

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.03.024

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221027.0939.002.html>(2022-10-27)

心脏手术后心源性卒中预防的研究进展*

卢壮壮 综述,宋光民[△],白霄 审校

(山东大学齐鲁医院心脏外科,济南 250000)

[摘要] 缺血性卒中患者中有 20%~30% 是心源性卒中。房颤形成的血栓是心源性卒中的主要风险,房颤会使卒中发生率增加 5 倍。房颤产生血栓的部位主要在左心耳,这与后者特殊的解剖结构有关。除了采用传统抗栓药物预防血栓形成,采用左心耳干预防心源性卒中也是当前的研究热点。预防术后房颤尤为重要,其中钙介导神经毒性抑制心房自主神经节、左后心包切开术预防心脏手术后房颤效果显著。此外,microRNA 与房颤的关系也越来越被重视。该文针对心源性卒中的预防,从减少房颤发生与避免血栓形成进行了综述。

[关键词] 钙介导神经毒性;左后心包切开术;microRNA;左心耳夹闭术;心源性卒中;心房颤动;综述

[中图分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)03-0436-05

Research progress in prevention of cardiogenic stroke prevention after cardiac surgery*

LU Zhuangzhuang, SONG Guangmin[△], BAI Xiao

(Department of Cardiac Surgery, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250000, China)

[Abstract] 20% to 30% of ischemic stroke patients have a cardiogenic stroke. Thrombosis caused by atrial fibrillation is the major risk for cardiac stroke, and atrial fibrillation increasing the incidence of stroke by five times. The site of thrombus in atrial fibrillation is mainly in the left atrial appendage, which is related to the special anatomical structure of the left atrial appendage. In addition to the use of traditional antithrombotic drugs to prevent thrombosis, the use of left atrial appendage intervention to prevent cardioembolic stroke is also a current research focus. Prevention of postoperative atrial fibrillation is particularly important, among which calcium-mediated neurotoxic inhibition of atrial autonomic ganglion and left posterior pericardiectomy are effective in preventing postoperative atrial fibrillation. In addition, the relationship between microRNA and atrial fibrillation has been paid more and more attention. Aiming at the prevention of cardiogenic stroke, the authors reviewed the researches of the prevention of cardioembolic stroke from the aspect of reducing the occurrence of atrial fibrillation and avoiding thrombosis.

[Key words] calcium-mediated neurotoxicity; left posterior pericardiectomy; microRNA; left atrial appendage clipping; cardioembolic stroke; atrial fibrillation; review

心源性卒中是指由心脏内脱落的附壁血栓随血流阻塞脑动脉,引起该动脉供血区脑组织缺血坏死,进而出现局灶性神经功能缺损。随着医疗水平的不断提高和发展,由高血压、糖尿病、高血脂等危险因素所导致的脑卒中检出率和治疗率不断提高,由各种致病因素所导致的脑卒中发生率整体下降,相应的心源性卒中比例则在升高^[1]。2014—2018 年韩国短暂性

脑缺血发作和缺血性卒中患者中,心源性卒中占 21.3%,高于 2002—2010 年的 17.1%^[2];2012 年,加拿大该数据曾高达 56%,而 2002 年仅为 26%^[1];我国目前的少数单中心研究报告显示,该数据为 8.4%~11.0%,但缺少大规模的流行病学研究^[3]。心源性卒中是心脏外科手术后常见的并发症,尤其是有房颤病史的患者。预防心脏手术后心源性卒中需要从消除

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81873510);山东大学齐鲁医院青年基金项目(2019QLQN21)。 作者简介:卢壮壮(1997—),在读硕士研究生,主要从事心血管外科的研究。 [△] 通信作者, E-mail: songgm@sdu.edu.cn。

房颤和预防血栓形成两方面着手。

1 房颤的消除

1.1 导管射频消融术(RFCA)

目前,房颤的治疗主要包括药物复律、电复律、RFCA 等,RFCA 效果优于药物复律和电复律。RFCA 适用于有症状且药物控制不佳的房颤患者^[4]。作为一种介入性治疗,RFCA 将器材通过动静脉血管送至心脏病变处,升高局部组织温度,促使病灶产生凝固性坏死,阻断异常传导束,以达到治疗目的^[5]。虽然 RFCA 已在临床上广泛应用,但术后复发率仍较高,成为了当前科研的重点。曾有单中心研究报道,26.5% 的患者在术后出现复发^[4]。该报道也指出,左房前后径(LAD)>55 mm、估测肾小球滤过率(eGFR)≤60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹、早期复发(ER-AF)、充血性心力衰竭、脑卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)为 RFCA 术后房颤复发的独立危险因素,作者总结的 Nomogram 风险模型对房颤复发的预测效能较好,有助于临床做出正确决策。

1.2 钙介导神经毒性抑制心房自主神经节(GP)

人类的心脏受自主神经网络支配,丰富的交感和副交感神经通过持续相互交流,确保心输出量适应局部血流需求的动态变化^[6]。自主神经系统失调是导致心律失常的核心,调节自主神经系统成为治疗房颤的一种新兴方式^[7]。自主神经汇聚于心外膜脂肪垫的多个 GP,成为心房自主神经网络的整合点。EVGENY 等^[8]在其研究中,向有阵发性房颤病史并行单纯冠状动脉旁路移植术(CABG)的患者,同期于心外膜脂肪垫注射肉毒杆菌毒素,其心脏术后房颤(POAF)发病率降低了 77%,且无不良反应,不会增加重症监护室时间、术后住院时间或任何其他术后并发症。因而认为,在绝大多数这类患者中,POAF 是一种短暂现象,GP 的永久性破坏不应作为首选,暂时性 GP 阻滞即可产生良好的效果。MARK 等^[9]的研究认为,神经毒性损伤的关键介质是钙离子(Ca²⁺),生理条件下该介质控制多种细胞功能,包括细胞生长、分化和突触活动。在神经元中,Ca²⁺的稳态对于维持细胞稳定性及突触传递等功能尤为重要。细胞内 Ca²⁺水平过高,超过神经元的缓冲能力时就会引起神经毒性。

HUISHAN 等^[10]率先进行的临床研究中,将 200 例在非体外循环下行 CABG 的患者随机分配到氯化钙(CaCl₂)注射组(n=100)和氯化钠(NaCl)注射组(假手术组,n=100)。手术时,将 CaCl₂ 或 NaCl 注入心房的 4 个主要 GP,即右前神经节丛(ARGP)、左下神经丛(ILGP)、右下神经丛(IRGP)、左上神经节丛(SLGP)。研究发现,心脏术中向心房 GP 注射 CaCl₂

抑制 GP 的功能可将术后房颤风险降低 63%,无明显不良反应,且术后较少使用艾司洛尔和胺碘酮进行药物辅助复律。GP 的过度活跃促成了房颤的发生和维持,从 GP 到相邻心房组织存在有效不应期(ERP)梯度,GP 的过度兴奋缩短了 GP 附近的心房 ERP 并增加了 ERP 梯度,进而引发房颤。反之,对 GP 的兴奋性进行抑制能延长 ERP,减小 ERP 梯度,有效抑制房颤的产生^[11]。Ca²⁺介导的神经毒性抑制 GP 的功能,延长心房 ERP,这可能是取得治疗效果的基础,这为心脏手术患者术后房颤的预防提供了新的治疗思路(见图 1)。在最近的动物实验中,JING 等^[11]人运用 POAF 相关犬模型,将 CaCl₂ 纳米颗粒注入犬心房的主要 GP,观察到开胸术后 7 d 抑制了房颤的敏感性。Ca²⁺介导的神经毒性抑制了犬心房 GP 的兴奋性,使犬术后心房 ERP 延长,有效抑制犬 POAF 的产生。这一观点印证了 HUISHAN 等^[10]结论的正确性。

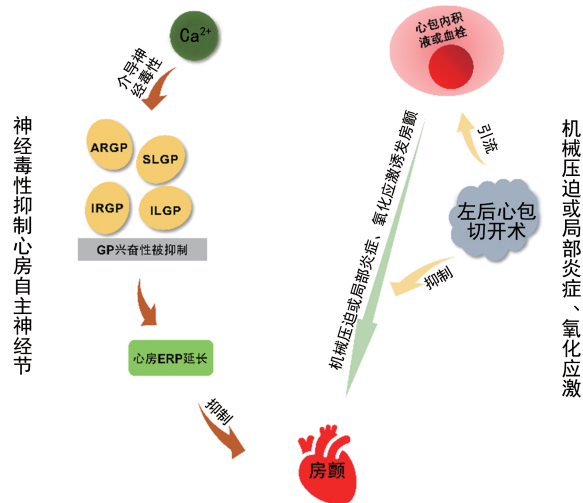


图 1 消除房颤最新研究结果

1.3 左后心包切开水预防 POAF

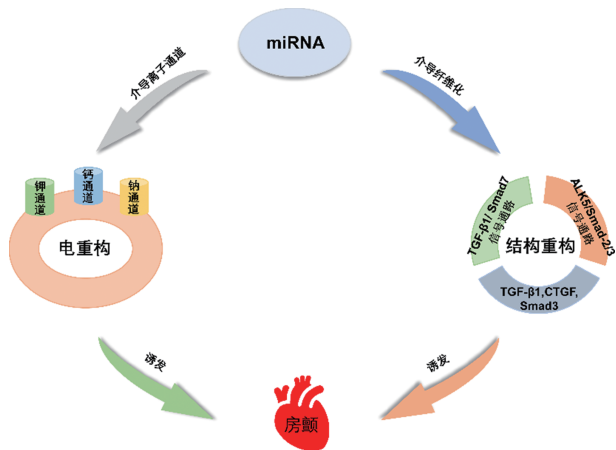
MARIO 等^[12]认为,心脏手术后心包内的积液或血栓会导致房颤,其有两种可能的机制:心包内(特别是心房附近)的积液或血栓,可能会通过机械压迫、局部炎症和氧化应激引发 POAF。他们提出假设:心脏手术同期行左后心包切开水,在膈神经后方切开 4~5 cm 的垂直切口,并从左下肺静脉延伸到膈肌,将心包囊与左侧胸膜腔连接起来,术后可以将心包内积液或血栓引流到左侧胸膜腔,从而降低 POAF 发生率。作者将 420 例拟行心脏外科手术(包括 CABG、主动脉瓣及升主动脉手术)患者随机分配到左后心包切开水组(n=212)和无干预组(n=208),入选的患者 POAF 风险相对较低,并排除了既往有房性心律失常病史、接受二尖瓣或三尖瓣手术的患者。结果显示,心脏外科手术中同时行左后心包切开水能明显降低 POAF 发生率(17% vs. 32%),且不会增加术后并发症风险。这一研究结果,为临床预防 POAF 提供了新的探

索(见图 1)。

1.4 microRNA(miRNA)治疗

miRNA 是由 18~25 个核苷酸组成的内源性非编码单链小 RNA,在不同类型的组织和细胞中都有表达,miRNA 与靶基因(mRNA)结合后调控靶基因表达。miRNA 通过介导离子通道和纤维化分别在电重构、结构重构的过程中引发房颤^[13]。

在房颤发生时,患者心房肌细胞内的离子通道会发生电重构。在离子通道蛋白发生改变的过程中,有多种 miRNA 参与。研究发现,miR-328、miR-208a/b、miR-21、miR-499 是参与调控维持“钙稳态”发挥主要作用的 L 型钙通道蛋白^[14],这些基因在房颤患者体内过表达^[15-18]。关于钾通道, Kir2.1 蛋白是房颤电重构的一个标志,动物实验中, miR-1、miR-499、miR-26a/b、miR-30d 过多或过少表达,调控钾通道蛋白的表达,缩短 ERP,诱发房颤^[19-22]。而 miR-192-5p 则是通过调控钠通道 NaV1.5 的编码基因 SCN5A 来发挥作用^[23],诱发房颤。见图 2。



miRNA 通过与离子通道表面的通道蛋白编码基因相结合,调控离子通道,介导电重构;miRNA 也可通过调节信号通路促使心房纤维化,介导结构重构而诱发房颤。

图 2 miRNA 与房颤的关系

结构重构会提高房颤发生率,结构重构主要表现为心房纤维化。研究表明,miR-21 通过转化生长因子(TGF)- β 1/Smad7 信号通路介导心房纤维化^[24],miR-30c 则可抑制 TGF- β 1 的表达^[25]。miR-132 对结缔组织生长因子(CTGF)的表达有抑制作用,过表达 miR-27b 通过调控靶基因 ALK5/Smad-2/3 信号通路抑制心房纤维化^[26-27]。大鼠实验中,诱导房颤后心肌梗死相关转录本(MIAT)的表达明显增加,而 miR-133a-3p 的表达相对降低^[28]。miR-23b-3p 和 miR-27b-3p 通过靶向 TGFBR3,促进人心房成纤维细胞中 Smad3 的激活,从而促进心房纤维化^[29]。可推测,上述易感因素均可作为基因治疗的靶点,且 miRNA 在外周血中稳定表达亦可成为诊断依据。尽管目前

miRNA 尚未应用于房颤的临床领域,但已被更多学者重视。

2 血栓形成的预防

2.1 抗栓药物的应用

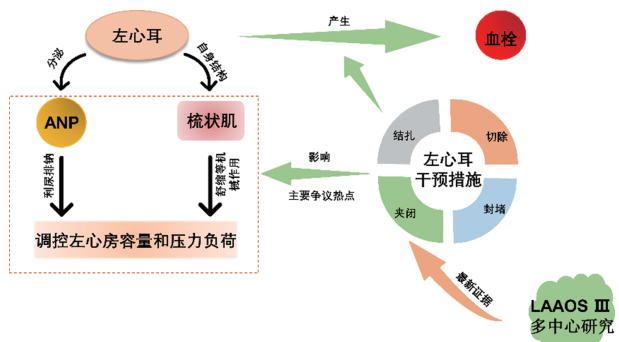
预防血栓形成最直接的方法就是采用抗栓药物治疗。抗血小板药物(包括阿司匹林和氯吡格雷)虽可降低卒中发生率,但有不可忽视的出血风险。有研究指出,对于卒中风险较高的房颤患者,推荐长期口服抗凝药物^[30]。CONNOLLY 等^[31]研究证实,联合口服阿司匹林和氯吡格雷预防卒中效果劣于抗凝治疗(2.39% vs. 1.40%, $P=0.001$),但出血风险明显增加(15.40% vs. 13.21%, $P=0.001$)。抗凝药物(包括维生素 K 拮抗剂华法林)能降低 64% 的卒中发生率及 26% 的致死率,同时华法林需要长期监测国际标准化比值(INR),患者达标率低,易造成出血风险^[32-33]。目前,新型口服抗凝药达比加群和利伐沙班虽然疗效优于华法林,但其价格昂贵,对患者肾功能有较高要求,临床上未能普遍使用^[33]。但目前尚未有研究充分证明,有其他治疗方案可完全替代抗栓药物。

2.2 左心耳(LAA)干预

LAA 能调节压力和容量负荷,这与其自身解剖结构有关。LAA 内有粗大的梳状肌,使其具有较强的收缩功能和顺应性。LAA 还具有强大的分泌功能,LAA 中,心房钠尿肽(ANP)颗粒浓度约占总量的 30%,是左心房其余结构的 40 倍,具有利尿排钠作用。在调节左心房的压力和容量负荷方面,LAA 不仅通过舒缩等机械作用,还能通过调节 ANP 分泌来调节血容量。

房颤患者中形成的血栓大多位于 LAA,因此外科手术领域预防心源性卒中多进行 LAA 干预,学者对此已有广泛共识。外科手术干预包括 LAA 切除、结扎、夹闭,内科常用 LAA 封堵术。这些方法都能降低心源性卒中发生率,但是研究表明,LAA 切除的残端更易形成血栓,LAA 结扎及切除均会影响 LAA 的分泌功能,ANP 分泌减少会导致水钠潴留,引发血流动力学障碍,这是目前关于 LAA 干预的争议焦点。而 LAA 封堵术则可能避免这些问题,DHANUNJAYA 等^[34]进行 LAA 结扎术($n=38$)和经导管 LAA 封堵术($n=39$)的对照试验,发现 LAA 结扎术后 ANP 明显降低,随访 3 个月后才恢复正常,而经导管 LAA 封堵术则没有出现该情况,可见 LAA 封堵术优于 LAA 结扎术。左心耳夹闭术(LAAO)是新兴手术,外科手术时用自动闭合的心耳夹将 LAA 夹闭,其能显著降低卒中发生率,但 LAAO 在前期应用同样面临争议,存在增加心力衰竭风险、丧失或减弱调节

压力与容量负荷的可能^[35]。见图3。



LAA 干预对于减少术后心源性卒中事件有效,但不良反应使其饱受争议。LAAOSⅢ研究结果证实了LAAO的良好效果。

图3 左心房干预措施预防血栓形成的研究现状

LAAOSⅢ多中心研究结果为LAAO提供了可靠的证据^[35]。该研究选取拟接受心脏外科手术、患有心房颤动且卒中风险较高患者,随机分为两组,观察组为术中同期行LAAO,对照组则不处理LAA,术后随访期间两组均常规口服抗凝剂。结果显示,与对照组比较,观察组能降低卒中或全身性栓塞发生率约1/3。但由于未将LAAO的效果和抗凝剂进行对比,并不能得出LAAO可替代抗凝剂的结论。有学者针对LAAO的争议,也对LAAO可能存在的弊端进行了证明,两组间出现围手术期心力衰竭或死亡的发生率并无显著差异。可推测,外科手术时同期行LAAO能显著降低卒中或栓塞事件发生率。更重要的是,相比经皮LAA封堵术,封堵物作为异物本就存在血栓形成风险,而LAAO是在心脏外部进行操作,能有效减少并发症。目前,LAAO能否替代抗凝剂仍需更多的临床研究。若成为可能,这将为出血风险较高的患者预防卒中或栓塞事件提供新的选择。THOMAS等^[36]的少量病例报道已证实了这一点。

3 小结与展望

心源性卒中发生率越来越高,心脏手术围手术期预防尤其重要。本综述从两个方面阐述了目前研究的前沿。术中同期在心房主要GP注射CaCl₂,由钙介导的神经毒性抑制心房GP,可预防POAF的发生。同时,学者也从基因层面研究关于miRNA调节不同通路,进而调节通道蛋白来影响ERP,推测这一研究结果可能与钙介导的神经毒性抑制房颤的研究相呼应,同时也可能是miRNA与房颤关系的研究结果,可应用于临床的例证。术中同期行左后心包切开术预防POAF是目前较为创新的探索,但笔者认为,仍需多中心的研究加以佐证。左心房闭合术操作简单,手术风险小,并发症较少。LAAOSⅢ的研究结果回答了关于LAAO的诸多疑问。

心源性卒中仍是困扰医学界的诸多难题之一,鉴于此,本文展示的新观点有利于解决这一临床问题,

使心源性卒中的预防方面有了进一步探索。在此基础上,可从以下多个方面进一步考虑:(1)进一步优化RFCA,应用复发风险预测评分系统,对房颤复发风险较高的患者及时处理;(2)临床可应用CaCl₂的神经毒性预防POAF,减少心源性卒中的发生,同时也可探索基因研究中提到的钾、钠介导神经毒性能否抑制房颤;(3)相关基因研究中提到的miRNA可用于患者房颤的预测、诊断和治疗,随着对致病机制研究的深入,未来有望在基因层面针对特定的致病基因进行靶向治疗;(4)就左后心包切开术进行更多的临床研究;(5)左心房干预尤其是LAAO在预防心源性卒中方面具有较高的研究价值,期待未来的前瞻性研究。

参考文献

- [1] 刘广志,胡荣,彭丹涛. 心源性卒中诊断中国专家共识(2020)[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(12):1369-1378.
- [2] JEONG HY., JUNG KH, MO H, et al. Characteristics and management of stroke in Korea: 2014-2018 data from Korean Stroke Registry [J]. Int J Stroke, 2020, 15(6):619-626.
- [3] TIAN D, YANG Q, DONG Q, et al. Trends in stroke subtypes and vascular risk factors in a stroke center in China over 10 years [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):1-8.
- [4] 顾怡钰,杨昕宇,张铭扬,等. 心房颤动射频消融术后复发不同预测评分的比较及Nomogram模型的构建[J]. 临床心血管病杂志, 2021, 37(12):1126-1132.
- [5] 吉立双,孙丽颖,刘刚,等. 不同曝光方式下行导管射频消融治疗阵发性室上性心动过速的疗效及安全性比较[J]. 重庆医学, 2017, 46(22):3057-3059.
- [6] ARDELL J L, ANDRESEN M C, ARMOUR J A, et al. Translational neurocardiology: preclinical models and cardioneural integrative aspects [J]. J Physiol, 2016, 594(14):3877-3909.
- [7] ARDELL J L, ARMOUR J A. Neurocardiology: structure-based function [J]. Compr Physiol, 2016, 6(10):1635-1653.
- [8] EVGENY P, BORIS K, ALEXANDER R, et al. Botulinum toxin injection in epicardial fat pads can prevent recurrences of atrial fibrillation after cardiac surgery: results of a randomized pilot study [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(6):

- 628-629.
- [9] MARK A, MICHAEL T. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity[J]. *Cell Calcium*, 2003, 34(4/5): 325-337.
- [10] HUIZHAN W, YUJI Z, FANGRAN X, et al. Calcium-induced autonomic denervation in patients with post-operative atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(1): 57-67.
- [11] JING Z, BENJAMIN JS, JEFFERY E, et al. Gradients of atrial refractoriness and inducibility of atrial fibrillation due to stimulation of ganglionated plexi[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, 18(1): 83-90.
- [12] MARIO G, TOMMASO S, KARLA VB, et al. Posterior left pericardiectomy for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an adaptive, single-centre, single-blind, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10316): 2075-2083.
- [13] 汪尊冬, 刘维琴. MicroRNAs 在房颤中的研究进展[EB/OL]. (2022-01-16)[2022-03-13]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220125.1712.010.html>.
- [14] JORDI H, NIELS V, STANLEY N, et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression[J]. *Circ Res*, 2014, 114(9): 1483-1499.
- [15] YANJIE L, YING Z, NING W, et al. MicroRNA-328 contributes to adverse electrical remodeling in atrial fibrillation[J]. *Circulation*, 2010, 122(23): 2378-2387.
- [16] SUSANA C, RICARDO C, ADELA H, et al. miR-208b upregulation interferes with calcium handling in HL-1 atrial myocytes; implications in human chronic atrial fibrillation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 99: 162-173.
- [17] ADRIANA B, MARCOS M, PABLO D, et al. Chronic atrial fibrillation increases microRNA-21 in human atrial myocytes decreasing L-type calcium current[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2014, 7(5): 861-868.
- [18] LING T Y, WANG X L, CHAI Q, et al. Regulation of cardiac CACNB2 by microRNA-499: Potential role in atrial fibrillation[J]. *BBA Clin*, 2017, 7: 78-84.
- [19] JIA X, ZHENG S, XIE X, et al. MicroRNA-1 accelerates the shortening of atrial effective refractory period by regulating KCNE1 and KCNB2 expression: an atrial tachypacing rabbit model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): 1-11.
- [20] LING T Y, WANG X L, CHAI Q, et al. Regulation of the SK3 channel by microRNA-499: potential role in atrial fibrillation[J]. *Heart Rhythm*, 2013, 10(7): 1001-1009.
- [21] XIAOBIN L, ZHENWEI P, HONGLI S, et al. MicroRNA-26 governs profibrillatory inward-rectifier potassium current changes in atrial fibrillation[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5): 1939-1951.
- [22] MASAKI M, ERIKO I, CHISATO N, et al. Atrial fibrillation-mediated upregulation of mir-30d regulates myocardial electrical remodeling of the G-protein-gated K(+) channel, IK. ACH[J]. *Circ J*, 2016, 80(6): 1346-1355.
- [23] YUANYUAN Z, YUAN H, WEIHUA L, et al. Post-transcriptional regulation of cardiac sodium channel gene SCN5A expression and function by miR-192-5p[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, (A): 2024-2034.
- [24] HE X, ZHANG K, GAO X, et al. Rapid atrial pacing induces myocardial fibrosis by down-regulating Smad7 via microRNA-21 in rabbit[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(10): 1696-1708.
- [25] JUAN X, HAIQING W, SONGWEN C, et al. MicroRNA-30c suppresses the pro-fibrogenic effects of cardiac fibroblasts induced by TGF- β 1 and prevents atrial fibrosis by targeting TGF β R II[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(6): 3045-3057.
- [26] GANG Q, DONGSHENG X, ZHAOYUN C, et al. miR-132 in atrial fibrillation directly targets connective tissue growth factor[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4143-4150.
- [27] YANSHAN W, HENG C, HONGMEI L, et al. Atrial overexpression of microRNA-27b attenuates angiotensin II-induced atrial fibrosis and fibrillation by targeting ALK5[J]. *Hum Cell*, 2018, 31(3): 251-260.
- [28] LIXIA Y, BOLUN Z, LING Y, et al. LncRNA MIAT/miR-133a-3p axis regulates atrial fibrillation and atrial fibrillation-induced myocardial fibrosis[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(4): 2605-2617.

- [27] 谭晓开,陈宏泽,李乐,等. 伴临床相关性胰瘘的胰十二指肠切除术后出血临床特征与诊治分析[J]. 中国实用外科杂志,2020,40(2):208-217.
- [28] TOMASZ W,JACEK S,MACIEJ B,et al. Massive bleeding from upper gastrointestinal tract as a symptom of rupture of splenic artery aneurysm to stomach[J]. Med Sci Monit,2012,18(2):CS8-11.
- [29] 石程剑,朱峰,王敏,等. 置入式胰肠吻合对减少腹腔镜胰十二指肠切除术后胰瘘发生的临床价值分析[J]. 中国普通外科杂志,2020,29(9):1045-1050.
- [30] GOVEDARSKI V. Endovascular treatment of an aneurysm of the splenic artery[J]. Khirurgiia(Sofia),2015,81(2):29-32.
- [31] 吴志平,张大忠,刘善凯,等. 腔内治疗脾动脉瘤[J]. 中国介入影像与治疗学,2021,18(12):764-766.
- [32] 马军,姜维良. 内脏动脉瘤的诊断和治疗[J/CD]. 中国血管外科杂志(电子版),2018,10(3):161-164.
- [33] 卢珍,姚伍秀,徐海燕,等. 重症急性胰腺炎并发结肠假性动脉瘤出血 1 例[J]. 临床消化病杂志,2021,33(3):213-214.
- [34] UDAY K C,SOURADEEP D,REDDY A,et al. Giant celiac artery pseudoaneurysm in a case of chronic pancreatitis:a rare case report with literature review[J]. Vasc Endovascular Surg,2021,55(6):658-662.
- [35] SATHEESH S,MOHSINA S,SURESHKUMAR S,et al. Double splenic artery pseudoaneurysm with pancreatic pseudocyst:a therapeutic stalemate[J]. Int J Adv Med Health Res,2017,4(2):79-81.
- [36] 彭飞,孙贝贝,郑凯,等. 小儿胰腺真性囊肿 1 例诊治分析并文献复习[J]. 临床小儿外科杂志,2019,18(11):987-988.
- [37] DORA A,MARCEL J C B,MARCO J B,et al. Bicarbonate transport in cystic fibrosis and pancreatitis[J]. Cells,2021,11(1):54.
- [38] SOHAIL Z H,VERONIQUE M,JOHN P,et al. Toxic-metabolic risk factors in pediatric pancreatitis: recommendations for diagnosis, management, and future research[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2016,62(4):609-617.

(收稿日期:2022-05-01 修回日期:2022-09-29)

(上接第 440 页)

- [29] ZHENZHEN Y,ZHEN X,HUIMING G,et al. Novel role of the clustered miR-23b-3p and miR-27b-3p in enhanced expression of fibrosis-associated genes by targeting TGFBR3 in atrial fibroblasts[J]. J Cell Mol Med,2019,23(5):3246-3256.
- [30] 杨红,刘俊,冯志刚,等. 社区老年人口服抗栓药物预防心脑血管疾病的现状与对策分析[J]. 中国心血管病研究,2021,19(2):107-110.
- [31] CONNOLLY S,POGUE J,HART R,et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial[J]. Lancet,2006,367(9526):1903-1912.
- [32] ROBERT G H,LESLY A P,MARIA I A. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation[J]. Ann Intern Med,2007,146(12):857-867.
- [33] 王梓良,何一秀,林伟力. 单纯左心耳干预预防心源性卒中的研究进展[J]. 心血管病学进展,2021,42(11):1007-1011.
- [34] DHANUNJAYA L,MOHIT T,MUHAMMAD R A,et al. Left atrial appendage closure and systemic homeostasis:the LAA HOMEOSTASIS Study[J]. J Am Coll Cardiol,2018,71(2):135-144.
- [35] RICHARD P W,EMILIE P B,DOMENICO P,et al. Left atrial appendage occlusion during cardiac surgery to prevent stroke[J]. N Engl J Med,2021,384(22):2081-2091.
- [36] THOMAS N,LUCY J,CHRISTOPHER AR. Ventricular tachycardia secondary to leadless pacemaker implantation in the setting of myocardial ischaemia[J]. J Electrocardiol,2020,62:204-206.

(收稿日期:2022-04-16 修回日期:2022-10-19)