

- [2] Durkin ME, Yuan BZ, Zhou X, et al. DLC-1: a Rho GTPase-activating protein and tumour suppressor[J]. *J Cell Mol Med*, 2007, (11): 1185-1207.
- [3] Kawai K, Iwamae Y, Yamaga M, et al. Focal adhesion-localization of START-GAP1/DLCL1 is essential for cell motility and morphology[J]. *Genes Cells*, 2009, 14(2): 227-241.
- [4] Liao YC, Lo SH. Deleted in liver cancer-1 (DLC-1): A tumor suppressor not just for liver[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(5): 843-847.
- [5] Lahoz A, Hall A. DLCL1: a significant GAP in the cancer genome[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(13): 1724-1730.
- [6] Bustelo XR, Sauzeau V, Berenjeno IM. GTP-binding proteins of the Rho/Rac family: regulation, effectors and functions in vivo[J]. *Bioessays*, 2007, 29(4): 356-370.
- [7] Buongiorno P, Bapat B. Rho GTPases and cancer[J]. *Prog Mol Subcell Biol*, 2005, 40: 29-53.
- [8] Bos JL, Rehmann H, Wittinghofer A. GEFs and GAPs: critical elements in the control of small G proteins[J]. *Cell*, 2007, 129(5): 865-877.
- [9] Healy KD, Hodgson L, Kim TY, et al. DLC-1 suppresses non-small cell lung cancer growth and invasion by RhoGAP-dependent and independent mechanisms[J]. *Mol Carcinog*, 2008, 47(5): 326-337.
- [10] Florence Grise, Aurélien Bidaud, Violaine Moreau. Rho GTPases in hepatocellular carcinoma[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, 1795(2): 137-151.
- [11] Alpy F, Tomasetto C. Give lipids a START; the StAR-related lipid transfer (START) domain in mammals[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(13): 2791-2801.
- [12] Zhong D, Zhang J, Yang S, et al. The SAM domain of the RhoGAP DLC1 binds EF1A1 to regulate cell migration[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(3): 414-424.
- [13] Liao YC, Si L, Devere White RW, et al. The phosphotyrosine-independent interaction of DLC-1 and the SH2 domain of cten regulates focal adhesion localization and growth suppression activity of DLC-1[J]. *J Cell Biol*, 2007, 176: 43-49.
- [14] Yam JW, Ko FC, Chan CY, et al. Interaction of deleted in liver cancer 1 with tensin 2 in caveolae and implications in tumor suppression[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8367-8372.
- [15] Hers I, Wherlock M, Homma Y, et al. Identification of p122RhoGAP(deleted in liver cancer-1) Serine322 as a substrate for protein kinase B and ribosomal S6 kinase in insulin-stimulated cells[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(8): 4762-4770.
- [16] Yuan BZ, Durkin ME. Promoter hypermethylation of DLC-1, a candidate tumor suppressor gene, in several common human cancers[J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2003, 15: 113-117.
- [17] Ullmannova V, Popescu NC. Expression profile of the tumor suppressor genes DLC-1 and DLC-2 in solid tumors[J]. *Int J Oncol*, 2006, 29: 1127-1132.
- [18] Wilson PJ, McGlinn E, Marsh A, et al. Sequence variants of DLC1 in colorectal and ovarian tumours[J]. *Hum Mutat*, 2000, 15(2): 156-165.
- [19] 金月玲, 田小强, 商延芳, 等. 3 种结肠癌细胞株中 DLC-1 基因的表达及其启动子区的甲基化状态研究[J]. *东南大学学报: 医学版*, 2008, 27(1): 6-10.
- [20] 伍健, 金月玲, 黄培林. 5-氮杂胞苷对 HT29 细胞 DLC-1 基因表达和细胞增殖活性的影响[J]. *现代医学*, 2005, 33(6): 141-144.
- [21] Jin YL, Tian XQ, Shang YF, et al. Inhibition of DLC-1 gene expression by RNA interference in colon CanCer LoVo cell line[J]. *Oncology Reports*, 2008, 19: 669-674.
- [22] 商延芳, 金月玲, 徐佳佳, 等. DLC-1 基因表达对结肠癌细胞侵袭转移能力的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2008, (1): 19-21, 26.
- [23] 田小强, 金月玲, 商延芳, 等. 抑癌基因 DLC-1 在结肠癌细胞 SW480 中表达的研究[J]. *现代生物医学进展*, 2007, 2: 169-171.
- [24] Wu PP, Jin YL, Shang YF, et al. Restoration of DLC1 Gene Inhibits Proliferation and Migration of Human Colon Cancer HT29 Cells[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2009, 39(3): 263-269.
- [25] 吴鹏, 吴平平, 金治, 等. RhoGAP 结构域在 DLC-1 基因抑制人结肠癌 HT-29 细胞增殖、侵袭中的作用[J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2010, 30(10): 1383-1388.

(收稿日期: 2011-11-07 修回日期: 2012-02-30)

· 综 述 ·

β 受体阻滞剂预防心力衰竭患者心脏性猝死的研究进展

李 露 综述, 常 静 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科 400016)

关键词: β 受体阻滞剂; 心力衰竭; 心脏性猝死

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.17.039

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)17-1768-04

心力衰竭(心衰)是各种心脏疾病心功能代偿到最后阶段的综合表现,其发病率高。据国外统计,人群中心衰的患病率约为 1.5%~2.0%,65 岁以上可达 6%~10%。我国心衰患病率为 0.9%^[1],有临床症状的患者 5 年存活率与恶性肿瘤相

仿。心衰发生心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD)的风险是同年龄健康者的 9 倍。心衰的死亡原因依次为:泵衰竭(59%)、心律失常(13%)和猝死(13%)^[2]。猝死的发生具有无法预测的特点,发生心脏骤停的患者能被成功复苏的机会很

小,美国约为 15%,而大多数国家仅为 0%~5%,因此对其的预防就显得尤为重要。

埋藏式心律转复除颤器(implantable cardioverter-defibrillator, ICD)是减少 SCD 的有效方法;同时符合 ICD 和心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy, CRT)适应证的患者进行心脏再同步化治疗除颤器(cardiac resynchronization therapy defibrillator, CRT-D)是最佳治疗。但是这两种治疗手段高昂的费用使其广泛应用受到限制。药物对 SCD 的预防具有一定疗效,但仍存在一些不足。例如:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻断剂类药物、醛固酮受体拮抗剂、他汀类药物对 SCD 的防治需要进一步研究;胺碘酮不会降低心衰总死亡率。 β 受体阻滞剂明显降低心衰患者的猝死和总死亡率,且具有价格便宜、不良反应小、患者依从性好等优点,在预防心衰 SCD 的发生中起到了重要的作用。

1 SCD 的定义及流行病学

1.1 定义 目前 SCD 的定义尚存在争议,为大多数学者所接受的 SCD 的定义是:在急性症状发生后 1 h 内,有骤然发生的意识丧失,因心脏原因所致的自然死亡。按 Hinkle-Thaler 分类^[3],可分为心律失常性猝死、循环衰竭性猝死、不能分类的猝死 3 类。

1.2 流行病学 在过去的 30 年中,由于及时的心肺复苏术及经皮冠状动脉介入治疗、ICD 的开展,SCD 的发生率显著下降^[4]。但是据统计,SCD 占心血管死亡原因的 40%~50%^[5],其中 80%为室性心律失常,SCD 在美国的发生率为 0.1%~0.2%,约占冠心病死亡的一半,每年约 30 万~40 万人死于 SCD。欧洲的 SCD 发生率与美国相似,仅德国每年就有 8 万~10 万人发生 SCD。印度南部 SCD 占总死亡人数(除交通事故死亡)的 17%^[6]。“中国 SCD 研究”^[7]结果显示,我国 SCD 发生率为 41.84 例/10 万人(0.04%),以 13 亿人口推算,我国 SCD 高达 54.4 万例/年,居各国之首,每天将近有 1 490 例患者死于 SCD,每分钟有 1 例发生 SCD。根据充血性心力衰竭美托洛尔随机干预实验(MERIT-HF)^[8]亚组分析,在纽约心脏学会(New York Heart Association, NYHA) II~IV 级患者中猝死分别占心衰死因的 64%、59%和 33%,SCD 多发生在心功能相对较好的心衰患者,其突发、迅速、病死率高的特征是危及人类生命的一大杀手。

2 SCD 的发生机制

引起 SCD 的常见原因是心脏结构性异常,如梗死、肥厚、旁路或传导系统病变,以及功能性因素,如心肌缺血、再灌注损伤、全身性(如代谢异常)、神经生理性、对心脏有毒性作用的药物等^[9]。猝死也有可能是由心脏机械收缩或血管异常导致的,例如肺栓塞、心脏破裂、大血管破裂等。

心功能 II 级死亡者以猝死居多(64%),心功能 IV 级者以泵衰竭死亡居多(56%)。心衰时交感神经支配不均匀、心肌舒缩不协调等,使心衰较易产生各种心律失常,尤其是严重的室性心律失常,如室速、室颤等。Bayés de Luna 等^[10]观察发现在 Holter 监测中发生 SCD 的 157 例患者中,62.4%为室颤,12.7%为尖端扭转型室速,8.3%为原发性室速,16.5%为缓慢性心律失常。因此预防恶性心律失常的发生,及时终止室颤、室速是预防 SCD 的关键。室性心律失常可能与以下因素有关^[11]:心衰心肌细胞的外向电流 Ito、Ikr、Iks、Ikl 的下调,造成动作电位时间延长和复极离散度增大,肌浆网自发释放钙,引起 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换电流增大,而产生触发活动的几率增加;心肌细胞缝隙连接蛋白重构,如心衰心室肌的连接蛋白 43 明显降低,造成室内传导延迟;心肌梗死或扩张型心肌病形成室内

灶性疤痕,是折返的易患因素;心肌梗死后受损心肌交感纤维新生,心衰交感活性增加,也是室性心律失常的诱发因素。心衰者半数可死于室性心律失常,因此减少室性心律失常是减低心衰死亡率的关键。

3 β 受体阻滞剂分类及预防 SCD 的机制

3.1 β 受体阻滞剂分类^[12]

β 受体主要分布在交感神经节后纤维所支配的效应器细胞膜上,分为 3 个亚型。 β_1 受体主要分布于心肌,其激动可引起心率和心肌收缩力增加; β_2 受体存在于支气管和血管平滑肌,其激动可引起支气管扩张、血管舒张、内脏平滑肌松弛等; β_3 受体主要存在于脂肪细胞上,其激动可引起脂肪分解。低浓度时,由于与不同亚型受体亲和力和强弱不一,不同 β 受体阻滞剂具有不同的选择性,但是大剂量应用时,这种相对的受体选择性会消失。此外,某些少数 β 受体阻滞剂还具有内源性的拟交感作用,可引起轻微的 β 受体激动作用。目前临床上应用的 β 受体阻滞剂主要包括:第 1 代以普萘洛尔为代表的非选择性 β 受体阻滞剂;第 2 代以美托洛尔、比索洛尔为代表的选择性 β_1 受体阻滞剂;第 3 代非选择性 β 受体阻滞剂,以卡维地洛及拉贝洛尔为代表,此类药物还具有扩张血管、抗氧化、抑制增生等作用。

3.2 β 受体阻滞剂预防 SCD 发生的机制^[13]

3.2.1 阻断钠、钾、钙离子通道 交感兴奋时,钠、钙离子内流增加,钾离子外流增加,这种广泛而有害的作用使交感性心律失常及猝死十分常见。 β 受体竞争性结合细胞膜上的受体结合后,交感神经对离子通道广泛而有害的作用则被阻断和逆转^[14]。

3.2.2 中枢性抗心律失常 脂溶性 β 受体阻滞剂容易通过血脑屏障进入中枢,与中枢部位的 β 受体结合后起到中枢性抗心律失常作用。

3.2.3 抗心室颤动(室颤) β 受体阻滞剂能使室颤阈值升高 60%~80%^[15],阻断交感神经,交感神经兴奋性减弱,迷走神经兴奋性增强,降低心率、减少室颤、稳定心电活动,从而降低室颤的发生。

3.2.4 在交感过度兴奋或交感风暴时的特殊作用 目前,临床药理提供的抗心律失常药物的各种电生理特性和作用都是受试体在基础状态或一般状态时测试得到的结果,当交感神经激活、高度兴奋,甚至交感风暴时,这些药物的作用则可能被完全或部分逆转。这种情况应用 β 受体阻滞剂后能迅速对抗或逆转交感神经的过度兴奋,使内环境趋于稳定,使原来无效的抗心律失常药物的作用恢复。

3.2.5 标本兼治 心肌缺血、心衰恶化、高血压等常是心律失常发生的原因, β 受体阻滞剂对这些原因兼有治疗作用。

3.2.6 缓解心室重构 β 受体阻滞剂通过改变心肌细胞表达,抑制缩短儿茶酚胺变时、变力引起的心肌缺血的内在和外在药物效应,延长由细胞生长、凋亡、细胞外基质形成的心室重构。通过限制去甲肾上腺素对缺血心肌的有害效应,逆转心衰致心室结构重构和电重构,改善心肌的结构和心功能,延长生存期。

4 β 受体阻滞剂预防 SCD 的循证医学证据

心功能不全比索洛尔研究(CIBIS-II)^[16]纳入了 NYHA 分级 III 或 IV 级、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 35\%$ 、接受利尿剂和血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)正规治疗的患者 2 647 例,分为实验组和对照组。实验组($n=1 327$)服用比索洛尔 1.25 mg/d,逐渐加至最大剂量 10 mg/d,平均随访 1.3

年。结果显示实验组死亡率显著低于对照组(分别为 11.8%、17.3%, $P < 0.01$), SCD 发生率显著低于对照组(分别 3.6%、6.3%, $P = 0.0011$)。证实 β 受体阻滞剂对于稳定期心衰患者有显著益处, 并降低 SCD 风险。

充血性心衰的美托洛尔 CR/XL 随机干预试验 (metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure, MERIT-HF)^[8] 入选 3 991 例 NYHA 分级 II ~ IV 级、LVEF $\leq 40\%$ 的稳定期心衰患者。实验组 ($n = 1 990$) 随机给予美托洛尔缓释片 12.5 mg/d (NYHA III ~ IV 级) 或 25.0 mg/d (NYHA II 级), 逐渐增至最大剂量 200 mg/d, 对照组 ($n = 2 001$) 给予安慰剂。所有全因死亡为终点事件, 平均随访时间 1 年。实验组死亡率显著低于安慰剂组(分别为 7.2%、11.0%, $P = 0.000 09$), 实验组猝死数低于安慰剂组(分别为 79、132 例, $P = 0.000 20$), 实验组心衰加重死亡数低于安慰剂组(分别为 30、58 例, $P = 0.002 30$), 证明在接受治疗的稳定期心衰患者加用美托洛尔可以提高生存率, 降低猝死风险。

卡维地洛前瞻性随机累计生存率试验^[17] 研究该类药物是否能使重度心衰患者获益。它随机纳入了 2 289 例 NYHA III ~ IV 级并且 LVEF $< 25\%$ (但是无容量负荷) 的患者, 随机分为安慰剂组 ($n = 1 133$) 和卡维地洛组 ($n = 1 156$), 平均治疗 10.4 个月。卡维地洛降低了 27% 因心血管原因而住院和死亡的事件 ($P = 0.005$), 降低了 31% 因心衰而住院和死亡的事件 ($P = 0.000 004$)。卡维地洛组较安慰剂组较少有严重心血管事件(心衰加重、猝死、心源性休克、室速) 的发生 ($P = 0.002$)。结果证明在 NYHA III ~ IV 级的患者中常规使用卡维地洛可以减轻心衰的严重程度, 降低恶化风险, 减少住院日, 减少其他严重临床事件的发生。

以上 3 项具有里程碑意义的 β 受体阻滞剂大规模临床试验表明, 对于 NYHA II ~ IV 级、LVEF $\leq 35\% \sim 40\%$ 、病情稳定的心衰患者, 早期应用 β 受体阻滞剂可明显降低心衰患者总死亡率 (34% ~ 35%)^[18], 降低猝死发生率 (41% ~ 45%)。美国心脏病学会/美国卫生协会/欧洲心脏病学会明确指出^[19], 对于 NYHA II ~ III 级、LVEF $\leq 40\%$ 、病情稳定的患者, 除非有禁忌证或不可耐受, 均必须给予 β 受体阻滞剂治疗。对于 NYHA IV 级和病情稳定、无液体滞留、体质量恒定者也可考虑应用 β 受体阻滞剂。

COMET (Carvedilol or Meroprolol European Trial) 研究^[20] 在 3 029 例心衰患者中比较选择性 β_1 受体阻滞剂美托洛尔和非选择性 β 受体阻滞剂卡维地洛对心衰患者致死率和致残率的影响。结果表明, 卡维地洛组全因死亡率显著低于美托洛尔组(分别为 34%、40%, $P = 0.001 7$)。COMET 研究结果再次确立了卡维地洛在慢性轻-中度心衰治疗中的地位, 为 β 受体阻滞剂的应用提供了进一步的循证医学证据^[21]。

5 预防心衰患者发生 SCD 的不同方法的比较

CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study)-III 研究^[22] 是第一个验证心衰初始治疗时先使用 ACEI 或先使用 β 受体阻滞剂的安全性和有效性的临床试验。该研究共入选 LVEF $< 35\%$ 、稳定 7 d 以上的轻、中度慢性心衰患者 1 010 例, 分别首先给予比索洛尔或依那普利滴定治疗至靶剂量, 维持治疗 26 周, 再联合用药 6 ~ 8 个月。结果显示, 先用比索洛尔治疗的疗效并不劣于先用依那普利治疗, 且安全性差异无统计学意义。二级终点分析, 先用比索洛尔组的 1 年全因死亡率有降低趋势, 6 个月内因心衰住院率虽有所增加, 但此差异在治疗 1.5 年后即不存在。

螺内酯随机生存评价研究^[23] 共纳入 1 663 例严重慢性心

衰患者 (LVEF $\leq 35\%$)。治疗组应用螺内酯 25 mg/d 共 822 例, 安慰剂组 841 例, 随访 24 个月。总死亡率治疗组与安慰剂组分别为 35% 和 46%。猝死者分别为 82、110 例 (相对危险度 0.71, $P = 0.02$)。总死亡率明显下降归因于螺内酯能减少进行性心衰和猝死的危险性。阻断醛固酮受体可避免钾离子丢失和增加心肌摄取去甲肾上腺素而预防猝死发生。螺内酯还能因阻断醛固酮生成胶原而防止心肌纤维化, 这一作用也可减少猝死的危险。

SCD-HeFT 是一项关于胺碘酮和 ICD 对心衰患者生存率影响的临床试验^[24]。共入选 2 521 例心功能 NYHA 分级 II 或 III (缺血或非缺血)、LVEF $< 35\%$ 的心功能不全患者, 平均随访 45.5 个月, 在给予传统抗心衰治疗的前提下, 对 2 521 例患者 (LVEF 中位数为 0.25) 进行跟踪随访。中期 (45.5 个月) 结果显示, 胺碘酮组 ($n = 845$) 与安慰剂组 ($n = 847$) 比较有相似的死亡风险 (危险比为 1.06), 而 ICD 治疗组 ($n = 829$) 对比非 ICD 治疗组可降低全因死亡率 23% ($P = 0.007$)。该研究证实胺碘酮治疗并不能改善慢性心衰患者的存活率, 心功能 NYHA 分级 II 级的患者更能从 ICD 治疗中获益。SCD-HeFT 试验的意义还在于它证实了预防性 ICD 治疗的获益并不与病因有关, 在缺血性或非缺血性心衰患者中的获益无明显差异。

COMPANION 试验证实了 CRT + ICD 可以降低全因死亡率及再入院率^[25]。该试验主要入选标准为 NYHA 心功能 III 或 IV、QRS 波时限大于或等于 120 ms、LVEF $\leq 35\%$ 、左室舒张末期内径大于或等于 60 mm 的患者。共入选患者 1 520 例, 随机分为药物治疗、CRT 及 CRT-D 3 组, 进行前瞻性分析, 平均随访 16 个月。结果显示 CRT 与 CRT-D 均可减低联合终点事件 (总死亡率和或心衰入院率); CRT 治疗使死亡率呈下降趋势 (12 个月降低 24%); 联用 ICD 与 CRT 治疗使死亡率进一步明显下降 (12 个月降低 43%)。临床研究证实, CRT 可以改善心衰患者的心功能, 降低进行性心衰导致的死亡。同时, 心脏性死亡的另一原因 SCD 的发生又可被 ICD 有效预防。另一方面, 相当一部分植入 ICD 的患者伴有慢性心衰及心室内传导延迟, 而 CRT 可以使这一部分患者心功能得到改善, 心脏重塑得以逆转, 从而可能减少恶性室性心律失常的发生, 减少 ICD 的放电次数。因此, 理论上讲同时具备 CRT 和 ICD 的 CRT-D 治疗是最佳治疗方案。对于同时符合 ICD 和 CRT 适应证的患者都应植入 CRT-D。

6 结 论

慢性心衰是一种常见的高致死性心血管疾病, 其 SCD 发生率高, 大多是因为室速或室颤等恶性心律失常。ICD 和 CRT-D 可以有效降低 SCD 的发生率, 但价格昂贵限制了其应用范围。 β 受体阻滞剂可以抑制肾上腺素对结构重构和电重构过度刺激产生的不良反应, 降低交感兴奋, 提高室颤阈值, 降低心衰患者 SCD 的风险。对心衰患者早期使用 β 受体阻滞剂能显著降低该疾病的总死亡率。

参考文献:

- [1] 顾东风, 黄广勇, 何江, 等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(1): 3-6.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(12): 1076-1095.
- [3] Hinkle LE Jr, Thaler HT. Clinical classification of cardiac deaths[J]. Circulation, 1982, 65(3): 457-464.
- [4] Pokorny J, Staněk V, Vrána M. Sudden cardiac death thir-

- ty years ago and at present. The role of autonomic disturbances in acute myocardial infarction revisited [J]. *Physiol Res*, 2011, 60(5): 715-728.
- [5] Mehra R. Global public health problem of sudden cardiac death[J]. *J Electrocardiol*, 2007, 40(6): 118-122.
- [6] Francis J. Prevention of sudden cardiac death[J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2011, 11(4): 91-92.
- [7] Hua W, Zhang LF, Wu YF, et al. Incidence of sudden cardiac death in China: Analysis of 4 regional populations [J]. *JACC*, 2009, 54(12): 1110-1118.
- [8] MERIF-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIF-HF)[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169): 2001-2007.
- [9] Adamson PB, Gilbert EM. Reducing the risk of sudden death in heart failure with beta-blockers [J]. *J Cardiac Fail*, 2006, 12(9): 734-746.
- [10] Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases[J]. *Am Heart J*, 1989, 117(1): 151-159.
- [11] 蒋文平. 尽力治疗心力衰竭的心律失常[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2009, 23(6): 471-472.
- [12] López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(15): 1341-1362.
- [13] 郭继鸿. β 受体阻滞剂应当成为快速心律失常治疗的基础用药[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2005, 19(5): 331-334.
- [14] Maltsev VA, Sabbab HN, Undrovinas AI. Down-regulation of sodium current in chronic heart failure: effect of long-term therapy with carvedilol[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2002, 59(9): 1561-1568.
- [15] Rials SJ, Wu Y, Ford N, et al. Effect of left ventricular hypertrophy and its regression on ventricular electrophysiology and vulnerability to inducible arrhythmia in the feline heart[J]. *Circulation*, 1995, 91(2): 426-430.
- [16] CIBIS-II Investigators. The cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial [J]. *Lancet*, 1999, 353(9146): 9-13.
- [17] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study [J]. *Circulation*, 2002, 106(17): 2194-2199.
- [18] Cruickshank JM. Beta-blockers and heart failure [J]. *Indian Heart J*, 2010, 62(2): 101-110.
- [19] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(17): 2099-2140.
- [20] Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Meroprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 362(9377): 7-13.
- [21] 李勇, 诸骏仁. β 受体阻滞剂治疗慢性心力衰竭——COMET 研究的意义 [J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(5): 466-468.
- [22] Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III [J]. *Circulation*, 2005, 112(16): 2426-2435.
- [23] Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure, randomized aldactone evaluation study investigators [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10): 709-717.
- [24] Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(3): 225-237.
- [25] Saxon LA, Bristow MR, Boehmer J, et al. Predictors of sudden cardiac death and appropriate shock in the comparison of medical therapy, pacing, and defibrillation in heart failure (COMPANION) trial [J]. *Circulation*, 2006, 114(25): 2766-2772.

(收稿日期: 2011-10-08 修回日期: 2011-12-22)

· 综述 ·

人脐血间充质干细胞治疗终末期肝病的进展

姚 勇¹综述, 曾维政², 戴立里^{1△}审校

(1. 重庆医科大学附属第二医院消化内科 400010; 2. 成都军区总医院消化内科, 成都 610083)

关键词: 脐血间充质干细胞; 终末期肝病; 原位肝移植

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.17.040

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)17-1771-04

目前我国的乙型肝炎病毒携带者超过 1 亿, 是终末期肝病患者的主要来源人群。终末期肝病患者常发生胃底-食管静脉曲张

曲张破裂出血、肝性脑病等严重并发症, 每年死亡人数超过 30 万, 是严重影响健康的社会问题。同种异体肝移植被认为是治