

CHA₂DS₂ - VASc - BLAF 评分对左心房血栓/自发显影形成的预测价值

王光宇 李光宇 胡 锋 王新华 臧敏华 卜 军

摘 要 **目的** 评估自行改良的 CHA₂DS₂ - VASc - BLAF 评分对经食道超声 (transesophageal echocardiography, TEE) 检出左心房血栓/自发显影 (left atrial thrombus/spontaneous echocardiographic contrast, LAT/SEC) 的预测价值。**方法** 连续纳入 2019 年 1 月 ~ 2021 年 12 月在上海仁济医院住院的 790 例非瓣膜性心房颤动 (non - valvular atrial fibrillation, NVAF) 患者, 其中 TEE 检出 LAT/SEC 者 240 例 (LAT/SEC 组), 未检出者 550 例 (非 LAT/SEC 组)。对患者一般情况、既往病史、临床检验指标和超声影像学指标等相关因素进行单因素和多因素 Logistic 回归分析, 根据 Logistic 回归和受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析结果, 将独立预测因素左心房内径 (left atrial diameter, LAD) > 41.5 mm、脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP) > 93.4 pg/ml 和非阵发性心房颤动 (non - paroxysmal atrial fibrillation, NPAF) 各记为 1 分, 加入 CHA₂DS₂ - VASc 评分中组成新的评分方案 CHA₂DS₂ - VASc - BLAF。评估 CHA₂DS₂ - VASc - BLAF 评分方案对 NVAF 患者 LAT/SEC 形成的预测价值。**结果** 对 CHA₂DS₂ - VASc 和 CHA₂DS₂ - VASc - BLAF 两种评分进行 ROC 曲线检测发现, CHA₂DS₂ - VASc 预测价值偏低 [曲线下面积 (area under the curve, AUC) = 0.661, $P < 0.001$], CHA₂DS₂ - VASc - BLAF 预测价值显著升高 (AUC = 0.771, $P < 0.001$)。在中危组中, 若 BNP > 93.4 pg/ml 或 LAD > 41.5 mm 或存在 NPAF 时, LAT/SEC 发生率显著升高。**结论** CHA₂DS₂ - VASc - BLAF 评分较 CHA₂DS₂ - VASc 评分系统能更好地预测 NVAF 患者的 LAT/SEC 形成。在中危患者组中, 若 BNP 或 LAD 大于阈值, 或存在 NPAF, LAT/SEC 发生率显著升高。

关键词 非瓣膜性心房颤动 左心房血栓/左心房自发显影 CHA₂DS₂ - VASc 评分 CHA₂DS₂ - VASc - BLAF 评分
中图分类号 R541.7 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.06.028

Value of CHA₂DS₂ - VASc - BLAF in Predicting Left Atrial Thrombus/Spontaneous Echocardiographic Contrast. WANG Guangyu, LI Guangyu, HU Feng, et al. Department of Cardiology, School of Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127 China

Abstract Objective To evaluate the predictive value of self - modified CHA₂DS₂ - VASc - BLAF score in prediction left atrial thrombus/spontaneous echocardiographic contrast (LAT/SEC) in patients with non - valvular atrial fibrillation (NVAF). **Methods** A total of 790 NVAF patients were included and received examination of transesophageal echocardiography (TEE). LAT/SEC was found in 240 patients (LAT/SEC group) but absent in the remaining 550 patients (non - LAT/SEC group). The patients' general condition, medical history, and indicators of clinical blood examination and ultrasound imaging were analyzed by univariate regression and multivariate Logistic regression. Then a new CHA₂DS₂ - VASc - BLAF scoring system was formed by combining left atrial diameter (LAD), brain natriuretic peptide (BNP), non - paroxysmal atrial fibrillation (NPAF) and CHA₂DS₂ - VASc score. One point was assigned for each of LAD > 41.5 mm, BNP > 93.4 pg/ml and NPAF. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of CHA₂DS₂ - VASc - BLAF scores for predicting LAT/SEC formation in NVAF patients. **Results** The predictive value of CHA₂DS₂ - VASc was low [area under the curve (AUC) = 0.661, $P < 0.001$]. After being added with BNP, LAD and NPAF, the predictive value of CHA₂DS₂ - VASc was significantly increased than CHA₂DS₂ - VASc alone (AUC = 0.771, $P < 0.001$). In the moderate risk group, if BNP or LAD was higher than cut - off values, or NPAF existed, the incidence of LAT/SEC rose significantly. **Conclusion** The performance of CHA₂DS₂ - VASc - BLAF score was better than CHA₂DS₂ - VASc score in predicting LAT/SEC formation. For patients in the moderate risk group, the incidence of LAT/SEC increased significantly when BNP or LAD was higher than cut - off values, or NPAF existed.

Key words Non - valvular atrial fibrillation; Left atrial thrombus/ spontaneous echocardiographic contrast; CHA₂DS₂ - VASc score; CHA₂DS₂ - VASc - BLAF score

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院心内科

通信作者: 臧敏华, 电子邮箱: zangminhua@qq.com; 卜军, 电子邮箱: pujun310@hotmail.com

心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是最常见的心律失常之一^[1-3]。我国成年人中 AF 的发生率约为 0.77%, 据此估算我国近有 800 万 AF 患者^[4]。脑卒中是 AF 患者最严重的并发症之一。AF 患者发生脑卒中风险是非 AF 患者的 5 倍, 这主要与左心房血栓 (left atrial thrombus, LAT) 或左心房自发显影 (spontaneous echocardiographic contrast, SEC) 形成有关^[5]。研究显示, LAT/SEC 形成是 AF 患者脑卒中的重要预测因素^[6,7]。食管超声心动图 (transesophageal echocardiography, TEE) 是诊断 LAT/SEC 形成的金标准, 但 TEE 是一种有创检查, 部分患者存在禁忌证或不能耐受检查^[8]。

目前国内外 AF 指南均推荐 CHA₂DS₂-VASc 评分用于非瓣膜性 AF 患者 (non-valvular atrial fibrillation, NVAf) 血栓栓塞风险的评估^[9,10]。但研究发现, CHA₂DS₂-VASc 评分为 0 或 1 分时, AF 患者仍有较高的血栓栓塞风险^[11]。一项临床研究表明, CHA₂DS₂-VASc 评分也可以预测 NVAf 患者的 LAT/SEC 形成, 但诊断价值偏低^[12]。因此, 这些研究结果提示 CHA₂DS₂-VASc 评分对 NVAf 患者血栓栓塞风险分层存在一定局限性, 或许还有其他血栓风险相关危险因素有待进一步发现。本研究综合分析 NVAf 患者 LAT/SEC 形成的各项危险因素, 发现脑钠肽 (brain natriuretic peptide, BNP)、左心房内径 (left atrial diameter, LAD) 及非阵发性 AF (non-paroxysmal AF, NPAf) 是 LAT/SEC 形成的独立预测因素。将 BNP、LAD 和 NPAf 纳入到 CHA₂DS₂-VASc 评分系统中, 组成一个新的评分系统 CHA₂DS₂-VASc-BLAF, 评估新评分系统对 LAT/SEC 的预测价值。

对象与方法

1. 研究对象: 回顾性分析 2019 年 1 月 ~ 2021 年 12 月在上海交通大学医学院附属仁济医院心内科住院的拟行导管消融或左心耳封堵治疗的 790 例 NVAf 患者资料。排除标准: ①瓣膜性 AF 患者; ②先天性心脏病患者; ③既往接受过 AF 消融或左心耳封堵治疗患者; ④甲状腺功能亢进相关性 AF 患者; ⑤严重肝肾功能不全患者。根据 2021 年欧洲心脏病协会 AF 分型分为阵发性 AF 和非阵发性 AF (包括持续性 AF、长程持续性 AF 和永久性 AF)。

2. 临床资料: 入组患者的年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、AF 分型、既往病史 (包括冠心病、高血压、糖尿病、脑卒中)、吸烟史、抗凝药物服用史、血常规、血生化等。

3. CHA₂DS₂-VASc 评分: 充血性心力衰竭、高血

压、糖尿病、血管疾病、女性以及年龄 65 ~ 74 岁各计 1 分, 脑卒中或短暂性脑缺血发作、年龄 ≥ 75 岁各计 2 分。0 分为低危组, 1 分为中危组, ≥ 2 分为高危组。

4. 经胸超声心电图检查: 所有患者采用 CX50 (荷兰 Philips 公司) 或 Vivid E9 (美国 General Electric 公司) 彩色超声诊断仪进行经胸超声心动图检查。记录 LAD、室间隔厚度 (interventricular septal, IVS)、左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVSD)、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)。

5. TEE 检查: 所有患者采用 Vivid E9 彩色超声诊断仪进行经 TEE 检查, 超声探头频率为 5MHz。患者常规局部麻醉后, 将探头放置指定位置后多角度多平面观察左心房及左心耳有无血栓及 SEC 形成。血栓定义为 ≥ 2 个平面观察到的心腔内局限的、边界清晰的、回声均匀的、形态较固定的回声影。SEC 定义为左心房或左心耳内呈现漩涡样、湍流样运动的烟雾状回声影。根据 TEE 检查结果分为 LAT/SEC 组和无 LAT/SEC 组。

6. 统计学方法: 应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验。不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数 [*M* (Q1, Q3)] 表示, 两组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数 (百分比) 表示 [*n* (%)] , 两组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析中 *P* < 0.05 的变量纳入到多元 *Logistics* 回归模型中进行分析确定高危因素。将高危因素纳入到 CHA₂DS₂-VASc 评分中组合成新的评分系统, 并绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线, 评价新评分系统对 LAT/SEC 形成的预测价值, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床资料: 共入组 790 例患者, 平均年龄为 65.9 ± 9.0 岁, 男性 481 例 (60.9%)。根据 TEE 检查结果, LAT/SEC 患者 240 例 (30.4%), 无 LAT/SEC 患者 550 例 (69.6%)。与无 LAT/SEC 组比较, LAT/SEC 组患者年龄较大, NPAf 及脑卒中史患者比例较高, CHA₂DS₂-VASc 评分较高, 糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、尿酸 (uric acid, UA) 及 BNP 水平均较高, 血小板计数 (platelet, PLT) 及 LVEF 偏低, LAD、IVS、LVEDD 和 LVSD 均较高, 差异均有统计学意义 (*P* 均 < 0.05), 详见表 1。

表 1 两组一般临床资料[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	病例数($n=790$)	LAT/SEC($n=240$)	无 LAT/SEC($n=550$)	P
年龄(岁)	65.9±9.0	67.6±7.3	65.1±9.6	<0.001
男性	481(60.9)	142(59.2)	339(61.6)	0.513
脑卒中	186(23.5)	83(34.6)	103(18.7)	<0.001
冠心病史	78(9.9)	21(8.8)	57(10.4)	0.519
高血压史	488(61.8)	158(65.8)	330(60.0)	0.121
糖尿病史	151(19.1)	54(22.5)	97(17.6)	0.110
吸烟史	106(13.4)	30(12.5)	76(13.8)	0.617
抗凝史	248(31.4)	86(35.8)	162(29.5)	0.076
BMI(kg/m ²)	24.8±3.7	25.0±4.6	24.7±3.3	0.403
NPAF	356(45.1)	195(81.3)	161(29.3)	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	6.1±1.4	6.2±1.4	6.1±1.4	0.218
HGB(g/L)	139.9±16.1	141.5±16.6	139.2±15.9	0.064
PLT($\times 10^9/L$)	204.6±54.1	197.0±54.2	208.0±53.8	0.009
FBG(mmol/L)	5.0(4.6, 5.7)	5.1(4.6, 5.8)	5.0(4.6, 5.6)	0.192
HbA1c(%)	5.7(5.4, 6.2)	5.8(5.5, 6.3)	5.7(5.4, 6.1)	<0.001
Cr($\mu\text{mol/L}$)	69(58, 81)	70(59, 81)	69(58, 81)	0.172
UA($\mu\text{mol/L}$)	356(297, 421)	375(309, 443)	347(293, 415)	0.001
BNP(pg/ml)	157.0±203.4	261.4±239.8	111.4±166.2	<0.001
DD($\mu\text{g/ml}$)	0.2±0.7	0.2±0.2	0.2±0.9	0.923
LAD(mm)	43.7±5.8	47.4±4.7	42.0±5.4	<0.001
IVS(mm)	9.8±1.7	10.2±2.0	9.7±1.6	<0.001
LVEDD(mm)	48.0±4.7	49.2±5.1	47.5±4.4	<0.001
LVSD(mm)	32.0±4.6	33.8±5.4	31.2±4.0	<0.001
LVEF(%)	62(58, 66)	60(55, 64)	63(59, 67)	<0.001
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3(2, 4)	4(3, 5)	3(1, 4)	<0.001

WBC. 白细胞计数;HGB. 血红蛋白浓度;FBG. 空腹血糖;Cr. 肌酐;DD. D-二聚体;IVS. 室间隔厚度

2. 单因素和多元 *Logistic* 回归分析:将单因素分析中两组比较差异有统计学意义的指标纳入多元 *Logistic* 回归分析中,校正变量后,BNP、LAD、NPAF、

LVEDD 及 LVSD 是 NPAF 患者 LAT/SEC 形成的独立危险因素,详见表 2。

表 2 LAT/SEC 单因素和多因素回归分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
年龄	1.060(1.041~1.080)	<0.001	1.007(0.973~1.043)	0.676
NPAF	10.470(7.213~15.197)	<0.001	2.146(1.292~3.563)	0.003
脑卒中	2.294(1.631~3.228)	<0.001	1.284(0.677~2.436)	0.443
CHA ₂ DS ₂ -VASc	1.356(1.243~1.479)	<0.001	0.985(0.800~1.211)	0.883
PLT	0.996(0.993~0.999)	0.009	0.999(0.995~1.003)	0.496
BNP	1.005(1.004~1.005)	<0.001	1.001(1.000~1.002)	0.029
UA	1.003(1.001~1.005)	<0.001	1.001(0.998~1.003)	0.644
HbA1c	1.311(1.095~1.568)	0.003	1.191(0.907~1.563)	0.208
LAD	1.218(1.175~1.262)	<0.001	1.098(1.039~1.160)	0.001
IVS	1.179(1.079~1.289)	<0.001	0.912(0.807~1.030)	0.137
LVEDD	1.081(1.046~1.117)	<0.001	0.869(0.777~0.971)	0.013
LVSD	1.129(1.090~1.171)	<0.001	1.169(1.010~1.353)	0.036
LVEF	0.925(0.906~0.946)	<0.001	1.020(0.968~1.075)	0.460

3. CHA₂DS₂ - VASc - BLAF 评分系统:根据 ROC 曲线分析结果,将 BNP > 93.4pg/ml、LAD > 41.5mm 及 NPAF 各记为 1 分(图 1 和表 3),加入到 CHA₂DS₂ - VASc 中组成新的评分系统 CHA₂DS₂ - VASc - BLAF。因 LVEDD 和 LVSD 预测价值低,故未纳入新评分系统中。根据 CHA₂DS₂ - VASc 评分进行危险分组,在中危组中,若 BNP 或 LAD 大于最佳诊断值,或存在 NPAF,LAT/SEC 发生率显著高于无上述危险因素患者(32.9% vs 2.3%, $P < 0.001$),详见表 4。

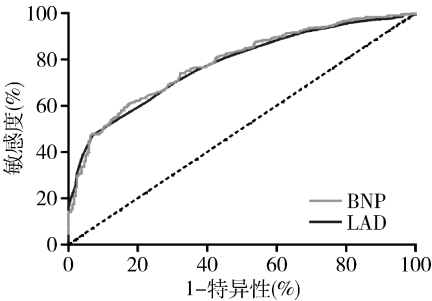


图 1 ROC 曲线分析 BNP 和 LAD 对 LAT/SEC 的诊断价值

表 3 ROC 曲线分析各指标对 LAT/SEC 诊断价值

项目	AUC(95% CI)	敏感度(%)	特异性(%)	截点	P
BNP	0.785(0.752~0.818)	82.6	60.8	93.4	<0.001
LAD	0.777(0.744~0.809)	92.9	47.3	41.5	<0.001
CHA ₂ DS ₂ - VASc	0.661(0.622~0.701)	76.7	49.6	3.0	<0.001
CHA ₂ DS ₂ - VASc - BLAF	0.771(0.737~0.804)	81.7	61.5	5.0	<0.001

表 4 不同危险分层中 NPAF/BNP/LAD 水平对 LAT/SEC 的影响

CHA ₂ DS ₂ - VASc(分)	n	LAT/SEC		P
		NPAF, BNP 或 LAD ≥ 截点值*	PAF, BNP 和 LAD < 截点值#	
0	57	1/28(3.6)	0/29(0)	0.491
1	115	23/72(31.9)	1/43(2.3)	<0.001
≥2	618	213/503(42.3)	2/115(1.7)	<0.001

PAF. 阵发性心房颤动;*. 患者为 NPAF、患者 BNP ≥ 截点值、患者 LAD ≥ 截点值至少满足一项上述条件即纳入本组;#. 同时满足患者为 PAF、患者 BNP < 截点值、LAD < 截点值即纳入本组

4. 两种评分系统的预测价值比较:CHA₂DS₂ - VASc 评分 ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.661,最佳诊断点 3 分,敏感度 76.7%,特异性 49.6%, $P < 0.001$ 。CHA₂DS₂ - VASc - BLAF 评分 AUC 为 0.771,最佳诊断点 5 分,敏感度 81.7%,特异性 61.5%, $P < 0.001$,详见图 2 和表 3。

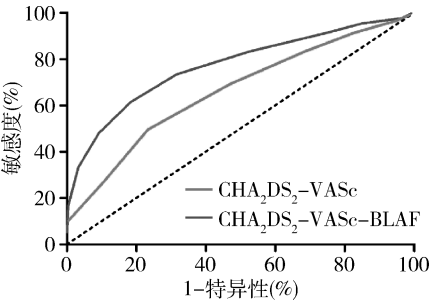


图 2 ROC 曲线分析 CHA₂DS₂ - VASc 和 CHA₂DS₂ - VASc - BLAF 对 LAT/SEC 的诊断价值

讨 论

脑卒中是 AF 患者最严重的并发症之一。研究

显示,及时有效的抗凝治疗可以显著降低 AF 引起的脑卒中发生率和病死率^[7]。LAT/SEC 是 AF 患者发生脑卒中风险的独立危险因素^[6,7,13]。因此,及时发现 LAT/SEC 形成,识别高危患者显得尤为重要。目前 TEE 检查是诊断 LAT/SEC 形成的金标准。但 TEE 是一种有创检查方法,部分患者不能耐受检查或存在禁忌证。TEE 筛查 AF 患者 LAT/SEC 形成可能增加交叉感染风险。因此,建立一种可替代 TEE 检查的非侵入性评估方案具有重要的临床意义。

研究发现 CHA₂DS₂ - VASc 评分可以预测 LAT/SEC 形成,但是预测价值偏低,和本研究结果一致^[12,14]。目前多数 AF 管理指南推荐 CHA₂DS₂ - VASc 评分 ≥ 2 分时应积极抗凝治疗。但对于评分为 0 或 1 分时,是否需要抗凝治疗目前还存在争议。研究显示 CHA₂DS₂ - VASc 评分为 0 或 1 分时,仍有较高比例的 AF 患者有 LAT/SEC 形成^[15-18]。本研究也发现 CHA₂DS₂ - VASc 为 0 或 1 分的 NPAF 患者, LAT/SEC 发生率为 3.2%。这就可能使某些评分较

低但实际有较高脑卒中风险的患者没有得到及时有效的抗凝治疗,从而增加发生血栓风险。这些研究也提示 $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc}$ 评分系统只有一定的风险识别能力,并不能很好地评估 LAT/SEC 的状态。因此,识别 AF 患者 LAT/SEC 形成的高危因素和建立新的预测 LAT/SEC 形成模型是心血管内科医生的研究热点和重点。

研究表明,BNP、LAD 和 NPAF 是 LAT/SEC 形成的独立预测因素^[14,15]。一项纳入 209 例中低危 AF 患者的研究表明 $\text{BNP} > 47\text{pg/ml}$, $\text{LAD} > 41\text{mm}$ 及 NPAF 是 TEE 阳性事件的独立预测因素^[19]。Huang 等^[12]研究发现,整合 LAD 和 NPAF 等多项危险因素后,组成新的预测模型提高识别 LAT 形成的能力。但是将临床指标、血清学指标和超声心动图指标结合后预测我国 AF 患者 LAT/SEC 形成的研究鲜有报道。

本研究通过多元 Logistic 回归统计发现,BNP、LAD 及 NPAF 是 LAT/SEC 形成的独立危险因素,再通过 ROC 曲线发现 $\text{BNP} > 93.4\text{pg/ml}$, $\text{LAD} > 41.5\text{mm}$ 可以较好地预测 LAT/SEC 的形成。根据上述研究发现,将 $\text{BNP} > 93.4\text{pg/ml}$, $\text{LAD} > 41.5\text{mm}$ 及 NPAF 各记为 1 分,加入到 $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc}$ 评分中组成一种新的评分系统 $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc} - \text{BLAF}$ 。ROC 曲线分析发现 $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc} - \text{BLAF}$ 评分系统预测 NVAf 患者 LAT/SEC 形成的能力明显高于 $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc}$ 评分,而且敏感度及特异性均明显升高,表明这些危险因素的加入可以进一步改进的血栓危险分层办法,对 AF 患者的血栓风险进行系统及准确的评估。笔者又根据 $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc}$ 评分进行脑卒中危险分层发现,若 BNP 或 LAD 大于最佳截点值,或存在 NPAF,中危组患者 LAT/SEC 发生率明显高于无上述危险因素患者,提示对于 $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc}$ 评分为 1 分的患者,若存在上述危险因素,应积极给予抗凝治疗,降低 LAT/SEC 形成风险,从而降低脑卒中发生率和病死率。

综上所述, $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc} - \text{BLAF}$ 评分是一个更适合我们中国人的风险分层方案,特别是中危组患者根据新评分系统可以及时有效地进行抗凝治疗,也会减少因不必要的抗凝治疗带来的出血风险。

本研究仍存在一定的局限性:(1)本研究是一项回顾性研究,患者的临床资料可能收集的不够全面,如未考虑患者的 AF 负荷对结果的影响。(2)本研究入组患者均是拟行 AF 射频消融术或左心耳封堵术

治疗的 NVAf,因此研究结果不一定适用于所有 AF 患者。(3)本研究采用不同机器和不同人员观察 LAT/SEC 形成,结果可能存在误差。(4)本研究纳入部分抗凝患者,会影响患者 LAT/SEC 形成。理想化的研究对象是未进行抗凝治疗的患者,需要进一步研究。(5)没有随访患者后续栓塞事件发生情况。

参考文献

- 1 Schnabel RB, Yin X, Gona P, *et al.* 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham heart study: a cohort study [J]. *Lancet*, 2015, 386(9989): 154 - 162
- 2 Zimetbaum P. Atrial fibrillation [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(5): 33 - 48
- 3 Sheikh A, Patel NJ, Nalluri N, *et al.* Trends in hospitalization for atrial fibrillation: epidemiology, cost, and implications for the future [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 58(2): 105 - 116
- 4 Hu D, Sun Y. Epidemiology, risk factors for stroke, and management of atrial fibrillation in China [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(10): 865 - 868
- 5 Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study [J]. *Stroke*, 1991, 22(8): 983 - 988
- 6 Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, *et al.* Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke prevention in atrial fibrillation III investigators [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31(7): 1622 - 1626
- 7 Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high - risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The stroke prevention in atrial fibrillation investigators committee on echocardiography [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 128(8): 639 - 647
- 8 Koca V, Bozat T, Akkaya V, *et al.* Left atrial thrombus detection with multiplane transesophageal echocardiography: an echocardiographic study with surgical verification [J]. *J Heart Valve Dis*, 1999, 8(1): 63 - 66
- 9 中华医学会心电生理和起搏分会,中国医师协会心律学专业委员会,中国心房颤动中心联盟心房颤动防治专家工作委员会. 心房颤动:目前的认识和治疗建议(2021) [J]. *中华心律失常学杂志*, 2022, 26(1): 15 - 88
- 10 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, *et al.* 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association for cardio - thoracic surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European heart rhythm association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373 - 498
- 11 Lee JM, Kim JB, Uhm JS, *et al.* Additional value of left atrial appendage geometry and hemodynamics when considering anticoagulation strategy in patients with atrial fibrillation with low $\text{CHA}_2\text{DS}_2 - \text{VASc}$ scores [J]. *Heart Rhythm*, 2017, 14(9): 1297 - 1301

(转第 41 页)

细胞凋亡的作用被部分反转,说明自噬流的活化在法舒地尔对高糖环境下心肌细胞凋亡中起着重要的作用。

综上所述,本研究以离体培养的原代心肌细胞为研究对象,使用高糖培养基,并使用法舒地尔及自噬抑制剂干预,表明法舒地尔通过活化自噬流抑制高糖环境下心肌细胞凋亡。今后将继续探讨自噬在糖尿病心肌病中的分子生物学机制,并进行动物实验进一步加以验证。该研究拟为糖尿病心肌病的治疗提供新的理论依据和实验数据。

参考文献

- Shi J, Xiao P, Liu X, *et al.* Notch3 modulates cardiac fibroblast proliferation, apoptosis, and fibroblast to myofibroblast transition via negative regulation of the RhoA/ROCK/Hif1 α axis [J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 669
- Sun T, Gong Q, Wu Y, *et al.* Dexmedetomidine alleviates cardiomyocyte apoptosis and cardiac dysfunction may be associated with inhibition of RhoA/ROCK pathway in mice with myocardial infarction [J]. *Naunyn - Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2021, 394(7): 1569 - 1577
- Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, *et al.* Renal ROCK activation and its pharmacological inhibition in patients with diabetes [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 738121
- Ho TJ, Huang CC, Huang CY, *et al.* Fasudil, a Rho - kinase inhibitor, protects against excessive endurance exercise training - induced cardiac hypertrophy, apoptosis and fibrosis in rats [J]. *European Journal of Applied Physiology*, 2012, 112(8): 2943 - 2955
- 肖霞, 颜雪梅, 李慧, 等. 自噬相关蛋白在 1 型糖尿病肾病大鼠肾脏组织内的表达及相关性初探 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(19): 2032 - 2036
- Hamano T, Shirafuji N, Yen SH, *et al.* Rho - kinase ROCK inhibitors reduce oligomeric tau protein [J]. *Neurobiology of Aging*, 2020, 89: 41 - 54
- Yang YJ, Bu LL, Shen C, *et al.* Fasudil Promotes α - synuclein clearance in an AAV - mediated α - synuclein rat model of Parkinson's disease by autophagy activation [J]. *Journal of Parkinson's Disease*,

2020, 10(3): 969 - 979

- Zhao SM, Wang YL, Guo CY, *et al.* Progressive decay of Ca²⁺ homeostasis in the development of diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2014, 13: 75
- Kueth F, Sigusch HH, Bornstein SR, *et al.* Apoptosis in patients with dilated cardiomyopathy and diabetes: a feature of diabetic cardiomyopathy? [J]. *Hormone and Metabolic Research*, 2007, 39(9): 672 - 676
- Liu SD, Timur Y, Xu L, *et al.* Inhibiting the ROCK pathway ameliorates acute lung injury in mice following myocardial ischemia/reperfusion [J]. *Immunological Investigations*, 2021: 1 - 16
- Wei W, Wang Y, Zhang J, *et al.* Fasudil ameliorates cognitive deficits, oxidative stress and neuronal apoptosis via inhibiting ROCK/MAPK and activating Nrf2 signalling pathways in APP/PS1 mice [J]. *Folia Neuropathologica*, 2021, 59(1): 32 - 49
- Bai Y, Du Q, Zhang L, *et al.* Fasudil alleviated insulin resistance through promotion of proliferation, attenuation of cell apoptosis and inflammation and regulation of RhoA/Rho kinase/insulin/nuclear factor - κ B signalling pathway in HTR - 8/SVneo cells [J]. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2021, 73(8): 1118 - 1127
- Özdemir A, İbişoğlu B, Şimay Demir YD, *et al.* A novel proteolytic cleavage of ROCK 1 in cell death: not only by caspases 3 and 7 but also by caspase 2 [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 547: 118 - 124
- 高艳飞, 韩宏斌, 陈强. Fascin - 1 介导自噬对子宫内膜细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(22): 2396 - 2399
- 王卓怡, 蔡建红, 张月婵, 等. 二甲双胍通过调控细胞自噬对糖尿病大鼠血管内皮凋亡的影响 [J]. *医学综述*, 2021, 27(6): 1221 - 1226
- 刘向东, 毕亚光, 王光宇, 等. 低糖培养对 H9c2 心肌细胞的自噬功能和细胞凋亡的影响 [J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(4): 57 - 60
- 毕亚光, 王光宇, 刘向东, 等. 高糖后低糖过程通过 ERK1/2 信号途径增强 H9c2 心肌细胞自噬的功能 [J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(3): 65 - 69
- 彭燕群, 陈珍珍, 翁锡全, 等. 低氧环境运动对营养性肥胖大鼠心肌细胞自噬相关蛋白表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(6): 1027 - 1034

(收稿日期: 2022 - 01 - 19)

(修回日期: 2022 - 01 - 21)

(接第 142 页)

- Huang J, Wu SL, Xue YM, *et al.* Association of CHADS2 and CHA2DS2 - VASc scores with left atrial thrombus with nonvalvular atrial fibrillation: a single center based retrospective study in a cohort of 2695 Chinese subjects [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6839589
- Leung DY, Black IW, Cranney GB, *et al.* Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24(3): 755 - 762
- Kaplon - Cieslicka A, Budnik M, Gawatko M, *et al.* Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus [J]. *Heart*, 2019, 105(17): 1310 - 1315
- Yao Y, Shang MS, Gao LJ, *et al.* Elevated homocysteine increases the risk of left atrial/left atrial appendage thrombus in non - valvular atrial fibrillation with low CHA2DS2 - VASc score [J]. *Europace*, 2018, 20(7): 1093 - 1098
- Akamatsu K, Ito T, Ozeki M, *et al.* Left atrial spontaneous echo con-

trast occurring in patients with low CHADS2 or CHA2DS2 - VASc scores [J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2020, 18(1): 31

- Lin WD, Xue YM, Liu FZ, *et al.* Left atrial enlargement and non - paroxysmal atrial fibrillation as risk factors for left atrial thrombus/spontaneous Echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHA(2)DS(2) - VASc score [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2020, 17(3): 155 - 159
- Chen J, Zhou M, Wang H, *et al.* Risk factors for left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in non - valvular atrial fibrillation patients with low CHA2DS2 - VASc score [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2022, 53(2): 523 - 531
- Nagahara D, Kamiyama N, Fujito T, *et al.* A novel scoring system for stroke risk stratification in Japanese patients with low CHADS2 scores: study using a transesophageal - echocardiogram endpoint [J]. *J Arrhythm*, 2020, 36(4): 624 - 631

(收稿日期: 2022 - 06 - 09)

(修回日期: 2022 - 06 - 19)