

文章编号 1006-8147(2019)05-0471-04

论著

尼非卡兰和胺碘酮治疗急性心肌梗死新发房颤有效性和安全性对比研究

杜春蕾^{1,2}, 郭牧², 张云强², 梁海青², 田树光², 王钊², 宋昱²

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 泰达国际心血管病医院 CCU, 天津 300457)

摘要 目的:探讨尼非卡兰和胺碘酮治疗急性心肌梗死新发房颤的有效性和安全性。方法:纳入泰达国际心血管病医院重症监护室 2017 年 1 月-2018 年 5 月收治的急性心肌梗死合并新发房颤的患者共 106 例,按计算机产生的随机序号分为尼非卡兰组 52 例和胺碘酮组 54 例,分别予尼非卡兰(注射用盐酸尼非卡兰,50 mg):负荷剂量:0.3 mg/kg 输注 5 min,维持剂量:0.4 mg/kg/h;胺碘酮(盐酸胺碘酮注射液,可达龙,3 mL:0.15 g):负荷剂量:15 mg/min 输注 10 min,维持剂量:1 mg/min 治疗,观察 2 组患者 24 h 房颤转复率及控制率,治疗前后血压、心率、左心室射血分数、不良反应等。结果:尼非卡兰组和胺碘酮组的房颤转复率分别为 50(96%)、42(78%),具有统计学差异($P=0.001$)。尼非卡兰组转复时间较短(2.7 ± 1.3 , $P=0.02$),24 h 房颤发作控制率未见明显统计学差异($P=0.16$),但尼非卡兰组相对比例较高(77%)。尼非卡兰组对收缩压($P=0.24$)、舒张压($P=0.32$)、心率($P=0.23$)未见明显影响,可升高 LVEF($P=0.001$)、延长 QTc($P=0.001$)。不良反应方面,尼非卡兰组发生率低,仅 1 例尖端扭转室速,停药后恢复,总体不良反应发生率与胺碘酮组无明显统计学差异($P=0.27$)。结论:尼非卡兰对急性心肌梗死新发房颤的治疗效果显著,对血压心率影响小,不良反应发生率低。

关键词 急性心肌梗死;心房颤动;尼非卡兰;胺碘酮

中图分类号 R542.2*2

文献标志码 A

Comparison of nifekalant and amiodarone in the treatment of new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction patients

DU Chun-lei^{1,2}, GUO Mu², ZHANG Yun-qiang², LIANG Hai-qing², TIAN Shu-guang², WANG Zhao², SONG Yu²

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. CCU, TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China)

Abstract Objective: To compare nifekalant and amiodarone in the treatment of new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction patients. **Methods:** Patients admitted to TEDA International Cardiovascular Hospital from January 2017 to May 2018 with acute myocardial infarction and new-onset atrial fibrillation were randomized into 52 patients in the nifekalant group and 54 patients in amiodarone group according to random numbers produced by computer. Those two groups were treated with nifekalant (loading dose: 0.3 mg/kg infusion for 5 minutes; maintenance dose: 0.4 mg/kg/h) and amiodarone (loading dose: 15 mg/min infusion for 10 minutes; maintenance dose: after 1 mg/min treatment). The 24-hour recovery rate and control rate of atrial fibrillation in the two groups were observed, and blood pressure, heart rate, left ventricular ejection fraction, and adverse reactions before and after treatment were measured. **Results:** A total of 106 patients with acute myocardial infarction complicated with new-onset atrial fibrillation were enrolled in this study. The rates of atrial fibrillation reversal in the nifekalant and amiodarone groups were 50 (96%) and 42 (78%) respectively, with statistical significance ($P=0.001$). The time of conversion was shorter in the nifekalant group (2.7 ± 1.3 , $P=0.02$), and the control rate of atrial fibrillation at 24 hours was not significantly different ($P=0.16$), but the relative proportion was higher in the nifekalant group (77%). The nifekalant group had no significant effect on systolic blood pressure ($P=0.24$), diastolic blood pressure ($P=0.32$), and heart rate ($P=0.23$), and increased LVEF ($P=0.001$) and prolonged QTc ($P=0.001$). Adverse reactions caused by nifekalant was low, and there was no significant difference between those two groups ($P=0.27$). **Conclusion:** Nifekalant has a significant effect on the treatment of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction. It has little effect on the blood pressure and heart rate and the incidence of adverse reactions is low.

Key words acute myocardial infarction; atrial fibrillation; nifekalant; amiodarone

心律失常是急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者中最常见的并发症之一, 其中, 心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 是最常见的一种室

上性快速性心律失常, 与能引起严重心脏衰竭或心脏骤停等恶劣后果的快速性室性心律失常相比, 医患人员往往认为 AF 是一种良性、短暂性和自限性的并发症。但随着近年来研究的不断开展, 对 AF 危害性的认识也在不断深入, 除能增加脑卒中的发生

作者简介 杜春蕾 (1990-), 女, 医师, 硕士, 研究方向: 心血管病内科;
通信作者: 宋昱, E-mail: dr.songyu@163.com。

率,也能增加心血管疾病的死亡率。研究认为 AF 能预示 AMI 患者住院时间的延长、长期死亡率的增高及 MACE 事件的发生^[1-2]。急性心肌梗死新发房颤(new onset atrial fibrillation, NOAF)可导致心力衰竭,诱发严重的血液动力功能障碍。其发病率由于人口普遍老龄化而增加^[3]。无论是亚临床(即无症状)或有症状的 AF,常常使 AMI 复杂化,发病率从 6%至 21%^[4]。已被证明是 AMI 患者死亡的独立预测因子。另外,在 NOAF 的患者中,中风、出血和再梗死的发病率较高。房室不同步和不规则的 RR 间期引起的心输出量减少,可能是预后不良的原因。有研究结果表明了 Killips 分级在 NOAF 的发生中具有较高的强预测价值^[5]。NOAF 并非是一种良性心律失常,可导致不良预后,增加患者死亡率。本文对 106 例 AMI,对尼非卡兰(nifekalant, NIF)、胺碘酮(amiodarone, AMD)在治疗 NOAF 患者的耐受性及有效性进行对比。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取泰达国际心血管病医院重症监护室 2017 年 1 月-2018 年 5 月收治的 106 例 NOAF 患者,其中 NIF 组 52 例,男 44 例,女 8 例,年龄 49~87 岁,平均(68±10)岁;AMD 组 54 例,男 44 例,女 10 例,年龄 49~84 岁,平均(67±10)岁。排除其中既往有 AF、心脏瓣膜病、伴有甲状腺功能亢进及临床资料不完整者。其中因个人经济原因失访 1 人(失访率 0.9%)。

1.2 观察方法 将纳入本研究的新发 AF 患者,按计算机随机序号分别纳入 NIF 组、AMD 组,相应予 NIF(注射用盐酸尼非卡兰,50 mg):负荷剂量:0.3 mg/kg 输注 5 min,维持剂量:0.4 mg/kg/h;AMD(盐酸胺碘酮注射液,可达龙,3 mL:0.15 g):负荷剂量:15 mg/min 输注 10 min,维持剂量:1 mg/min 治疗。观察用药 8 h 后收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、心率(heart rates, HR)、LVEF、QTc(记录 QT 间期,QT 间期是指 Q 波起点到 T 波终点之间的距离,T 波终点指 T 波偏转返回到基线水平,使用 Bazett 校正公式计算 QTc(QTc=QT/RR^{1/2}))等。如 24 h 内 AF 转复视为有效,并记录转复时间(hour, h),24 h 内未转复者视为无效。转复有效者中如出现 AF 复发,视为转复控制无效。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 22.0 统计软件进行处理。计量资料进行正态分布检验,如符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比采用独立 t 检验,组内对比采用配对 t 检验;如为偏态分布,用 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,采用非参数检验;计数资料比较采用卡方检验。

$P < 0.05$ 提示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 年龄、性别、吸烟、高血压病、糖尿病、高脂血症、BNP、LVEF、LA、RA、E 峰/A 峰、Killip 分级、心肌梗死类型、血运重建、血钾水平等基线资料均无统计学差异,见表 1。

表 1 基线资料

Tab 1 Baseline Characteristics

项目	NIF 组 (n=52)	AMD 组 (n=54)	P
年龄	68±10	67±10	0.67
性别	8 例女性	10 例女性	0.76
吸烟/例	24	22	0.69
高血压病/例	44	38	0.22
糖尿病病/例	12	22	0.17
高脂血症/例	12	18	0.41
BNP/(ng/mL)	1 509±1 543	1 373±1 353	0.74
LVEF/%	42±11	39±9	0.72
LA/mm	42±4	42±4	0.69
RA/mm	34±4	34±4	0.98
E 峰/A 峰<1/例	24	18	0.34
Killip 分级			0.80
Killip I 级/例	18	16	
Killip II 级/例	10	12	
Killip III 级/例	4	8	
Killip IV 级/例	22	18	
心肌梗死类型			0.34
ST-AMI/例	28	22	
NST-AMI/例	24	32	
血运重建/例	46	42	0.3
血钾/(mmol/L)	4.1±0.5	4.2±1.0	0.76

2.2 NIF 和 AMD 对血压、HR、心功能的影响 给药 8 h 后,将两组患者用药后 SBP、DBP、HR、LVEF 相减得差值进行分析,AMD 组患者血压及 HR 显著降低,而 NIF 对血压(blood pressure, BP)、HR 无明显影响。根据转复后超声心动图结果,示 NIF 组的 LVEF 较前升高,见表 2。

表 2 NIF 和 AMD 组间对比

Tab 2 NIF and AMD comparisons between Groups

项目	NIF 组 (n=52)	AMD 组 (n=54)	P
△SBP/(mmHg)	3±13	9±7	0.03
△DBP/(mmHg)	2±10	6±3	0.03
△HR/(次/min)	2±10	9±8	0.02
△LVEF/%	4±5	-1±5	<0.05

2.3 转复 AF 的效果 转复 AF 的效果在 NIF 组和 AMD 组分别为 96%、78%,NIF 转复率较高,且转复时间较短,二者 AF 发作控制率(各组 AF 未复发的

人数/各组总人数)未见明显统计学差异,但 NIF 组相对比例较高,见表 3。

表 3 转复 AF 的对比

Tab 3 AF Comparison between Groups

	NIF 组 (n=52)	AMD 组 (n=54)	P
24hAF 转复			
有效性			
有效/例	50	42	<0.05
无效/例	2	12	
完全转复时间/h	2.7±1.3	3.5±1	0.02
AF 发作控制率/%	77	57	0.16

2.4 不良反应 不良反应在 NIF 组有 2 例(4%),AMD 组有 6 例(11%)。NIF 组中,发作 1 例尖端扭转室速(torsades de pointes, TdP)及 1 例房性早搏,均未影响血流动力学,停药后自行恢复,而 AMD 组为心动过缓(n=2)、低血压(n=4),见表 4。

表 4 不良反应发生例数

Tab 4 Cases of Adverse Effect

不良反应	NIF 组 (n=52)	AMD 组 (n=54)	P
不良反应类型			0.27
TdP/例	1	0	
房性早搏/例	1	0	
心动过缓/例	0	2	
低血压/例	0	4	

2.5 NIF 组内对比 NIF 组内对比 SBP、DBP、HR、LVEF、QTc 间期,结果示对 BP、HR 未见明显影响,可升高 LVEF,有利于心功能恢复,可延长 QTc 间期,见表 5。

表 5 NIF 组内对比

Tab 5 NIF Comparison between Groups

项目	应用 NIF 前	应用 NIF 后	P
SBP/mmHg	110±13	107±18	0.24
DBP/mmHg	69±9	67±14	0.32
HR/(次/min)	96±26	94±27	0.23
LVEF/%	41±10	45±11	<0.05
QTc/ms	459.9±63.8	570.5±62	<0.05

3 讨论

AF 为全球公共健康问题,分为无症状性 AF、有症状性 AF,二者均可增加急性冠脉综合征的入院率和长期死亡率^[3]。AF 与 AMI 后升高的死亡率、住院率呈相关^[6]。心肌梗死是新发 AF 的独立预测因子,与心肌梗死部位的重构相关^[7-8]。STEMI 的患者新发 AF 也可能与心力衰竭、心房缺血、心包炎、交感神经兴奋导致的儿茶酚胺过量释放、药物、急性

缺氧、低钾血症等以及心肌梗死后出现的心肌细胞和/或间质的纤维化相关。

本文结果显示:尼非卡兰组和胺碘酮组的房颤转复率分别为 50(96%)、42(78%),具有统计学差异($P=0.001$)。尼非卡兰组转复时间较短(2.7 ± 1.3 , $P=0.02$),24 h 房颤发作控制率未见明显统计学差异($P=0.16$),但尼非卡兰组相对比例较高(77%)。尼非卡兰组对收缩压($P=0.24$)、舒张压($P=0.32$)、心率($P=0.23$)未见明显影响,可升高 LVEF($P=0.001$)、延长 QTc($P=0.001$)。不良反应方面,尼非卡兰组发生率低,仅 1 例尖端扭转室速,停药后恢复,总体不良反应发生率与胺碘酮组无明显统计学差异($P=0.27$)。

AF 是首次住院患者全因死亡率的独立危险因素^[9]。也是 CCU 住院时间延长和死亡率升高的独立预测因子^[10]。有学者对 ST 段抬高型急性心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)患者进行研究发现单一梗死部位与 7 d 内 AF 的发生无明显相关,而前壁合并下壁心肌梗死患者及 P 波离散度增加的患者,更易出现 AF,提示大面积心肌缺血特别是心室与心房同时缺血时,心脏功能与心房顺应性同时受到影响时,AF 的发生率会相应增加,此外,患者基础状态在 AF 中起重要作用,高龄不但能导致患者心室顺应性降低,也会引起患者心房顺应性下降,高血压可通过心房相对负荷,并引起心房传导延迟或不同步促进 AF 发生。目前尚缺乏有效手段预测急性心肌梗死患者 AF 的发生,但已有研究表明 Killip 分级、LA 直径、P 波离散度及 TIMI 危险评分对 STEMI 患者早期发生 AF 都具有预测价值^[2-11]。另外,NT-proBNP 和 hs-CRP 与 NOAF 强烈独立相关,而 TnT 与新发 AF 非独立相关^[12]。心脏受损严重的患者常伴心脏结构重构、电重构及心脏负荷的加重,易诱发各种心律失常的发生^[11]。

NOAF 的发生与梗死部位心肌细胞死亡相关的炎症因子相关。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是心肌梗死部位的固有免疫因子^[13]。心肌梗死或心律失常的患者其血浆或组织中的 Toll 样受体水平出现升高趋势^[14]。TLR4 可直接刺激巨噬细胞,促进动脉粥样硬化形成,TLR4 的缺失对心肌梗死损伤有保护作用^[15]。AMI 后的心室重构中出现 TLR4^[16]。TLR2 可诱发心房纤维化和致命性心律失常^[17]。而 TLR2、TLR4 及其下游标志性蛋白可预测 NOAF 的发生^[18]。

CAMI 登记是我国对 AMI 住院患者进行的最大规模的研究。目前分析的主要结果是:(1)中国 AMI 患者住院期间 AF 的总发生率为 3.0%;(2)既往 AF 患者的 AF 发生率高于无 AF 患者;(3)发生 AF 患者的

院外死亡率是无 AF 患者的 1.88 倍;(4)年龄是 AMI 合并 AF 的风险因子^[19]。

NIF 是新型 III 类抗心律失常药,曾称为 MS-551, 1999 年 6 月在日本获首批,用于静脉注射治疗室性快速性心律失常。该药具有嘧啶二酮结构,通过苯环上的 4 对位位置上的硝基而非甲磺酰胺基起作用,抑制快速延迟整流钾电流、瞬时外向钾电流、内向整流钾电流,而不影响钠离子内向电流、内向钙电流、 β 肾上腺素能活性,延长心房有效不应期,并抑制心房或室性快速性心律失常,对患者血流动力学或左心室功能无不利影响^[20]。

持续性 AF 患者具有心房肌动作电位持续时间的速率依赖性,RA 单相动作电位时程和速率依赖性提高心房内传导时间。NIF 以相反的频率依赖性显著增加 RA 的单相动作电位时程和每一个起搏周期的心房有效不应期(effective refractory period, ERP),但不影响心房内传导时间。实验研究表明 III 类抗心律失常药物剂量依赖性的快速延迟整流钾离子通道阻滞作用限制了其在持续性 AF 中的应用^[21]。Wang 等^[22]的研究认为 III 类抗心律失常药物的逆向依赖作用限制了对 AF 伴快速心室率的转复,但可用于静息状态下缓慢窦性心律合并早搏的患者预防 AF,而持续性 AF 导致心房肌的电生理改变,使心房更易出现 AF^[23-24]。故持续性 AF 的电重构也影响了抗心律失常药物的有效性。

本研究结果发现:NIF 对 BP、HR 影响小,延长 QTc 间期,有利于心功能的恢复,与 AMD 对比,AF 转复有效率较高,转复时间短,副作用发生少。

参考文献:

- [1] Rene A G, G  n  reux P, Ezekowitz M, et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention(from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2014,113(2):236
- [2] Chen L Y, Benditt D G, Alonso A. Atrial fibrillation and its association with sudden cardiac death[J]. *Circ J*, 2014,78(11): 2588
- [3] Rahman F, Kwan G F, Benjamin E J. Global epidemiology of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016,13(8): 501
- [4] Stamboul K, Zeller M, Fauchier L, et al. Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2014,174(3): 611
- [5] Zhang E Y, Cui L, Li Z Y, et al. High Killips Class as a Predictor of New-onset Atrial Fibrillation Following Acute Myocardial Infarction: Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015,128(14):1964
- [6] Hu Y F, Chen Y J, Lin Y J, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015,12(4):230
- [7] Igarashi T, Niwano S, Fukaya H, et al. Discrimination of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation in Patients With New-Onset Atrial Fibrillation[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(5): 573
- [8] Kawabata M, Sasaki T, Maeda S, et al. Rivaroxaban for Periprocedural anticoagulation therapy in Japanese patients undergoing catheter ablation of paroxysmal non-valvular atrial fibrillation[J]. *Int Heart J*, 2016,57(6):712
- [9] Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I L, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study[J]. *Eur Heart J*, 2013,34(14):1061
- [10] González-Pacheco H, Eid-Lidt G, Altamirano-Castillo A, et al. Prevalence and prognostic implications of different types of atrial fibrillation in patients admitted to a coronary care unit[J]. *Int J Cardiol*, 2014,172(2):e379
- [11] 张明亮, 张焕轶, 刘燕, 等. P 波离散度与 TIMI 危险评分对 STE-AMI 患者新发房颤的预测价值[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016,10(01):1
- [12] Parashar S, Kella D, Reid K J, et al. New-onset atrial fibrillation after acute myocardial infarction and its relation to admission biomarkers(from the TRIUMPH registry)[J]. *Am J Cardiol*, 2013,112(9):1390
- [13] Minamisawa M, Motoki H, Izawa A, et al. Comparison of Inflammatory Biomarkers in Outpatients With Prior Myocardial Infarction[J]. *Int Heart J*, 2016, 57(1):11
- [14] Lundberg A M, Ketelhuth D F, Johansson M E, et al. Toll-like receptor 3 and 4 signalling through the TRIF and TRAM adaptors in haematopoietic cells promotes atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(2):364
- [15] Hovland A, Jonasson L, Garred P, et al. The complement system and toll-like receptors as integrated players in the pathophysiology of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015,241(2):480
- [16] Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, et al. Partially silencing brain toll-like receptor 4 prevents in part left ventricular remodeling with sympathoinhibition in rats with myocardial infarction-induced heart failure[J]. *PLoS One*, 2013,8(7):e69053
- [17] Xu Y, Sharma D, Du F, et al. The role of Toll-like receptor 2 and hypoxia-induced transcription factor-1 α in the atrial structural remodeling of non-valvular atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(3):2940
- [18] Zhang P, Shao L, Ma J. Toll-Like Receptors 2 and 4 Predict New-Onset Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction Patients[J]. *Int Heart J*, 2018,59(1):64
- [19] Dai Y, Yang J, Gao Z, et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized with acute myocardial infarction: analysis of the china acute myocardial infarction (CAMI) registry[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017,17(1):2
- [20] Nakaya H, Tohse N, Takeda Y, et al. Effects of MS-551, a new class III antiarrhythmic drug, on action potential and membrane currents in rabbit ventricular myocytes[J]. *Br J Pharmacol*, 1993,109(1):157
- [21] Hohnloser S H, van de Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995,26(4):852

- [7] 王力军,寿松涛,柴艳芬,等.胞外组蛋白在脓毒症及其心肌抑制机制研究进展[J].中华急诊医学杂志, 2018, 27(1): 111
- [8] Campos E I, Reinberg D. Histones: annotating chromatin[J]. Annu Rev Genet, 2009,43: 55
- [9] 陈俊杰,李青松,李永宁,等.乌司他丁抑制脓毒症大鼠心肌细胞凋亡及 Caspase-3 信号机制研究[J].中华急诊医学杂志,2018, 27(1):72
- [10] Hotchkiss R S, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach[J]. Lancet Infect Dis, 2013, 13(3): 260
- [11] 姚咏明,张艳敏.脓毒症发病机制最新认识[J].医学研究生学报, 2017, 30(7): 678
- [12] 王力军,余慕明,柴艳芬.高容量血液滤过在脓毒症治疗中的临床应用及进展[J].中华急诊医学杂志, 2017, 26(2): 244
- [13] Silk E,Zhao H,Weng H, et al. The role of extracellular histone in organ injury[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(5): e2812
- [14] Li X, Gou C, Yao L, et al. Patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure have increased concentrations of extracellular histones aggravating cellular damage and systemic inflammation[J]. J Viral Hepat, 2017, 24(1): 59
- [15] Grailer J J, Canning B A, Kalbitz M, et al. Critical role for the NLRP3 inflammasome during acute lung injury[J]. J Immunol,2014, 192(12): 5974
- [16] Kalbitz M,Grailer J J,Fattahi F, et al. Role of extracellular histones in the cardiomyopathy of sepsis[J].FASEB J, 2015, 29(5): 2185
- [17] Czaikoski P G, Mota J M, Nascimento D C, et al. Neutrophil extracellular traps induce organ damage during experimental and clinical sepsis[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148142
- [18] 王力军,王镜媛,郭菲,等.NETs 与脓毒症及其凝血功能障碍的研究进展[J].医学综述, 2018, 24(21): 4182
- [19] Knaus W A, Draper E A, Wagner D P, et al. APACHE II:a severity of disease classification system[J].Crit Care Med,1985,13(10): 818
- [20] Park H K, Kim W Y, Kim M C, et al. Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department[J]. J Crit Care,2017, 42:12
- [21] Raith E P, Udy A A, Bailey M, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for In-Hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit[J]. JAMA, 2017, 317(3): 290
- [22] Ekaney M L, Otto G P, Sossdorf M, et al. Impact of plasma histones in human sepsis and their contribution to cellular injury and inflammation[J].Crit Care, 2014, 18(5): 543
- [23] Nakahara M, Ito T, Kawahara K I, et al. Recombinant thrombomodulin protects mice against Histone-Induced lethal thromboembolism [J]. PLoS One, 2013,8(9): e75961
- [24] Sadaka F, Ethmaneabouelmaali C, Cytron M A, et al. Predicting mortality of patients with sepsis: a comparison of APACHE II and APACHE III scoring systems[J]. J Clin Med Res, 2017,9(11): 907
- [25] Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, et al. Is thrombocytopenia an early prognostic marker in septic shock[J].Crit Care Med, 2016, 44(4):764
- [26] Nichol A, Bailey M, Egi M, et al. Dynamic lactate indices as predictors of outcome in critically ill patients[J]. Critical Care,2011,15(5): R242
- [27] Mohammad R M, Muqbil I, Lowe L, et al. Broad targeting of resistance to apoptosis in cancer[J].Semin Cancer Biol, 2015,35(Suppl): S78
- [28] Yao Y, Sun F, Lei M. miR-25 inhibits sepsis-induced cardiomyocyte apoptosis by targetting PTEN[J].Biosci Rep, 2018,38(2):pii: BSR20171511. doi: 10.1042/BSR20171511
- [29] Lorente L, Martin M M, Ferreres J, et al. Serum caspase 3 levels are associated with early mortality in severe septic patients[J]. J Crit Care, 2016, 34: 103
- [30] Santiago Ibanez-Cabelllos J, Aguado C, Perez-Cremades D, et al. Extracellular histones activate autophagy and apoptosis via mTOR signaling in human endothelial cells[J]. Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis, 2018,1864(10): 3234
- [31] 王力军,刘艳存,寿松涛,等.脓毒症患者弥散性血管内凝血抗凝治疗新进展[J].中华危重症医学杂志:电子版,2018,11(3):206
- [32] Semeraro F, Ammolio C T, Morrissey J H, et al. Extracellular histones promote thrombin Generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4 [J].Blood, 2011,118(7):1952
- [33] Carestia A, Rivadeneyra L, Albertina Romaniuk M, et al. Functional responses and molecular mechanisms involved in histone-mediated platelet activation[J].Thromb Haemost, 2013,110(5):1035
- [34] Alhamdi Y, Abrams S T, Cheng Z X, et al. Circulating histones are major mediators of cardiac injury in patients with sepsis[J].Crit Care Med, 2015, 43(10): 2094

(2018-12-29 收稿)

(上接第 474 页)

- [22] Wang J, Bourne G W, Wang Z, et al. Comparative mechanisms of antiarrhythmic drug action in experimental atrial fibrillation. Importance of use-dependent effects on refractoriness[J]. Circulation, 1993, 88(3):1030
- [23] Morillo C A, Klein G J, Jones D L, et al. Chronic rapid atrial pacing. Structural, functional, and electrophysiological characteristics of a new model of sustained atrial fibrillation[J]. Circulation,1995,91(5): 1588
- [24] Wijffels M C, Kirchhof C J, Dorland R, et al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats[J]. Circulation, 1995, 92(7):1954

(2018-08-10 收稿)