

2014AHA /ACC /HRS 房颤管理指南解读

蒋晨阳,王云鹤(浙江大学医学院附属邵逸夫医院 心内科,浙江 杭州 310016)

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070(2015)10-0030-05

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2015.10.010

心房颤动(简称房颤)是临床上常见的一种心律失常,至今其机制仍未完全明确。随着相关技术的不断发展及更多循证医学证据的出现,人们对房颤的认识和治疗策略在不断更新。2014年,美国心脏协会(American Heart Association, AHA)/美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心律学会(Heart Rhythm Society, HRS)发布了新的房颤患者管理指南,指南在强调循证医学指导的同时也更加尊重患者的决定权,旨在更好地帮助临床医生完成医疗决策。

1 定义和分类

指南在房颤的分类和定义上作了微调。阵发性房颤指房颤发作7天内可自行或在干预下转复。持续性房颤指房颤持续7天以上。长程持续性房颤指房颤持续时间超过12个月。永久性房颤指患者和医生共同决定放弃转复或维持窦性心律的进一步治疗。非瓣膜性房颤指无风湿性二尖瓣狭窄、无机械瓣或生物瓣、无二尖瓣修复史的房颤。区分瓣膜性房颤及非瓣膜性房颤对指导患者的抗凝治疗有着重要意义。这是指南首

- [7] Yao KH, Yang YH. Streptococcus pneumonias diseases in Chinese children: past, present and future[J]. Vaccine, 2008, 26(2): 4425-4433.
- [8] Cornick JE, Bentley SD. Streptococcus pneumoniae: the evolution of antimicrobial resistance to beta-lactams, nuoroquinolones and macrolides[J]. Microbes Infect, 2012, 1(12): 11-14.
- [9] 聂波丽. 儿童感染肺炎链球菌临床分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(1): 109-110.
- [10] Kempf M, Baraduc R, Bonhabau H, et al. Epidemiology and antimicrobial resistance of streptococcus pneumoniae in France in 2007: data from the pneumococcus surveillance network[J]. Microb Drug Resist, 2011, 17(1): 31-36.
- [11] van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia[J]. Lancet, 2009, 374(9700): 1543-1556.
- [12] Cardow DM, Nascimento-Carvalho CM, Andrade AL, et al. Prevalence and risk factors for nasopharyngeal carriage of streptococcus pneumoniae among adolescents[J]. Journal of Medical Microbiology, 2008, 57(2): 185-189.
- [13] Lynch JP, Zhanel GG. Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines[J]. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2010, 16(1): 217-225.
- [14] 熊小雨, 刘春峰, 孙继梅, 等. 5岁以下儿童侵袭性肺炎链球菌病的临床特点与耐药性分析[J]. 中国小儿急救医学, 2012, 19(6): 599-602.
- [15] Davis S. Prevention and treatment of pneumococcal disease[J]. Professional Nursing Today, 2011, 15(3): 3841.
- [16] Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, et al. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2011, 24(3): 557-591.
- [17] Driver C. Pneumonia part 2: signs, symptoms and vaccinations[J]. Br J Nurs, 2012, 21(4): 245-249.
- [18] Randle E, Ninis N, Inwald D. Invasive pneumococcal disease[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2011, 96(5): 183-190.
- [19] Madeddu G, Fois AG, Pirina P, et al. Pneumococcal pneumonia: clinical features, diagnosis and management in HIV-infected and HIV noninfected patients[J]. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2009, 15(3): 236-242.
- [20] Copelovitch L, Kaplan BS. Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome[J]. Pediatric Nephrology, 2007, 23(11): 1951-1956.
- [21] 郝家观, 程邦宁, 徐元宏. 肺炎链球菌耐药性及其检测的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9): 997-999.
- [22] 徐飞, 迟富丽, 谈华, 等. 儿童肺炎链球菌耐药性监测分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(12): 1378-1380.
- [23] Kim SH, Song JH, Chung DR, et al. Changing trends in antimicrobial resistance and serotypes of Streptococcus pneumoniae isolates in Asian countries: an Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens(ANSORP) study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(3): 1418-1426.
- [24] 李少君, 吴金英, 徐新波, 等. 肺炎链球菌大环内酯类耐药表型与相关基因的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(10): 1067-1069.
- [25] Pletz MW, van der Linden M, von Baum H, et al. Low prevalence of fluoroquinolone resistant strains and resistance precursor strains in Streptococcus pneumoniae from patients with community-acquired pneumonia despite high fluoroquinolone usage[J]. Int J Med Microbiol, 2011, 301(1): 53-57.
- [26] Nyasulu P, Cohen C, De Gouveia L, et al. Increased risk of death in human immunodeficiency virus-infected children with pneumococcal meningitis in South Africa, 2003-2005[J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(12): 1075-1080.
- [27] 张小龙, 罗征秀, 符州, 等. 儿童侵袭性肺炎链球菌 54 例临床特点及耐药性分析[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(6): 555-558.
- [28] Tsai HY, Lauderdale TL, Wang JT, et al. Updated antibiotic resistance and clinical spectrum of infections caused by Streptococcus pneumoniae in Taiwan: emphasis on risk factors for penicillin non-susceptibilities[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2013, 46(5): 345-351.
- [29] 孟爱华, 张帅, 张淑明, 等. 肺炎链球菌药物敏感性分析[J]. 中国临床医生, 2014, 42(3): 36-37.
- [30] Liu C, Xiong X, Xu W, et al. Serotypes and patterns of antibiotic resistance in strains causing invasive pneumococcal disease in children less than 5 years of age[J]. PLoS ONE, 2013, 8(1): e54254.
- [31] 王海文. 肺炎链球菌疫苗最新研究进展[J]. 医学信息, 2011, 24(6): 406.
- [32] Pavia M, Bianco A, Nobile CGA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in children younger than 24 months: A meta-analysis[J]. Pediatrics, 2009, 123(6): e1103-e1110.

(收稿日期: 2015-07-15)

(本文编辑: 杨满)

次对非瓣膜性房颤给出精确定义,为具体类型的心脏瓣膜病变合并房颤的患者管理提供了更翔实的指导。另外,在此次指南更新中,孤立性房颤因为不能为临床治疗提供指导而不再正式提及。

2 流行病学特点

根据指南给出的统计学资料,超过三分之一的房颤患者年龄超过 80 岁,房颤使患者发生心力衰竭风险升高 3 倍,使患者卒中发生风险升高 5 倍,且房颤相关卒中比其他卒中更为严重。另外,在美国,每年有超过 99000 例死亡与房颤有关,治疗有房颤的患者使医疗经费增加 260 亿美元^[1]。我国正在迈入老龄化社会,如何对房颤患者进行有效管理,对提高个体生活质量和减少医疗经费负担均有重要意义。

3 病理生理学机制

房颤的发生主要是建立在心房组织结构或电活动异常基础上产生的多子波折返与局灶激动,目前认为它们是房颤发生和维持的两种重要机制。具体的病理生理学变化可能有很多种机制,目前尚未明确。在病程进展中,两者还可以逐渐相互影响,常常使得心房组织结构和电活动异常进一步加重,表现为心脏逐渐扩大,房颤难以终止。

心房电重构多发生于房颤的早期,影响它的机制可能包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 及自主神经系统的激活、遗传变异性疾病 (如离子通道病、心肌病)、心房快速电活动等,主要表现为心房电学异质性的增加、传导速度减慢、动作电位时程或不应期缩短、自律性增加及细胞内钙离子内流的异常。心房的组织结构重构同样受到 RAAS 系统激活、遗传变异、心动过速等因素的影响,另外也可能受一些心脏外因素的影响,如高血压、肥胖、睡眠呼吸暂停、甲状腺功能亢进、酒精及药物等,另外,炎症及氧化应激等也可能与其重构有关。心房组织结构重构主要表现为心房肌细胞退行性变、心房间质纤维化、心肌缺血、心房扩张、肥厚等^[1]。

心房重构伴随房颤病程的延长而进展,可由阵发性房颤转变为持续性房颤,后期往往存在心房较为严重的心房组织结构重构和电学重构,临床上转复和维持窦性心律往往较为困难。

4 治疗

房颤的治疗包括血栓栓塞事件预防、节律控制、心室率控制及上游治疗等。对于大多数房颤患者来说,血栓栓塞事件预防最为重要,因其是主要的致死、致残原因。在节律和心室率控制的选择上要根据患者的具体情况如年龄、房颤持续时间、心房大小及患者意

愿等。

4.1 血栓栓塞预防 房颤可并发左房血栓,进而脱落引起脑栓塞。对于房颤患者,通过必要的抗凝治疗预防血栓栓塞事件是十分必要的。早期的抗凝药物以华法林为主,如能控制国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 稳定在治疗窗内,其预防血栓栓塞事件效果是确切的^[2]。但华法林需定期检测,且影响药效的因素较多,如饮食、合并用药等,总体来说对患者的生活质量会有一定影响,如患者未遵医嘱监测,可能出现严重出血事件或预防卒中无效。新型口服抗凝药有着无需常规监测、受食物药物影响较小、药效稳定、半衰期短等特点,但目前其临床安全性及有效性证据仍然较少,且尚无成熟拮抗剂及有效监测手段,漏服对血药浓度影响较大,且对患者肾功能也有一定要求。另外其价格昂贵,长期使用对患者来说经济负担较重。综上所述,新型口服抗凝药短期内还难以得到普及。抗血小板药物阿司匹林也被用于房颤患者的血栓栓塞事件预防,它长期使用较为方便,但多个临床试验证明其无作用或仅有轻微的作用^[2]。此次指南更新,阿司匹林用于预防血栓栓塞事件的地位进一步下降。总体来说,指南要求医生在综合评估患者卒中及出血风险后与患者共同决定抗凝方案 (I 类建议)。其中卒中风险与患者的卒中相关危险因素有关,而与房颤的发作特点为阵发性或是持续性无关 (I 类建议)。指南同时强调了心房扑动的抗凝治疗与房颤相同 (I 类建议)。与 2012 年欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 房颤管理指南的更新观点^[3] 相同,新指南对非瓣膜性房颤患者的卒中风险评估推荐用 CHA₂DS₂-VASc 评分系统取代 CHADS₂ 评分系统 (I 类建议)。CHA₂DS₂-VASc 评分系统更为细致,具体为充血性心力衰竭、高血压、年龄 65 ~ 74 岁、糖尿病、血管疾病 (既往心肌梗死、周围血管疾病、主动脉斑块)、性别为女性各计 1 分,年龄大于 75 岁、既往卒中、短暂性脑缺血发作或血栓栓塞病史计 2 分。指南建议,如患者 CHA₂DS₂-VASc 评分 0 分可不接受抗凝治疗 (IIa 类建议),1 分可选用口服抗凝药、阿司匹林或不抗凝 (IIb 类建议),2 分及以上需服用抗凝药物抗凝治疗 (I 类建议)。新的评分系统从 CHADS₂ 评分 0 分和 1 分的患者中筛选出了相对血栓栓塞风险较高的一部分患者,使得房颤患者中需要抗凝的总人数增加。这也从侧面说明了抗凝治疗受重视的程度进一步增加。在抗凝治疗前,需评估患者出血风险。可用的量表有 HAS-BLED、HEMORR2HAGES 和 ATRIA 评分系统,其中 HAS-BLED 评分系统预测价值相对较高。具体为

高血压、肝功能异常、肾功能异常、卒中史、出血史、INR 不稳定、年龄大于 65 岁、合用增加出血倾向的药物、过量饮酒各计 1 分,总分大于 3 分者出血风险增高。即使是出血风险高的患者,对其抗凝治疗,收益仍可能远大于风险,但开始抗凝治疗前须尝试去除危险因素或调整药物剂量,抗凝期间须密切观察及监测。

对于新型口服抗凝药(直接凝血酶抑制剂达比加群,直接 X 因子抑制剂利伐沙班、阿哌沙班),随着相关临床研究的开展,其安全性和有效性的循证医学证据逐渐增加。2014 年的一项荟萃分析显示,与华法林相比,新型口服抗凝药可以降低房颤患者的血栓栓塞事件发生率,降低颅内出血风险,但消化道出血风险增加^[4]。指南认为新型口服抗凝药可以作为 CHA₂DS₂-VASc 评分为 2 分及以上的非瓣膜性房颤患者抗凝的首选治疗(I 类建议)。其中有中至重度慢性肾脏病的患者使用新型口服抗凝药时需减量(IIb 类建议),而终末期慢性肾脏病的患者不推荐使用新型口服抗凝药(III 类建议)。此前一项对比达比加群与华法林应用于心脏机械瓣患者的临床研究中,应用达比加群组卒中和血栓形成风险增加,该研究也因此提前终止^[5]。因此,指南建议植入机械瓣的患者不宜使用达比加群(III 类建议)。曾有观点认为随着新型口服抗凝药的出现,华法林即将退出历史舞台,但现在看来,血栓形成有着复杂的机制,新型口服抗凝药要取代华法林还有很长的路要走。对于因房颤需要抗凝治疗同时因冠心病接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者,推荐术中植入金属裸支架以减少联合使用抗血小板药物的时间(IIb 类建议)。如房颤合并 PCI 的患者 CHA₂DS₂-VASc 评分大于 2 分,以往的观点认为 PCI 术后应使用华法林、阿司匹林、氯吡格雷三联用药至少 1 个月^[6]。然而近期的一项临床研究显示,与术后三联用药相比,仅使用华法林、氯吡格雷双联用药可以降低出血风险而不增加栓塞事件发生率^[7]。因此建议术后使用口服抗凝药联合氯吡格雷治疗,而不使用阿司匹林(IIb 类建议)。

绝大多数非瓣膜房颤的血栓来源于左心耳,因此在非药物血栓栓塞预防中,左心耳干预(左心耳封堵术、左心耳切除术)占有重要地位。早期针对左心耳封堵术的房颤患者预防栓塞事件试验显示其预防血栓栓塞效果不劣于华法林^[8]。虽然 2012 年 ESC 房颤管理指南的更新对其进行了 IIb 类建议,但新指南回顾文献后认为目前左心耳封堵术手术并发症发生率较高,且缺乏远期有效性和安全性的证据,因此此次指南更新并未予以推荐^[3]。近期发表的房颤患者预防栓

塞事件试验 3.8 年后的随访结果显示在主要复合终点方面左心耳封堵术优于长期华法林抗凝治疗^[9]。相信未来随着各中心手术经验的积累,手术相关并发症相应减少,左心耳封堵术在预防房颤相关血栓栓塞事件中的地位会进一步提升,但其远期对心脏形态、射血功能及内分泌功能等影响尚且不明确,仍有待进一步研究。对于非药物预防血栓栓塞事件,本次指南仅推荐合并心脏外科手术的患者可同时行左心耳切除术(IIb 类建议)。

4.2 节律控制 对于房颤患者应首选节律控制还是心室率控制目前仍无定论。在早期的一些临床试验中,节律控制与心室率控制房颤患者的终点事件发生率未见显著性差异^[10,11]。根据目前对房颤的认识,其长期持续发作可导致患者生活质量下降、心脏重构、心功能下降等。因此,目前治疗通常首选节律控制。节律控制可以选择电或药物复律、抗心律失常药物维持窦性心律以及导管消融治疗。房颤或心房扑患者如已持续发作超过 48 小时则存在形成血栓风险,此时行复律治疗可能导致血栓栓塞事件发生,复律后患者可出现左房及左心耳机械功能失调,仍有血栓形成可能。指南推荐持续 48 小时以上或时间不明确的房颤或心房扑动患者需使用华法林(I 类建议)或新型口服抗凝药(IIa 类建议)抗凝治疗 3 周后再行复律,且复律后需继续抗凝治疗 4 周。如因血流动力学不稳定需紧急复律,也应尽早开始抗凝治疗(I 类建议)。若有食道超声检查证明左心房内无血栓(IIa 类建议),也可以在抗凝治疗开始后行复律治疗。如患者卒中风险较高,即使房颤或心房扑动持续发作小于 48 小时也需要立即用肝素、低分子肝素或新型口服抗凝药启动抗凝治疗,复律后需长期抗凝治疗(I 类建议)。对于房颤合并预激综合征,血流动力学不稳定的患者以及药物治疗效果差的快室率心房颤动或心房扑动患者推荐行直流电复律治疗(I 类建议),其他情况下药物复律和电复律均可。指南中对于药物复律首先推荐氟卡尼、多非利特、普罗帕酮或静脉用伊布利特(I 类建议),同时认为胺碘酮将房颤心律转复为窦性心律所需时间较长,所以其推荐级别低于上述药物(IIa 类建议)。

转复为窦性心律后首先应设法去除心房颤动的诱因,随后可选择胺碘酮、多非利特、决奈达隆、氟卡尼、普罗帕酮或索他洛尔以维持窦性心律,预防房颤复发(I 类建议)。因为有潜在毒性,在其他治疗无效且经慎重考虑以后方可选用胺碘酮(I 类建议)。如患者及医生已放弃复律,则不应继续使用抗心律失常药(III 类建议)。指南认为 β 受体阻滞剂对外科术后以

及高肾上腺素状态的房颤有维持窦性心律作用,但理论上也可能加重迷走神经介导的房颤,未予正式推荐。

近些年来,房颤的导管消融治疗有着日新月异的变化。在此次指南更新中,房颤射频消融术的地位显著提升。虽然射频消融技术已经日趋成熟,但现有的临床研究大多仅能说明房颤射频消融术在改善患者房颤负担及症状上有意义^[12]。患者预后能否改善缺乏足够证据,需要进一步的大规模临床试验证实。目前导管消融术的策略是以肺静脉电隔离为基础,辅以基质改良术。然而近期完成的 STAR-AF2 研究显示,在肺静脉隔离基础上进行更多消融并未改善预后,这也对房颤导管消融理论提出了新的疑问^[13]。对于有症状的阵发性房颤患者,使用至少 1 种 I 或 III 类抗心律失常药物无效后推荐行导管射频消融治疗(I 类建议);对于有症状的持续性房颤患者,使用至少 1 种 I 或 III 类抗心律失常药物无效后行导管射频消融治疗是合理的(IIa 类建议);对于有症状的长期持续房颤,使用至少 1 种 I 或 III 类抗心律失常药物无效后,如患者及医生有意愿进行节律控制也可以行导管射频消融治疗(IIb 类建议)。对不能耐受围术期抗凝或仅仅为了避免抗凝治疗的患者不推荐行导管射频消融术(III 类建议)。外科消融手术虽治疗房颤效果较好,但其创伤、风险均较大。指南仅推荐用于有其他适应证行心脏手术(IIa 类建议)或其他治疗均无效的症状严重(IIb 类建议)的房颤患者。

4.3 室率控制 对于房颤患者,心室率控制治疗可以改善患者生活质量,并在一定程度上改善心功能,预防心动过速性心肌病。指南推荐对阵发、持续、永久性房颤患者使用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂控制心室率(I 类建议)。对不伴预激综合征的急性房颤患者可静脉用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶类钙通道阻滞剂控制心室率(I 类建议)。在此次指南更新中,胺碘酮的地位显著下降。指南认为对不伴预激综合征的重症患者静脉使用胺碘酮控制室率可能是有效的(IIa 类建议),对其他措施治疗无效的房颤患者口服使用胺碘酮控制室率可能是有效的(IIb 类建议),对房颤伴预激综合征的患者静脉用胺碘酮可能诱发室颤(III 类建议)。地高辛仅对静息下心室率控制有效、可能发生的不良反应较多,并且 AFFIRM 试验显示其应用增加死亡率,因此在指南中并未推荐其作为房颤控制心室率的选择^[14]。

在心室率控制目标上,指南认为把静息心室率控制在 80 次/分以下作为控制目标是合理的(IIa 类建议)。同时 Race II 试验发现宽松控制心室率(<

110 次/分)与严格控制心室率(<80 次/分)相比其临床事件无显著性差异^[15]。基于这一试验结果,指南同时认为对于无症状和左室收缩功能正常的患者,宽松控制心室率(<110 次/分)可能是合理的(IIb 类建议)。

4.4 上游治疗 上游治疗主要为通过非抗心律失常药物如血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、他汀等来减缓甚至逆转心房重构,从目前的一些临床试验结果来看,上游治疗仅对有一定高危因素(如心衰、冠心病)的患者的初次发作预防有一定效果,而在预防复发方面没有作用^[16,17]。指南认为,为了预防新发房颤,对心力衰竭合并左室射血分数下降的患者使用血管紧张素 II 受体拮抗剂是合理的(IIa 类建议)、对高血压患者可以考虑使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂(IIb 类建议),对冠状动脉术后患者可以考虑使用他汀类药物(IIb 类建议)。

5 小结

总之,新版 AHA/ACC/HRS 房颤管理指南内容较上一版详尽,可操作性强,在给建议时严格遵循循证医学证据。增添新内容时考虑慎重,体现制定者的严谨和负责。值得指出的是,其大多数临床研究数据来源于欧美人群,与我们亚洲人群尚有区别,因此我们可以参考和借鉴,而不能完全照搬照套。

参考文献:

- [1] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2014, 64(21): e1-e76.
- [2] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. Annals of Internal Medicine, 2007, 146(12): 857-867.
- [3] Camm AJ, Lip GYH, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation[J]. European Heart Journal, 2012, 33(21): 2719-2747.
- [4] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials[J]. The Lancet, 2014, 383(9921): 955-962.
- [5] Van de Werf F, Brueckmann M, Connolly SJ, et al. A comparison of dabigatran etexilate with warfarin in patients with mechanical heart valves: THE Randomized, phase II study to evaluate the safety and pharmacokinetics of oral dabigatran etexilate in patients after heart valve replacement (RE-ALIGN) [J]. American Heart Journal, 2012, 163(6): 931-937.
- [6] JCS Joint Working Group. Guidelines for pharmacotherapy of atrial fibrillation (JCS 2008): digest version[J]. Circulation journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society, 2010, 74(11): 2479.

慢性阻塞性肺疾病合并焦虑、抑郁的生物标志物相关研究

窦静波¹, 杨汀^{2*} (1. 北京市普仁医院, 北京 100062; 2. 首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科 北京呼吸疾病研究所 北京呼吸与肺循环疾病实验室, 北京 100020)

摘要: 焦虑、抑郁是慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 最常见的心理并发症, 目前对其的诊断主要靠临床症状结合心理问卷, 而 COPD 患者的呼吸系统症状易与心理问卷中的一些症状相混淆, 导致心理症状长期被呼吸症状所掩盖, 延误早期诊治。国内外研究者一直致力于通过血液检测寻找 COPD 合并焦虑、抑郁可能的生物标志物, 探讨发病机制, 提供早期预警。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 焦虑; 抑郁; 生物标志物

中图分类号: R563.8 文献标识码: A 文章编号: 1008-1070(2015)10-0034-05

doi:10.3969/j.issn.1008-1070.2015.10.011

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种常见的慢性呼吸系统疾病, 多与其他疾病如心血管疾病、骨质疏松、焦虑和抑郁等合并存在, 而焦虑、抑郁是最常见的心理并发症。据统计, 在稳定期 COPD 患者中, 焦虑、抑郁的发生率分别是 10%~19% 和 10%~42%; 而在急性加重期 COPD 患者中, 两者的发病率为 9.3%~58% 和 19.4%~50%^[1]。焦虑、抑郁可导致 COPD 患者治疗依从性下降、呼吸症状加重以及增加急性加重次数等, 严重影响了患者的生活质量和疾病预后。然而, 在临床实践中, 由于医务人员和患者对其认识不足, 使这种心理疾患经常被忽视和漏诊, 如何早期识别焦虑、抑郁症状并对

其进行干预是亟待解决的问题。

1 焦虑、抑郁相关生物标志物

关于焦虑、抑郁的病因及发病机制尚不十分清楚, 目前国内外研究认为, 脑内单胺类神经递质、脑内能量代谢、细胞因子和下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA 轴) 的异常与发病有关^[2,3]。特定的生物标志物也是在这些发病机制的基础上发现的, 本文主要介绍炎性细胞因子、神经递质、内分泌及代谢标志物。

2 细胞因子和炎症标记物

2.1 白细胞介素 (interleukin, IL) IL 是由多种细胞产生, 作用于 T 细胞、B 细胞及自然杀伤细胞等靶细胞

基金项目: 卫生计生委 2010 年度卫生公益性行业科研专项立项项目《慢性呼吸疾病的预防与规范诊治体系建设及适宜技术研究》(201002008); 北京市科学技术委员会首都健康培育项目 (Z141100002114006); 首都卫生发展科研专项自主创新项目 (首发 2014-2-1062)

* 通信作者, Email: dryangting@qq.com

- [7] Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial[J]. The Lancet, 2013, 381(9872): 1107-1115.
- [8] Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation 2. 3-year follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) Trial[J]. Circulation, 2013, 127(6): 720-729.
- [9] Reddy VY, Sievert H, Halperin J, et al. Percutaneous left atrial appendage closure vs warfarin for atrial fibrillation: a randomized clinical trial[J]. Jama, 2014, 312(19): 1988-1998.
- [10] Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al. Rate control versus electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation (RACE) study group[J]. N Engl J Med, 2002, 347(23): 1834-1840.
- [11] Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2002, 347(23): 1825-1833.
- [12] Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation[J]. New England Journal of Medicine, 2012, 367(17): 1587-1595.
- [13] Verma A, Jiang CY, Betts TR, et al. Approaches to Catheter Ablation for Persistent Atrial Fibrillation [J]. New England Journal of Medicine, 2015, 372(19): 1812-1822.
- [14] Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AFFIRM study[J]. European Heart Journal, 2012, 34(20): 1481-1488.
- [15] Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation[J]. New England Journal of Medicine, 2010, 362(15): 1363-1373.
- [16] Savelieva I, Kakourou N, Kourliouros A, et al. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention[J]. Europace, 2011, 13(3): 308-328.
- [17] Savelieva I, Kakourou N, Kourliouros A, et al. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part II: secondary prevention[J]. Europace, 2011, 13(5): 610-625.

(收稿日期: 2015-07-17)

(本文编辑: 盛多)