



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

## 脓毒症新发心律失常的影响因素分析

袁新<sup>1</sup>, 阿布力克木·阿布拉<sup>1</sup>, 程浩东<sup>2</sup>, 陈向涯<sup>1</sup>, 贾文斌<sup>1</sup>, 杨建中<sup>1</sup>

**【摘要】** 背景 脓毒症是感染导致的全身炎症反应综合征, 本研究组前期研究发现, 脓毒症新发心律失常的发生率较高, 为 34.48%, 而单纯的炎性因子升高尚不能解释脓毒症新发心律失常的原因。**目的** 分析脓毒症新发心律失常的影响因素, 以为早期预测及治疗脓毒症新发心律失常患者提供新的研究方向及理论依据。**方法** 回顾性选取 2018 年 9 月—2020 年 1 月新疆医科大学第一附属医院急诊科、急诊重症监护室、重症监护室及呼吸重症监护室中的脓毒症患者 243 例为研究对象。根据患者是否新发心律失常将其分为脓毒症组 146 例和脓毒症新发心律失常组 97 例。收集患者一般资料及入院 24 h 内实验室检查指标。采用多因素 Logistic 回归分析探讨脓毒症新发心律失常的影响因素。**结果** 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 入院时体温 [  $OR=1.419, 95\%CI(1.083, 1.860)$  ]、国际标准化比值 (INR) [  $OR=1.576, 95\%CI(1.006, 2.469)$  ]、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) [  $OR=1.028, 95\%CI(1.003, 1.055)$  ]、N 末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) [  $OR=1.003, 95\%CI(1.001, 1.005)$  ] 是脓毒症新发心律失常的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** 入院时体温、INR、CK-MB、NT-proBNP 是脓毒症新发心律失常的影响因素, 临床工作中可针对上述影响因素进行干预以预防脓毒症新发心律失常的发生。

**【关键词】** 脓毒症; 心律失常; 影响因素分析

**【中图分类号】** R 631 R 541.7 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.034

袁新, 阿布力克木·阿布拉, 程浩东, 等. 脓毒症新发心律失常的影响因素分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(3): 63-67. [ [www.syxnf.net](http://www.syxnf.net) ]

YUAN X, ABULIKEMU A, CHENG H D, et al. Analysis of influencing factors of new-onset arrhythmia in sepsis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(3): 63-67.

**Analysis of Influencing Factors of New-onset Arrhythmia in Sepsis** YUAN Xin<sup>1</sup>, ABULIKEMU·Abula<sup>1</sup>, CHENG Haodong<sup>2</sup>, CHEN Xiangya<sup>1</sup>, JIA Wenbin<sup>1</sup>, YANG Jianzhong<sup>1</sup>

1. Department of Emergency Medicine, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

2. Department of Emergency Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Corresponding author: YANG Jianzhong, E-mail: [yjz6542@126.com](mailto:yjz6542@126.com)

**【Abstract】** **Background** Sepsis is a systemic inflammatory response syndrome caused by infection. Our previous study found that the incidence of new-onset arrhythmias in sepsis was high (34.48%), and the pure elevation of inflammatory factors could not explain the cause of new-onset arrhythmias in sepsis. **Objective** To analyze the influencing factors of new-onset arrhythmia in sepsis and to provide a new research direction and theoretical basis for early prediction and treatment of new-onset arrhythmia in sepsis. **Methods** A total of 243 sepsis patients in the Department of Emergency, Emergency Intensive Care Unit, Intensive Care Unit and Respiratory Intensive Care Unit of First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from September 2018 to January 2020 were retrospectively selected as the research subjects. The patients were divided into sepsis group ( $n=146$ ) and sepsis-new-onset arrhythmias group ( $n=97$ ) according to whether they had new-onset arrhythmias. General information and laboratory examination indexes within 24 hours after admission were collected. Multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the influencing factors of new-onset arrhythmia in sepsis. **Results** The results of multivariate Logistic regression analysis showed that body temperature on admission [  $OR=1.419, 95\%CI(1.083, 1.860)$  ], international normalized ratio (INR) [  $OR=1.576, 95\%CI(1.006, 2.469)$  ], creatine kinase isoenzyme (CK-MB) [  $OR=1.028, 95\%CI(1.003, 1.055)$  ], N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) [  $OR=1.003, 95\%CI(1.001, 1.005)$  ] were independent influencing factors of new-onset arrhythmia in sepsis ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Body temperature on admission, INR, CK-MB and NT-proBNP

基金项目: 睿 E (睿意) 急诊医学研究专项基金 (R2018020)

1.830011 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院急诊内科 2.830011 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第五附属医院急诊内科

通信作者: 杨建中, E-mail: [yjz6542@126.com](mailto:yjz6542@126.com)

are the influencing factors of new-onset arrhythmias in sepsis. The above-mentioned influencing factors can be intervened in clinical work to prevent the occurrence of new-onset arrhythmias in sepsis.

**【Key words】** Sepsis; Cardiac dysrhythmia; Root cause analysis

脓毒症是一种严重的全身性炎性反应,表现为广泛的炎症及内皮、凝血功能障碍,可能导致低血压、器官衰竭、休克和死亡。弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是脓毒症的并发症,涉及纤溶和凝血途径的系统性激活,可导致多器官功能障碍、血栓形成和出血。在所有脓毒症患者中,有20%~40%合并DIC,其死亡率是未合并DIC患者的2倍<sup>[1-3]</sup>。机体炎性反应促进凝血系统激活,而凝血系统的激活又会加重炎性反应,因此凝血功能障碍是影响脓毒症发生、发展和患者预后的重要因素之一。但凝血系统变化在脓毒症新发心律失常中是否扮演重要角色,目前尚不清楚。脓毒症患者新发心律失常比例较高,单纯的炎性因子升高尚不能解释脓毒症新发心律失常的发生原因<sup>[4]</sup>。本研究旨在分析脓毒症新发心律失常的影响因素,以为早期预测及治疗脓毒症新发心律失常患者提供新的研究方向及理论依据。

## 1 对象与方法

**1.1 纳入与排除标准** 纳入标准:(1)年龄18~75岁;(2)涉及本研究的相关检查信息登记完整;(3)存活时间>24 h;(4)满足脓毒症的诊断标准<sup>[1]</sup>:感染联合序贯器官衰竭估计评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)≥2分。排除标准:既往有左心室功能减退、扩张型心肌病、急性冠脉综合征、急性或慢性心脏瓣膜病变、急性或慢性肾脏疾病、急性冠状动脉缺血、心源性休克、出血性休克、心力衰竭、心肌损伤(由胸外按压、电除颤、直流电复律、胸创伤、胸廓切开术导致)、肌肉损伤者。

**1.2 研究对象** 回顾性选取2018年9月—2020年1月新疆医科大学第一附属医院急诊科、急诊重症监护室、重症监护室及呼吸重症监护室中的脓毒症患者243例为研究对象。根据患者是否新发心律失常将其分为脓毒症组146例和脓毒症新发心律失常组97例。本研究患者均知情同意。

## 1.3 研究方法

**1.3.1 一般资料收集** 收集患者一般资料,包括性别、年龄、合并症(脑血管病、高血压、2型糖尿病、慢性阻塞性肺疾病)和入院时呼吸频率、体温、SOFA、收缩压、舒张压、平均动脉压、心率。

**1.3.2 实验室检查指标** 收集患者入院24 h内的实验室检查指标,包括血小板计数、血小板分布宽度、血乳酸、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、肌酸激酶同工酶(creatinine kinase isoenzyme,

CK-MB)、肌钙蛋白、白细胞计数、血红蛋白、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、N末端脑钠肽前体(N-terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、心型脂肪酸结合蛋白(heart type-fatty acid binding protein, H-FABP)。

**1.4 统计学方法** 运用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;脓毒症新发心律失常影响因素分析采用多因素Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组一般资料、实验室检查指标比较** 脓毒症新发心律失常组男性占比、合并慢性阻塞性肺疾病者所占比例和入院时收缩压、舒张压及血红蛋白低于脓毒症组,年龄、入院时体温、INR、CK-MB、NT-proBNP、H-FABP高于脓毒症组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组合并脑血管病、高血压、2型糖尿病者所占比例和入院时呼吸频率、SOFA、平均动脉压、心率及血小板计数、血小板分布宽度、血乳酸、肌钙蛋白、白细胞计数、FIB比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

**2.2 脓毒症新发心律失常影响因素的多因素Logistic回归分析** 以是否新发心律失常为因变量(赋值:是=1,否=0),性别(赋值:男=1,女=0)、年龄(赋值:实测值)、入院时体温(赋值:实测值)、INR(赋值:实测值)、CK-MB(赋值:实测值)、血红蛋白(赋值:实测值)、NT-proBNP(赋值:实测值)、H-FABP(赋值:实测值)为自变量,进行多因素Logistic回归分析,结果显示,入院时体温、INR、CK-MB、NT-proBNP是脓毒症新发心律失常的独立影响因素( $P < 0.05$ ),见表2。

**表2** 脓毒症新发心律失常影响因素的多因素Logistic回归分析  
**Table 2** Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of new onset arrhythmia in sepsis

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
入院时体温	0.350	0.138	6.432	0.011	1.419	(1.083, 1.860)
INR	0.455	0.229	3.948	0.047	1.576	(1.006, 2.469)
CK-MB	0.028	0.013	4.639	0.031	1.028	(1.003, 1.055)
NT-proBNP	0.003	0.001	9.000	0.003	1.003	(1.001, 1.005)

## 3 讨论

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致危及患者生命的多器官功能障碍,其并发症多、病死率高,且病死率随着年龄的增长而增加,主要表现为多器官功能衰竭、

表1 两组一般资料、实验室检查指标比较

Table 1 Comparison of general data and laboratory examination indexes between the two groups

组别	例数	男性[n(%)]	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	合并症[n(%)]				入院时呼吸频率 ( $\bar{x} \pm s$ , 次/min)	入院时体温 ( $\bar{x} \pm s$ , $^{\circ}\text{C}$ )	入院时SOFA ( $\bar{x} \pm s$ , 分)	入院时收缩压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	入院时舒张压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)
				脑血管病	高血压	2型糖尿病	慢性阻塞性肺疾病					
脓毒症组	146	101 (69.2)	54.6 $\pm$ 17.7	24 (16.4)	51 (34.9)	28 (19.2)	80 (54.8)	22.3 $\pm$ 4.1	37.7 $\pm$ 0.9	6.0 $\pm$ 1.8	125 $\pm$ 10	67 $\pm$ 5
脓毒症新发心律失常组	97	55 (56.7)	61.4 $\pm$ 18.4	23 (23.7)	30 (30.9)	13 (13.4)	17 (17.5)	22.9 $\pm$ 4.6	38.0 $\pm$ 1.2	6.4 $\pm$ 2.3	118 $\pm$ 6	64 $\pm$ 5
$t(\chi^2)$ 值		3.947 <sup>a</sup>	2.872	1.976 <sup>a</sup>	0.420 <sup>a</sup>	1.386 <sup>a</sup>	33.752 <sup>a</sup>	1.169	2.575	1.653	6.859	4.957
P 值		0.047	0.004	0.160	0.517	0.239	<0.001	0.244	0.011	0.100	<0.001	<0.001

  

组别	入院时平均动脉压 ( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	入院时心率 ( $\bar{x} \pm s$ , 次/min)	血小板计数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )	血小板分布宽度 ( $\bar{x} \pm s$ , %)	血乳酸 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	INR ( $\bar{x} \pm s$ )	CK-MB ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	肌钙蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)	白细胞计数 ( $\bar{x} \pm s$ , $\times 10^9/\text{L}$ )	血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	FIB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	NT-proBNP ( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	H-FABP ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )
脓毒症新发心律失常组	82 $\pm$ 15	99.0 $\pm$ 18.4	128.6 $\pm$ 14.4	15.7 $\pm$ 4.5	2.8 $\pm$ 0.9	1.6 $\pm$ 0.7	47.3 $\pm$ 10.9	0.55 $\pm$ 0.23	17.3 $\pm$ 9.0	107.9 $\pm$ 19.8	4.4 $\pm$ 1.4	244.1 $\pm$ 144.9	40.5 $\pm$ 17.7
$t(\chi^2)$ 值	0.693	0.656	0.579	1.525	0.700	2.887	2.610	0.350	0.576	2.090	1.132	3.949	2.329
P 值	0.489	0.512	0.563	0.128	0.484	0.004	0.010	0.727	0.565	0.038	0.259	<0.001	0.021

注: <sup>a</sup> 为  $\chi^2$  值; SOFA=序贯器官衰竭估计评分, INR=国际标准化比值, CK-MB=肌酸激酶同工酶, FIB=纤维蛋白原, NT-proBNP=N末端脑钠肽前体, H-FABP=心型脂肪酸结合蛋白; 1 mm Hg=0.133 kPa

休克、心律失常等,其治疗日益受到关注。新发心律失常在脓毒症患者中发生率较高,且常提示脓毒症患者病情危重,病死率增加,因此早期识别相关危险因素,可为早期发现、早期治疗脓毒症新发心律失常奠定理论基础。本研究旨在分析脓毒症新发心律失常的影响因素。

体温变化引起的心肌损伤和心律失常的机制尚不清楚。相关研究表明,手术相关并发症中最严重的是心血管相关不良事件,其中核心温度下降 1.3  $^{\circ}\text{C}$ ,心脏不良事件发生率会增加 3 倍;优化体温管理可以降低术中和术后 72 h 内心律失常发生率,降低术后 12 h 缺氧和代谢性酸中毒发生率<sup>[5]</sup>。体温过低可能引起机体产生应激反应。有研究表明,体温每下降 0.7  $^{\circ}\text{C}$ ,去甲肾上腺素水平增加 4 倍,体温每下降 1.3  $^{\circ}\text{C}$ ,去甲肾上腺素水平增加 7 倍,导致血管收缩、血压和心率升高,致使心肌损伤和心律失常发生率增加<sup>[6]</sup>。本研究结果显示,脓毒症新发心律失常组入院时体温高于脓毒症组;多因素 Logistic 回归分析结果显示,入院时体温是脓毒症新发心律失常的独立影响因素;提示体温变化越大,血管变异性越大,发生心律失常的风险越大。

相关研究表明,INR < 2.0 时,接受华法林治疗的心房颤动患者发生缺血性脑卒中、脑出血的风险增加;当 INR > 4.0 时,患者发生缺血性脑卒中、脑出血的风险呈指数增长<sup>[7]</sup>。本研究结果显示,脓毒症新发心律失常组 INR 高于脓毒症组;多因素 Logistic 回归分析结果显示,INR 是脓毒症新发心律失常的独立影响因素;分析原因为 INR 升高时,脓毒症患者凝血因子消耗增多或 DIC 形成,其发生心律失常的风险增加。

CK-MB 诊断心脏疾病的特异度并不比其他心脏标志物高,因为其不仅在心肌梗死患者中升高,在中毒或服用某些药物或肾功能不全患者中也有所升高。且研究

显示,CK-MB 不应该被认为是心肌溶解的生物标志物,因为其在急性脑卒中患者中的升高可能不是由心肌细胞损伤引起的<sup>[8-11]</sup>。但本研究结果显示,脓毒症新发心律失常组 CK-MB 高于脓毒症组;多因素 Logistic 回归分析结果显示,CK-MB 是脓毒症新发心律失常的独立影响因素。后期可增加样本量,进一步探讨 CK-MB 与脓毒症新发心律失常的关系。

NT-proBNP 是调节心血管功能的一种激素。NT-proBNP 主要在心室的心肌细胞产生,也产生于心房心肌和大脑细胞。当心肌细胞受到刺激时,在活化酶的作用下,心肌释放 BNP 和 NT-proBNP,两者均在血液循环中。NT-proBNP 已被广泛应用于不同的临床疾病中,并已被证明在普通人群<sup>[12]</sup>和接受外科手术治疗<sup>[13]</sup>的患者中可用来预测心房颤动(atrial fibrillation, AF)的发生。此外,大量研究表明,AF 患者 NT-proBNP 水平升高<sup>[14-15]</sup>,转为窦性心律后,NT-proBNP 水平明显下降<sup>[16-17]</sup>。WACHTER 等<sup>[18]</sup>也发现,NT-proBNP 水平升高对阵发性心房颤动有独立的预测作用。YUKIIRI 等<sup>[19]</sup>研究发现,阵发性心房颤动患者的左心房直径增大,血浆 NT-proBNP 与左心房直径有很强的相关性( $r=0.70$ ),认为血浆 NT-proBNP 可反映阵发性心房颤动的发作频率。相关研究表明,阵发性心房颤动患者的 NT-proBNP 水平较高,提示 NT-proBNP 水平升高可能是心房颤动的先兆<sup>[20-23]</sup>。临床研究表明,心肌细胞在室性心律失常(ventricular arrhythmias, VA)期间可以合成和分泌 NT-proBNP,血浆中 NT-proBNP 对充血性心力衰竭(congestive heart failure, CHF)患者心律失常的发生具有很高的预测价值<sup>[24-25]</sup>。本研究结果显示,脓毒症新发心律失常组 NT-proBNP 高于脓毒症组;多因素 Logistic 回归分析结果显示,NT-proBNP 是脓毒



症新发心律失常的独立影响因素；提示 NT-proBNP 水平越高，心肌细胞损伤程度越重，脓毒症患者的心脏会出现急性左心室舒张末压升高，引起左心房过度牵张，心脏解剖结构发生改变，进而导致心律失常的发生风险增加。

众所周知，脓毒症与纤溶受损有关，这是由于纤溶抑制剂 1 (PAI-1) 在血浆中迅速升高所致<sup>[26-27]</sup>。FIB 是肝脏产生的一种血浆蛋白，作为血栓形成状态的指标，在不同程度的炎症过程中发挥作用<sup>[28]</sup>。研究显示，基线血浆 FIB 可以预测一般人群的心血管事件；此外，FIB 升高与冠心病的发生和严重程度有关<sup>[29]</sup>。但本研究结果显示，两组 FIB 比较无统计学差异，且并未发现 FIB 是脓毒症新发心律失常的独立影响因素，考虑可能与本研究样本量较小及没有动态监测 FIB 有关，后期可增加样本量，连续监测 FIB 的变化以进一步探讨其与脓毒症新发心律失常的关系。

综上所述，入院时体温、INR、CK-MB、NT-proBNP 是脓毒症新发心律失常的影响因素，临床工作中可针对上述影响因素进行干预以预防脓毒症新发心律失常的发生。但本研究尚存在一定的局限性，样本量较小，且未能发现较多相关指标与新发心律失常之间的关系，后期可加大样本量及相关实验室指标进一步探讨。

作者贡献：袁新进行文章的构思与设计、研究的实施与可行性分析、结果的分析与解释，撰写论文；程浩东进行数据收集；贾文斌进行数据整理；阿布力克木·阿布拉、陈向涯进行统计学处理；杨建中进行论文、英文的修订，负责文章的质量控制及审核，并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8) : 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] FENTON K E, PARKER M M. Cardiac function and dysfunction in Sepsis [J]. *Clin Chest Med*, 2016, 37 (2) : 289-298. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.014.
- [3] ISHIKURA H, NISHIDA T, MURAI A, et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (1) : R19. DOI: 10.1186/cc13700.
- [4] BALIK M, MATOUSEK V, MALY M, et al. Management of arrhythmia in sepsis and septic shock [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2017, 49 (5) : 419-429. DOI: 10.5603/AIT.a2017.0061.
- [5] ZHANG Z, XU M, WU D, et al. Postoperative myocardial injury in middle-aged and elderly patients following curative resection of esophageal cancer with aggressive or standard body temperature management: a randomized controlled trial [J]. *Anesth Analg*, 2019, 129 (2) : 352-359. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004022.
- [6] KIM J, KIM H. Influence of ambient temperature and diurnal temperature range on incidence of cardiac arrhythmias [J]. *Int J Biometeorol*, 2017, 61 (3) : 407-416. DOI: 10.1007/s00484-016-1221-0.
- [7] MCDOWELL T Y, LAWRENCE J, FLORIAN J, et al. Relationship between international normalized ratio and outcomes in modern trials with warfarin controls [J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38 (9) : 899-906. DOI: 10.1002/phar.2161.
- [8] TASKIN E, TUNCER K A, GUVEN C, et al. Inhibition of angiotensin- II production increases susceptibility to acute ischemia/reperfusion arrhythmia [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 4587-4595. DOI: 10.12659/msm.896350.
- [9] LIU X, CHEN X J, WANG H R, et al. Prognostic significance of admission levels of cardiac indicators in patients with acute ischaemic stroke: prospective observational study [J]. *J Int Med Res*, 2014, 42 (6) : 1301-1310. DOI: 10.1177/0300060514549217.
- [10] GUERRERO-PERAL A B, GUERRERO-PERAL A L, CARRASCAL Y, et al. Specific markers of myocardial injury in acute stroke [J]. *Rev Neurol*, 2002, 35 (10) : 901-904.
- [11] PILECKY D, VAMOS M, BOGYI P, et al. Risk of cardiac arrhythmias after electrical accident: a single-center study of 480 patients [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108 (8) : 901-908. DOI: 10.1007/s00392-019-01420-2.
- [12] SCHNABEL R B, LARSON M G, YAMAMOTO J F, et al. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community [J]. *Circulation*, 2010, 121 (2) : 200-207. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.882241.
- [13] WAZNI O M, MARTIN D O, MARROUCHE N F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery [J]. *Circulation*, 2004, 110 (2) : 124-127. DOI: 10.1161/01.CIR.0000134481.24511.BC.
- [14] SILVET H, YOUNG-XU Y, WALLEIGH D, et al. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92 (9) : 1124-1127. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.07.010.
- [15] NAKAMURA M, NIINUMA H, CHIBA M, et al. Effect of the maze procedure for atrial fibrillation on atrial and brain natriuretic peptide [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79 (7) : 966-970. DOI: 10.1016/s0002-9149 (97) 00023-4.
- [16] OIKONOMOU E, ZOGRAFOS T, PAPAMIKROULIS G A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation and heart failure [J]. *Curr Med Chem*, 2019, 26 (5) : 873-887. DOI: 10.2174/0929867324666170830100424.
- [17] KALLERGIS E M, MANIOS E G, KANOUPAKIS E M, et al.

- Effect of sinus rhythm restoration after electrical cardioversion on apelin and brain natriuretic peptide prohormone levels in patients with persistent atrial fibrillation [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105 ( 1 ): 90–94. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.08.656.
- [ 18 ] WACHTER R, LAHNO R, HAASE B, et al. Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cerebral ischemia – the find-AF study [J]. *PLoS One*, 2012, 7 ( 4 ): e34351. DOI: 10.1371/journal.pone.0034351.
- [ 19 ] YUKIHIRI K, HOSOMI N, NAYA T, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a surrogate marker for cardioembolic stroke [J]. *BMC Neurol*, 2008, 8: 45. DOI: 10.1186/1471-2377-8-45.
- [ 20 ] HIJAZI Z, WALLENTIN L, SIEGBAHN A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for the Prevention of Stroke in Subjects with Atrial Fibrillation) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 ( 22 ): 2274–2284. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.082.
- [ 21 ] SHIBAZAKI K, KIMURA K, FUJII S, et al. Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109 ( 9 ): 1303–1307. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.12.022.
- [ 22 ] OKADA Y, SHIBAZAKI K, KIMURA K, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of delayed atrial fibrillation after ischaemic stroke and transient ischaemic attack [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17 ( 2 ): 326–331. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02813.x.
- [ 23 ] RODRÍGUEZ-YÁÑEZ M, ARIAS-RIVAS S, SANTAMARÍA-CADAVID M, et al. High pro-BNP levels predict the occurrence of atrial fibrillation after cryptogenic stroke [J]. *Neurology*, 2013, 81 ( 5 ): 444–447. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31829d8773.
- [ 24 ] TIAN M H, XIAO Y, XUE J J, et al. The expression of BNP, ET-1, and TGF- $\beta$  1 in myocardium of rats with ventricular arrhythmias [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 ( 23 ): E5845. DOI: 10.3390/ijms20235845.
- [ 25 ] WANG Y, MA X K. Relationship between changes of electrocardiogram indexes in chronic heart failure with arrhythmia and serum PIIINP and BNP [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19 ( 1 ): 591–596. DOI: 10.3892/etm.2019.8269.
- [ 26 ] KATTULA S, BYRNES J R, WOLBERG A S. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37 ( 3 ): e13–21. DOI: 10.1161/ATVBAHA.117.308564.
- [ 27 ] BIEMOND B J, LEVI M, TEN CATE H, et al. Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor I release during experimental endotoxaemia in chimpanzees: effect of interventions in the cytokine and coagulation cascades [J]. *Clin Sci ( Lond )*, 1995, 88 ( 5 ): 587–594. DOI: 10.1042/cs0880587.
- [ 28 ] REINHART W H. Fibrinogen—marker or mediator of vascular disease? [J]. *Vasc Med*, 2003, 8 ( 3 ): 211–216. DOI: 10.1191/1358863x03vm494ra.
- [ 29 ] The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 ( 14 ): 1310–1320. DOI: 10.1056/nejmoa1107477.

(收稿日期: 2020-09-06; 修回日期: 2021-01-15)

(本文编辑: 崔丽红)

(上接第 57 页)

- [ 20 ] GUPTA P, DUTTA P. Landscape of molecular events in pituitary apoplexy [J]. *Front Endocrinol ( Lausanne )*, 2018, 9: 107. DOI: 10.3389/fendo.2018.00107.
- [ 21 ] ROCHA S F, SCHILLER M, JING D, et al. ESM1 modulates endothelial tip cell behavior and vascular permeability by enhancing VEGF bioavailability [J]. *Circ Res*, 2014, 115 ( 6 ): 581–590. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.304718.
- [ 22 ] PRITCHARD C C, KROH E, WOOD B, et al. Blood cell origin of circulating microRNAs: a cautionary note for cancer biomarker studies [J]. *Cancer Prev Res ( Phila )*, 2012, 5 ( 3 ): 492–497. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0370.
- [ 23 ] 郑杰, 宋来君. 过表达 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 蛋白与垂体腺瘤侵袭行为的关系 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26 ( 12 ): 1845–1848. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.12.010.
- ZHENG J, SONG L J. The relationship between overexpression of HIF-1 $\alpha$  and VEGF in pituitary adenomas and their relation with invasion of pituitary adenoma [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2018, 26 ( 12 ): 1845–1848. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2018.12.010.
- [ 24 ] LEE C Z, XUE Z, ZHU Y Q, et al. Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endothelial growth factor-induced intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2007, 38 ( 9 ): 2563–2568. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.481515.
- [ 25 ] CHANG J J, EMANUEL B A, MACK W J, et al. Matrix metalloproteinase-9: dual role and temporal profile in intracerebral hemorrhage [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23 ( 10 ): 2498–2505. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.005.
- [ 26 ] 金建祥, 谷驰. 侵袭性垂体腺瘤患者瘤组织中 HIF-1 $\alpha$ 、VEGF 和 MMP-9 表达水平及临床意义 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15 ( 5 ): 767–769, 910. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.05.011.
- JIN J X, GU C. HIF-1 $\alpha$ , VEGF, MMP-9 expression level and significance in patients with invasive pituitary adenoma [J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2017, 15 ( 5 ): 767–769, 910. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.05.011.

(收稿日期: 2020-12-02; 修回日期: 2021-02-08)

(本文编辑: 李越娜)