

· 学术探讨 ·

心血管病临床治疗中存在的问题探讨

赵福海

摘要 心血管病诊治近年来取得长足进步,但仍有诸多问题需要进一步探索,本文针对冠心病、心房纤颤、慢性心力衰竭诊治中存在的问题及治疗的进展进行探讨。

关键词 心血管疾病;存在问题;探讨

Exploration on Current Clinical Management of Cardiovascular Diseases ZHAO Fu-hai *Cardiovascular Center, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

ABSTRACT Dramatic advances in the treatment of cardiovascular disease were witnessed in recent years, however, there are still some problems needed to be explored. The related issues in terms of coronary heart disease, atrial fibrillation and chronic heart failure were discussed in this paper, and the latest progress of integrative medical treatment on them were reviewed as well.

KEYWORDS cardiovascular disease; existent problems; exploration

循证心血管病医学近年来得到国内外迅速的普及和发展,针对心血管疾病防治中的代表性问题,大规模的临床试验结果为指南的更新和临床实践工作提供了支持和挑战。针对常见心血管疾病如冠心病、心房纤颤、慢性心力衰竭的新药物、新疗法、新介入方法不断涌现。与此同时,中西医结合学者在该领域也做了相应的探索。但仍有诸多临床医疗问题亟待进一步探索、解决。

1 冠心病

过去40年来,冠心病病死率下降超过60%,其中50%以上归功于一级预防和危险因素干预的结果。然而,以心肌损伤标志物为诊断标准的急性心肌梗死(AMI)发病率在过去50年中则增高了约2倍,从1970—1979年的38/10 000人增加到1990—1999年的72/10 000人^[1-4],当然这与诊断技术的进步和诊断标准的修订有关。但AMI并发心源性休克的发生率却从1975—1999年期间一直稳定在7.5%左右,而其住院期间的病死率则高达65.4%^[5]。近年来虽然在冠心病的基础及临床研究方面取得了长足的进步,但仍有诸多问题如急性冠脉综合征并发微血管栓塞、再灌注损伤、无复流现象、支架内血栓等问题亟待解决。

1.1 冠状动脉微血管栓塞 冠状动脉粥样硬化斑块破裂并不总是导致完全的冠状动脉血流中断及发生心肌梗死。小的粥样硬化斑块破裂在未完全阻断血流的情况下,其碎屑会随血流冲刷到微血管远端而形成栓

塞^[6, 7],是急诊经皮冠状动脉介入(PCI)术中常见并发症之一。PCI术中微栓塞的发生率平均25%左右^[8],这主要与既往的肾功能不全病史、不稳定性心绞痛、病变的复杂程度、支架置入、球囊扩张的次数和持续时间、斑块旋切与旋磨等有关。病理研究发现:从猝死患者冠脉微循环常发现动脉粥样硬化斑块成分如胆固醇结晶、透明蛋白和聚集的血小板,这与急诊PCI术中远端保护装置中检出成分一致^[9-11]。微栓塞多与易损斑块的侵蚀和破裂有关。但目前尚不清楚为何有的斑块侵蚀/破裂,其碎屑组织冲洗到远端产生微栓塞但仍有血流通过,而有的则会导致冠脉血流完全中断?也不清楚是否斑块的生物学特性差异(纤维碎屑混杂胆固醇结晶与新鲜的血栓物质)产生的微栓塞是否会有不同的结局?实验研究表明:冠脉微栓塞可造成梗死区心肌收缩功能的进行性丧失,但与心肌梗死面积并无明显关系,2%~5%的片状微梗死灶即可使心肌收缩功能完全丧失,主要与以白细胞(单核细胞、巨噬细胞)浸润为特征的炎症反应相关^[12, 13]。急诊PCI术中由于微循环血流受损,大约0.5%~1%的患者会发生慢/无复流,临床上常简单的把冠脉微栓塞归结为罪魁祸首。但动物实验中常常阻断大的冠脉分支,然后恢复其血流,而无复流区仅限于阻塞性毛细血管损害的梗死区域。所以慢/无复流可能是心梗的结局而非原因。慢/无复流和冠脉微栓塞可能是两种不同的现象^[14]。他汀类药物具有较强的预防冠脉微栓塞作用,机制在于其多效能的抗炎作用而不是稳定斑块的作用。抗血小板药物、抽吸导管应用,以及具有抗血小板作用的活血化瘀方药的应用,是预防

作者单位:中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

Tel: 010-62835341, E-mail: xahappysea@yahoo.com.cn

和治疗微栓塞和改善微循环的重要手段^[6, 15], 但合理掌握抗栓治疗的药物及其剂量选择, 或多重抗栓药物应用, 监测不良反应, 以达到降低各种死亡, 仍为最主要目标。

1.2 再灌注损伤 (RI) 对于ST段升高的心肌梗死 (STEMI) 患者来说, 早期再灌注是治疗的首要目标, 否则将导致心肌梗死面积的扩大、室性心律失常、心力衰竭、心源性休克甚至死亡。急诊PCI可使95%的患者冠脉血流恢复到TIMI 3级。然而尽管及时开通梗死相关动脉 (IRA), 仍有部分患者不能达到心肌水平再灌注 (微循环再灌注)。潜在机制可能是微血管功能失常 (如冠脉微栓塞、慢/无复流), 以及致死性RI。RI与微血管栓塞、血小板和粥样斑块、原位血栓、冠脉痉挛、和/或炎症反应相关^[7, 6]。RI的病理生理机制可能与再灌注后局部代谢受损、活性氧产生、钙超载、快速纠正体内乳酸堆积以及白细胞介导的炎症反应 (细胞黏附分子、活性氧、细胞因子、补体) 有关, 这些因素导致心肌细胞和内皮细胞坏死, 出现致死性RI。然而针对动物实验模型有效地抗RI措施在人类临床实践中并未显示出预期的心脏保护作用。RI现象在人类真的不存在吗? 答案是否定的。因为STEMI患者多为高龄动脉粥样硬化患者, 缺血周期并不完全相同, 往往合并多种疾病, 同时应用多种药物, 所有这些都会干扰/减弱针对RI有效的措施。相对动物实验, 临床实践中的许多因素不可控制或无法预测。分析原因我们认为与一些临床试验药物缺乏严格的临床前期试验, 对STEMI患者缺血周期入选标准不一 (主要是RI的相对治疗时间窗较窄), 心肌梗死面积的大小, 患者是否存在侧枝循环, 血栓是否自溶有关; 此外, RI往往发生于冠脉血流回复的同时, 而心脏保护措施则在RI之后, 以上诸因素均可影响RI的治疗效果。一些基础研究: 如再灌注损伤抢救酶通路 (RISK), 是一种蛋白激酶家族, 于再灌注时激活, 通过组织心肌细胞钙超载、抑制线粒体膜通透性转变孔 (MPTP) 开放、回复抗凋亡通路发挥心脏保护作用、抑制MPTP^[17]、缺血预适应/缺血后适应等, 仍在探索当中。我们经验采用益气养阴乃至助阳方药, 或应用西洋参总皂苷等防治AMI, 结果表明其可改善AMI后心肌缺血、调节糖脂代谢、促进缺血心肌血管新生、抗脂质氧化损伤, 似亦可作用于心肌缺血再灌注损伤的多个病理环节^[18], 值得进一步认真探索发展。

1.3 支架内血栓形成 支架内血栓 (ST) 是PCI术后少见但致命的不良事件, 以猝死或AMI为主要表现, 故应在术前避免血栓风险, 并慎重考虑选择支架种类。根据PCI时间将ST分为急性、亚急性、晚期和极晚期ST。

1.3.1 急性ST ACUITY和TRITON-TIMI研究入选中到高危的急性冠脉综合征 (ACS) 患者, 急性ST的发生率在药物洗脱支架 (DES) 时代高达1.4%。ISSAR-REACT-3研究入选低危且稳定的冠心病患者, 急性ST的发生率在0.4%左右。这些结果提示BMS与DES的急性ST发生率相同。其中患者因素 (糖尿病史、肾功能不全, 左室功能受损), 病变因素 (斑块破裂部位血栓负荷过重、微循环障碍致冠脉血流受损、斑块坏死核心暴露、斑块脱垂到支架网眼、内皮功能受损、促凝状态、血小板激活抑制不足、多支血管病变、血管直径、支架贴壁不全) 以及药物因素 (过早停用抗血小板药物) 与急性ST发生相关^[19-21]。

1.3.2 极晚期ST DES极晚期ST形成可能与血管内皮化延迟或缺乏内皮化; 血管壁对聚合物的超敏反应; 慢性炎症、血管的正性重构导致支架贴壁不良; 动脉瘤形成局部涡流, 血流速度减慢, 过早停用抗血小板药物或抗血小板药物抵抗相关^[22-26]。Stephane Cook等研究表明: 置入DES发生极晚期ST的患者, 73%的病例显示支架贴壁不良, 支架部位血管横截面积 (6.2 ± 2.4) mm², 重构指数 1.6 ± 0.3 , 提示支架节段血管存在正性重构。组织病理分析显示血栓部位炎性细胞浸润 (DES: 白细胞 263 ± 149 ; 嗜酸细胞 20 ± 24 , 雷帕霉素洗脱支架 34 ± 28 , 紫杉醇洗脱支架 6 ± 6), 与自发的AMI患者相比, ST患者支架节段嗜酸细胞计数较高, 表明局部存在免疫反应, 可能是IV型迟发型高敏反应 (雷帕霉素洗脱支架主要是IVb型, 以嗜酸细胞增高为主; 紫杉醇洗脱支架少见T细胞聚集, 以非特异性炎症为主)。而嗜酸细胞在三层血管壁的分布差异也提示中层和外膜炎症反应较重。嗜酸细胞通过嗜酸颗粒蛋白抑制血栓调节蛋白辅助因子活性, 促进局部血栓形成, 或者直接通过血小板激活、黏附分子和脂质调节子介导的脱颗粒作用激活凝血瀑布^[27-29]。

2 心房纤颤 (Afi)

Afi是备受关注的健康问题, 流行病学资料显示, 房颤的病死率甚高, 在10年的随访期间, 3 085/4 618人死亡, Kaplan-Meier预计的存活率在4个月、1年、3年、5年分别为83%、77%、63%、52%^[30]。但其确切的发病机制目前尚不清楚。因此Afi的治疗目标仍是以减轻症状 (转复窦性心律)、预防血栓栓塞卒中、控制心室率 (心动过速性心脏病) 以及预防心衰为主, 降低Afi患者的致残率和病死率。目前尚缺乏非常有效的一级预防办法。

2.1 Afi的机制 电重构: 快速心房率时, 内向钙离子流显著增加心肌细胞钙负荷, 而过高细胞内钙浓度

因适应性机制使钙负荷降低,进而钙通道失活和受体下调,最终使内向钙电流减少,动作电位时程缩短,心房不应期缩短,促进Afi的功能折返和持续^[31]。解剖重构:其特征为心房扩大、间质纤维化。近年来逐渐认识到心房纤维化是致心律失常解剖重构的标志。动物实验表明:心房组织纤维胶原沉积导致组织纤维化,进而使局部传导减慢,传导异质性增加,为Afi的发生提供了基质。而血管紧张素转换酶和血管紧张素Ⅱ作为促纤维化分子的上游调节机制,为临床应用其拮抗剂预防Afi提供了理论基础^[32]。治疗高血压、睡眠呼吸暂停综合征、肥胖、甲亢等疾病则是预防心房重构,进而发生Afi的关键环节。而Afi一旦发生,及早恢复窦性心律,治疗并存疾病则是阻断心房重构进展的重要步骤。

2.2 节律控制还是心率控制 关于两种治疗策略孰优孰劣还在争论当中,但Afi的人群病死率保持不变也是不争的事实。有研究表明,恢复窦性心律可以降低死亡等不良心血管事件的风险^[33, 34],由于这些研究要么是回顾性,要么是非随机研究,而且研究周期短,因此不能真正回答其是否能改善长期存活率。但恢复窦性心律确实能减轻症状,改善生活质量。而新发生Afi患者由于其全身处于促凝状态,血小板激活,内皮依赖性NO合酶表达减少、纤溶酶原激活物抑制剂表达增加,因此近期(4个月)内死亡风险明显较高。及时转复窦律可以阻止进展为持续性Afi,减少抗心律失常药物和华法令的应用。对于持续性/永久性Afi的患者,合适的心室率控制也是缓解症状的重要措施。有研究^[35]表明,无论是严格的静息心率控制<80 bpm,还是温和的控制心率在<110 bpm,随访中死亡、心衰、栓塞、中风、出血等不良事件两组差异无统计学意义^[36]。提示温和的心率控制在带来获益的同时可减少不必要的风险。

2.3 Afi的导管消融 AFFIRM研究表明转复窦律带来的获益常被抗心律失常药物的不良反应所抵消。因此导管消融根治Afi,恢复窦律成为难治性Afi的重要替代手段。虽然导管消融根治Afi的临床研究表明^[36]:与抗心律失常药物相比,其无Afi事件率明显较高,患者生活质量明显改善。但应该明确这些研究所入选人群多为阵发Afi,年龄较轻,并存疾病较少;而疗效评价,即针对复发的评价多以患者症状为主,缺乏客观可信的评价手段,随访周期短;消融治疗后部分患者表现持续性难治性房速;而且手术花费较高,复发率各家报道不一,技术复杂,仅能在大的心脏中心进行,在一定程度上限制了此项技术的普及。因此导管消融可做为Afi治疗的潜在选择,对阵发性、不能耐受抗心律失常药物不良反应、无器质性心脏病、职业运动员等可考虑导管消

融,但对于器质性心脏病合并持续性和(或)永久性Afi的患者应审慎选择。

2.4 Afi的抗凝治疗是目前预防患者发生缺血性脑卒中唯一有效的、不可取代的措施,也是Afi治疗的基石。多个对Afi患者用华法林抗凝预防缺血性脑卒中的临床试验荟萃分析结果显示,脑卒中发生的危险因素为年龄、高血压、既往短暂性脑缺血发作和脑卒中史以及糖尿病。华法林抗凝治疗使脑卒中的发生率下降68%、病死率下降33%、复合终点事件(脑卒中、体循环栓塞和死亡)下降48%。阿司匹林使Afi患者脑卒中的发生率降低36%。表明华法林抗凝治疗能使非瓣膜性Afi患者脑卒中的发生率明显降低;由此确立了华法林抗凝治疗的重要性^[37-42]。但出血并发症不容忽视,合适的抗凝强度在预防栓塞事件的同时有效减少出血事件。正在研究中的直接凝血酶抑制剂达比加群,X因子抑制剂洛伐沙班,安皮沙班,显示了良好的降低卒中风险的效果,对不能耐受华法林不良反应的患者,可考虑应用。由于几乎各类心血管疾病均可引起Afi,益气活血,化瘀祛浊方药应用前景都尚待探索,作者过去观察到理气活血方药的应用在一些病例中有一定疗效。

3 慢性心力衰竭(CHF)

我国住院病例调查显示,CHF患病率为1.3%~1.8%,以超声心动图指标统计,则在3%左右,CHF住院率占同期心血管病的20%。有报道CHF患病率女性为1.0%,男性0.7%^[43];随着年龄增高,患病率明显上升^[44]。CHF前3位的病因是冠心病(57.1%)、高血压病(30.4%)、风湿性心脏病(29.6%),在一些地区肺心病也是基层医院CHF的主要病因。

3.1 CHF的治疗原则为纠正血流动力学异常,缓解症状;提高运动耐力、改善生活质量;防止心肌进一步损害,延缓心功能衰竭(简称心衰)发展,提高生存率。治疗上要以抑制左室重构、改善左室功能为主,延缓疾病进展为目标。

3.2 药物治疗当突出“新常规治疗”。 β 受体阻滞剂适应症最广,长期应用宜从小剂量开始,逐渐加量,但要注意该药的禁忌症。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)是心衰治疗的基石,通过抑制肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)和缓激肽的降解,提高缓激肽水平而发挥治疗作用。所有CHF患者需长期应用ACEI,从小剂量开始,逐渐增至靶剂量,其绝对禁忌症是血管神经性水肿、无尿性肾功能衰竭和妊娠;肾上腺素能受体拮抗剂(ARB)为ACEI不能耐受的替代药;利尿剂是治疗的基础或首选药,目前虽无利尿剂降低死亡率的临床证据,但可减轻液体潴留改善症状,应

根据患者体重下降调整剂量, 注意电解质失衡; 醛固酮拮抗剂适于中重度患者, 从小量开始, 注意血钾水平; 洋地黄制剂用于改善心衰症状, 对CHF合并Afi的患者适用, 非洋地黄类正性肌力药多用于常规治疗无效或终末期心衰, 仅限短期使用。

3.3 心脏再同步化治疗是治疗CHF的有效方法, 需遵循指南, 对左室射血分数 (LVEF) $\leq 35\%$, 左室舒张末直径 (LVEDD) ≥ 55 mm, 心电图QRS宽度 >120 ms, 药物治疗无效者可考虑。

3.4 CHF中医药治疗, 注重病证结合, 一般概括为“虚”、“瘀”、“水”3个方面。倡导益气温阳利水、活血化瘀, 突出活血化瘀治法, 认为血不利则为水, CHF患者水液滞留多因血脉不利所致。故欲利其水, 应先活其血。血脉调和则水道调畅, 小便自利。由于目前临床治疗CHF多用利尿剂, 利尿过度容易伤阴。适当合用养阴药物, 可防止阴伤; 同时还要敛心气, 避免温阳药耗散心气的作用。中药复方尤其是生脉散制剂及其加减变化制剂研究较多, 初步观察表明在改善心功能、利尿、抑制心室重构、调节交感神经等方面有一定作用^[44-46], 根据辨证, 也可选用苓桂术甘汤, 真武汤, 四逆汤等化裁。

参 考 文 献

- [1] Parikh NI, Gona P, Larson MG, et al. Long-term trends in myocardial infarction incidence and case fatality in the national heart, lung, and blood institute's framingham heart study[J]. *Circulation*, 2009, 119 (9) : 1203-1210
- [2] Guidry UC, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in event rates after Q-wave myocardial infarction: the Framingham heart study[J]. *Circulation*, 1999, 100 (20) : 2054-2059.
- [3] Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339 (13) : 861-867.
- [4] Fox CS, Evans JC, Larson MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham heart study[J]. *Circulation*, 2004, 110 (5) : 522-527.
- [5] Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, et al. Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective[J]. *Circulation*, 2009, 119 (9) : 1211-1219.
- [6] Heusch G, Kleinbongard P, Böse D, et al. Coronary microembolization from bedside to bench and back to bedside[J]. *Circulation*, 2009, 120 (18) : 1822-1836.
- [7] Prasad A, Stone GW, David R, et al. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection the "dark side" of reperfusion[J]. *Circulation*, 2009, 120 (21) : 2105-2112.
- [8] Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update[J]. *Euro Heart J*, 2005, 26 (23) : 2493-2519.
- [9] El-Jack SS, Suwattchai P, Stewart JT, et al. Distal embolization during native vessel and vein graft coronary intervention with a vascular protection device: predictors of high risk lesions[J]. *J Interv Cardiol*, 2007, 20 (6) : 474-480.
- [10] Heusch G, Schulz R, Haude M, et al. Coronary microembolization[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 37 (1) : 23-31.
- [11] Popma JJ, Cox N, Hauptmann KE, et al. Initial experience with distal protection using the filter-wire in patients undergoing coronary artery and saphenous vein graft percutaneous intervention[J]. *Catheter Cardio Interv*, 2002, 57 (2) : 125-134.
- [12] Dorge H, Neumann T, Behends M, et al. Perfusion contraction mismatch with coronary microvascular obstruction: role of inflammatory[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, 279 (6) : H2587-H2589.
- [13] Dorge H, Schulz R, Belosjorow S, et al. Coronary microembolization: the role of TNF- α in contractile dysfunction[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2002, 34 (1) : 51-62.
- [14] Reffelmann T, Kloner RA. The no-flow phenomenon: a basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion[J]. *Basic Res Cardiol*, 2006, 101(5) : 359-372.
- [15] 赵福海, 陈可冀. 关于急性冠脉综合征中无复流现象的防治[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(4) : 341-342.
Zhao FH, Chen KJ. Issues on the management of no-reflow resulting from acute coronary syndrome[J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2010, 30 (4) : 341-342.
- [16] Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium[J]. *Circulation*, 1986, 74 (5) : 1124-1136.
- [17] Hausenloy DJ, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore: its fundamental role in mediating cell death during ischaemia and reperfusion[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2003, 35 (4) : 339-341.
- [18] Ma XJ, Zhang XH, Li CM, et al. Effect of postconditioning on coronary blood flow velocity and endothelial function in patients with acute myocardial infarction[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2006, 40 (6) : 327-333.
- [19] Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. the ACUTITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (21) : 2203-2216.
- [20] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial[J]. *Lancet*, 2008, 371 (9621) : 1353-1363.
- [21] Kastrati A, Neumann FJ, Mehilli J, et al. The ISSAR-REACT 3 trial investigators. Bivalirudin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention[J]. *N Engl J Med*,

- 2008, 359 (7) : 688–696.
- [22] Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48 (1) : 193–202.
- [23] Kotani J, Nanto S, Morozumi T, et al. Angioscopic findings of the neo-intimal coverage over the sirolimus-eluting stent: nine months follow-up study[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47 (Suppl B) : 27B.
- [24] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47 (1) : 175–181.
- [25] Virmani R, Guagliumi G, Farb A, et al. Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious[J]? Circulation, 2004, 109 (6) : 701–705.
- [26] Pfisterer M, Brunner-LaRocca HP, Buser PT, et al. For the BASKET-LATE investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48 (1) : 2584–2591.
- [27] Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions[J]. Clin Exp Allergy, 2007, 37 (7) : 989–999.
- [28] Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions[J]. Ann Intern Med, 2003, 139 (8) : 683–693.
- [29] Cook S, Ladich E, Nakazawa G, et al. Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis[J]. Circulation, 2009, 120 (5) : 391–399.
- [30] Miyasaka Y, Barnes ME, Bailey KR, et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49 (9) : 986–992.
- [31] Gaspo R, Bosch RF, Talajic M, et al. Functional mechanisms underlying tachycardia-induced sustained atrial fibrillation in a chronic dog model[J]. Circulation, 1997, 96 (11) : 4027–4035.
- [32] Li Y, Li W, Yang B. Effects of cilazapril on atrial electrical, structural and functional remodeling in fibrillation dogs[J]. J Electrocardiol, 2007, 40 (1) : 100–106.
- [33] Pederson OD, Bagger H, Keller N, et al. Efficacy of dofetilide in the treatment of atrial fibrillation-flutter in patients with reduced left ventricular function: a Danish investigators of arrhythmia and mortality on dofetilide (DIAMOND) substudy[J]. Circulation, 2001, 104 (3) : 292–296.
- [34] Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study[J]. Circulation, 2004, 109 (12) : 1509–1513.
- [35] van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2010, 362 (15) : 1363–1373.
- [36] Stabile G, Bertaglia E, Senatore G, et al. Catheter ablation treatment in patients with drug refractory atrial fibrillation: a prospective, multicenter, randomized, controlled study (Catheter ablation for the cure of atrial fibrillation study) [J]. Eur Heart J, 2006, 27 (2) : 216–221.
- [37] Petersen P. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study[J]. Lancet, 1989, 1 (8631) : 175–179.
- [38] Stroke prevention in atrial fibrillation investigators: stroke prevention in atrial fibrillation study final results[J]. Circulation, 1991, 84 (2) : 527–539.
- [39] The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 1990, 323 (22) : 1505–1511.
- [40] Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 1992, 327 (20) : 1406–1412.
- [41] Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, et al. Canadian atrial fibrillation anticoagulation (CAFA) study[J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 18 (2) : 349–55.
- [42] 心房颤动抗栓研究协作组. 华法林对非瓣膜病心房颤动抗栓的安全性和有效性研究[J]. 中华内科杂志, 2006, 45 (10) : 800–803. Cooperation Group of Atrial Fibrillation Anti-coagulation. Effectiveness and safety of warfarin on non-valve atrial fibrillation[J]. Chin J Intern Med, 2006, 45 (10) : 800–803.
- [43] 卫生部心血管病防治中心. 中国心血管病报告2006. 北京: 中国大百科全书出版社, 2008: 60–63. The National Centre of Cardiovascular Control and Research. 2006 report on cardiovascular diseases in China. Beijing: Encyclopedia of China Publishing House, 2008: 60–63.
- [44] 李立志. 陈可冀治疗充血性心力衰竭经验[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 4 (2) : 136–138. Li LZ. Experiences of Chen Ke-ji on management of chronic congestive heart failure[J]. Chin J Integr Med Cardio- / Cerebrovasc Dis, 2006, 4 (2) : 136–138.
- [45] 赵淳, 叶勇, 吴英, 等. 慢性心力衰竭现代治疗进展及中医诊治思路探讨[J]. 中国中医急症, 2006, 15 (2) : 158–159. Zhao C, Ye Y, Wu Y, et al. Current advances and traditional Chinese medicine treatment on chronic heart failure[J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2006, 15 (2) : 158–159.
- [46] 史大卓. 慢性心力衰竭的发病机制及中西医结合治疗[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28 (11) : 1053–1056. Shi DZ. Pathogenesis and integrative management on chronic heart failure[J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2008, 28 (11) : 1053–1056.

(收稿: 2010-09-06)