭住院风险。

我们最近发表了一篇关于全部心力衰竭预后模型的元分析, 以及预测死亡率或心力衰竭相关的住院的 C 统计平均值为 0.68<sup>[29]</sup>。因此, 本文中基于生物标志物的治疗选择模型具有与现存模型相似的预测性能。大多数基于患者临床和病史特点预后模型缺乏生物标志物。一些我们已经鉴定出的生物标志物 (例如: NT-proBNP、BUN、ST2、血红蛋白) 与心力衰竭患者的死亡率或心力衰竭住院风险的关联是众所周知的<sup>[9,10,30-37]</sup>, 但成功滴定的患者与未成功滴定的患者之间的微分预测值还是未知的。这一发现对于鉴别其余心力衰竭与心力衰竭患者的额外治疗目标或许是有用的。尽管我们的基于生物标志物的治疗选择模型具有与其他预测模型相当的性能, 但是这些模型的性能仍然是较弱的, 并且他们具有很大的置信区间。在这项研究中, 我们只考虑了效益, 并没有考虑到危害。未滴定可能对患者更有益; 然而, 滴定也可能没有危害。

**重点插图 生物标志物引导的心力衰竭的治疗：基于滴定 MRA 的 3 种方案预计 Kaplan-Meier 生存曲线**



基于3个方案 (蓝色、橙色和灰色线) 预计预期无事件生存率及时间 (以月为单位) 的Kaplan-Meier生存曲线: 方案A为所有患者滴定至大于MRA推荐剂量的50% (蓝色); 方案B为所有患者基于生物标志物治疗选择模型滴定 (橙色); 方案C为所有患者接受剂量不大于MRA推荐剂量的50% (灰色), 带有95%置信区间 (虚线)。

我们决定将滴定分为成功和不成功两部分。在临床实践中, ACEI/ARBs 和  $\beta$  受体阻滞剂的实际剂量会有变化。正如我们最近公布的 BIOSTAT-CHF 数据显示, 将患者的 ACEI/ARB 和  $\beta$  受体阻滞剂滴定到推荐剂量的 50% 到 90%, 会使生存率或者与心力衰竭相关的住院大量减少<sup>[21]</sup>, 所以我们认为患者经过 3 个月滴定至  $> 50\%$  的推荐剂量时为滴定成功。

BIOSTAT-CHF 人群主要由晚期心力衰竭患者构成, 他们很有可能从 ACEI/ARB 和  $\beta$  受体阻滞剂滴定治疗中获益有限。即使是小剂量  $\beta$  受体阻滞剂也可能使这些患者恶化, 或者 ACEI/ARBs 可能会使他们出现极度低血压和肾功能恶化。BIOSTAT-CHF 是专门设计用来记录未滴定到推荐剂量的原因的。仅仅有 26% 使用 ACEI/ARBs 的患者和 22% 使用  $\beta$  受体阻滞剂的患者, 这是由于器官功能障碍导致的药物耐受所造成的。大多数的患者并没有明确的原因<sup>[21]</sup>。本分析支持了达到 ACEI/ARB 和  $\beta$  受体阻滞剂推荐剂量不能使临床患者受益的观点。

达到  $> 50\%$  推荐治疗剂量的患者和没有达到的患者之间, 存在显著的血流动力学(心率和血压)差异。这可能表明了, 心率、血压和其他变量至少部分地造成了不同的滴定剂量。我们通过倾向得分匹配和治疗的逆概率加权来校正这些差异。

**研究局限** 本研究的一个重要局限是, 我们的研究中, 心力衰竭的治疗没有随机分配。达到 ACEI/ARBs 和  $\beta$  受体阻滞剂推荐剂量, 已被许多随机临床试验普遍证明是有效的, 并已被欧洲心脏病协会心力衰竭指南收录。然而令人惊讶的是, 临床实践中有很多患者没有滴定到  $> 50\%$  的推荐剂量。我们试图通过在该队列型 BIOSTAT-CHF 研究中, 引入 2 种被普遍接受的先进统计方法: 倾向评分和治疗的逆概率加权, 来校正这种治疗指征偏倚。遗憾的是, 这能否充分校正治疗指征偏倚是不可测试的。

第二个局限是, 我们分析的大量生物标志物, 增加了假阳性的可能性。我们使用 Bonferroni 校正  $P$  值, 并用稀疏回归模型使过度拟合的风险达到最小。众所周知 Lasso 惩罚会产生过大的回归模型(预测变量太多)<sup>[38]</sup>, 所以我们的模型仍会比实际要大一点(平均  $> 23$  个生物标志物)。我们使用重复的分割样本技术来交叉验证效益, 并拟合统计资料以减少过度拟合的影响。

我们分析的第三个局限是, 我们忽略了在滴定期前 3 个月内死亡的患者。我们排除了 151 例死亡患者, 3 个月的生存率仅 93%。我们制作了一个 3 个月内死亡风险

的预测模型, 发现成纤维细胞生长因子 23、NT-proBNP、BNP、低血红蛋白、肌钙蛋白 I、ET1、ST2、WAP-4C 和 C-反应蛋白是 3 个月内死亡的最重要预测因子。这种生物标志物的选择, 很大程度上与我们在患者中鉴定为预后的生物标志物相契合, 而这些患者 ACEI/ARBs 和  $\beta$  受体阻滞剂均未滴定成功。因此, 我们假设所呈现的结果不会因为排除 151 例死亡者数据而发生较大偏倚。我们在随访 9 个月后才获得了 MRA 剂量的有效数据。这就引入了额外的偏倚, 因为排除了比 ACEI/ARB 和  $\beta$  受体阻滞剂分析更多的患者。我们试图通过逆概率加权来校正这个问题。尽管我们不能测试这种校正是否充分, 但我们认为 MRA 数据为我们的模型增加了重要信息。

因为在我们的治疗选择模型中使用的生物标志物, 并非所有都会在 1,728 例患者的 BIOSTAT-CHF 研究的验证队列中被测量到, 很遗憾地, 我们不能在队列中验证我们的结果。在未来有资金时, 我们的目标是测量缺失的生物标志物, 并在队列中验证我们的治疗选择模型。

我们发现, 模型中假设不能从 ACEI/ARB 滴定中获益的患者, 与假设不能从  $\beta$  受体阻滞剂滴定中获益的患者之间存在显著差异。未从 ACEI/ARB 滴定中获益的患者更年轻, 并有更低的 BNP 和 NT-proBNP 水平, 以及更高的血红蛋白水平。相反地, 与从  $\beta$  受体阻滞剂滴定中获益的患者相比, 没有受益于  $\beta$  受体阻滞剂滴定的患者更加年长, 有更高的 BNP 和 NT-proBNP 水平, 以及较低的血蛋白。未从 ACEI/ARB 滴定中获益的患者, 以及未从  $\beta$  受体阻滞剂滴定中受益的患者, 他们的 BUN 均升高, 心率更低。

我们无法在队列中列出的其他可能的局限包括: 我们的数据仅局限于高加索人, 以及设备治疗的使用率非常低。这可能会限制我们的生物标志物选择模型在更加异质化的人群中的使用。然而, 设备治疗的百分比跟与 BIOSTAT-CHF 同时招募志愿者<sup>[39]</sup>的伊普利酮在轻度心力衰竭患者住院和生存研究(Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure, EMPHASIS-HF)相当。

预测死亡率或住院的生物标志物, 在成功滴定和不成功滴定的患者间也有显著差异。这可能是我们所期望的, 因为与 ACEI 或 ARB 和  $\beta$  受体阻滞剂通路相关的生物标志物, 可能会因为滴定而发生显著变化<sup>[40]</sup>。

## 结论

在所有患者都已成功滴定至  $> 50\%$  的 ACEI/ARB 和

$\beta$  受体阻滞剂推荐的剂量, 以及  $\geq 50\%$  的 MRA 剂量的假想方案下, 心力衰竭患者选择基于生物标志物的滴定治疗是有利的。我们估计分别有 1/50、1/3 和 1/8 的患者, 不会从 ACEI/ARB、 $\beta$  受体阻滞剂或者 MRA 滴定治疗中受益, 但他们的死亡率或住院风险并没有因为滴定而增加太多。由于本研究的性质, 以及基于生物标志物的治疗选择与所有患者都成功滴定的方案之间的微小差异, 我们建议应该始终在心力衰竭患者中进行滴定, 改善欧洲挽救生命疗法的效果。

**通讯地址** Dr. Wouter Ouwerkerk, Department of Clinical Epidemiology, Biostatistics and Bioinformatics, Academic Medical Center, Postbus 22660, room J1B-207, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, the

Netherlands. E-mail: w.ouwerkerk@qmc.uva.nl

## 观点

**患者治疗和操作技巧的能力** 并非所有的心力衰竭患者都能从滴定至神经激素抑制剂药物推荐剂量的疗法中获益。基于个体生物标志物的效益预测, 将导致死亡率和/或心力衰竭相关的住院大幅降低, 尽管差异很少。

**转化前景** 与各种生物标志物引导的治疗选择模型相比, 随机试验可以提供对心力衰竭发病机制的深入了解, 并扩展治疗方案。

## 参考文献

1. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
2. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–6.
3. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:1349–55.
4. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
5. Hjalmarsen A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–302.
6. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–8.
7. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
8. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–25.
9. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J* 2008;29:2388–442.
10. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:803–69.
11. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–17.
13. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More “malignant” than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:315–22.
14. Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR, et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* 2009;119:515–23.
15. Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:573–80.
16. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;2: 429–36.
17. Cleland JGF. Contemporary management of heart failure in clinical practice. *Heart* 2002;88 Suppl 2:ii5–8.
18. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003;24:464–74.
19. Kalra PR, Morley C, Barnes S, et al. Discontinuation of beta-blockers in cardiovascular disease: UK primary care cohort study. *Int J Cardiol* 2013;167:2695–9.
20. Voors AA, Anker SD, Cleland JG, et al. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIostat-CHF. *Eur J Heart Fail* 2016;18:716–26.
21. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD,

et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. *Eur Heart J* 2017;38:1883-90.

**22.** Apple FS, Christenson RH, Valdes R, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. *Clin Chem* 1999;45: 199-205.

**23.** Straface AL, Myers JH, Kirchick HJ, Blick KE. A rapid point-of-care cardiac marker testing strategy facilitates the rapid diagnosis and management of chest pain patients in the emergency department. *Am J Clin Pathol* 2008;129:788-95.

**24.** Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. mice: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw* 2011;45:1-67.

**25.** Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals. *Biometrika* 1994;81:515.

**26.** Liu LCY, Voors AA, Valente MAE, van der Meer P. A novel approach to drug development in heart failure: toward personalized medicine. *Can J Cardiol* 2014;30:288-95.

**27.** Schuetz P, Aujesky D, Müller C, Müller B. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all - hope for another hype? *Swiss Med Wkly* 2015;145:w14079.

**28.** Demissei BG, Postmus D, Liu LCY, et al.

Risk-based evaluation of efficacy of rolofylline in patients hospitalized with acute heart failure - Post-hoc analysis of the PROTECT trial. *Int J Cardiol* 2016;223:967-75

**29.** Ouwerkerk W, Voors AA, Zwinderman AH. Factors influencing the predictive power of models for predicting mortality and/or heart failure hospitalization in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2014;2:429-36.

**30.** Iqbal N, Wentworth B, Choudhary R, et al. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management. *Cardiovasc Diagn Ther* 2012;2: 147-64.

**31.** Cauthen C a, Lipinski MJ, Abbate A, et al. Relation of blood urea nitrogen to long-term mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2008;101:1643-7.

**32.** Shah KS, Maisel AS. Novel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2014;10:471-9.

**33.** Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:2-5.

**34.** Toth PP. High-density lipoprotein and cardiovascular risk. *Circulation* 2004;109:1809-12.

**35.** Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients

with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-6.

**36.** van Deursen VM, Damman K, Voors AA, et al. Prognostic value of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin for mortality in patients with heart failure. *Circ Heart Fail* 2014;7:35-42.

**37.** de Boer RA, Cao Q, Postmus D, et al. The WAP four-disulfide core domain protein HE4: a novel biomarker for heart failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2013;1:164-9.

**38.** Musoro JZ, Zwinderman AH, Puhan MA, ter Riet G, Geskus RB. Validation of prediction models based on lasso regression with multiply imputed data. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:116.

**39.** Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.

**40.** van Veldhuisen DJ, Genth-Zotz S, Brouwer J, et al. High- versus low-dose ACE inhibition in chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled study of imidapril. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1811-8.

---

**关键词** ACEI/ARB,  $\beta$  受体阻滞剂, 生物标志物, 治疗决策。

**附录** 对于扩展的结果部分及补充表格和图片, 请参见文章在线版本。

## 点评

哈尔滨医科大学附属第二医院 于波

该研究证实了与所有患者成功达到推荐剂量的假设方案相比, 基于生物标志物值来决定对心力衰竭患者达到推荐剂量可能将有更少的死亡数或住院次数。这一研究为生物标志物在心力衰竭的个性化治疗中的应用做出了贡献, 有望成为继 BNP 及 NT-proBNP 之后又一辅助心衰诊疗的检测指标, 使心衰的诊疗方案得以精准化和个体化, 并鼓励更多的前瞻性随机对照研究在这一领域进行探索。

# 替格瑞洛用于多支冠脉病变患者动脉粥样硬化血栓形成事件的二级预防

## Ticagrelor for Secondary Prevention of Atherothrombotic Events in Patients With Multivessel Coronary Disease

Sameer Bansilal, MD, MS,<sup>a</sup> Marc P. Bonaca, MD, MPH,<sup>b</sup> Jan H. Cornel, MD, PHD,<sup>c</sup> Robert F. Storey, MD,<sup>d</sup> Deepak L. Bhatt, MD, MPH,<sup>b</sup> Ph. Gabriel Steg, MD,<sup>e,f</sup> Kyungah Im, PHD,<sup>b</sup> Sabina A. Murphy, MPH,<sup>b</sup> Dominick J. Angiolillo, MD, PHD,<sup>g</sup> Robert G. Kiss, MD,<sup>h</sup> Alexander N. Parkhomenko, MD, PHD,<sup>i</sup> Jose Lopez-Sendon, MD, PHD,<sup>j</sup> Daniel Isaza, MD,<sup>k</sup> Assen Goudev, MD, DSC,<sup>l</sup> Frederic Kontny, MD, PHD,<sup>m,n</sup> Peter Held, MD, PHD,<sup>o</sup> Eva C. Jensen, MD, PHD,<sup>o</sup> Eugene Braunwald, MD,<sup>b</sup> Marc S. Sabatine, MD, MPH,<sup>b</sup> A.J. Oude Ophuis, MD, PHD<sup>c,p</sup>

翻译：北京大学第三医院心内科 祖凌云；审校：浙江大学湖州医院 湖州市中心医院 程震锋

### 摘要

**背景** 既往患有心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 和多支冠脉病变 (multivessel coronary disease, MVD) 患者冠状动脉事件复发风险高。

**目的** 作者研究了 PEGASUS-TIMI 54 试验中替格瑞洛与安慰剂相比在 MVD 患者中的疗效和安全性。[PEGASUS-TIMI 54 试验是关于既往心脏事件发作患者应用阿司匹林及抗栓治疗心肌梗死背景下对比替格瑞洛与安慰剂的使用对心血管事件的预防作用的研究]。

**方法** 在纳入 PEGASUS-TIMI 54 试验之前，具有 1-3 年 MI 病史的患者根据病变是否为 MVD 与否则于预设分析中进行分层。在中位 33 个月内，评估替格瑞洛 (60 mg 和 90 mg) 对心源性死亡、MI 或卒中 (主要不良心血管事件, major adverse cardiovascular events [MACE]) 复合终点，以及冠状动脉死亡、MI 或支架内血栓形成 (冠状动脉事件) 复合终点以及对 TIMI 主要出血、颅内出血 (intracranial hemorrhage, ICH) 和致死性出血的影响。

**结果** 共 12,558 例患者 (59.4%) 存在 MVD。在安慰剂组中，与非 MVD 患者相比，MVD 患者发生 MACE (9.37% vs 8.57%，经校正风险比 (adjusted hazard ratio, HR<sub>adj</sub>): 1.24;  $P=0.026$ ) 和冠状动脉事件 (7.67% vs 5.34%，HR<sub>adj</sub>: 1.49;  $P=0.0005$ ) 的风险更高。在 MVD 患者中，替格瑞洛降低了 MACE (7.94% vs 9.37%，HR: 0.82;  $P=0.004$ ) 和冠状动脉事件 (6.02% vs 7.67%，HR: 0.76;  $P<0.0001$ ) 的风险，包括冠状动脉相关死亡率降低 36% (HR: 0.64; 95% CI: 0.48-0.85;  $P=0.002$ )。在该亚组中，替格瑞洛增加了 TIMI 主要出血的风险 (2.52% vs 1.08%，HR: 2.67;  $P<0.0001$ )，但未增加 ICH 或致死性出血风险。

**结论** 既往患 MI 和 MVD 患者发生 MACE 和冠状动脉事件的风险增加，相对于非 MVD 患者，在长期替格瑞洛治疗下两类事件的预后在相对和绝对风险均明显降低。替格瑞洛增加了 TIMI 主要出血风险，但不会增加 ICH 或致死性出血风险。对于既往患 MI 的 MVD 患者，替格瑞洛可作为长期抗血小板治疗的有效选择。(既往心脏病发作患者在阿司匹林治疗背景下使用替格瑞洛对比安慰剂对心血管事件 [例如，心脏病或血管疾病死亡、心脏病发作或卒中] 的预防 [PEGASUS]; NCT01225562) (J Am Coll Cardiol 2018;71:489-96) ©2018 by the American College of Cardiology Foundation.

From the<sup>a</sup>Zena and Michael Weiner Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York;<sup>b</sup>TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts;<sup>c</sup>Department of Cardiology, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar and Dutch Network for Cardiovascular Research (WCN), the Netherlands;<sup>d</sup>Department of Infection, Immunity and Cardiovascular Disease, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom;<sup>e</sup>DHU (Département Hospitalo-Universitaire)-FIRE (Fibrosis, Inflammation, REmodelling), Hôpital Bichat, AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Université Paris-Diderot, Sorbonne-Paris Cité, and FACT (French Alliance for Cardiovascular clinical Trials), an F-CRIN network, INSERM U-1148, Paris, France;<sup>f</sup>National Heart and Lung Institute, Institute of Cardiovascular Medicine and Science,

### 缩略词表

**CABG**=coronary artery bypass graft  
冠状动脉旁路移植术  
**CI**=confidence interval  
置信区间  
**CV**=cardiovascular  
心血管  
**DAPT**=dual antiplatelet therapy  
双重抗血小板治疗  
**HR**=hazard ratio  
风险比  
**ICH**=intracranial hemorrhage  
颅内出血  
**KM**=Kaplan-Meier  
Kaplan-Meier曲线  
**MACE**=major adverse cardiovascular event(s)  
主要不良心血管事件  
**MI**=myocardial infarction  
心肌梗死  
**MVD**=multivessel disease  
多支血管病变  
**NNT3yr**=number needed to treat for 3 years  
需要治疗3年的人数  
**PAD**=peripheral artery disease  
外周动脉疾病  
**PCI**=percutaneous coronary intervention  
经皮冠状动脉介入治疗  
**TIMI**=Thrombolysis In Myocardial Infarction  
心肌梗死溶栓治疗

PEGASUS-TIMI 54 试验评估了低剂量阿司匹林治疗的患者使用 2 种剂量替格瑞洛 (60 mg 和 90 mg 每日两次) 长期治疗相比安慰剂的获益, 这些患者在随机纳入前有 1-3 年的 MI 病史, 并有动脉粥样硬化血栓形成事件复发的其他风险因素。替格瑞洛降低了 MACE(CV 死亡、MI 或卒中) 的风险, 但非致死性主要出血增多<sup>[1]</sup>。

MVD 患者往往伴随更严重的动脉粥样硬化, 且住院事件、动脉粥样硬化血栓性冠状动脉事件复发及死亡的发生率更高<sup>[2-6]</sup>。既往主要争议集中在 MVD 患者的血运重建策略; 而对抗血栓治疗强度和持续时间的关注较少。近来, 多项小型试验的数据提供了一些证据: MVD 患者进行强度更高的、持续时间

更长的抗血小板治疗可以减少主要缺血事件<sup>[7]</sup>。

在 PEGASUS-TIMI 54 试验的预定分析中, 我们评估了既往患 MI 的 MVD 患者应用替格瑞洛长期治疗的疗效和安全性。

### 方法

PEGASUS-TIMI 54 的设计和主要总体结果已经发表<sup>[8]</sup>。既往有 1-3 年 MI 病史且存在 ≥ 1 个其他冠状动脉粥样硬化血栓形成危险因素 (年龄 > 65 岁、需要药物治疗的糖尿病、既往第二次自发性 MI、慢性肾功能不全或 MVD) 的患者被随机分配到替格瑞洛组 (90mg 或 60mg, 一天 2 次) 和安慰剂组并进行对照, 这些患者均服用低剂量阿司匹林, 中位随访期为 33 个月。对于这项预设分析, 根据是否存在 MVD 对患者分层, 将 MVD 定义为: 在指示事件发生时, ≥ 2 个独立的主要冠状动脉区域存在 > 50% 的狭窄 (伴或不伴既往血运重建)。

主要疗效终点为 MACE, 是由 CV 死亡、MI 或卒中组成的复合终点。我们还检查了冠状动脉事件 (定义为冠状动脉相关死亡、MI 或明确的支架血栓形成) 复合终点, 以及 MACE 和冠状动脉事件的个体组成事件。主要安全性终点是心肌梗死溶栓治疗 (Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI) 主要出血<sup>[9]</sup>。其他安全性终点包括 ICH

Royal Brompton Hospital, Imperial College, London, United Kingdom;<sup>4</sup> Division of Cardiology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, Florida;<sup>5</sup> Department of Cardiology, Military Hospital, Budapest, Hungary; Emergency Cardiology Department, Institute of Cardiology, Kiev, Ukraine; Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; Fundacion Cardioinfantil, Instituto de Cardiología, Bogotá, Cundinamarca, Colombia; Medical University Sofia, Queen Ioanna Hospital, Sofia, Bulgaria;<sup>8</sup> Department of Cardiology, Stavanger University Hospital, Stavanger, Norway; Drammen Heart Center, Drammen, Norway; AstraZeneca Research and Development, Mölndal, Sweden; and the<sup>9</sup> Department of Cardiology, CWZ Hospital, Nijmegen, the Netherlands.  
Dr. Angiolillo is the recipient of funding from the Scott R. MacKenzie Foundation and the National Institute of Health/National Center for Advancing Translational Sciences Clinical and Translational Science Award to the University of Florida U11 TR000064 and National Institutes of Health/National Human Genome Research Institute U01 HG007269, outside the submitted work. Dr. Bansilal has served on advisory boards of AstraZeneca, Merck, and Janssen; has received speaking or consulting fees from AstraZeneca and Janssen; has received research support from AstraZeneca; and is currently an employee of Bayer LLC, but not at the time of this research. Dr. Bonaca has received grant support to the TIMI Study Group from AstraZeneca and Merck; and has been a consultant to Aralez, AstraZeneca, Bayer, and Merck. Dr. Cornel has received personal fees from Merck, Eli Lilly, and AstraZeneca. Dr. Storey has received research grants and honoraria from AstraZeneca; research grants from PlaqueTec; and consultancy fees from Actelion, AstraZeneca, Avacta, Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Novartis, PlaqueTec, The Medicines Company, and Thermo Fisher Scientific. Dr. Bhatt has served on the advisory boards of Cardax, Elsevier Practice Update Cardiology, Medscape Cardiology, and Regado Biosciences; has served on the board of directors of the Boston VA Research Institute and the Society of Cardiovascular Patient Care; served as chair of the American Heart Association Quality Oversight Committee; has served on data monitoring committees for the Cleveland Clinic, Duke Clinical Research Institute, Harvard Clinical Research Institute, Mayo Clinic, Mount Sinai School of Medicine, and Population Health Research Institute; has received honoraria from the American College of Cardiology (senior associate editor, *Clinical Trials and News*, ACC.org), Belvoir Publications (editor in chief, *Harvard Heart Letter*), Duke Clinical Research Institute (clinical trial steering committees), Harvard Clinical Research Institute (clinical trial steering committee), HMP Communications (editor in chief, *Journal of Invasive Cardiology*), *Journal of the American College of Cardiology* (guest editor; associate editor), Population Health Research Institute (clinical trial steering committee), Slack Publications (chief medical editor, *Cardiology Today's Intervention*), Society of Cardiovascular Patient Care (secretary/treasurer), and WebMD (CME steering committees); has other relationships with *Clinical Cardiology* (deputy editor), NCDR-ACTION Registry Steering Committee (chair), and VA CART Research and Publications Committee (chair); has received research funding from Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Chiesi, Eisai, Ethicon, Forest Laboratories, Ironwood, Ischemix, Lilly, Medtronic, Pfizer, Roche, Sanofi, and The Medicines Company; has received royalties from Elsevier (editor, *Cardiovascular Intervention: A Companion to Braunwald's Heart Disease*); has been a site investigator for Biotronik, Boston Scientific, and St. Jude Medical (now Abbott); has been a trustee for the American College of Cardiology; and has performed unfunded research for FlowCo, Merck, PLx Pharma, and Takeda. Dr. Steg has received research grants from Merck, Sanofi, and Servier; and speaking or consulting fees from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi, and Servier. Dr. Im and Ms. Murphy have received research grant support to their institution from AstraZeneca. Dr. Angiolillo has received individual fees or honoraria for consulting from Amgen, AstraZeneca, Bayer, Chiesi, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Janssen, Merck, PLx Pharma, Pfizer, and Sanofi; and for participating in review activities from Celonova and St. Jude Medical; and has institutional payments for grants from Amgen, AstraZeneca, Biosensors, Celonova, CSL Behring, Daiichi-Sankyo, Matsutani Chemical Industry Co., Merck, Novartis, and Renal Guard Solutions. Dr. Kiss has served on speakers bureaus for Bayer AG, Pfizer, Boehringer Ingelheim, and Merck Sharp & Dohme. Dr. Parkhomenko has received grants and personal fees from Pfizer, Bayer, Janssen, AstraZeneca, Sanofi, and Merck Sharp & Dohme outside the submitted work. Dr. Lopez-Sendon has received grants from Portola Pharmaceuticals, Pfizer, GlaxoSmithKline, Bayer; and grants and personal fees from Merck, AstraZeneca, Menarini, Merck Sharp & Dohme, and Sanofi. Dr. Goudev has received speaking honoraria and advisory board fees from AstraZeneca. Dr. Kontny has received honoraria for consultancy/advisory board membership from AstraZeneca and Merck & Co.; and lecture fees from Novartis. Drs. Held and Jansen are employees of AstraZeneca. Dr. Braunwald has received research grant support to his institution from AstraZeneca. Dr. Sabatine has received research grant support through Brigham and Women's Hospital from Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Eisai, GlaxoSmithKline, Intarcia, Janssen Research Development, MedImmune, Merck, Novartis, Pfizer, Poxel, and Takeda (all >\$10,000 per year); and has been a consultant for Amgen, CVS Caremark, Esperion, Intarcia, Ionis, MedImmune, and Merck (all ≤ 10,000 per year except Amgen, Esperion, and Ionis). Dr. Oude Ophuis has received personal fees from TIMI during the conduct of the study; grant support and personal fees from Boston Scientific and Abbott; personal fees from AstraZeneca and Merck Sharp & Dohme; and nonfinancial support from Biosensor, WCN, and Vascular Research Network outside the submitted work. Dr. Isaza has reported that he has no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Michael S. Lee, MD, served as Guest Editor for this paper.

或致死性出血。

统计分析时将两个替格瑞洛组合并，以及分别作为独立组予以分析。比较组间的基线特征；使用卡方检验比较分类变量，使用 Wilcoxon 检验比较连续变量。通过多变量建模评估试验的安慰剂组中与 MVD 存在相关的独立风险；协变量包括年龄、性别、人种、地区、MI 的类型、糖尿病史、高胆固醇血症病史、吸烟状况、充血性心力衰竭病史、外周动脉疾病史、经皮冠状动脉介入治疗史 (percutaneous coronary intervention, PCI) 或冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass graft, CABG) 史和肾小球滤过率。使用 Cox 比例风险模型生成风险比 (hazard ratios, HRs) 和 95% 置信区间 (confidence intervals, CIs)，以评估替格瑞洛的治疗疗效。我们构建了评估随机治疗组与 MVD 亚组之间相互作用的模型。对于所有分析，双侧  $P$  值  $\leq 0.05$  视为具有统计学显著性。

## 结果

在 PEGASUS-TIMI 54 试验所随机分组的 21,162 例患者中，12,558 例 (59.4%) 有 MVD 病史。按 MVD 状态分层的患者特征如表 1 所示。尽管 MVD 组中高脂血症、当前吸烟、外周动脉疾病 (peripheral artery disease, PAD)、ST 段抬高型 MI 和既往血运重建 (PCI/CABG) 的发生率较高，但是由于试验纳入标准的作用，非 MVD 亚组其他危险因素发生率更高，例如糖尿病、高血压、肾功能减退和充血性心力衰竭，并且可能比典型的非 MVD 患者风险更高。

**MVD 和非 MVD 患者中 CV 事件和出血的风险** 在安慰剂组的患者中，MVD 患者中的 MACE 风险高于非 MVD 患者 (3 年 Kaplan-Meier [KM] 率 9.37% vs 8.57%；经校正 HR[HR<sub>adj</sub>]：1.24；95% CI：1.03-1.50； $P=0.026$ )。同样，MVD 患者中冠状动脉事件的风险更高 (7.67% vs 5.34%；HR<sub>adj</sub>：1.49；95% CI：1.19-1.87； $P=0.0005$ ) (图 1)。在患 (1.08%) 和未患 (1.03%) MVD 患者中，TIMI 主要出血的发生率相似 (图 1)。

**替格瑞洛疗效** 使用替格瑞洛治疗后，MVD 患者 (汇总替格瑞洛 vs 安慰剂，HR：0.82；95% CI：0.72-0.94) (图 2) 和非 MVD 患者 (汇总替格瑞洛 vs 安慰剂，HR：0.87；95% CI：0.74-1.03； $P_{\text{interaction}}=0.61$ ) 中的 MACE 相对风险持续降低 (图 2)。鉴于 MVD 患者中 MACE 的绝对风险较高，使用替格瑞洛治疗时绝对风险降低幅度 (1.43%；需要治疗 3 年的人数 [number needed to treat for 3 years, NNT<sub>3yr</sub>]=70) 往往大于非 MVD 的患者 (0.97%；NNT<sub>3yr</sub>=103)。

就冠状动脉事件而言，在 MVD 和非 MVD 的患者中替格瑞洛的 HR 分别为 0.76 (95% CI：0.66-0.88) 和 0.95 (95% CI：0.77-1.16) ( $P_{\text{interaction}}=0.09$ )。同样，考虑到 MVD 患者中冠状动脉事件的绝对风险较高，MVD 患者 (1.65%；NNT<sub>3yr</sub>=60 汇总替格瑞洛) 中绝对风险降低幅度往往大于非 MVD 的患者 (0.17%，NNT<sub>3yr</sub>=588 汇总替格瑞洛) (图 2 和 3)。在 MVD 患者中，各个组成事件大幅减少，包括冠状动脉死亡减少 36% (HR：0.64；95%

**表 1 基线特征**

	MVD (n=12,558)	无 MVD (n=8,600)	P 值
年龄, 岁	63 (57-70)	68 (62-73)	<0.0001
男性	10,149 (81.0)	5,951 (69.2)	<0.0001
高加索人	10,746 (85.6)	7,579 (88.1)	<0.0001
糖尿病	3,480 (27.7)	3,324 (38.7)	<0.0001
高血压	9,603 (76.5)	6,800 (79.1)	<0.0001
高脂血症	9,881 (78.7)	6,359 (74.0)	<0.0001
吸烟	2,322 (18.5)	1,212 (14.1)	<0.0001
eGFR <60 ml/ (min/1.73 m <sup>2</sup> )	2,630 (21.2)	2,218 (26.1)	<0.0001
CHF	2,199 (17.5)	2,025 (23.5)	<0.0001
PAD	736 (5.9)	407 (4.7)	<0.0001
符合条件的 MI: STEMI	6,897 (55.0)	4,432 (51.6)	<0.0001
既往 CABG	858 (6.8)	117 (1.4)	<0.0001
既往 PCI	11,679 (93.0)	5,888 (68.5)	<0.0001

数值以中位值(四分位间距)或n(%)表示。\*由肾脏疾病饮食改良(Modification of Diet in Renal Disease, MDRD)方程估计。

CABG=冠状动脉旁路移植术；CHF=充血性心力衰竭；eGFR=估计肾小球滤过率；PAD=外周动脉疾病；PCI=经皮冠状动脉介入治疗；MI=心肌梗死；STEMI=ST段抬高型心肌梗死。

CI: 0.48-0.85), MI 减少 21%(HR: 0.79; 95% CI): 0.67-0.93), 明确的支架血栓形成减少 41%(HR: 0.59; 95% CI: 0.37-0.94), 其中应用 90mg 替格瑞洛组减少 54%(HR: 0.46; 95% CI: 0.25-0.84)(图 2)。对于非 MVD 组, 支架血栓形成事件的数量非常低, 导致替格瑞洛对比安慰剂的 CI 值极宽。替格瑞洛对 MVD 患者冠状动脉血运重建 (PCI 或 CABG) 的发生率有降低倾向 (HR: 0.88; 95% CI: 0.78-1.01; 与非 MVD 患者相比, HR: 1.03; 95% CI: 0.82-1.29,  $P_{interaction}=0.25$ )。

两种剂量替格瑞洛的疗效显示基本一致 (图 2 和图 3)。

**安全性结果** 替格瑞洛使 MVD 患者 (3 年 KM 率 2.52% vs 1.08%; HR: 2.67; 95% CI: 1.81-3.93) 和非 MVD 患者 (3 年 KM 率 2.36% vs 1.03%; HR: 2.27; 95% CI: 1.44-3.58;  $P_{interaction}=0.58$ ) 的 TIMI 主要出血事件增加, 但两者程度相近 (相对和绝对风险)(图 3)。替格瑞洛均未使 MVD 患者 (3 年 KM 率 0.67% vs 0.63%;  $HR_{adj}$ : 1.21; 95% CI: 0.69-2.12) 和非 MVD 患者 (3 年 KM 率 0.67% vs 0.56%;  $HR_{adj}$ : 1.20; 95% CI: 0.61-2.38;  $P_{interaction}=0.98$ ) 的 ICH 或致死性出血的发生率显著增加 (图 3)。

## 讨论

在关于 PEGASUS-TIMI 54 试验的预定分析中, 我们报告了多项临床相关发现: 1) 在既往 MI 患者中, 存在 MVD 与 MACE 和冠状动脉缺血事件 (风险) 增高相关; 2) 替格瑞洛显著降低动脉粥样硬化血栓形成风险, 明显降低冠心病相关死亡、MI 和支架内血栓形成 (重点插图)。只有 60 名 MVD 患者需要 3 年替格瑞洛治疗来预防 1 种

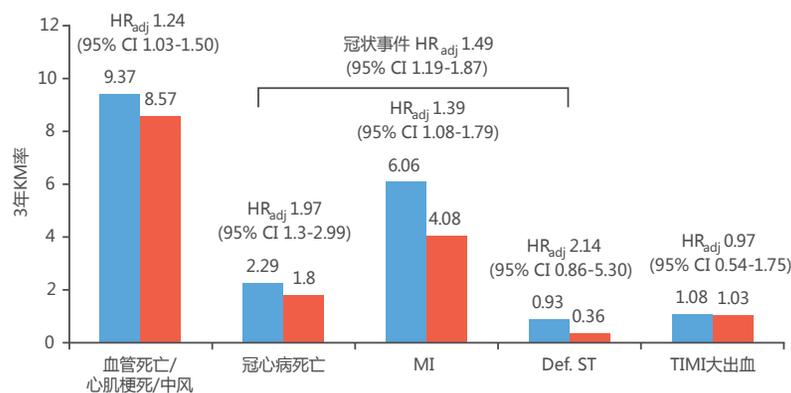
冠状动脉事件。

MVD 患者不仅代表冠状动脉和其他血管床数量上更重的动脉粥样硬化状态, 而且还显示出更程度的内皮功能障碍、血小板反应性分级、纤维蛋白原水平和凝血酶活化增加<sup>[2-6,10,11]</sup>。这些因素累加可能导致更严重的临床转归, 表现为住院和长期死亡率增加, MI 复发和再次血运重建<sup>[12,13]</sup>。

毫无疑问, 基础治疗方案在降低高危患者的风险方面发挥着关键作用<sup>[14]</sup>。我们之前已经在伴有 2 型糖尿病或 PAD 的高危患者中证实替格瑞洛治疗有更大的绝对获益<sup>[15,16]</sup>。对来自 6 项随机试验 ( $N=9,577$ ) 的汇总数据进行了分析, 评估在接受复杂 PCI (> 50% 的受试者伴有 MVD) 患者中阿司匹林和氯吡格雷长期双重抗血小板治疗 (dual antiplatelet therapy, DAPT) (> 1 年) 与短期 DAPT (3 至 6 个月) 的疗效和安全性, 其显示长期 DAPT 使主要缺血事件显著减少<sup>[7]</sup>。

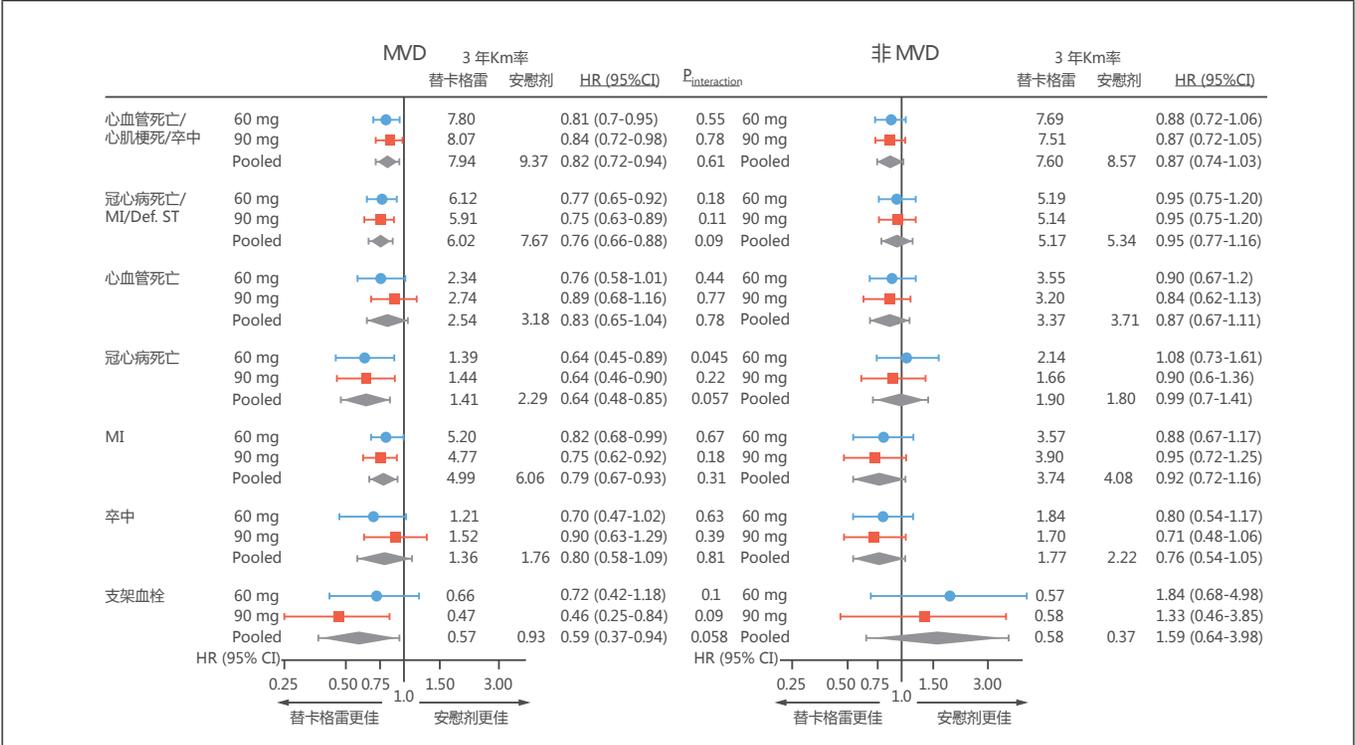
除了治疗持续时间, 抗血小板治疗的疗效也至关重要。在一项针对 3,000 例患者的中等规模试验中, Lee 等<sup>[17]</sup>表明, 对于接受多支血管支架术的患者, 阿司匹林和氯吡格雷加用西洛他唑可能是一种有效的策略。在氯吡格雷用于高动脉粥样硬化风险和稳定缺血、管理和避免 (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance, CHARISMA) 试验 ( $N=9,478$ ) 的二级分析中, 在既往有 MI、卒中或症状性 PAD 的患者中, 氯吡格雷和阿司匹林 DAPT 相较于阿司匹林单药治疗时的 CV 死亡、MI 和卒中发生率更低<sup>[18]</sup>。在评估沃拉帕沙 [SCH 530348; MK-5348] 对经心肌梗死

图 1 安慰剂组中按 MVD 状态分层的事件



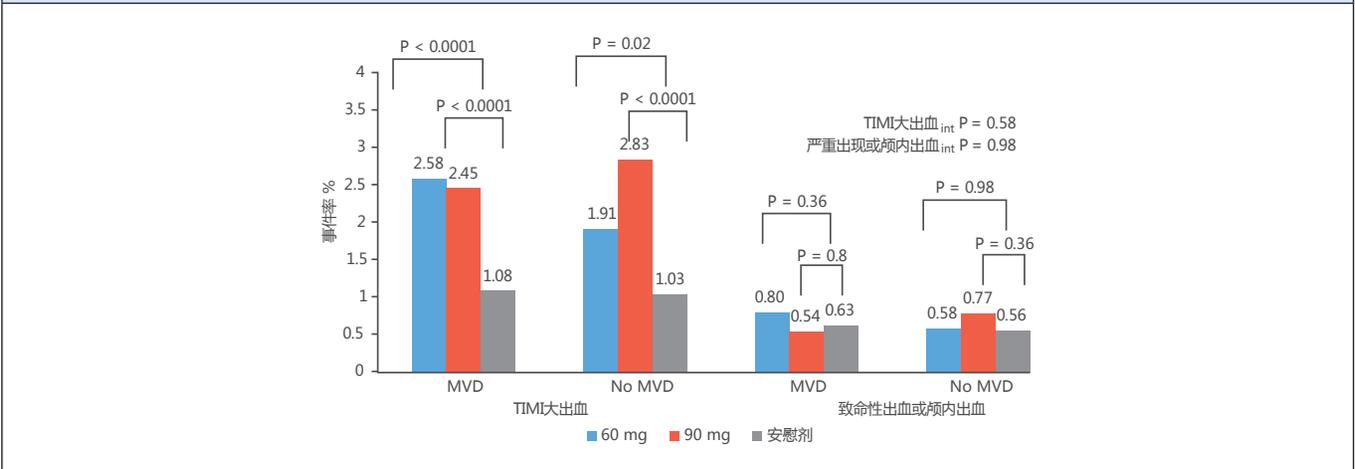
在PEGASUS-TIMI 54试验的安慰剂组中, 多支血管病变 (MVD) 患者的事件发生率图示。 本图显示, MVD患者出现主要的不良心血管事件和冠状动脉事件 (包括冠状动脉性死亡、MI和明确的支架内血栓形成) 几率更高。MVD患者和非MVD患者的TIMI主要出血率相当。CI=置信区间; CV=心血管; DEF ST=明确的支架内血栓形成; HR =风险比; KM=Kaplan-Meier; MI=心肌梗死; TIMI=心肌梗死溶栓治疗。

**图 2 替格瑞洛的疗效**



本图综合显示了在MVD和非MVD患者中,与安慰剂相比,替卡格雷在2种剂量以及汇总剂量下对一系列动脉粥样硬化血栓形成结局影响的疗效情况。缩略词如图1所示。

**图 3 替格瑞洛的安全性**



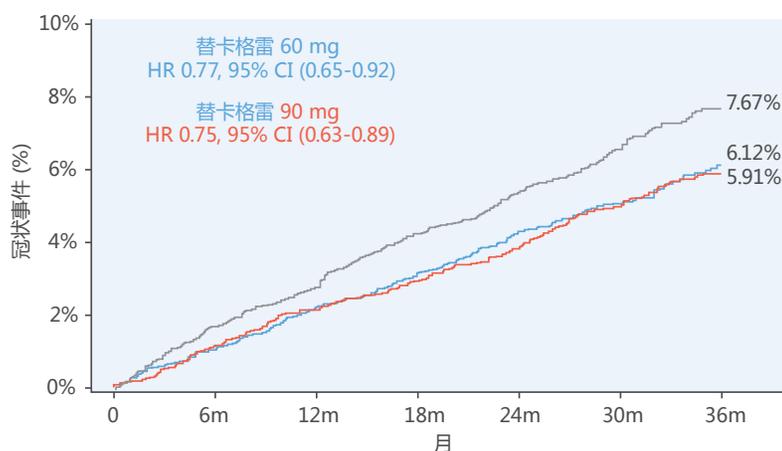
本图在PEGASUS-TIMI 54试验的MVD和非MVD患者中比较了应用2种剂量替卡格雷与安慰剂所出现的重要出血事件的结局。ICH=颅内出血;其他缩略词如图1所示。

溶栓治疗的动脉粥样硬化患者中心脏病发作和脑卒中预防效果的试验 50(Trial to Assess the Effects of Vorapaxar [SCH 530348; MK-5348] in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis In Myocardial Infarction 50, TRA2P-TIMI 50) 的 MI 亚组 ( $n=16,897$ ) 中,阿司匹林加用血小板抑制剂沃拉帕沙促使

MAC E 减少,尤其是 MI 复发和卒中<sup>[19]</sup>。

这些既往研究为当前长期强效 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂治疗获益的观察提供了概念支持。事实上,根据 PLATO(替格瑞洛 [AZD6140] 和氯吡格雷在急性冠状动脉综合征患者中的比较) 试验有关急性疾病的数据,对于 MVD 患者,一旦出现急性冠状动脉综合征,考虑开始应用替格

**重点插图 MVD 中的替格瑞洛：冠状动脉事件**



有风险人数:	0	6m	12m	18m	24m	30m	36m
60 mg	4190	4123	4051	3908	3459	2539	1189
90 mg	4155	4077	4012	3873	3448	2524	1136
安慰剂	4213	4107	4043	3875	3474	2512	1145

本图显示了应用2种剂量替格瑞洛对比安慰剂所出现的动脉事件(冠状动脉性死亡、MI和明确的支架内血栓形成)结局的Kaplan-Meier 曲线。CI=置信区间; HR =风险比;MVD=多支冠状动脉血管病变。

瑞洛治疗并继续进行长期治疗是合理的<sup>[20]</sup>。正在进行的 COMPLETE(直接 PCI 治疗 STEMI 对于多支血管病变进行完全血运重建与病变血管血运重建比较)(N=3,900)<sup>[21]</sup>、TWILIGHT(冠状动脉介入治疗后高危患者服用阿司匹林或单独使用替格瑞洛)(N=9,000)<sup>[22]</sup>和 GLOBAL-LEADERS(GLOBAL-LEADERS: 比较两种治疗策略的支架植入术后抗血小板治疗的临床研究)(N=16,000)<sup>[23]</sup> 试验将更深入地了解替格瑞洛在 MVD 患者中的具体疗效,包括长期替格瑞洛单药治疗的概念。

由于临床医生对哪种疗法最适合患者存有争议,同时还存在多种不同的临床经验,因此正努力通过更多的数据和创建辅助手段(如 DAPT 评分)来为决策提供信息<sup>[24]</sup>。我们的数据表明,患有较严重动脉粥样硬化疾病的患者可能从替格瑞洛的强化抗血栓治疗中获益。

**研究局限性** 当前分析的局限性包括 MVD 亚组(尽管这是一个预设的亚组)专门针对主要终点或单个次要终点的研究效力不足。因这些亚组分析视为假设提出,故没有进行多重比较的调整。同时,尤为重要的一点是,由于试验入选标准的作用,非 MVD 亚组包含其他高风险特征,并且可能比典型的非 MVD 患者具有更高的风险。然而,尽管存在这一因素,即使在调整潜在的混杂因素后,

MVD 患者的风险仍然显著增加。

**结论**

与非 MVD 患者相比,既往患 MI 的 MVD 患者的缺血风险增加,尤其是冠状动脉风险。在既往患 MI 的 MVD 患者中,替格瑞洛降低了 MACE 的风险,特别是对冠状动脉事件,其中冠状动脉相关死亡风险降低尤为显著。

**通信地址** Dr. Marc Sabatine, TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women’s Hospital, Harvard Medical School, Office Level One, 350 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115. E-mail: l.msabatine@partners.org..

**观点**

**医学知识能力** 既往患 MI 的 MVD 患者使用替格瑞洛和阿司匹林作为长期 DAPT 可减少包括死亡在内的缺血事件。

**转化前景** 需要进一步的研究来比较长期替格瑞洛单药治疗与双重抗血小板治疗对多支血管病变患者的安全性和疗效。

## 参考文献

1. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372: 1791–800.
2. Taylor GJ, Humphries JO, Mellits ED, et al. Predictors of clinical course, coronary anatomy and left ventricular function after recovery from acute myocardial infarction. *Circulation* 1980;62: 960–70.
3. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). *Circulation* 1981;64:360–7.
4. Iskandrian AS, Hakki AH, Segal BL, Kane SA, Amenta A. Assessment of the myocardial perfusion pattern in patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 1983;106:1089–96.
5. Buja LM, Willerson JT. The role of coronary artery lesions in ischemic heart disease: insights from recent clinicopathologic, coronary arteriographic, and experimental studies. *Hum Pathol* 1987;18:451–61.
6. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56–62.
7. Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and safety of dual antiplatelet therapy after complex PCI. *J Am Coll Cardiol* 2016;68: 1851–64.
8. Bonaca MP, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Design and rationale for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 (PEGASUS-TIMI 54) trial. *Am Heart J* 2014;167:437–44.e5.
9. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), phase II trial. *Ann Intern Med* 1991;115: 256–65.
10. Mahmud E, Behnamfar O, Lin F, Reeves R, Patel M, Ang L. Elevated serum fibrinogen is associated with 12-month major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016;67: 2556–7.
11. Ang L, Thani KB, Ilapakurtti M, Lee MS, Palakodeti V, Mahmud E. Elevated plasma fibrinogen rather than residual platelet reactivity after clopidogrel pre-treatment is associated with an increased ischemic risk during elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:23–34.
12. Mock MB, Smith HC, Mullany CJ. The “second generation” NHLBI Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty registry. Have we established the role for PTCA in treating coronary artery disease? *Circulation* 1989;80:700–2.
13. Bourassa MG, Holubkov R, Yeh W, Detre KM. Strategy of complete revascularization in patients with multivessel coronary artery disease (a report from the 1985-1986 NHLBI PTCA registry). *Am J Cardiol* 1992;70:174–8.
14. Boden WE, O’ Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356: 1503–16.
15. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67: 2732–40.
16. Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. Ticagrelor for prevention of ischemic events after myocardial infarction in patients with peripheral artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2719–28.
17. Lee SW, Park SW, Hong MK, et al. Triple versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting: impact on stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1833–7.
18. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 1982–8.
19. Bohula EA, Aylward PE, Bonaca MP, et al. Efficacy and safety of vorapaxar with and without a thienopyridine for secondary prevention in patients with previous myocardial infarction and no history of stroke or transient ischemic attack: results from TRA 2 degrees P-TIMI 50. *Circulation* 2015;132:1871–9.
20. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045–57.
21. Baaney KR, Mehta SR, Lai T, Welsh RC. Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for STsegment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2014;167:1–14.e2.
22. Baber U, Dangas G, Cohen DJ, et al. Ticagrelor with aspirin or alone in high-risk patients after coronary intervention: rationale and design of the TWILIGHT study. *Am Heart J* 2016;182:125–34.
23. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimuseluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention* 2016;12:1239–45.
24. Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2492–502.

关键词 心血管预后, 冠状动脉疾病, 血小板

## 点评

哈尔滨医科大学附属第二医院 于波

既往研究主要集中在多支冠脉病变 (MVD) 患者的血运重建策略, 而对抗栓治疗的关注较少。这项大样本研究创新性评估了替格瑞洛在既往心梗的 MVD 患者中的疗效和安全性, 并发现相对于非 MVD 患者, 在长期替格瑞洛治疗下, 既往心梗的 MVD 患者发生 MACE 和冠状动脉事件的风险均明显降低。因此, 替格瑞洛是既往心梗的 MVD 患者长期抗血小板治疗的有效选择。未来可进行更多的关于心梗多支病变患者的药物治疗研究, 比如对比替格瑞洛和其他抗栓药物的优劣性及最优剂量的选择等。

# ST 段抬高型心肌梗死合并心源性休克患者的多支血管经皮冠状动脉介入治疗

## Multivessel Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock

Joo Myung Lee, MD, MPH, PHD,<sup>a</sup> Tae-Min Rhee, MD,<sup>a,b</sup> Joo-Yong Hahn, MD, PHD,<sup>a</sup> Hyun Kuk Kim, MD, PHD,<sup>c</sup> Jonghanne Park, MD, PHD,<sup>b</sup> Doyeon Hwang, MD,<sup>b</sup> Ki Hong Choi, MD,<sup>a</sup> Jihoon Kim, MD,<sup>a</sup> Taek Kyu Park, MD,<sup>a</sup> Jeong Hoon Yang, MD, PHD,<sup>a</sup> Young Bin Song, MD, PHD,<sup>a</sup> Jin-Ho Choi, MD, PHD,<sup>a</sup> Seung-Hyuk Choi, MD, PHD,<sup>a</sup> Bon-Kwon Koo, MD, PHD,<sup>b</sup> Young Jo Kim, MD, PHD,<sup>d</sup> Shung Chull Chae, MD, PHD,<sup>e</sup> Myeong Chan Cho, MD, PHD,<sup>f</sup> Chong Jin Kim, MD, PHD,<sup>g</sup> Hyeon-Cheol Gwon, MD, PHD,<sup>a</sup> Ju Han Kim, MD, PHD,<sup>h</sup> Hyo-Soo Kim, MD, PHD,<sup>b</sup> Myung Ho Jeong, MD, PHD,<sup>h</sup> for the KAMIR Investigators

翻译：北京阜外医院心内科 崔锦钢 蒋晓威；审校：厦门大学附属心血管病医院 常栋

### 摘要

**背景** 近期试验研究显示，多支血管病变的 ST 段抬高型心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI）患者接受经皮冠状动脉介入治疗（percutaneous coronary intervention, PCI）时，非梗死相关动脉（noninfarct-related artery, non-IRA）狭窄的多支血管 PCI 治疗要优于单纯 IRA PCI 治疗。但是，对伴有心源性休克患者而言，此说法证据有限。

**目标** 通过全国性，多中心性及前瞻性的韩国急性心肌梗塞登记处 - 国家卫生研究院（Korea Acute Myocardial Infarction-National Institutes of Health, KAMIR-NIH）注册研究，本研究调查了多支血管 PCI 治疗对多支血管病变的 STEMI 伴心源性休克患者的预后影响。

**方法** 在参加 KAMIR-NIH 的 13,104 例连续登记的患者中，我们选择了多支血管病变的 STEMI 伴心源性休克并接受直接 PCI 治疗的患者。主要终点是 1 年全因死亡，次要终点包括病人相关的复合终点（总全因死亡，所有心肌梗死，以及所有再次血运重建）和个体临床终点。

**结果** 总计 659 例多支血管病变的 STEMI 伴心源性休克患者，其中 260 例患者接受多支血管 PCI 治疗（n=260），339 例患者接受单纯 IRA PCI 治疗（n=339）。多支血管 PCI 组的全因死亡和非 IRA 再次血运重建的风险（21.3% vs 31.7%；hazard 风险比：0.59；95% 可信区间：0.43-0.82；P=0.001）明显低于单纯 IRA PCI 组（6.7% vs 8.2%；hazard 风险比：0.39；95% 可信区间：0.17-0.90；P=0.028）。经多因素回归、倾向性分析及逆概加权校正基线水平差异后，结果保持一致。在多因素分析模型中，多支血管 PCI 与降低的 1 年全因死亡和病人相关复合终点密切相关。

**结论** 多支血管病变的 STEMI 伴心源性休克的患者，多支血管 PCI 治疗伴随有明显较低的全因死亡和非 IRA 再次血运重建的风险。我们的数据表明，多支血管 PCI 治疗对 STEMI 伴心源性休克患者的完全血运重建而言是一种改善其预后的合理性治疗策略。（J Am Coll Cardiol 2018;71:844-56）©2018 by the American College of Cardiology Foundation.

对于 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者而言, 直接经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 结合药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES) 置入术是标准的治疗策略。将近一半的 STEMI 患者会合并非梗死相关动脉 (noninfarct-related artery, non-IRA) 狭窄, 并且与没有合并非 IRA 狭窄的患者相比, 这些患者普遍预后较差<sup>[1]</sup>。尽管如此, 曾经认为对 STEMI 患者进行常规非 IRA PCI 治疗是不合适的<sup>[2]</sup>。然而, 最近发布的随机试验表明, 与经单纯 IRA PCI 治疗的 STEMI 患者相比, 经多支血管 PCI 治疗的 STEMI 患者临床结局较好<sup>[3-6]</sup>。基于上述结果, 最新的欧洲指南给予了有关多支血管 PCI 治疗的 IIa 类推荐意见<sup>[7]</sup>。

5%-10% 的 STEMI 患者伴有心源性休克, 并且相比于不伴有心源性休克的患者, 伴有心源性休克的患者的院内死亡率较高<sup>[8]</sup>。虽然, 此指南强调对伴有心源性休克的 STEMI 患者行完全血管重建的重要性<sup>[7]</sup>, 但目前仍缺乏证据支持, 该推荐意见主要基于专家的共识和病理生理学方面的考虑<sup>[9]</sup>。实际上, 所有随机试验报道的数据均不包括心源性休克患者<sup>[3-6]</sup>。虽然在少数前期观察性研究中, 比较了多支血管 PCI 与单纯 IRA PCI 在 STEMI 伴有心源性休克患者中的临床结局, 但是结论不确定<sup>[10-14]</sup>, 原因是样本量不足和已知或未知的混杂因素影响, 并且不能充分调整这些因素。目前, 需要基于当代实践的附加证据来指导多支血管病变的 STEMI 伴有心源性休克患者的治疗策略。

因此, 我们试图通过大规模, 全国性, 多中心, 专门的急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 注册研究, 比较多支血管病变的 STEMI 伴有心源性休克患者分别接受多支血管 PCI 和单纯 IRA PCI 时的临床结局。

## 方法

### 研究方案及筛选研究人群

研究人群来自全国性, 多中心, 前瞻性的韩国急性心肌梗塞登记处 - 国家卫生研究院 (Korea Acute Myocardial Infarction-National Institutes of Health, KAMIR-NIH) 注册研究。KAMIR-NIH 是专门的前瞻性研究数据登记库, 连续登记了自 2011 年 11 月至 2015 年 12 月期间来自 20 家教学医院并确诊为急性心肌梗死以及适宜接受直接 PCI 治疗的患者, 没有排除标准。详细的研究方案先前已报道 (15)。KAMIR-NIH 注册研究方案由参与中心的伦理委员会批准, 并按照赫尔辛基宣言执行。所

有患者在登记时均提供了书面知情同意书。

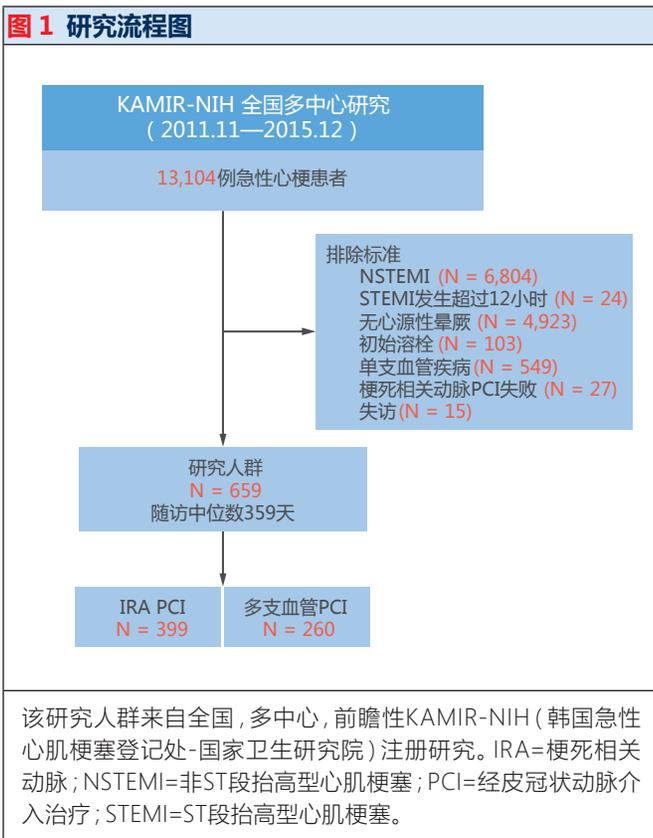
在 KAMIR-NIH 注册研究总共登记的 13,104 患者中, 我们筛选了多支血管病变的 STEMI 伴有心源性休克并且经直接 PCI 治疗的患者。STEMI 的定义是 12 导联心电图上出现 2 个或 2 个以上相邻导联 ST 抬高并幅度不低于 0.1mV, 或者是出现新发左束支传导阻滞, 并且同时合并至少一种心肌坏死生物标记物的升高<sup>[13,15]</sup>。根据先前的研究, 多支血管病变的定义是在 1 支或 1 支以上的非 IRA 血管或左冠状动脉主干中, 管腔直径发生 50% 或 50% 以上的狭窄<sup>[3-6]</sup>。心源性休克的定义是收缩压低于 90mmHg 并持续 30 分钟以上, 或需要支持治疗维持收缩压 90mmHg 以上; 肺淤血临床症状; 以及终末器官灌注证据, 同时至少满足下列中的一项: 四肢冰冷, 尿量减少, 乳酸水平升高, 精神状态改变<sup>[16]</sup>。该分析的排除患者标准: 非 STEMI, 发病时间大于 12 小时, 无心源性休克表现, PCI 前接受过溶栓治疗, 单支血管病变, IRA PCI 治疗不理想或失败, 或一年前中断了随访。最后, 659 例患者纳入了该分析。所选患者的时间范围与原始人群相同。其中, 根据治疗策略的不同, 患者被分为多支血管 PCI 组和单纯 IRA PCI 组 (图 1)。接受非 IRA PCI 治疗期间或指数住院日期间进行直接 PCI 治疗的患者均属于多支血管 PCI 组。

### 患者管理, 数据收集及患者随访

患者管理按照现行标准指南执行。治疗策略的选择; 支架的型号、直径及长度; 药物的使用, 血管内成像装置, 血栓抽吸, 或血流动力学支持装置均由操作者自行决定。如果治疗后管腔残余狭窄低于 30%, 心肌梗塞溶栓治疗血流分级 (Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI) 为 3 级, 则认为 PCI 治疗成功。除非有无可争议的理由停止双重抗血小板治疗, 否则建议所有患者终身服用阿司匹林加氯吡格雷或者服用其他强效抗血小板药物, 如普拉格雷或替卡格雷, 服用 1 年。根据指南及患者出血的风险, 规定的 P2Y12 抑制剂的选择由操作者自行决定。根据实践指南, 将肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统阻滞剂,  $\beta$  固受体阻滞剂和他汀类药物也纳入了处方药中。

通过详细的患者访谈, 收集了人口统计学特征和心血管风险因素。收集了患者住院期间的冠脉造影结果和 PCI 的详细程序特征以及出院药物信息。出院后, 主治医师随访患者 6 至 12 月。如果患者在预定的随访当天未访问, 则通过电话访谈评估结果数据。临床研究协调员通过网络临床研究和试验管理系统 (Internet-based Clinical Research and Trial management system, iCReAT), 用网络

图 1 研究流程图



案例报告表收集所有研究数据。该数据管理系统由韩国疾病控制预防中心的健康与福利部建立（iCReAT 研究编号 C110016）。将 1 年随访期间出现的临床事件纳入分析。

### 研究终点

主要终点是 1 年全因死亡，次要终点是患者相关的复合终点（patient-oriented composite outcome, POCO），包括 1 年总全因死亡，所有心肌梗死（myocardial infarction, MI），所有再次血运重建。根据学术研究联盟的定义，其他次要终点包括 1 年 POCO 个体终点，非 IRA 再次血运重建，新发肾脏替代治疗（renal replacement therapy, RRT），和确定或可疑支架内血栓。再比较两组 30 天的临床终点。所有死亡事件均被认为是心源性死亡，除非是存在不可争议的非心源性原因。复发性心肌梗死的定义是症状的复发或出现与心脏生物标志物水平高于正常上限值相关的心电图改变，但是围手术期心肌梗塞不包括在临床终点中。根据学术研究联盟的定义，经指数住院治疗出院后出现的临床驱动的血运重建被认为是再次血运重建事件。

### 统计学分析

全面的统计学分析描述发表在在线附件上。基于 K-M 审计分析计算累积事件率，并使用对数秩检验比较

多支血管 PCI 组和单纯 IRA PCI 组的临床终点。由于基线特征的差异可能会显著影响临床终点，因此使用敏感性分析尽可能的校正混杂因素。

首先，采用多变量 Cox 回归模型。如果两组间存在显著差异或具有预测值（在线附件），则选择多变量模型中的协变量。通过对数 - 负对数图以图形形式评估比例假设，并且所有临床终点的 Cox 比例风险模型均满足比例风险假设。

其次，使用倾向评分匹配队列和反概率加权（inverse-probability weighted, IPW）Cox 比例风险回归进行 Cox 比例风险回归。倾向评分匹配得到了 233 名多血管 PCI 组患者和 233 名单纯 IRA PCI 组患者。对于 IPW 的调整，采用比例风险回归模型调整倾向得分的倒数。通过计算标准化均数差的百分比，评估倾向评分匹配或 IPW 调整后两组之间的平衡。在所有匹配的协变量之后，倾向评分匹配或 IPW 调整后的标准化均数差异百分比均在 ± 10% 以内，说明比较组之间的平衡取得了成功（在线表 1）。

第三，由于前面提到的分析只能调整比较组间已知混杂因素的影响，我们建立贝叶斯模型，使内部验证数据作为额外的敏感性分析，来评估未知混杂因素对汇总估计的影响<sup>[17]</sup>。通过将内部验证和主要研究数据相结合，未知混杂因素调整贝叶斯估计量，如前所述<sup>[17]</sup>。通过贝叶斯分析，用 Cox 回归计算出了 hazard 风险比（hazard ratios, HRs）和 95% 可信区间。不包括 1 的危险比的可信区间认为有显著差异。

为了确定全因死亡和 POCO 的独立预测因子，我们使用了多变量 Cox 比例风险模型。计算出 95% 可信区间（confidence intervals, CIs）的 c 统计量，去验证了模型的判别函数。此外，根据感兴趣的探索性亚群，对多血管 PCI 组和单纯 IRA PCI 组的主要终点进行了比较，并用 Cox 回归模型评估治疗效果与这些协变量之间的相互作用。在所有的分析中，参与中心作为随机效应被包括在内。所有概率值均为双面，P 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。

## 结果

### 基线特征

临床基线，病变，以及程序特征总结在表 1 和表 2 里。在所有人中，260 例患者接受多支血管 PCI 治疗，399 例患者接受单纯 IRA PCI 治疗。35.8% 的患者伴有心脏骤停，41% 的患者有糖尿病病史，37% 的患者有慢性肾病病史。中位门 - 球时间为 62.0 分钟（四分位数间距：

**表 1 临床基线特征**

	总人群 ( N=659 )	多支血管 PCI组 ( n=260 )	单纯 IRA PCI 组 ( n=399 )	P 值
<b>人口特征</b>				
年龄, 年	66.9 ± 12.4	66.2 ± 11.9	67.3 ± 12.8	0.266
大于 65 岁	384 ( 58.3 )	150 ( 57.7 )	234 ( 58.6 )	0.808
男性	490 ( 74.4 )	191 ( 73.5 )	299 ( 74.9 )	0.672
BMI, kg/m <sup>2</sup>	23.5 ± 3.2	23.6 ± 3.1	23.4 ± 3.2	0.396
<b>初始临床表现</b>				
Killip 分级 4 级	300 ( 45.6 )	110 ( 42.5 )	190 ( 47.6 )	0.195
心脏骤停	236 ( 35.8 )	85 ( 32.7 )	151 ( 37.8 )	0.178
<b>治疗程序</b>				
症状至球囊事件, 小时	3.4 ( 2.1-7.2 )	3.4 ( 2.1-8.5 )	3.5 ( 2.0-6.8 )	0.119
门球时间, min	62.0 ( 48.-82. )	62.5 ( 47-84 )	62.0 ( 49-81 )	0.817
<b>心血管危险因素</b>				
高血压	354 ( 53.7 )	136 ( 52.3 )	218 ( 54.6 )	0.558
DM	270 ( 41.0 )	107 ( 41.2 )	163 ( 40.9 )	0.939
胰岛素治疗 DM	20 ( 3.0 )	5 ( 1.9 )	15 ( 3.8 )	0.179
高脂血症	308 ( 46.7 )	122 ( 46.9 )	186 ( 46.6 )	0.939
慢性肾病	244 ( 37.0 )	87 ( 33.5 )	157 ( 39.3 )	0.126
MI 病史	53 ( 8.0 )	17 ( 6.5 )	36 ( 9.0 )	0.252
CHF 病史	15 ( 2.3 )	2 ( 0.8 )	13 ( 3.3 )	0.036
CVA 病史	57 ( 8.6 )	20 ( 7.7 )	37 ( 9.3 )	0.480
吸烟	250 ( 37.9 )	105 ( 40.4 )	145 ( 36.3 )	0.296
LVEF, %	45.9 ± 13.0	44.3 ± 13.2	47.0 ± 12.7	0.013
<b>心肌酶峰值</b>				
CKMB, ng/ml	202.4 ± 247.5	216.3 ± 319.1	193.4 ± 186.6	0.295
肌钙蛋白 I, ng/ml	85.9 ± 133.1	95.4 ± 158.6	79.2 ± 111.8	0.189
<b>出院药物</b>				
阿司匹林	653 ( 99.1 )	257 ( 98.8 )	396 ( 99.2 )	0.595
波立维	470 ( 71.3 )	176 ( 67.7 )	294 ( 73.7 )	0.096
普拉格雷	60 ( 9.1 )	32 ( 12.3 )	28 ( 7.0 )	0.021
替格瑞洛	119 ( 18.1 )	48 ( 18.5 )	71 ( 17.8 )	0.828
ACEI 或 ARB	402 ( 61.0 )	163 ( 62.7 )	239 ( 59.9 )	0.473
β 阻断剂	430 ( 65.3 )	182 ( 70.0 )	248 ( 62.2 )	0.039
他汀类	498 ( 75.6 )	204 ( 78.5 )	294 ( 73.7 )	0.163
抗凝药物	19 ( 2.9 )	11 ( 4.2 )	8 ( 2.0 )	0.095

数值表示为均值±标准差或n(%)，中位数(四分位间距)。  
ACEI=血管紧张素转换酶抑制剂；ARB=血管紧张素受体阻滞剂；BMI=体重指数；CHF=充血性心力衰竭；CK-MB=肌酸激酶同工酶；CVA=脑血管意外；DM=糖尿病；IRA=梗塞相关动脉；LVEF=左心室射血分数；MI=心肌梗死；PCI=经皮冠状动脉介入治疗

48.0-82.0 分钟)。病变特点包括, 9.4% 的罪犯血管位于左主干动脉, 90.3% 是 B2/C 型病变, 25.5% 是小血管病变, 43.1% 是长病变。该过程中, 23.4% 患者使用 IIb/IIIa 受体拮抗剂, 31.5% 患者使用血栓抽吸。大多数置入支架是第二代 DES(罪犯血管为 87.6%, 非罪犯血管为 84.2%)。26.7% 的患者需要使用血流动力学支持装置。多支血管

PCI 组平均每例患者置入 2.24 枚支架, 单纯 IRA PCI 组平均每例患者置入 1.1 枚支架。260 例接收多支血管 PCI 的患者中, 157 例患者 (60.4%) 接受直接非 IRA PCI 治疗, 103 例患者 (39.6%) 在同一次住院期间接受延期非 IRA PCI 治疗。基于冠脉造影评估, 65.8% 的多支血管 PCI 患者为完全血运重建并无残余狭窄, 其余 34.2% 的

患者为未完全血运重建（表 2）。中位随访时间是 359.0 天（四分位数间距：171.0-383.0 天）。

### 基于治疗策略的临床终点

表 3 和图 2 呈现多支血管 PCI 与单纯 IRA PCI 两组间临床终点的比较。多支血管 PCI 组的全因死亡风险明显低于单纯 IRA PCI 组（2.3% vs 31.7%；HR：0.59；95% CI:0.43-0.82； $P=0.001$ ）（图 2）。多支血管 PCI 组的 POCO 风险也明显低于单纯 IRA PCI 组，主要是多支血管 PCI 组的全因死亡风险和非 IRA 再次血运重建明显较低（图 2 和图 3）。30 天临床终点的比较也显示，相比单纯 IRA PCI 组，多支血管 PCI 组的全因死亡和 POCO 风险都明显低于单纯 IRA PCI 组（在线附件表 2）。

使用多因素 COX 回归和倾向性评分匹配以及 IPW 校正的敏感性分析始终显示，多支血管 PCI 组的全因死亡和 POCO 以及非 IRA 再次血运重建的风险明显低于单纯 IRA PCI 组（表 3）。对未知混杂因素的贝叶斯比例风险模型进行了跟踪，证实了具有与原始分析相同的趋势（在线表 3）。

有关围手术期安全终点，30 天内新发 RRT 发生率的总发生率是 3.3%，多支血管 PCI 组和单纯 IRA PCI 组间无明显差异（3.5% vs 3.3%； $p=0.887$ ）。同样，两组的 1 年内新发 RRT 发生率也无差异（6.5% vs 7.7%， $P=0.812$ ）（表 2）。相比于单纯 IRA PCI 组，多支血管 PCI 组的全因死亡风险和新发 RRT 的复合终点明显较低，主要是多支血管 PCI 组的 1 年和 30 天内全因死亡风险明显较低。（在线图 1）

在单纯 IRA PCI 组和不完全血运重建的多支血管 PCI 组及完全血运重建的多支血管 PCI 组之间比较其 1 年临床终点，只有完全血运重建的 PCI 组患者较单纯 IRA PCI 组患者具有明显较低的全因死亡和 POCO 风险（在线表 4，在线图 2）。

**复合终点的独立预测因子** 多变量 Cox 比例风险模型确定了主要和关键次要终点的独立预测因子（在线图 5）。多支血管 PCI 与 1 年全因死亡风险（HR:0.524；95% CI:0.375 至 0.732； $p<0.001$ ）和 POCO（HR:0.578；95% CI:0.404 至 0.828； $p=0.003$ ）降低的关系具有统计学意义。

**亚组分析** 图 4 显示了多支血管 PCI 在各个亚组中的预后影响。多支血管 PCI 组的全因死亡风险明显低于单纯 IRA PCI 组，这符合了亚组间无显著  $p$  值相互作用。

## 讨论

在本研究中，我们使用来自全国多中心前瞻性 AMI

登记的数据，比较了 STEMI 伴心源性休克患者多血管 PCI 与仅单纯 IRA PCI 后的 1 年临床终点。主要研究结果如下（重点插图）：第一，通过敏感性分析调整基线水平后，始终发现多支血管 PCI 组的全因死亡风险比单纯的 IRA 的 PCI 明显较低。第二，多支血管 PCI 组 POCO 及非罪犯血管再次血运重建风险也明显较低。第三，在多因素 Cox 比例风险模型中，多支血管 PCI 与全因死亡风险和 POCO 降低的关系有统计学意义。第四，在无显著  $p$  值相互作用的各个亚组中始终发现，多支血管 PCI 组的全因死亡风险比单纯 IRA PCI 组明显较低。

### 有关多支血管病变的 STEMI 伴心源性休克患者完全血运重建的证据有限

多支血管病变在 STEMI 患者中普遍存在，并且产生不良临床结局，包括死亡<sup>[1]</sup>。尽管如此，关于非 IRA PCI 治疗的建议仍具有争议性，早期指南不支持在这些患者中对非 IRA 狭窄行常规多支血管 PCI 治疗<sup>[2,18]</sup>，因为可能存在非 IRA PCI 组相关风险，比如程序相关并发症，造影剂引起的肾病以及可能的支架内血栓风险。以前的建议主要基于观察性研究及荟萃分析的结果，研究报告，与单纯 IRA PCI 组相比，多支血管 PCI 组的临床结局明显较差<sup>[10,19]</sup>。后期，一系列随机试验，急性心肌梗死预防性血管成形术（Preventative Angioplasty in Acute Myocardial Infarction, RPAMI）<sup>[3]</sup>，完全仅针对病变的直接 PCI 试验（Complete versus Lesion-only Primary PCI Trial, CvLPRIT）<sup>[4]</sup>，以及 ST 段抬高型心肌梗塞患者最佳急性治疗的第三丹麦研究（The Third DANish Study of Optimal Acute Treatment of Patients with ST-segment Elevation Myocardial Infarction, DANAM-3-PRIMULTI）<sup>[5]</sup>，报道多支血管 PCI 获益高于单纯 IRA PCI。基于这些结果，在 2015 年美国心脏病学会基金会 / 美国心脏协会 / 心血管血管造影和介入治疗学会重点更新中，多支血管 PCI 是 IIb 类推荐意见，但这只限于血流动力学稳定的患者<sup>[20]</sup>。在 2017 年欧洲心脏病学会的 STEMI 指南中，其中包括最新的 FFR 引导血运重建与急性 STEMI 患者 MVD 常规策略的比较（Comparison Between FFR Guided Revascularization Versus Conventional Strategy in Acute STEMI Patients With MVD, COMPARE-ACUTE）试验<sup>[6]</sup>，多支血管 PCI 升级为 IIa 类推荐意见<sup>[7]</sup>。不同于 STEMI 不伴有心源性休克患者，这两项指南都建议多支血管 PCI 治疗 STEMI 伴心源性休克患者。但是，支持证据有限，推荐意见主要基于专家共识和心肌灌注和恢复的病理生理的理论观点。

**表 2 病变基线和相关操作特点**

	总人群 (N=659)	多支血管 PCI 组 (n=260)	单纯 IRA PCI 组 (n=399)	P 值
<b>罪犯病变特点</b>				
位置				0.001
左主干	62 (9.4)	39 (15.0)	23 (5.8)	
LAD	238 (36.1)	91 (35.0)	147 (36.8)	
LCX	74 (11.2)	29 (11.2)	45 (11.3)	
RCA	285 (43.2)	101 (38.8)	184 (46.1)	
B2/C 型病变	595 (90.3)	233 (89.6)	362 (90.7)	0.638
小血管	158 (25.5)	64 (25.5)	94 (25.5)	0.995
长病变	267 (43.1)	102 (40.6)	165 (44.7)	0.314
<b>总病变特点</b>				
左主干病变	87 (13.2)	47 (18.1)	40 (10)	0.003
3 支病变	221 (33.5)	88 (33.8)	133 (33.3)	0.892
<b>操作相关特点</b>				
桡动脉入路	96 (14.6)	28 (10.8)	68 (17.0)	0.055
Iib/IIIa 受体拮抗剂	154 (23.4)	64 (24.6)	90 (22.6)	0.542
血栓抽吸	206 (31.5)	73 (28.4)	133 (33.4)	0.177
IRA 治疗				0.190
裸支架	38 (5.8)	13 (5)	25 (6.3)	
第一代 DES	4 (0.6)	1 (0.4)	3 (0.8)	
第二代 DES	579 (87.9)	237 (91.2)	342 (85.7)	
球囊扩张	38 (5.8)	9 (3.5)	29 (7.3)	
非 IRA 治疗				
裸支架	-	7 (2.7)	-	
第一代 DES	-	0 (0)	-	
第二代 DES	-	219 (84.2)	-	
球囊扩张	-	34 (13.1)	-	
支架总数	1.55 ± 0.87	2.24 ± 0.83	1.10 ± 0.54	< 0.001
PCI 前 TIMI 血流				0.203
0	423 (64.2)	157 (60.4)	266 (66.7)	
1	66 (10)	26 (10)	40 (10)	
2-3	170 (25.8)	77 (29.6)	93 (23.3)	
PCI 期间 IVUS	120 (18.2)	52 (20)	68 (17)	0.336
PCI 期间 OCT	12 (1.8)	2 (0.8)	10 (2.5)	0.103
血流动力学机械支持	176 (26.7)	72 (27.7)	104 (26.1)	0.644
IABP	155 (23.5)	65 (25)	90 (22.6)	0.470
PCPS/ECMO	52 (7.9)	22 (8.5)	30 (7.5)	0.661
<b>非 IRA 干预时间</b>				
指数住院期间直接 PCI	-	157 (60.4)	-	
出院前延期 PCI	-	103 (39.6)	-	
<b>血运重建完全性</b>				
完全血运重建	-	171 (65.8)	-	
不完全血运重建	-	89 (34.2)	-	
<b>围手术期安全</b>				
院内新发肾替代治疗	22 (3.3)	9 (3.5)	13 (3.3)	0.887
1 年内新发肾替代治疗	45 (6.8)	17 (6.5)	28 (7.0)	0.812

数值表示为n (%) 或均值±标准差。\*B2或C型病变依据ACC/AHA分级。†小血管指参考直径≤2.75 毫米的病变。‡长病灶指长度≥28毫米的病变。

ACC=美国心脏病学会; AHA=美国心脏病协会; DES=药物涂层支架; ECMO=体外膜肺氧合机; IABP=主动脉内球囊反搏; IVUS=血管内超声; LAD=左前降支动脉; LCX=左旋支动脉; OCT=光学相干断层扫描; PCPS=经皮心肺支持; RCA = 右冠状动脉; TIMI=心肌梗塞溶栓治疗; 其他缩写如表1所示。

表3 比较两组间1年内临床终点

	多支血管 PCI 组 N=260		单纯 IRA PCI 组 N=399		非校正		多因素校正		倾向性评分匹配		IPW 校正	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
全因死亡	21.3 (53)	31.7 (126)	0.59 (0.43-0.82)	0.001	0.52 (0.38-0.73)	0.001	0.59 (0.41-0.84)	0.004	0.60 (0.44-0.82)	0.002	0.60 (0.44-0.82)	0.002
心源性死亡	17.4 (43)	27.5 (109)	0.56 (0.39-0.80)	0.001	0.53 (0.37-0.77)	0.001	0.56 (0.38-0.84)	0.005	0.53 (0.37-0.76)	0.001	0.53 (0.37-0.76)	0.001
反复 MI	2.2 (5)	3.3 (10)	0.64 (0.22-1.89)	0.423	0.65 (0.20-2.09)	0.467	0.51 (0.17-1.58)	0.245	0.48 (0.17-1.34)	0.162	0.48 (0.17-1.34)	0.162
任何再次血运重建	11.6 (16)	16.5 (36)	0.56 (0.31-1.02)	0.057	0.50 (0.27-0.93)	0.027	0.35 (0.18-0.69)	0.003	0.51 (0.28-0.90)	0.021	0.51 (0.28-0.90)	0.021
非 IRA 血管重建	6.7 (7)	8.2 (23)	0.39 (0.17-0.90)	0.028	0.33 (0.14-0.78)	0.011	0.21 (0.08-0.55)	0.002	0.33 (0.15-0.75)	0.008	0.33 (0.15-0.75)	0.008
确诊或可能支架内血栓	1.4 (1)	1.4 (2)	0.47 (0.04-5.49)	0.545	0.53 (0.04-7.89)	0.648	0.27 (0.02-3.32)	0.308	0.39 (0.03-4.71)	0.456	0.39 (0.03-4.71)	0.456
死亡或 MI	22.4 (56)	33.9 (134)	0.59 (0.43-0.80)	0.001	0.57 (0.42-0.79)	0.001	0.58 (0.41-0.82)	0.002	0.59 (0.43-0.80)	0.001	0.59 (0.43-0.80)	0.001
死亡或新发 RRT	21.3 (53)	32.6 (128)	0.58 (0.42-0.80)	0.001	0.52 (0.37-0.72)	0.001	0.58 (0.41-0.83)	0.003	0.59 (0.43-0.81)	0.001	0.59 (0.43-0.81)	0.001
患者相关的复合终点	28.4 (59)	42.6 (163)	0.58 (0.44-0.77)	0.001	0.58 (0.40-0.83)	0.003	0.51 (0.37-0.70)	0.001	0.57 (0.43-0.76)	0.001	0.57 (0.43-0.76)	0.001

表中最后一项缺失数值表示为n(%)除非另有说明。在中位随访359.0天期间,临床结果的累积发生率表示为Kaplan-Meier估计值。具体事件的患者数量显示在括号中。使用多变量Cox比例风险回归模型,倾向得分匹配群组和反向概率治疗加权方法来调整比较组之间的基线差异。\*以患者为导向的复合结果被定义为全因死亡,复发性心肌梗死或任何重复血运重建的综合。CI=置信区间; HR = hazard 风险比; IPW=逆概率加权; RRT=肾脏替代疗法; 其他缩写如表1所示。

STEMI 伴心源性休克患者多支血管病变发生率高于不伴心源性休克 STEMI 患者,对这些高危患者进行非 IRA PCI 治疗的策略需要附加临床证据。然而,以前所有随机试验排除了心源性休克患者<sup>[3-6]</sup>,并且有一些观察性研究结果不确定。先前大多数观察性报道,与 IRA PCI 组相比,在 STEMI 合并多支血管病变及心源性休克的患者中,多支血管 PCI 组具有相同或甚至明显更高的死亡率<sup>[10-14,21]</sup>。然而,应该小心解释这些结果,因为这些研究缺乏足够的研究人群,研究方案也不一样,以及存在混杂因素的影响。况且,大多数以前的研究只限于院内结局<sup>[10,11,14]</sup>,并且使用了金属裸支架<sup>[10,11,14]</sup>或第一代 DES<sup>[12,13,21]</sup>,然而这些支架目前已经退出市场。另外,因为在他们研究的时期,没有有效的抗血小板药物和血流动力学机械支持,上述提到的观察性研究的结果不能反应当代实践下的多支血管病变 STEMI 伴心源性休克患者的治疗策略。在这方面,我们的研究具有几个优点,例如足够大的相关患者的样本量,出院后1年的临床结局,广泛使用第2代 DES,有创血流动力学支持设备及标准的二级预防药物。

### 多支血管 PCI 治疗 STEMI 伴心源性休克患者的益处

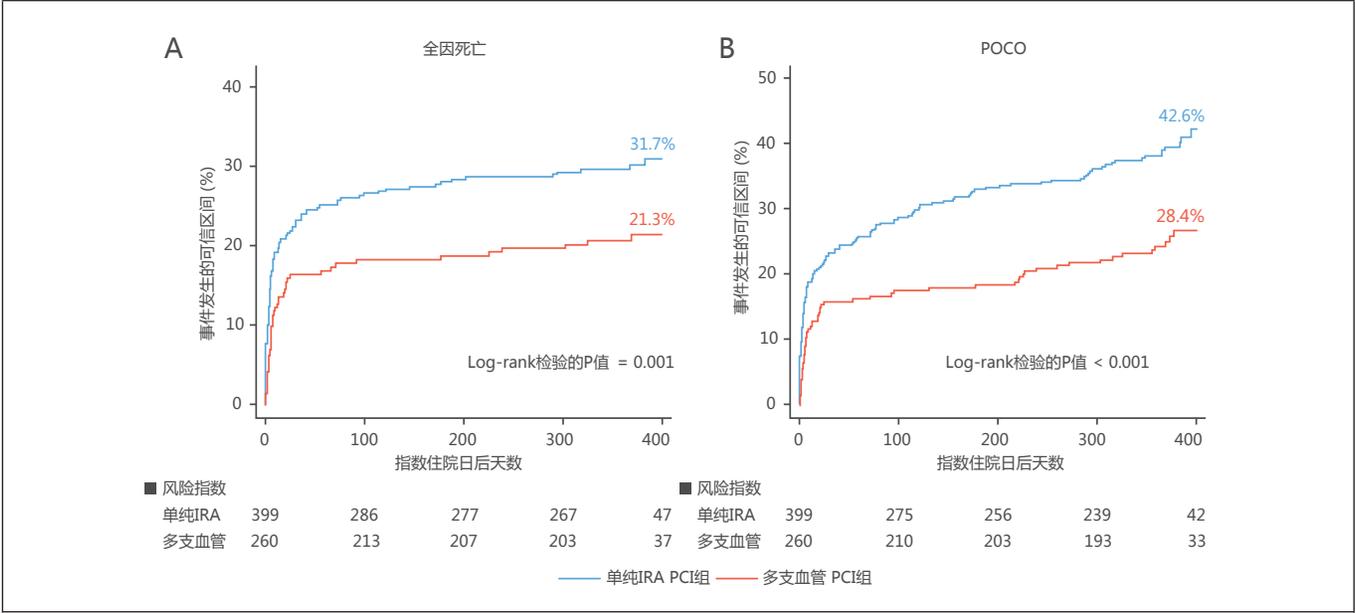
从理论上讲,通过非 IRA PCI 实现完全血运重建不仅可以降低进一步再次血运重建的风险,还可以通过辅助心肌灌注的恢复来改善临床结局,这些潜在的益处伴有伴心源性休克患者中更为突出<sup>[4,22]</sup>。已经报道非 IRA 血运重建提高改善冬眠心肌血流来提高左室功能<sup>[22]</sup>。也可能通过增加分水岭区域心肌血流拯救心肌<sup>[4]</sup>。虽然,以前的试验比较了在非 IRA 狭窄病变多支血管 PCI 和 IRA PCI,但他们的结果不能扩展至合并心源性休克患者<sup>[3-6]</sup>。

此研究专门评估了合并心源性休克的患者。虽然以前观察性研究显示异质和不确定的结论,此研究显示与单纯 IRA PCI 组相比,多支血管 PCI 组中全因死亡风险以及非 IRA 再次血运重建的风险显著降低。在生存曲线中显示,全因死亡的累积发生率在早期时间点出现分开的趋势(约小于1月)。这些结果支持在心源性休克患者中,缓解非 IRA 心肌缺血的重要性,与以前的文献报道一致<sup>[4,22]</sup>。另外,需要注意,即使行敏感性分析,包括贝叶斯模型最小化未测量混杂因素影响,这些结论也是一样的。与现实世界数据反应的当代实践一样,本研究结果支持现行指南的推荐意见<sup>[2,7]</sup>。

### 未来需要澄清的不确定地方

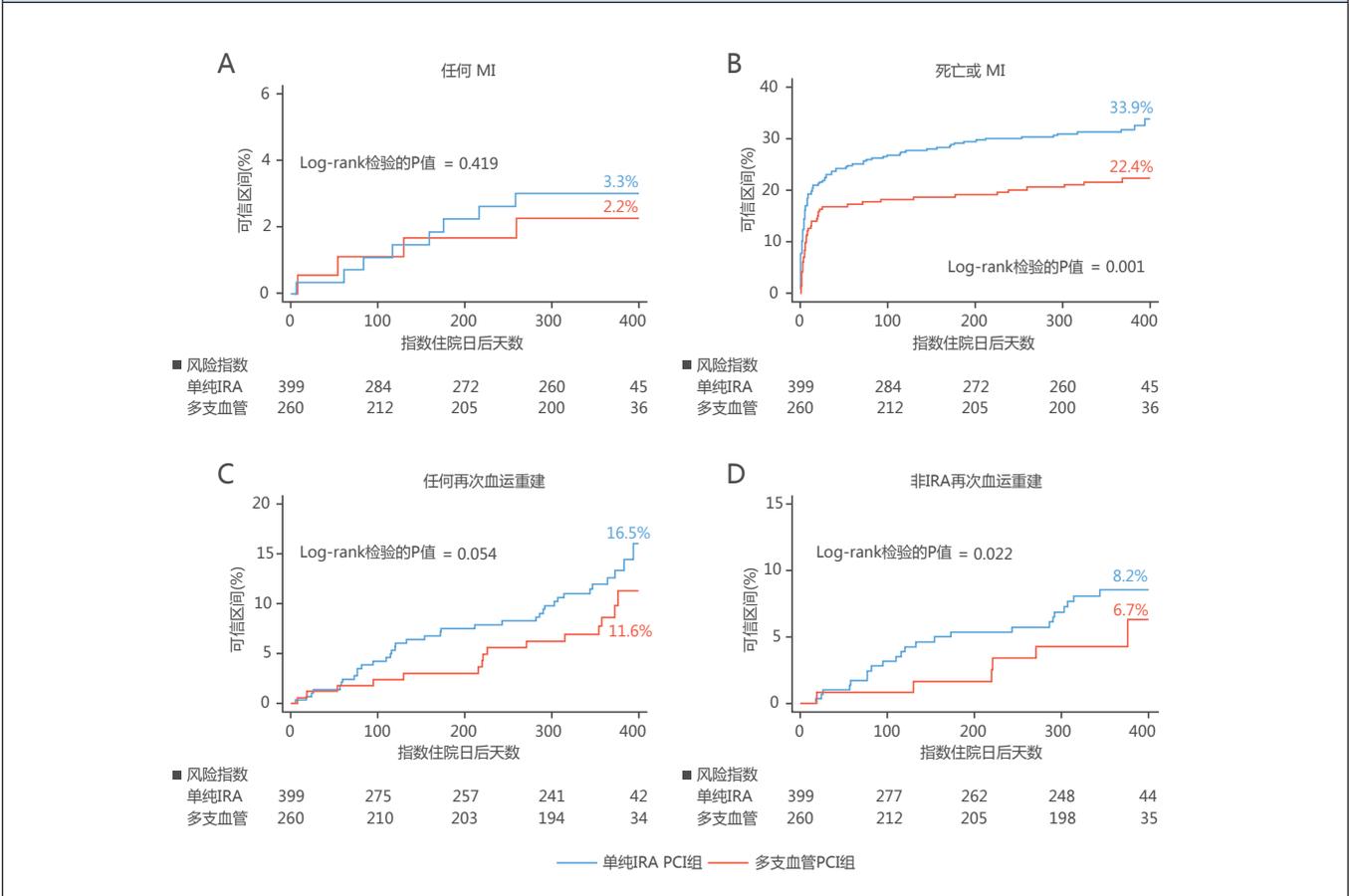
考虑多支血管病变的 STEMI 伴心源性休克患者的

**图 2 主要终点和次要终点的累积发病率**



显示全因死亡累积风险的Kaplan-Meier曲线 (A) 和PCI治疗策略间POCO的比较 (B)。  
POCO=患者相关的复合终点。其他缩写如图1所示。

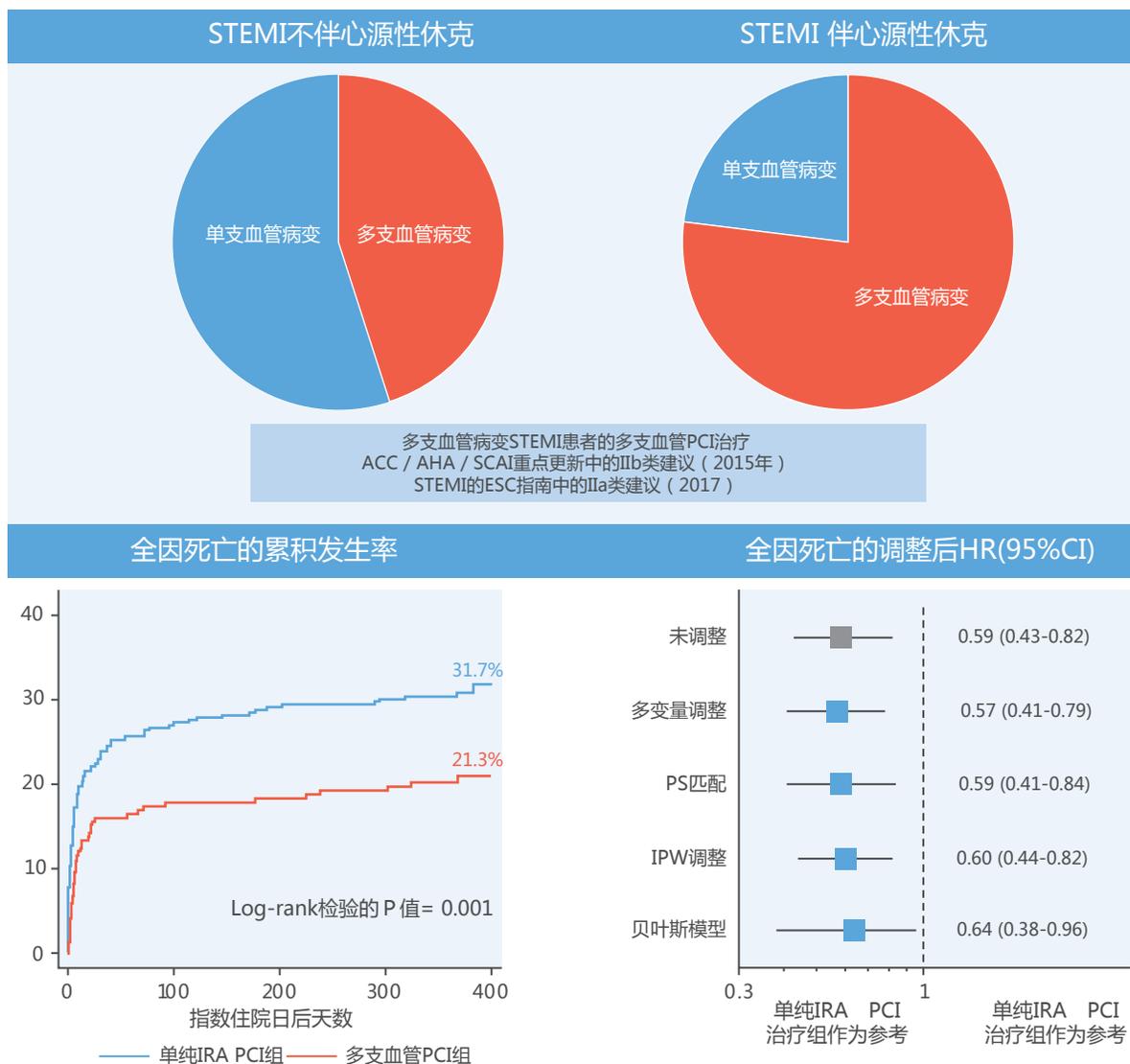
**图 3 个体临床终点的累积发病率**



个体临床终点的累积发病率, 包括复合终点的组成部分: (A) 任何MI; (B) 死亡或MI; (C) 任何再次血运重建; (D) 非IRA再次血运重建。MI=心肌梗死; 其他缩写如图1所示。



**重点插图 多支血管 PCI 对多支血管病变的 STEMI 伴心源性休克患者预后的影响**



近半数的 STEMI 患者患有多支血管病变。伴心源性休克的 STEMI 患者，多支血管病变的发生率较高。鉴于多支血管病变的预后重要性，最近的指南给出了多支血管 PCI IIb 或 IIa 类推荐。然而，与没有心源性休克的 STEMI 多支血管病变患者不同的是，STEMI 伴心源性休克患者的多支血管 PCI 的支持证据仅限于一些观察性研究并基于专家共识。目前的研究使用全国范围内大规模，多中心，前瞻性急性心肌梗死注册登记数据，专门评估 STEMI 伴心源性休克的患者，并且与单纯 IRA PCI 组相比，多血管 PCI 组的全因死亡以及非 IRA 重复血运重建的风险显著降低。在对基线差异进行多重敏感性分析后，结果是一致的，包括已知和未知的混杂因素。ACC=美国心脏病学院；AHA=美国心脏协会；CI=置信区间；ESC=欧洲心脏病学会；HR=hazard 风险比；IPW=逆概率加权；IRA=梗塞相关动脉；PCI=经皮冠状动脉介入治疗；PS=倾向得分；SCAI=心血管血管造影和干预学会；STEMI=ST 段抬高心肌梗死。

50% 作为血运重建的阈值<sup>[3,4]</sup>，DANAMI-3-PRIMULTI 和 COMPARE-ACUTE 试验采用 FFR 指导血运重建，设定阈值为不大于 0.80<sup>[5,6]</sup>。CULPRIT-SHOCK 试验使用直径狭窄 70% 作为治疗的阈值<sup>[24]</sup>。因为标准的异质性，最好的治疗阈值需要被验证。此外，干预非 IRA 血运重建治疗最佳时机也需要更好的说明。虽然，近期的荟萃分析显示非立即非 IRA 血管血运重建的好处<sup>[25]</sup>，但是没有随

机试验进行这种比较。荟萃分析中，超过 2/3 的人群来源于回顾性分析，剩下的人群来源于观察性研究，样本量低于 100 例患者。因此，立即非 IRA 血运重建的获益及风险，尤其是伴心源性休克患者中，需要进一步的试验说明。

**研究局限性**

首先，这个研究对其注册数据的观察性存在固有的

局限性。临床医师决定治疗策略，不可避免的引入选择偏倚的可能。然而，使用敏感性分析，调整已知的和未知的混杂因素来实现基线特征偏倚最小化。第二，我们在造影基础上评估非 IRA 病变的严重程度。就像 DANAMI-3-PRIMULT 和 COMPARE-ACUTE 试验展示的一样，近一半以上的直视下显著的非 IRA 病变无生理学意义，FFR 值大于 0.8<sup>[5,6]</sup>。然而，在心源性休克的情况下，FFR 的临床相关性从未得到验证。第三，系统地收集了关于非 IRA PCI 是立即执行还是以分阶段方式执行的数据，但是没有关于延期多支血管 PCI 的平均持续时间的信息。所有的延期非 IRA PCI 手术都是在同一次住院期间完成的。第四，完全血运重建决定临床结局，血运重建时机、范围及程度等均由操作者自行决定。第五，由于心力衰竭或恢复左室功能而住院的发生概率未被收集作为预先指定指标。手术相关风险，例如手术时间，总共射线量、造影剂剂量、造影剂肾病（不包括新发 RRT）均未评估。最后，用于定义心源性休克的患者个体信息和数值不可获取，而 KAMIRNIH 注册研究使用标准的定义来定义所有的收集指标，并受美国国立卫生研究院监管及监控。

## 结论

对于多支血管病变的 STEMI 伴心源性休克患者，非 IRA 狭窄的多支血管血运重建显示，与 1 年的单纯 IRA 相比，全因死亡风险显著降低。作为反映当代临床实践的现世世界数据，本研究的结果支持该指南的当前推荐意见。

**通讯地址** Dr. Joo-Yong Hahn, Heart Vascular Stroke Institute, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81, Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Republic of Korea. E-mail: I: jyhahn@skku.edu.

## 观点

**患者治疗和操作的能力** 在多支血管病变的 STEMI 合并心源性休克患者的注册研究中，完全经皮血运重建 1 年时的全因死亡率风险低于单纯 IRA 的干预。

**转化前景** 需要进行随机试验来比较，针对 STEMI 伴心源性休克患者行直接 PCI 或延期 PCI 时的多支血管血运重建治疗与单纯 IRA 的干预治疗，以补充无休克患者血运重建的现有数据。

## 参考文献

1. Park DW, Clare RM, Schulte PJ, et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2014;312:2019-27.
2. O' Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140.
3. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1115-23.
4. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:963-72.
5. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment

of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665-71.

6. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;376:1234-44.
7. 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). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
8. Abdel-Wahab M, Saad M, Kynast J, et al. Comparison of hospital mortality with intra-aortic balloon counterpulsation insertion before versus after primary percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010;105:967-71.
9. Vogel B, Mehta SR, Mehran R. Reperfusion

strategies in acute myocardial infarction and multivessel disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:665-78.

10. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of noninfarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol* 2009;104:507-13.
11. Bauer T, Zeymer U, Hochadel M, et al. Use and outcomes of multivessel percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (from the EHS-PCI Registry). *Am J Cardiol* 2012;109:941-6.
12. Mylotte D, Morice MC, Eltchaninoff H, et al. Primary percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction, resuscitated cardiac arrest, and cardiogenic shock: the role of primary multivessel revascularization. *J Am Coll Cardiol Intv* 2013;6:115-25.

- 13.** Yang JH, Hahn JY, Song PS, et al. Percutaneous coronary intervention for nonculprit vessels in cardiogenic shock complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 2014;42:17–25.
- 14.** Zeymer U, Hochadel M, Thiele H, et al. Immediate multivessel percutaneous coronary intervention versus culprit lesion intervention in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the ALKK-PCI registry. *EuroIntervention* 2015;11:280–5.
- 15.** Kim JH, Chae SC, Oh DJ, et al. Multicenter cohort study of acute myocardial infarction in Korea—interim analysis of the Korea Acute Myocardial Infarction Registry-National Institutes of Health Registry. *Circ J* 2016;80:1427–36.
- 16.** Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al., for the SHOCK Investigators. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1999;341:625–34.
- 17.** McCandless LC, Gustafson P, Levy A. Bayesian sensitivity analysis for unmeasured confounding in observational studies. *Stat Med* 2007;26:2331–47.
- 18.** Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e44–122.
- 19.** Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR Jr., et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:692–703.
- PERSPECTIVES**
- COMPETENCY IN PATIENT CARE AND PROCEDURAL SKILLS:** In a registry of patients with STEMI and multivessel coronary disease complicated by cardiogenic shock, complete percutaneous revascularization was associated with lower all-cause mortality at 1 year than intervention limited to the IRA.
- TRANSLATIONAL OUTLOOK:** Randomized trials are needed to compare the strategies of multivessel revascularization at the time of primary PCI or staged procedures versus intervention limited to the IRA for patients with STEMI and cardiogenic shock, to complement the available data on revascularization for those without shock.
- J ACCVOL . 71 , NO . 8 , 2018**
- Lee et al.FEBRUARY27 , 2018 : 844 – 56**
- Multivessel PCI in STEMI With Cardiogenic Shock 855**
- 20.** Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1235–50.
- 21.** Park JS, Cha KS, Lee DS, et al. Culprit or multivessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction with cardiogenic shock. *Heart* 2015;101:1225–32.
- 22.** Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151–8.
- 23.** Thiele H, Desch S, Piek JJ, et al. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous revascularization plus potential staged revascularization in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: design and rationale of CULPRIT-SHOCK trial. *Am Heart J* 2016;172:160–9.
- 24.** Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017;377:2419–32.
- 25.** Tarantini G, D’Amico G, Brener SJ, et al. Survival after varying revascularization strategies in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary artery disease: a pairwise and network meta-analysis. *J Am Coll Cardiol Intv* 2016;9:1765–76.
- 
- 关键词** 心源性休克，完全血运重建，多支血管疾病，临床终点，经皮冠状动脉介入治疗，ST 段抬高型心肌梗死。
- 附录** 有关“方法”部分的扩展以及补充表格和图表，请参阅本文的在线版本。

## 点评

哈尔滨医科大学附属第二医院 于波

多支血管病变的治疗一直是介入领域的热点及难点问题。该研究多中心、前瞻性地调查了多支血管 PCI 治疗对多支血管病变的 STEMI 伴心源性休克患者的预后影响。研究结果显示多支血管 PCI 治疗的终点事件明显低于 IRA 单纯 PCI 治疗。因此，多支血管 PCI 治疗对 STEMI 伴心源性休克患者的完全血运重建而言是一种改善其预后的合理性治疗策略。可进一步设计随机试验来比较 STEMI 伴心源性休克患者行直接 PCI 或延期 PCI 时的多支血管血运重建治疗与单纯 IRA 的干预治疗。

# 心肌梗死后心肌炎症预测重构及神经炎症

## Myocardial Inflammation Predicts Remodeling and Neuroinflammation After Myocardial Infarction

James T. Thackeray,<sup>a</sup> Henri C. Hupe,<sup>a</sup> Yong Wang,<sup>b</sup> Jens P. Bankstahl,<sup>a</sup> Georg Berding,<sup>a</sup> Tobias L. Ross,<sup>a</sup> Johann Bauersachs,<sup>a</sup> Kai C. Wollert,<sup>b</sup> Frank M. Bengel, MD<sup>a</sup>

翻译：北京大学第三医院 邓湘宁；审校：北京大学第三医院 王新宇

### 摘要

**背景** 急性心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 后的局部炎症组织反应是一个连续性的过程。全身各系统间的相互作用诱发的神经炎症可作为神经退行性变的前期表现。

**目的** 本研究利用无创正电子发射断层 (positron emission tomography, PET) 技术扫描心脑轴，探讨心肌梗死对心脑炎症反应的影响。

**方法** 对冠状动脉结扎组及假手术组小鼠 (n=49) 进行连续全身 PET 成像，使用线粒体转运蛋白 (mitochondrial translocator protein, TSPO) 作为活化巨噬细胞和小胶质细胞的标记。同时，急性 MI 后患者 (n=3) PET 成像结果也与健康对照组 (n=9) 进行比较。

**结果** 1 周后，心肌梗死组小鼠定位于梗死区活化的 CD68<sup>+</sup> 炎症细胞的心肌 TSPO 信号较假手术组升高 (每克组织吸收剂量占注射剂量百分比:  $8.0 \pm 1.6$  vs.  $4.8 \pm 0.9$ ;  $P < 0.001$ )。早期 TSPO 信号水平可预测梗死后 8 周的左室重构程度 ( $r_{\text{partial}} = -0.687$ ;  $P = 0.001$ )。同时，心肌梗死组小鼠定位于活化的小胶质细胞的脑内 TSPO 信号升高 ( $1.7 \pm 0.2$  vs.  $1.4 \pm 0.2$ ,  $P = 0.017$ )。在 4 周后，慢性心衰引起第二波神经炎症反应高峰 ( $1.8 \pm 0.2$ ;  $P = 0.005$ )。在 8 周时远端的心肌细胞 TSPO 信号水平上调 ( $8.8 \pm 1.7$ ,  $P < 0.001$ )，而不伴有炎细胞浸润，提示可能在线粒体损伤。血管紧张素转换酶抑制剂可以减少心脏 ( $P = 0.003$ )、脑组织 ( $P = 0.06$ ) 的急性炎症反应，改善远期心功能 ( $P = 0.05$ )。在心肌梗死患者中也观察到梗死区心肌 TSPO 信号水平高于对照组，神经炎症与之相平行。

**结论** 大脑易受急性 MI 和慢性心力衰竭的影响。免疫激活可以使心脏和大脑的功能相互作用，这一发现为改善心脑预后的治疗策略提供了基础 (J Am Coll Cardiol 2018;71:263–75) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation.

心血管系统和中枢神经系统之间复杂的、多方面的相互作用，作为退行性疾病的促进因素，目前日益被强调。一个器官的损伤可能导致另一个器官的功能障碍。共同机制不仅可以提供新的疾病发生机制见解，还可以促进修复疗法的发展<sup>[1,2]</sup>。

在有心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 或充血性心

力衰竭病史的人群中，发生认知障碍情况比健康人更为常见<sup>[3–5]</sup>。同样，隐匿性心梗的发生引起患阿尔茨海默氏症的风险增加<sup>[6]</sup>，冠状动脉疾病程度与阿尔茨海默氏症相关的神经病变有关<sup>[7]</sup>。微血管功能障碍、神经激素激活和氧化应激可能是造成这种情况的原因，但其确切的潜在机制尚未阐明<sup>[2]</sup>。

From the <sup>a</sup>Department of Nuclear Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany; and the <sup>b</sup>Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany. This work was supported by the German Research Foundation (DFG: TH2161/1-1, KFO 311, and Excellence Cluster Rebirth II). Agents for synthesis of the TSPO marker <sup>18</sup>F-GE180 were provided by GE Healthcare (Amersham, Buckinghamshire, United Kingdom), based on a materials transfer agreement. All authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose. Drs. Thackeray and Hupe contributed equally to this work and are joint first authors.

炎症可能是大脑和心脏功能障碍的潜在连接者。急性 MI 引起局部和全身性炎症反应，其促进动脉粥样硬化，激活自主神经系统，并引起左心室重塑<sup>[8,9]</sup>。慢性心力衰竭与全身性促炎性细胞因子水平升高有关，而细胞因子水平进一步与疾病进展和不良预后相关<sup>[10,11]</sup>。相比之下，大脑富含小胶质细胞，这是神经炎症（即局部损伤或全身反应激活的中枢神经免疫反应）的主要反应细胞<sup>[12]</sup>。神经炎症被认为是阿尔茨海默氏症进展的关键<sup>[13]</sup>，其中小胶质细胞被淀粉样蛋白沉积物激活，并发挥神经毒性作用，这一作用加剧了炎症反应并促进淀粉样蛋白的沉积<sup>[14]</sup>。

我们假设：局部心肌损伤的免疫反应与神经元炎症具有系统性联系。如果成功确立这一机制可能有助于解释心脏病可能促使认知功能障碍加速，可能为提出新的治疗方法提供基础。为了验证我们的假设，我们使用了连续的无创全身正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 来同时检测心脏和大脑。我们的特异性 PET 显像剂以 18-kDa 线粒体转运蛋白 (mitochondrial translocator protein, TSPO) 为靶点，该蛋白在活化的小胶质细胞和全身单核细胞中表达上调<sup>[14]</sup>。该实验结果的有效性通过体外组织分析得到验证，并在临床影像学项目中显示了其转化相关性。

## 方法

研究设计：对 C57Bl/6 小鼠行冠状动脉结扎术 (n=43) 或假手术 (n=9)。梗死组小鼠的一个亚组 (n=10) 接受血管紧张素转换酶抑制剂依那普利 (20 mg/kg/day) 的连续治疗，在手术前三天至术后八周予以口服，所选择的剂量已被证明可以减少 MI 急性期活化炎症细胞在梗死区域的聚集，且对血压没有影响<sup>[4,5]</sup>。

### 心肌梗死

根据以往研究，本实验采取结扎左冠状动脉制造 MI 模型<sup>[5]</sup>。用镇痛药布托啡诺 (2 mg/kg 皮下注射) 预处理，用氟醚麻醉 (3%-4% 诱导，经口插管后机械通气时 1.5%-2% 维持)，切开左侧胸廓及心包，结扎位于左前降支，假手术组未进行结扎操作。对于另外一个亚组 (n=6)，左冠状动脉阻塞 60 分钟，随后进行再灌注，以更准确地模拟临床血管重建情况。

### 脂多糖诱发下肢炎症

为验证心脏炎症反应的特异性，于左腓肠肌肌肉注射 27ug 脂多糖 (30ul 溶液量) 诱导局部炎症 (n=6)。这种接种导致免疫激活和白细胞向炎症区域迁移的增加，可使细

胞因子水平增加并影响血脑屏障通透性<sup>[6-8]</sup>。对照组 (n=3) 仅接受生理盐水注射。接种 1 周以上，感染部位炎症稳定。

### 小型动物全身 PET 扫描

在 MI 后 3 天、7 天、4 周和 8 周使用 Inveon DPET (Siemens, Knoxville, Tennessee) 进行 18 F-GE180 扫描，按照前述成像程序进行扫描<sup>[3,9]</sup>。简单来说，用异氟醚 (吸入，1.5%，0.6 l/min) 对小鼠进行麻醉，18 F-GE180 (14.2 ± 2.8 MBq) 通过侧尾静脉导管注入 0.10- 0.15 ml 溶液量，然后直接注射 0.1 ml 的肝素化盐水冲洗。从示踪剂注射开始，进行 60 分钟动态采集扫描，并连续监测心率和呼吸情况。采用基于 <sup>57</sup>Co 点源的传输扫描进行衰减校正。在 PET 图像采集结束时，行低剂量 CT 用于 PET 信号的配准。

为确定特异性结合方式，健康对照组小鼠 (n=4) 和 MI 小鼠 (n=4) 同时予以未标记的 TSPO 抑制剂 PK11195 (1mg/kg 静脉注射)，将小鼠连续在每个时间点进行扫描 (n=24)。在 8 周的研究中没有存活下来的动物在最终分析中被排除。由于 MI 后 3 天和 7 天示踪剂的摄取未见统计学差异，我们在后续分析中以第 7 天示踪剂摄取数据代表 MI 后第一周情况。完整详细的方法请参见附录。

## 结果

TSPO 靶向 PET 显像剂 <sup>18</sup>F- GE18 与线粒体丰富的器官和炎症细胞可产生特异性结合。

在健康小鼠中，<sup>18</sup>F-GE180 在全身的生物分布主要集中在脾脏和骨髓等淋巴器官中，也聚集在富含活跃线粒体的心肌组织中。未标记的配体 PK11195 预处理后可阻断 TSPO 的特异性证实这一观点。(在线图 1A 和 1B)。非特异性结合在肾脏和肝脏中比在其他器官中更高，反映了示踪剂通过胆道和肾脏系统被清除。正常大脑的基线摄取水平较低，而 TSPO 在活化的小胶质细胞中的特异性此前已在神经炎症模型中得到证实<sup>[15,16]</sup>。

在体外，促炎性 M1 极化巨噬细胞的 TSPO 摄取比修复性 M2 巨噬细胞高 7 倍 (10.7 ± 2.1% vs. 1.6 ± 0.6%;  $P < 0.001$ ) (在线图 2A)。在外周白细胞中，摄取 TSPO 最高的是 CD11b+ 单核 / 巨噬细胞系 (3.2 ± 1.3%)，CD177+ 中性粒细胞 (1.7 ± 0.3%;  $P = 0.027$ ) 摄取相对较低，而淋巴细胞摄取显著降低 (1.1 ± 0.3%;  $P = 0.022$ ) (在线图 2B)。

### 心肌梗死后早期局部 TSPO 信号升高识别梗死后组织炎症

在小鼠模型中，冠脉左前降支的永久结扎导致的 MI，47 ± 10% 的左心室由于缺少灌注受到影响。MI 后第 1 周，与假手术组相比，全心 <sup>18</sup>F-GE180 的摄取量提高了

65% (图 1A 和 1B)。MI 后 3 天和 7 天的摄取量未见明显差异 (在线图 3 和 3B)。极图分析显示局部升高的摄取与梗死区的主要灌注相关 (图 1A 和 1C), 而远端心肌摄取轻度升高 (图 1D 和 1E)。体外放射自显影证实了体内图像 (在线图 3C 和 3D)。免疫染色和双荧光显微镜提示梗死区升高的 TSPO 信号与丰富的 CD68+ 炎症细胞共定位 (图 1F 和 1G)。

### MI 后心脏 TSPO 信号升高与左心室重构有关

MI 后第 4 周, 心肌 TSPO 信号下降到与假手术组相同的水平。然而, 在第 8 周时信号水平再次较假手术组升高了 80% (图 1A 和 1B)。区域分析显示, 与第 1 周不同, 这次升高是由于远端心肌活力增强 (图 1D), 而梗死区信号仍然较低 (图 1C)。体外组织分析证实远端心肌 TSPO 信号升高是由于心肌组织间的弥散过程, 然而大部分区域未见 CD68+ 炎症细胞浸润 (图 1F 和 1G)。连续的 MI 后左心室功能和形态结构的系列分析描述了 8 周内射血分数的持续下降, 伴随心腔扩大和心肺重量的增加 (图 2A 至 2F)。这个发现证实了左室重构可以导致心力衰竭。因此, 在 8 周后无明显炎症细胞浸润的情况下, TSPO 信号再次升高与进行性收缩功能障碍有关, 这提示可能由肌细胞线粒体功能受损引起。

### MI 后其他器官的 TSPO 信号基本稳定

为了评价全身性炎症反应, 我们评估了 PET 图像中外周器官 TSPO 表达的情况。MI 后 1 周, 脾脏和骨髓 TSPO 均有适量增加, 与造血功能激活一致。肝和骨骼肌的 TSPO 表达无显著差异。肾脏的  $^{18}\text{F}$ -GE180 信号在 MI 后 8 周时减少, 这可能是由于 TSPO 病理特点或心力衰竭导致的肾功能受损引起 (在线图 4)。

### 早期炎症相关的心脏 TSPO 信号预测随后的功能学预后

MI 后 1 周, 全部心肌  $^{18}\text{F}$ -GE180 的摄取量与梗死后 8 周心衰的严重程度相关, 包括心室容积 (收缩末期容积:  $r=0.673$ ;  $P=0.001$ ; 舒张末期容积:  $r=0.604$ ;  $P=0.005$ ) 和射血分数 ( $r=-0.687$ ;  $P<0.001$ ) (图 2G 和 2H, 在线图 5)。虽然 MI 后 1 周的梗死面积与 8 周的心功能相关 (在线图 5), 但多变量回归也证实了 MI 后 1 周的全部心肌  $^{18}\text{F}$ -GE180 摄取量是梗死后 8 周射血分数下降程度独立预测因子 ( $r_{\text{partial}}=-0.62$ ;  $P=0.008$ )。

### 心脏 TSPO 信号随时间的变化与神经炎症平行

MI 后 1 周全脑  $^{18}\text{F}$ -GE180 摄取值比假手术组高 23% ( $P=0.017$ ), 梗死后 4 周恢复正常, 但在梗死后 8 周再次

升高 (+24% vs 假手术组;  $P=0.005$ ) (图 3A 和图 3C)。参数图显示升高的信号位于整个大脑皮层 (图 3B)。实验证明, 大脑 TSPO 信号与心脏 TSPO 信号正性相关 (图 3D)。

脑组织免疫荧光染色证实, CD68+ 小胶质细胞在 MI 后的 1 周和 8 周高表达 TSPO。星形胶质细胞是 TSPO 信号的另一个来源, 可被胶质纤维酸性蛋白识别, 但没有与 TSPO 形成荧光共定位 (图 3E)。TSPO 和 CD68 在梗死后 4 周显著降低, 这与影像数据一致。

梗死后 8 周, 大脑  $^{18}\text{F}$ -GE180 摄取量与心室功能障碍及心脏 TSPO 信号相关 (图 3F 和 3G), 同时与心梗早期 1 周时大脑 ( $r=0.72$ ;  $P=0.001$ ) 和心脏 ( $r=0.54$ ;  $P=0.025$ ) TSPO 信号相关。多元回归分析显示早期大脑 TSPO 信号 ( $r_{\text{partial}}=0.73$ ;  $P=0.001$ ) 和晚期心脏 TSPO 信号 ( $r_{\text{partial}}=0.53$ ;  $P=0.036$ ) 分别独立与晚期大脑 TSPO 信号相关, 而射血分数、梗死面积及早期心脏 TSPO 信号与之不相关 ( $P>0.10$ ) (在线图 4)。

### 缺血 - 再灌注可导致相似的心脏和神经炎症

在一系列缺血 60 分钟后再灌注的动物中, MI 后 1 周全部心肌的  $^{18}\text{F}$ -GE180 摄取量升高, 升高主要位于低灌注区 ( $P<0.01$ )。缺血 - 再灌注手术的动物大脑 TSPO 信号增加了 15% ( $P<0.001$ ) (在线图 6)。

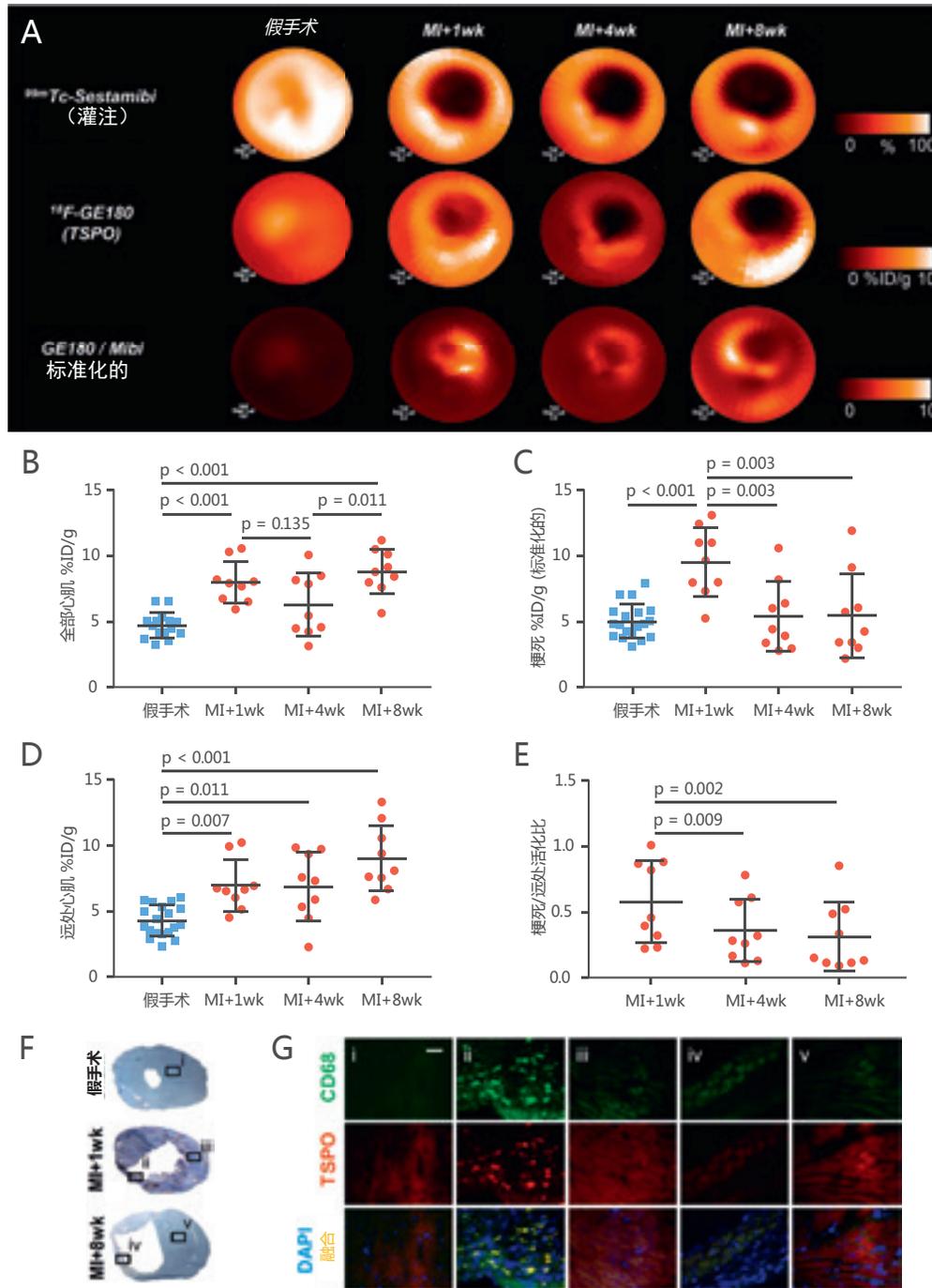
### 局部骨骼肌炎症不会引起心脏或神经炎症反应

为了评估心脏的炎症因子引起特异性神经炎症, 我们对小鼠下肢腓肠肌注射脂多糖诱导局部炎症。被注射动物的骨髓信号升高, 表明全身炎症激活, 同时  $^{18}\text{F}$ -GE180 在发炎的肌肉上高摄取。而心脏或大脑并未发现伴随出现的炎症反应 (在线图 7)。

### 依那普利减弱心肌梗死、心室重构和神经炎症

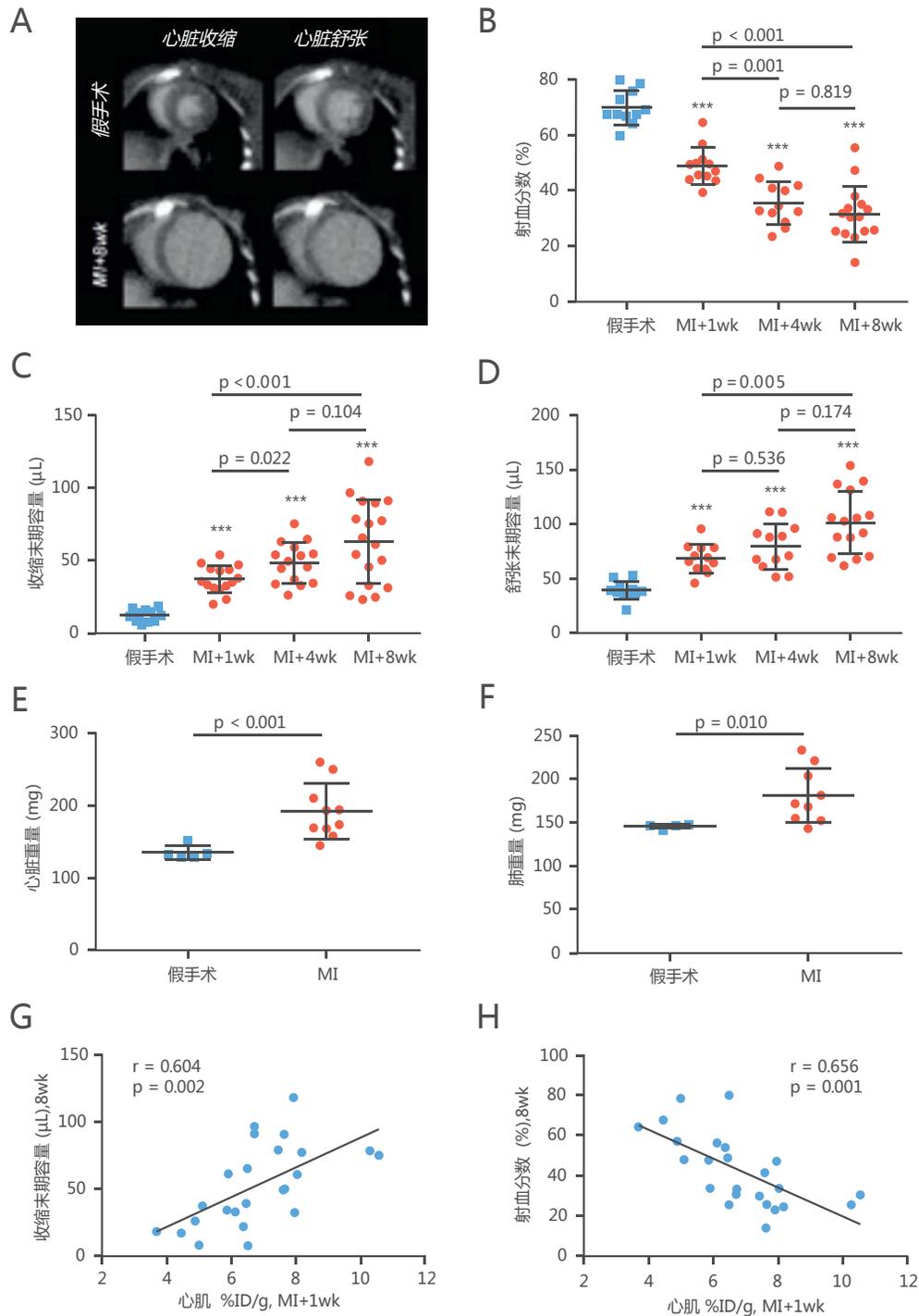
为了进一步确定其作用机制, 一组小鼠从术前 2 天起连续使用血管紧张素转换酶抑制剂依那普利 (20 mg/kg/day 口服)。此前已证实可以减少梗死后心肌炎症, 从而改善功能结局 [17,18]。同样的, 与未治疗的 MI 鼠相比, 依那普利可使心脏 TSPO 信号在 MI 后 1 周减弱 24% ( $P=0.003$ ) 以及在 8 周减弱 25% ( $P=0.011$ ) (图 4A 和 4B)。1 周时的低值主要是由于梗死面积减少, 而 8 周时的差异主要出现在远端心肌 (在线图 8)。依那普利还能减弱心室重构, 在不影响梗死面积的情况下 (在线图 8), 导致心室容积显著减少和射血分数升高 (图 4E)。与未给药的动物相比, 1 周时神经炎症与心肌信号相平行趋于降低, 在 8 周时显著降低 (-16%;  $P=0.014$ ) (图 4C 和 4D)。心梗后 4 周, 大脑和心脏没有发现任何差异。

图 1 MI 后心脏 TSPO 的系列成像



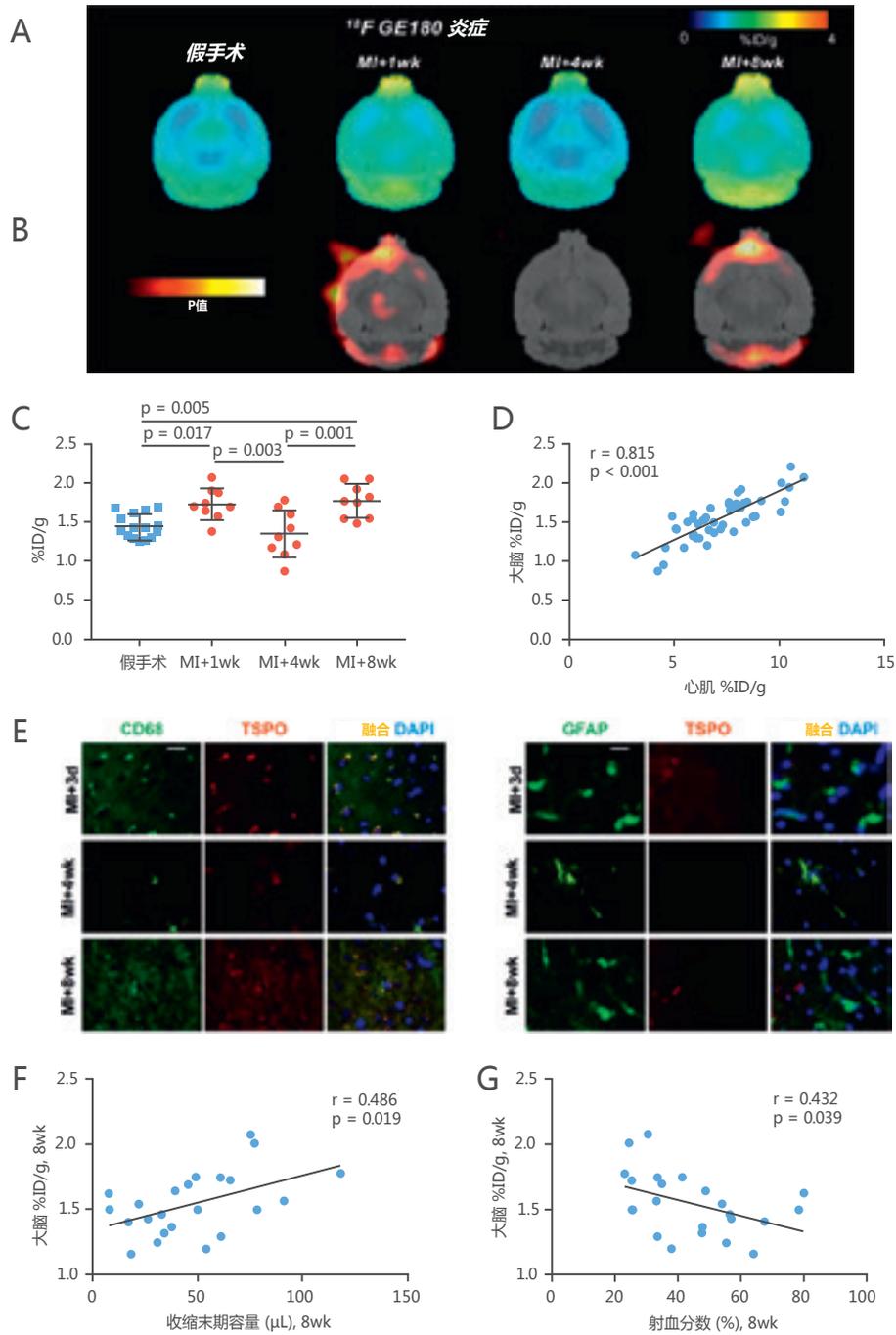
(A) 代表左心室心肌信号的标记极图 (中央为心尖, 外围为心底, 顶部为前壁, 底部为下壁, 左侧为室间隔, 右侧为侧壁) 显示了假手术组和MI组在第1、4、8周的灌注情况 (第一行), 以及TSPO信号。所有系列图像为等比例缩放。经局部灌注 (最后一行) 的TSPO信号标准化后梗死后1周时梗死区域及边界区信号升高, 然而在梗死后8周时远处心肌信号升高。在(B)全部心肌, (C)根据灌注标准化的梗死区域, (D)远处心肌的<sup>18</sup>F-GE180的摄取半定量分析, 以每克组织注射剂量百分比(%ID/g)表示。(E)<sup>18</sup>F-GE180在梗死/远处的活化比, P值如文中所示, 由单因素方差分析, Tukey post hoc检验算出。(F)组织学切片上CD68+ 二氨基联苯胺(棕色)染色以及在免疫荧光显微镜下的定位(G)假手术心肌(i), 心肌梗死1周后的急性梗死区域(ii), 远处区域(iii), 心肌梗死8周后的梗死区域(iv), 远处区域(v)。绿色荧光表明单核细胞的标记物CD68+(第一行); 红色荧光显示成像目标TSPO(第二行); 双胺-苯基吡啶(DAPI)的蓝色荧光在3种颜色的融合图像中识别细胞核(第三行)。结果显示, TSPO在ii中与大量CD68+细胞共定位, 与急性梗死后炎症反应一致。TSPO在iii和v (更显著) 中被广泛识别, 但与CD68无共定位, 与非炎症性心肌过表达一致。比例尺= 50um, MI =心肌梗死; TSPO =转运因子蛋白。

**图 2 心肌梗死 8 周后发生心功能下降**



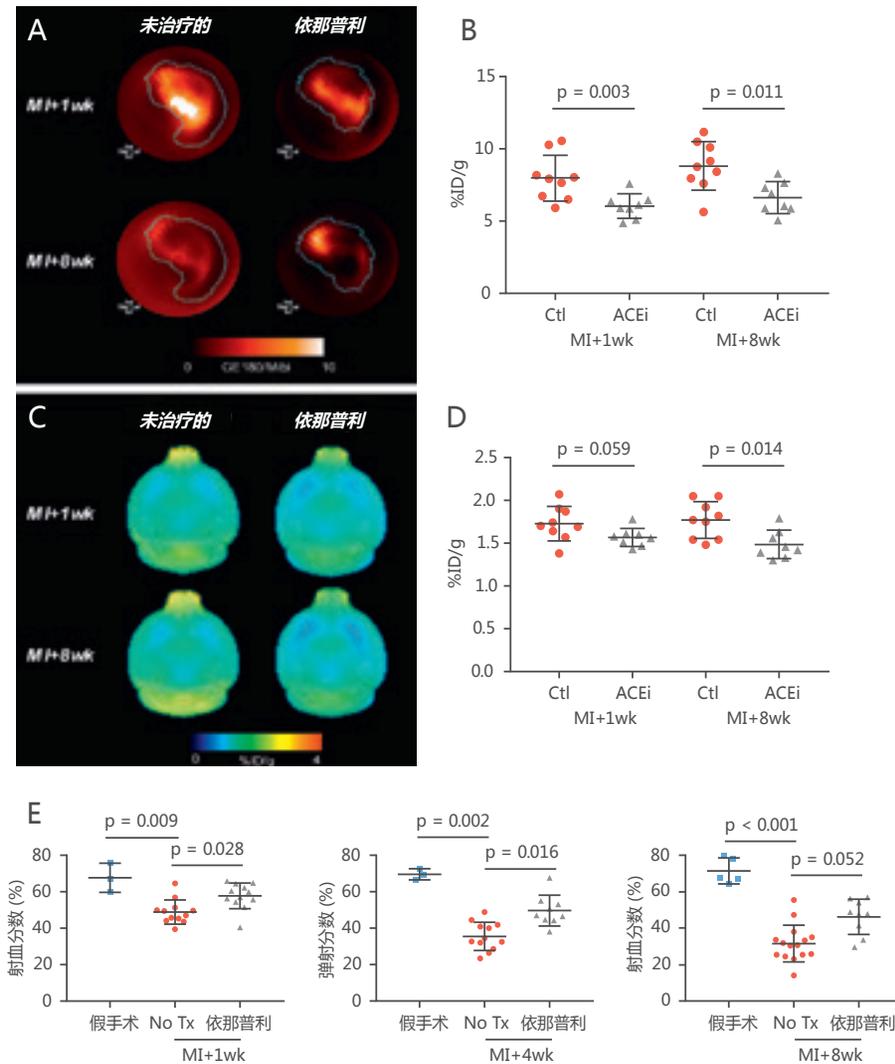
(A) 假手术组与MI组8周后小鼠心脏收缩末期(左)和舒张末期(右)的心电门控对比剂增强的CT图像。注意MI后心室扩张及室壁变薄情况。(B-D) 随时间变化的左室射血分数和容积。\*\*\*假手术组比较 $P < 0.001$ , 或 $P$ 值如图所示, 由单因素方差分析Dunnett T3 post hoc检验得出。终末时间点(E)心脏和(F)肺的重量。 $P$ 值如图所示由Welch t检验得出。所有研究对象MI后1周急性TSPO正电子发射断层显像信号(每克组织注射剂量百分比[%ID/g])与MI后8周舒张末期容量(G)或左室射血分数(H)的关系, 证实早期炎症反应是心衰发展的决定性因素。(缩略词同图1)

**图 3 MI 后系列神经系统的炎症**



(A)MI后1周、4周和8周时，假手术组和MI组小鼠脑TSPO正电子发射断层显像的平均水平。(B)统计学参数映射分析发现假手术组和心肌梗死组小鼠术后1周和8周的差异(Student's t检验;  $P < 0.001$ )。所有系列的图像都按等比例缩放。(C)MI后1周和8周时，全脑<sup>18</sup>F-GE180摄取(每克组织注射剂量百分比[%ID/g])与假手术组相比增加。 $P$ 值如文中所示，由单因素方差分析，Tukey post hoc检验得出。(D)所有实验动物大脑与心肌<sup>18</sup>F-GE180摄取情况的相关性。(E)将大脑皮层小胶质细胞(CD68)或星形胶质细胞(GFAP)(均绿色)与TSPO(红色)和DAPI(蓝色)进行共免疫染色，发现MI后1周和8周时，TSPO与CD68+小胶质细胞共免疫染色，而与GFAP+星形胶质细胞无关。MI后4周TSPO信号和CD68信号均不明显。比例尺=20  $\mu$ m。(F,G) 在梗死后8周，左心室功能不全(收缩末期容积，射血分数)与升高的大脑TSPO信号之间的相关性。GFAP=胶质原纤维酸性蛋白；其他缩写如图1所示。

**图 4 依那普利能减少左心室重构及心脑血管 TSPO 信号**



(A)在MI后1周和8周,连续予以或未予以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI) 依那普利 (20 mg/kg/day)治疗 (Tx) 的小鼠经灌注标准化的<sup>18</sup>F-GE180极图。(B)对照组(Ctl)或依那普利(ACEi)治疗组,全部心肌摄取<sup>18</sup>F-GE180量(每克组织注射剂量百分比[%ID/g])情况。所有动物都被连续扫描。(C) MI后1周和8周,对照组或连续使用依那普利组小鼠脑TSPO正电子发射断层显像的平均水平。(D)全脑<sup>18</sup>F-GE180摄取。(E)各亚组动物在不同治疗、不同时间点的左室射血分数。P值如所示,由单因素方差分析,Tukey post hoc检验得出。缩略词如图1。

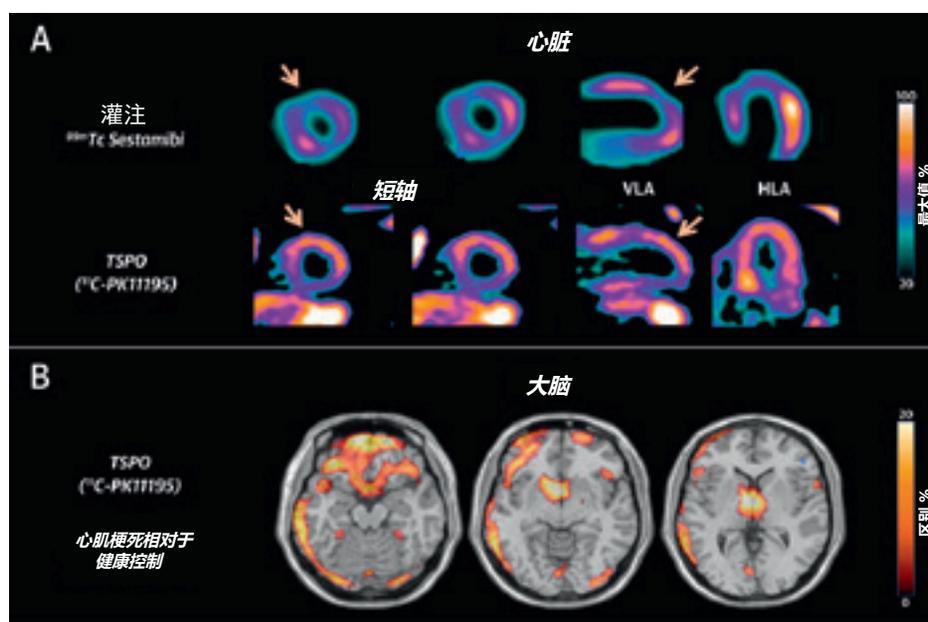
### MI 后早期患者出现的心肌炎症和神经炎症

与小鼠类似,3例急性ST段抬高型MI患者,在心肌梗后4到6天,其低灌注梗死区TSPO信号升高。定量分析上,TSPO信号在梗死血管区域升高,相对灌注量为 $35 \pm 13\%$ (远处区域为 $15 \pm 5\%$ , $P=0.017$ ) (图5A)。此外,将心肌梗死患者的脑TSPO信号与9例无任何心脑血管疾病临床证据的健康对象进行分组比较,结果显示心肌梗死患者的脑TSPO信号升高高达20%,最明显的是颞叶、额基底皮质、下丘脑和小脑(图5B)。

### 讨论

通过连续无创全身分子成像技术,我们同时追踪18 kDa转运蛋白TSPO,作为心脏和大脑中活化的免疫细胞的标记物(重点插图)。我们基于全身性分析包括了对成像信号细胞底物的体外鉴定,确认临床前期实验结果的转化潜力,并提供了3个主要的新观点。首先,TSPO靶向分子成像识别梗死后早期心肌炎症,其严重程度预示着后续左心室不良重构的发生。其次,TSPO除了作为炎症标志物外,还是一种线粒体标志物,可以识别心力衰竭中心

图 5 TSPO 靶向 PET 显示了急性 MI 后患者心脏炎症及神经炎症情况



(A) TSPO信号在一例有代表性的患者(箭头)的低灌注梗死区的心脏断层扫描图像中升高。图像在第一次急性MI再灌注后4 ~ 6天获得。(B)参数化脑图像(统计学参数映射)显示梗死患者和健康志愿者的区域性TSPO信号组间差异,被叠加在磁共振成像样本上。大脑额叶和颞叶皮层区域也可见信号的升高。HLA=水平长轴;PET=正电子发射断层扫描;VLA=垂直长轴;其他缩写如图1所示。

肌细胞的功能障碍<sup>[19]</sup>。第三, TSPO 的靶向成像将脑内活化的小胶质细胞识别为神经炎症的标志<sup>[15,20]</sup>, 这与心肌梗死后早期心肌炎症反应以及晚期慢性心力衰竭引起的心脏重塑是一致的。我们观察到, 在大脑和心脏之间的相互作用的同时, 造血器官在早期而非晚期被激活, 且心脑血管的作用不以类似的方式影响其他器官。同样的, 骨骼肌肉炎症对造血器官也有全身性的作用, 但不会对脑产生类似的影响。这一发现证实了心脏损伤后心脑血管炎症反应之间紧密联系的相互作用, 为制定一系列治疗策略以改善两种器官疾病的预后提供基础理论。

### 神经炎症和认知障碍

神经炎症在认知障碍和阿尔茨海默症的进展中的作用逐渐被重视。小胶质细胞的激活是对β淀粉样蛋白等错误折叠蛋白的免疫反应, 其对错误蛋白的清除也十分重要。但持续、强烈的神经炎症会导致神经毒性, 加速神经系统退变<sup>[14]</sup>。临床影像学在大脑皮质β淀粉样蛋白沉积部位发现了神经炎症, 确定与认知功能下降相关<sup>[20,21]</sup>。更大规模的多示踪剂临床成像试验正在进行中, 以更深入地探讨这种相互作用<sup>[22]</sup>。本研究首次同时研究了大脑和心脏, 提示在未来的队列研究中应考虑到心脑血管疾病导致的神经炎症效应。双相神经炎症模式在心脏损害的早期急性和晚期慢性阶段分别达到峰值, 与相关的临床

观察——初期出现轻度认知障碍和晚期阿尔茨海默症出现双相峰值相似<sup>[23,24]</sup>。这也与小胶质细胞启动的概念一致, 即最初的刺激增加后续小胶质细胞易感性<sup>[25]</sup>。在我们的研究中, 急性MI的全身炎症反应可能是慢性心力衰竭复发的始因。心力衰竭过程中的复发性神经系统炎症可能与脑血流量受损、促炎细胞因子升高和血管紧张素II水平升高有关<sup>[26,27]</sup>。有研究证实, 充血性心力衰竭小鼠模型的脑肿瘤坏死因子水平升高, 从而导致形态学改变和认知障碍<sup>[26]</sup>。

### TSPO-PET 信号的细胞基础

通过全身成像, 我们能够同时识别心脏和大脑的TSPO状态。两个器官均发生双相上调, 但细胞底物不同。荧光显微镜显示皮质TSPO信号在各个时间点都特异性地在小胶质细胞中出现。胶质纤维酸性蛋白能鉴定出同时参与神经系统炎症的星形胶质细胞<sup>[28]</sup>, 但TSPO并未在这些细胞上表达。因缺血损伤导致细胞失去活性的急性梗死心肌, MI后第一周大量CD68+单核细胞的浸润, TSPO信号升高。早期的研究发现缺血再灌注24h后, TSPO的表达在缺血危险区域内未见明显变化<sup>[19]</sup>。然而, 本研究提示无论是在永久性闭塞还是缺血再灌注后, 心肌梗死区域内TSPO信号在第一周内均有明显增加。缺血的严重程度、后期评估时间点以及炎症的严重程度可能是造成这种差异的原因。值得注意的是, 心肌梗死早期炎症的严重程度与

不良事件有关。最近的一项临床研究表明，MI 后 7 天梗死区域内氟脱氧葡萄糖积累越多，6 个月随访时射血分数越低<sup>[29]</sup>。这一观察结果在本研究小鼠实验中得到了验证，实验中全部心肌 TSPO 在 1 周时上调，并显示与 8 周时射血分数降低和心脏扩大之间的独立相关性。

### 慢性心力衰竭和 TSPO

MI 后 8 周时 TSPO 水平再次升高，此时是梗死后心肌重构发展为心力衰竭的时期<sup>[30]</sup>。与脑部和急性期的梗死心肌不同，此时 TSPO 信号与炎症细胞无关。此时，其定位于远处的、非梗死但功能受损的心肌细胞。心力衰竭时心脏的代谢障碍被认为是与线粒体功能障碍有关<sup>[31]</sup>，这可能是 TSPO 发生弥散非炎性上调的基础机制。同理，MI 后 4 周全部心肌 TSPO 低于 MI 后 1 周或 8 周水平，提示着心室容量增加和射血分数下降，急性炎症和线粒体功能障碍之间存在着过渡阶段。线粒体功能异常在晚期心衰中很常见，包括电子传递链活性受损、氧自由基活化增加、线粒体动力学异常、离子平衡改变等<sup>[31]</sup>。以降低活性氧自由基导致的能量损失为目标的埃拉米普肽在心力衰竭治疗方面取得了进展。因此，虽然心脏 TSPO 影像学信号可能在炎症和肌细胞线粒体功能障碍并存的情况下具有不同的细胞基质，它仍可作为预后的有效标记物，用以指导和监测新的炎症、线粒体靶向疗法的疗效。

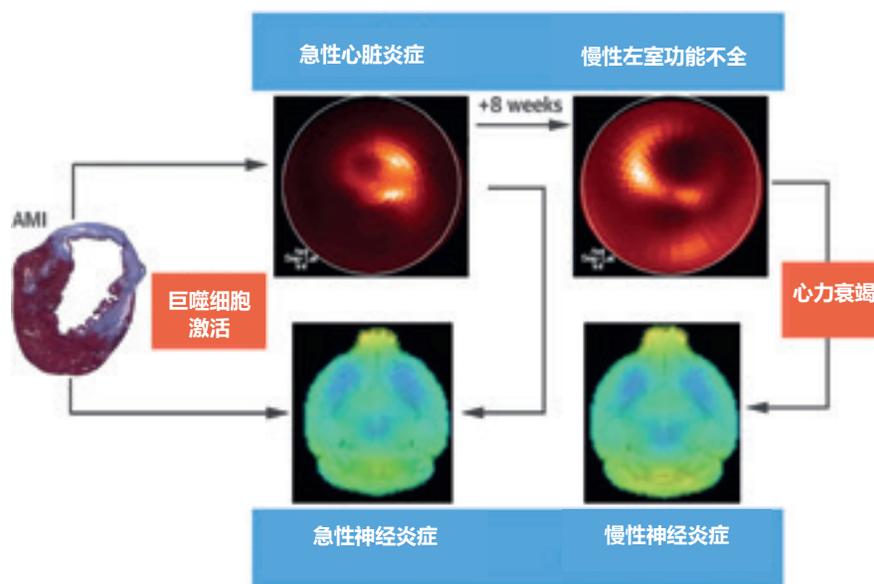
### 全身性炎症网络

既往研究证实脾脏和骨髓作为炎症细胞的储备场所，参与 MI 后的全身性炎症网络的形成<sup>[32,33]</sup>及动脉粥样硬化的激活<sup>[8]</sup>。在我们的研究中，MI 后 3 天，TSPO 信号在脾脏和骨髓升高与全身性炎症激活一致。其他富含 TSPO 信号的器官，如肾脏，肝脏和骨骼肌，未见上述改变。此外，诱导骨骼肌局部炎症激活了造血器官，但未影响心脏和大脑。这些观察结果表明，与其他非造血器官相比，大脑与心脏损伤的关系更紧密。此项观察结论的确切机制尚未阐明，需要进一步研究。然而，自主神经系统的激活长期以来一直与进展性心力衰竭有关，并为证实的药物治疗方法提供依据。此外，一项最新的成像研究证实杏仁核的激活（参与压力的大脑区域）与动脉炎症、骨髓激活以及随后发生的心血管事件相关，从而进一步揭示了应激反应在心脏疾病进展中的作用<sup>[34]</sup>。

### 潜在的临床意义

作为一种延缓认知能力减退的治疗手段，炎症调节引起了人们的关注。TSPO 抑制剂，如 4-氯地西洋，通过抗氧化机制在缺血-再灌注损伤中发挥保护作用，同时用于调节神经炎症<sup>[35,36]</sup>。非甾体类抗炎药在预防 β-淀粉样蛋白沉积和阿尔茨海默症进展方面表现出中等疗效<sup>[37,38]</sup>，实验性抑制过氧化物酶增殖体激活型受体的活性使认知能力

**重点插图** 在急性 MI 后及慢性心力衰竭过程中，连续成像揭示了心脏及大脑的 TSPO 信号同时升高



线粒体转运蛋白(TSPO)配体<sup>18</sup>FGE180的分布表示急性心肌梗死后心脏和大脑的炎症反应。灌注校正的<sup>18</sup>F-GE180极图显示，在心肌梗死后1周，梗死区前外侧的TSPO表达增加，且与升高的TSPO和神经系统炎症相关。8周后心力衰竭形成，TSPO在远端心肌升高，神经系统炎症反应重启，且与心功能的下降成正比。AMI=急性心肌梗塞；M=巨噬细胞。

得到改善,同时也减少了神经炎症<sup>[39]</sup>。胆碱酯酶抑制剂治疗阿尔茨海默症显示出以剂量依赖性的方式降低MI的发病率<sup>[40]</sup>,同时我们的研究表明治疗心血管疾病的依那普利,对神经炎症存在有益作用。本次研究证实心脏和大脑相关疾病之间的相互作用,支持多器官分子影像学用于指导和监测炎症靶向治疗的效果带来收益这一观点。

### 研究的局限性

首先,我们的动物模型没有检测认知功能,该动物模型也没有大脑淀粉样蛋白易贮积的基因倾向性。然而,在大量基础<sup>[39,41]</sup>和临床研究<sup>[20]</sup>中已证实神经炎症、淀粉样蛋白沉积以及认知障碍之间的关系,结论均支持梗死后相关的神经炎症可能对高风险个体的认知功能有害的这一观点。第二,本研究中没有阐明心脏损伤与神经炎症相互作用的确切机制。虽然既往研究支持神经系统对心血管疾病的正向作用,但我们的研究表明,心脏损伤也有负向作用从而影响大脑的平衡。再发神经炎症可由心脏损伤引发的许多因素导致,包括神经体液激活、系统的细胞因子升高、微血管损伤或氧化应激<sup>[2,11,42,43]</sup>。无论其机制如何,目前的结果显示心脏损伤与神经系统炎症的严重程度之间有很强的相关性,这一机制可以用于指导治疗。最后,对于患者进行心脑系统的临床影像学分析不能推进动物研究中对于其他器官的深入研究。即使如此,心脏和大脑的相似发现证实了研究结果的临床转化潜力。

### 结论

TSPO靶向的全身分子成像证实炎症是心脏损伤后大脑和心脏之间的一个关键的联系因素。急性MI导致早期炎症反应,诱导左室不良重构,并以双相模式激活脑小胶质细胞。以全身各系统为基础的多器官分子成像可以通过提供风险评估、识别治疗靶点表达和监测疗效,来推进靶向抗炎治疗的进一步发展,进而使心脑两个系统均受益。

**致谢** The authors thank the members of the preclinical molecular imaging and radiochemistry laboratories for their technical assistance with these studies.

**通信地址** Dr. Frank M. Bengel, Department of Nuclear Medicine, Hannover Medical School, Carl Neuberg-Strasse 1, D-30625 Hannover, Germany.  
E-mail: bengel.frank@mh-hannover.de.

### 观点

**医学知识能力** 缺血损伤后的心肌炎症会导致不良重构,可以作为治疗靶点。同时使用PET探测到的神经炎症可以预测神经系统退变和认知功能的下降。

**转化前景** 在观察调节缺血性心肌损伤的炎症反应的治疗效果时,应包含PET和系统认知评价。

### 参考文献

1. JustinBN, TurekM, HakimAM. Heart disease as a risk factor for dementia. *Clin Epidemiol* 2013;5:135-45.
2. Cermakova P, Eriksson M, Lund LH, Winblad B, Religa P, Religa D. Heart failure and Alzheimer's disease. *J Intern Med* 2015;277:406-25.
3. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ* 1994;308:1604-8.
4. Luchsinger JA, Reitz C, Honig LS, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65:545-51.
5. Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*

- 2006;166:1003-8.
6. Ikram MA, van Oijen M, de Jong FJ, et al. Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease. *Stroke* 2008;39:1421-6.
7. Beerli MS, Rapp M, Silverman JM, et al. Coronary artery disease is associated with Alzheimer disease neuropathology in APOE4 carriers. *Neurology* 2006;66:1399-404.
8. Dutta P, Courties G, Wei Y, et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature* 2012;487:325-9.
9. Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2050-60.
10. Dick SA, Epelman S. Chronic heart failure and inflammation: what do we really know? *Circ Res* 2016;119:159-76.
11. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ*

- Res 2015;116:1254-68.
12. Rivest S. Regulation of innate immune responses in the brain. *Nat Rev Immunol* 2009;9:429-39.
13. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, et al. In vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001;358:461-7.
14. Jacobs AH, Tavittian B, INMiND Consortium. Noninvasive molecular imaging of neuroinflammation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:1393-415.
15. Boutin H, Murray K, Pradillo J, et al. 18F-GE-180: a novel TSPO radiotracer compared to 11C-RPK11195 in a preclinical model of stroke. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:503-11.
16. Liu B, Le KX, Park MA, et al. In vivo detection of age- and disease-related increases in neuroinflammation by 18F-GE180 TSPO MicroPET imaging in wild-type and Alzheimer's transgenic mice. *J Neurosci*

2015;35:15716-30.

**17.** Leuschner F, Panizzi P, Chico-Calero I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents the release of monocytes from their splenic reservoir in mice with myocardial infarction. *Circ Res* 2010;107:1364-73.

**18.** Thackeray JT, Derlin T, Haghikia A, et al. Molecular imaging of the chemokine receptor CXCR4 after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:1417-26.

**19.** Obame FN, Zini R, Souktani R, Berdeaux A, Morin D. Peripheral benzodiazepine receptor-induced myocardial protection is mediated by inhibition of mitochondrial membrane permeabilization. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323: 336-45.

**20.** Edison P, Archer HA, Gerhard A, et al. Microglia, amyloid, and cognition in Alzheimer's disease: an [11C](R)PK11195-PET and [11C]PIB-PET study. *Neurobiol Dis* 2008;32:412-9.

**21.** Okello A, Edison P, Archer HA, et al. Microglial activation and amyloid deposition in mild cognitive impairment: a PET study. *Neurology* 2009;72:56-62.

**22.** Bevan-Jones WR, Surendranathan A, Passamonti L, et al. Neuroimaging of Inflammation in Memory and Related Other Disorders (NIMROD) study protocol: a deep phenotyping cohort study of the role of brain inflammation in dementia, depression and other neurological illnesses. *BMJ Open* 2017;7:e013187.

**23.** Fan Z, Brooks DJ, Okello A, Edison P. An early and late peak in microglial activation in Alzheimer's disease trajectory. *Brain* 2017;140: 792-803.

**24.** Fan Z, Okello AA, Brooks DJ, Edison P. Longitudinal influence of microglial activation and amyloid on neuronal function in Alzheimer's disease. *Brain* 2015;138:3685-98.

**25.** Perry VH, Holmes C. Microglial priming in neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurol*

2014; 10:217-24.

**26.** Meissner A, Visanji NP, Momen MA, et al. Tumor necrosis factor-alpha underlies loss of cortical dendritic spine density in a mouse model of congestive heart failure. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001920.

**27.** Shi P, Diez-Freire C, Jun JY, et al. Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension. *Hypertension* 2010;56:297-303.

**28.** Scholl M, Carter SF, Westman E, et al. Early astrocytosis in autosomal dominant Alzheimer's disease measured in vivo by multi-tracer positron emission tomography. *Sci Rep* 2015;5:16404.

**29.** Rischpler C, Dirschinger RJ, Nekolla SG, et al. Prospective evaluation of 18F fluorodeoxyglucose uptake in postischemic myocardium by simultaneous positron emission tomography/magnetic resonance imaging as a prognostic marker of functional outcome. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9:e004316.

**30.** Houser SR, Margulies KB, Murphy AM, et al. Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Res* 2012;111:131-50.

**31.** Brown DA, Perry JB, Allen ME, et al. Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:238-50.

**32.** Nahrendorf M, Frantz S, Swirski FK, et al. Imaging systemic inflammatory networks in ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1583-91.

**33.** Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK. Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction. *Circulation* 2010;121:2437-45.

**34.** Tawakol A, Ishai A, Takx RA, et al. Relation between resting amygdalar activity and cardiovascular events: a longitudinal and cohort study. *Lancet* 2017;389:834-45.

**35.** Morin D, Musman J, Pons S, Berdeaux A, Ghaleh B. Mitochondrial translocator protein

(TSPO): From physiology to cardioprotection. *Biochem Pharmacol* 2016;105:1-13.

**36.** Rupprecht R, Papadopoulos V, Rammes G, et al. Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric disorders. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:971-88.

**37.** Anthony JC, Breitner JC, Zandi PP, et al. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists: the Cache County study. *Neurology* 2000;54:2066-71.

**38.** Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997;48:626-32.

**39.** Kummer MP, Schwarzenberger R, Sayah-Jeanne S, et al. Pan-PPAR modulation effectively protects APP/PS1 mice from amyloid deposition and cognitive deficits. *Mol Neurobiol* 2015;51: 661-71.

**40.** Nordstrom P, Religa D, Wimo A, Winblad B, Eriksdotter M. The use of cholinesterase inhibitors and the risk of myocardial infarction and death: a nationwide cohort study in subjects with Alzheimer's disease. *Eur Heart J* 2013;34:2585-91.

**41.** Liu Q, Chen Y, Shen C, et al. Chicoric acid supplementation prevents systemic inflammation-induced memory impairment and amyloidogenesis via inhibition of NF-kappaB. *FASEB J* 2017;31: 1494-507.

**42.** Zuccala G, Onder G, Pedone C, et al. Hypotension and cognitive impairment: selective association in patients with heart failure. *Neurology* 2001;57:1986-92.

**43.** Nathan C, Calingasan N, Nezezon J, et al. Protection from Alzheimer's-like disease in the mouse by genetic ablation of inducible nitric oxide synthase. *J Exp Med* 2005;202:1163-9.

---

**关键词** 心力衰竭,炎症,巨噬细胞,心肌梗塞,神经变性,正电子发射断层扫描

## 点评

哈尔滨医科大学附属第二医院 于波

在疾病发展的过程中,各系统之间的相互作用常受到忽视,该研究通过探索心脑血管炎症反应,对线粒体转运蛋白(TSPO)信号水平及位置的观察,发现大脑易受急性心肌梗死和慢性心力衰竭的影响。免疫激活可以使心脏和大脑的功能障碍相互作用,这一发现为改善心脑血管预后的治疗策略提供了基础,为心脑血管疾病提供了新的致病性见解,同时提示了多器官分子影像学的应用可能使炎症靶向治疗获益。