

· 论著 ·

地高辛对冠心病合并心房颤动患者 远期临床结果的影响

乔岩 王悦 蒋晨曦 李松南 桑才华 汤日波 龙德勇 吴嘉慧 何柳 杜昕
董建增 马长生

国家心血管病临床医学研究中心 首都医科大学附属北京安贞医院心内科 100029

通信作者:马长生, Email: chshma@vip.sina.com

【摘要】 目的 探讨地高辛用于冠心病合并心房颤动(房颤)患者的远期安全性。**方法** 中国心房颤动注册研究在北京市 31 家医院前瞻性纳入房颤患者 25 512 例,排除行射频消融术,最终纳入冠心病合并房颤患者 1 810 例。根据是否服用地高辛分为服用地高辛组和未用地高辛组,比较两组患者的远期临床结果,并通过 Cox 回归分析进行校正。主要终点事件是全因死亡。**结果** 随访中位数时间 3.05 年。Cox 多因素回归分析结果显示,与基线未用地高辛组相比,基线应用地高辛组明显升高冠心病合并房颤的全因死亡($HR=1.28, 95\%CI\ 1.01\sim1.61, P=0.038$)、心血管死亡($HR=1.48, 95\%CI\ 1.10\sim2.00, P=0.010$)、心血管原因住院($HR=1.67, 95\%CI\ 1.35\sim2.07, P=0.008$)和复合终点事件($HR=2.02, 95\%CI\ 1.71\sim2.38, P<0.001$)的风险。心力衰竭(心衰)亚组结果显示,地高辛未增加全因死亡风险,但明显增加心血管死亡($HR=1.44, 95\%CI\ 1.05\sim1.98, P=0.025$)、心血管原因住院($HR=1.44, 95\%CI\ 1.09\sim1.90, P=0.010$)和复合终点事件($HR=1.37, 95\%CI\ 1.01\sim1.70, P=0.004$)风险。无心衰亚组结果显示,地高辛仅明显增加全因死亡风险($HR=2.56, 95\%CI\ 1.44\sim4.54, P=0.001$)。**结论** 地高辛明显增加冠心病合并房颤患者的全因死亡风险,可能与增加无心衰患者的全因死亡风险有关。

【关键词】 冠心病; 心房颤动; 地高辛; 心力衰竭

基金项目:国家重点研发计划课题(2016YFC0900901、2016YFC1301002);国家自然科学基金(81530016);国家重点研发计划精准医学研究重点项目(2017YFC0908803)

The impact of digoxin on the long-term outcomes in patients with coronary artery disease and atrial fibrillation

Qiao Yan, Wang Yue, Jiang Chenxi, Li Songnan, Sang Caihua, Tang Ribo, Long Deyong, Wu Jiahui, He Liu, Du Xin, Dong Jianzeng, Ma Changsheng

Department of Cardiology, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, National Clinical Research Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100029, China

Corresponding author: Ma Changsheng, Email: chshma@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the long-term safety of digoxin in patients with coronary artery disease (CAD) and atrial fibrillation (AF). **Methods** This was a prospective study, in which 25 512 AF patients were enrolled from China Atrial Fibrillation Registry Study. After exclusion of patients receiving ablation therapy at the enrollment, 1 810 CAD patients [age: (71.5 ± 9.3) years] with AF were included. The subjects were grouped into the digoxin group and non-digoxin group, and were followed up for a period of 80 months. Long-term outcomes were compared between the groups and an adjusted Cox regression analysis was applied to evaluate the risk of digoxin on the long-term outcomes. The primary endpoint was all-cause mortality. **Results** The patients were followed up for a median period of 3.05 years. After multivariable adjustment, the Cox regression

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20201123-00967

收稿日期 2020-11-23 本文编辑 侯鉴君

引用本文:乔岩,王悦,蒋晨曦,等.地高辛对冠心病合并心房颤动患者远期临床结果的影响[J].中华内科杂志,2021,60(9):797-805. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20201123-00967.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



analysis showed that digoxin significantly increased the risk of all-cause mortality ($HR=1.28$, 95%CI 1.01-1.61, $P=0.038$), cardiovascular mortality ($HR=1.48$, 95%CI 1.10-2.00, $P=0.010$), cardiovascular hospitalization ($HR=1.67$, 95%CI 1.35-2.07, $P=0.008$) and the composite endpoints ($HR=2.02$, 95%CI 1.71-2.38, $P<0.001$). In the subgroup of patients with heart failure (HF), digoxin was not associated with the risk of all-cause mortality, but was still associated with the increased risk of cardiovascular mortality ($HR=1.44$, 95%CI 1.05-1.98, $P=0.025$), cardiovascular hospitalization ($HR=1.44$, 95%CI 1.09-1.90, $P=0.010$) and the composite endpoints ($HR=1.37$, 95%CI 1.01-1.70, $P=0.004$). However, in the subgroup of patients without HF, digoxin was only associated with all-cause mortality ($HR=2.56$, 95%CI 1.44-4.54, $P=0.001$). **Conclusion** Digoxin significantly increased the risk of all-cause mortality in CAD patients with AF, especially in patients without HF.

【Key words】 Coronary artery disease; Atrial fibrillation; Digoxin; Heart failure

Fund program: National Key Research and Development Project(2016YFC0900901, 2016YFC1301002); National Natural Science Foundation of China(81530016); National Key Research and Development Project Precision Medicine Research Project(2017YFC0908803)

冠心病和心房颤动(房颤)分别是最常见的心血管疾病和心律失常,高达 17%~18% 的房颤患者合并冠心病^[1-4]。地高辛是房颤患者常用的控制心室率药物,但近年研究显示,地高辛可能增加房颤患者死亡风险^[5-7]。2020 年更新的指南建议,地高辛仅用于房颤合并射血分数(EF)低于 40% 心力衰竭(心衰)患者控制心室率^[8]。但也有研究显示,地高辛并不增加房颤患者的死亡风险^[9],甚至可能降低合并严重心衰患者的死亡风险^[10]。

目前对于地高辛是否增加房颤患者死亡风险尚存在一定争议,本研究旨在评价地高辛用于冠心病合并房颤患者的远期安全性,并分别探讨在心衰和无心衰亚组的安全性。

资料与方法

1. 研究对象:本研究的病例来自中国心房颤动注册研究(CAFR),该研究从北京市 31 家各级医院入选心电图或动态心电图(Holter)明确诊断为房颤的患者,进行定期随访。本研究从 CAFR 研究 2011 年 8 月至 2018 年 12 月纳入的 25 512 例患者中按入排标准筛选研究对象。入选标准:(1)年龄 ≥ 18 岁房颤患者;(2)合并冠心病:包括心肌梗死(MI)病史;经皮冠状动脉介入治疗(PCI)史;冠状动脉旁路移植术(CABG)史;冠状动脉造影(CAG)或冠状动脉 CT 血管成像(CTA)确诊冠心病,运动平板试验或心肌核素确诊冠心病。排除标准:行射频消融术。最终纳入患者 1 810 例。根据基线是否应用地高辛分为地高辛组和未用地高辛组。

本研究获得北京安贞医院伦理委员会批准(批文号:D11110700300000),所有入选者均签署了知情同意书。

2. 基线资料的收集:CAFR 研究的设计、相关资料收集的具体方法见参考文献[11]。本研究的统计分析用到了 CAFR 收集的房颤患者相关基线资料数据,包括一般信息,如年龄、性别、吸烟、房颤类型、是否接受导管消融和房颤病史时间;化验检查指标,如血红蛋白(Hb)、肌酐(Cr)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)等;超声心动图检查包括左心房前后径、左心室舒张末期直径(LVEDD)、EF 和是否有心房血栓;合并疾病史,如高血压病、糖尿病、心衰、血管疾病、卒中/短暂性脑缺血发作(TIA)/外周血栓栓塞;用药史,如抗血小板药物、口服抗凝药物、他汀类药物、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂(CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体阻滞剂(ACEI/ARB)。

3. 研究终点:主要终点事件为全因死亡;次要终点事件是心血管死亡、心血管原因住院和复合终点事件(包括全因死亡和心血管原因住院)。

4. 研究相关定义:心血管死亡定义为心脏性猝死,MI、心衰和其他心血管疾病导致的死亡。计算 CHA_2DS_2 -VASc 评分:年龄 ≥ 75 岁、卒中/TIA/外周血栓栓塞各计 2 分,年龄 65~<75 岁、高血压病史、糖尿病、心衰、血管疾病、女性各计 1 分^[12]。计算 HAS-BLED 积分:高血压(1 分)、肝或肾功能异常(各记 1 分)、卒中(1 分)、出血史(1 分)、国际标准化比值(INR)波动(1 分)、年龄 >65 岁(1 分)、联用抗血小板药或非甾体类抗炎药或每周过量饮酒(药物与饮酒各记 1 分)^[13]。

5. 随访:入组第 3、6 个月及以后每 6 个月由经过培训的随访工作人员通过门诊或电话随访,记录临床事件,包括死亡、心血管原因死亡、血栓栓塞事



件、接受房颤导管消融治疗、终止或启动抗凝治疗、出血以及心血管原因住院等。

6. 统计学分析: 采用 SAS 9.2 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用独立样本 t 检验; 不满足正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间均数比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以频数 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。Kaplan-Meier 法分析患者纳入研究后的生存情况、无心血管死亡、心血管原因住院以及无复合终点事件生存情况, log-rank 法检验组间差异。本研究为非随机研究, 两组的基线资料存在偏倚。因而将基线资料纳入到 Cox 回归模型中进行多因素回归分析比较地高辛对患者临床结果的影响。纳入变量: 年龄、性别、吸烟、房颤类型、房颤病史时间、高血压、糖尿病、卒中/TIA/外周血栓栓塞、心衰/左心室功能障碍、血管疾病、CHA₂DS₂-VASc 评分、HAS-BLED 积分、估算的肾小球滤过率 (eGFR) < 60 ml·min⁻¹·1.73m⁻²、口服抗凝药、抗血小板药物、ACEI/ARB、CCB、 β 受体阻滞剂和他汀类药物。采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者的临床基线资料: 本研究共纳入冠心病合并房颤患者 1 810 例, 年龄 (71.5±9.3) 岁, 其中男性占 64.1% (1 161/1 810)。根据基线是否服用地高辛分为两组, 其中地高辛组 242 例, 未用地高辛组 1 568 例。与未用地高辛组比较, 地高辛组年龄更大; 持续性房颤比例更高, 房颤病史时间更长。地高辛组 eGFR < 60 ml·min⁻¹·1.73m⁻² 患者的比例更高 (20.2% 比 9.9%, $P < 0.001$), 合并心衰/左心室功能障碍比例明显高于未用地高辛组; CHA₂DS₂-VASc 评分和 ≥ 2 分患者比例以及 HAS-BLED 积分和 ≥ 3 分比例明显高于未用地高辛组; 左心房前后径中位数及 > 40 mm 比例, LVEDD 中位数及 > 55 mm 比例, EF 中位数及 ≤ 40% 比例均明显高于未服用地高辛组, 详见表 1。

因地高辛组合并心衰/左心室功能障碍比例明显高于未用地高辛组, 根据是否合并心衰/左心室功能障碍进行亚组分析。634 例心衰患者中, 地高辛组 189 例, 未用地高辛组 445 例。两组的年龄差异无统计学意义; 地高辛组心衰患者持续性房颤比例更高 (65.1% 比 45.4%, $P < 0.001$), 但房颤病史时间两组差异无统计学意义 (2.3 年比 1.7 年, $P =$

表 1 本研究入选的冠心病合并房颤患者基线资料

项目	全部 (1 810 例)	地高辛组 (242 例)	未用地高辛组 (1 568 例)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	71.5±9.3	73.4±8.8	71.2±9.3	<0.001
年龄分组 [例 (%)]				<0.001
≤44 岁	7 (0.5)	0 (0)	7 (0.5)	
45~59 岁	192 (10.6)	24 (9.2)	168 (10.7)	
60~74 岁	820 (45.3)	79 (32.6)	741 (47.3)	
≥75 岁	791 (43.7)	139 (57.4)	652 (41.6)	
男性 [例 (%)]	1 161 (64.1)	148 (61.2)	1 013 (64.6)	0.298
吸烟 [例 (%)]	268 (14.8)	36 (14.9)	232 (14.8)	0.974
心肌梗死史 [例 (%)]	664 (36.7)	130 (53.7)	534 (34.1)	<0.001
PCI 史 [例 (%)]	782 (43.2)	81 (33.5)	701 (44.7)	0.001
CABG 史 [例 (%)]	190 (10.5)	33 (13.6)	157 (10.0)	0.087
冠脉造影或冠脉 CT 确诊 [例 (%)]	760 (42.0)	88 (36.4)	672 (43.9)	0.057
运动平板或心肌核素确诊 [例 (%)]	36 (2.0)	4 (1.7)	32 (2.0)	0.685
持续性心房颤动 [例 (%)]	701 (38.8)	157 (64.9)	544 (34.7)	<0.001
房颤病史时间 [年, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.9 (0.1, 6.0)	2.9 (0.4, 6.5)	1.8 (0.1, 6.0)	0.038
高血压病 [例 (%)]	1 496 (82.7)	199 (82.2)	1 297 (82.7)	0.853
糖尿病 [例 (%)]	694 (38.3)	110 (45.5)	584 (37.2)	0.015
心力衰竭/左心室功能障碍 [例 (%)]	634 (35.0)	189 (78.1)	445 (28.4)	<0.001
血管疾病 [例 (%)]	1 325 (73.2)	194 (80.2)	1 131 (72.1)	0.009
卒中/TIA/外周血栓栓塞 [例 (%)]	497 (27.5)	84 (34.7)	413 (26.3)	0.007
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.00 (3.0, 6.0)	5.00 (4.0, 7.0)	4.00 (3.0, 6.0)	<0.001



续表1

项目	全部(1 810 例)	地高辛组(242 例)	未用地高辛组(1 568 例)	P 值
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分分层[例(%)]				0.010
0 分	15(0.8)	0(0)	15(1.0)	
1 分	80(4.4)	3(1.2)	77(4.9)	
≥2 分	1 715(94.8)	239(98.8)	1 476(94.1)	
HAS-BLED 积分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.0(2.0, 4.0)	3.0(2.0, 4.0)	3.0(2.0, 3.0)	<0.001
≥3 分 [例(%)]	1 084(59.9)	179(74.0)	905(57.7)	<0.001
甲状腺功能亢进症[例(%)]	13(0.7)	0(0)	13(0.8)	0.155
甲状腺功能减退症[例(%)]	21(1.2)	1(0.4)	20(1.3)	0.244
心率[次/min, $M(P_{25}, P_{75})$]	75(66, 90)	86(72, 102)	74(65, 86)	<0.001
心率≥100 次/min[例(%)]	266(14.8)	72(30.3)	194(12.5)	<0.001
TC[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.8(3.3, 4.5)	3.7(3.1, 4.4)	3.8(3.3, 4.5)	0.175
LDL-C[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.2(1.7, 2.8)	2.1(1.6, 2.8)	2.2(1.7, 2.8)	0.353
LDL-C<1.8 mmol/L[例(%)]	372(20.6)	60(30.8)	312(27.4)	0.339
TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.2(0.8, 1.6)	1.0(0.8, 1.6)	1.2(0.9, 1.7)	0.003
血红蛋白[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	135.0(123.0, 148.0)	133.0(122.0, 146.5)	135.0(123.0, 149.0)	0.172
血红蛋白<110 g/L[例(%)]	117(6.5)	25(12.3)	92(8.1)	0.050
eGFR<60 ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻² [例(%)]	168(11.4)	44(20.2)	124(9.9)	<0.001
左心房前后径[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	42(38.0, 46.9)	45.75(42.0, 51.0)	41.0(37.3, 46.0)	<0.001
>40 mm[例(%)]	812(44.9)	159(79.5)	653(56.2)	<0.001
LVEDD[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	49.2(46.0, 54.0)	53.0(48.0, 60.2)	49(45.3, 53.0)	<0.001
>55 mm[例(%)]	274(15.1)	85(41.7)	189(16.9)	<0.001
射血分数 [%, $M(P_{25}, P_{75})$]	60(53, 66)	50(40, 60)	61(55, 66)	<0.001
≤40%[例(%)]	123(6.8)	57(28.4)	66(5.6)	<0.001
心房血栓[例(%)]	11(0.6)	2(0.8)	9(0.6)	0.649
口服抗凝药[例(%)]	617(34.1)	68(28.1)	549(35.0)	0.035
抗血小板药物[例(%)]	1 077(59.5)	156(64.5)	921(58.7)	0.091
ACEI/ARB[例(%)]	975(53.9)	141(58.3)	834(53.2)	0.140
β受体阻滞剂[例(%)]	1 184(65.4)	151(62.4)	1 033(65.9)	0.289
CCB[例(%)]	147(8.1)	17(7.0)	130(8.3)	0.502
他汀类药物[例(%)]	1 325(73.2)	163(67.4)	1 162(74.1)	0.027

注:房颤为心房颤动;冠脉为冠状动脉;心衰为心力衰竭;PCI 为经皮冠状动脉介入治疗;CABG 为冠状动脉旁路移植术;TIA 为短暂性脑缺血发作;TC 为总胆固醇;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;TG 为甘油三酯;eGFR 为估算的肾小球滤过率;LVEDD 为左心室舒张期末期直径;ACEI/ARB 为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂;CCB 为钙通道阻滞剂

0.448)。地高辛组 eGFR<60 ml·min⁻¹·1.73m⁻² 患者比例更高,CHA₂DS₂-VASc 评分两组无明显差异,全部>2 分;左心房前后径中位数及>40 mm 比例,LVEDD 中位数及>55 mm 比例,EF 中位数及≤40% 比例均明显高于未服用地高辛组,详见表 2。

无心衰患者 1 176 例,其中服用地高辛 53 例,未用地高辛 1 123 例。两组的年龄差异无统计学意义。地高辛组的持续性房颤比例更高(64.2% 比 30.5%, $P<0.001$),房颤病史时间明显长于未用地高辛组(4.3 年比 1.9 年, $P=0.001$);HAS-BLED 积分

表 2 服用地高辛和未服用地高辛的心衰亚组基线资料

项目	全部心衰患者(634 例)	地高辛组(189 例)	未用地高辛组(445 例)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	73.7±9.2	73.6±8.4	73.7±9.5	0.965
年龄分组[例(%)]				0.343
≤44 岁	4(0.6)	0(0)	4(0.9)	
45~59 岁	48(7.6)	17(9.0)	31(7.0)	
60~74 岁	227(35.8)	62(32.8)	165(37.1)	
≥75 岁	355(56.0)	110(58.2)	245(55.1)	



续表2

项目	全部心衰患者(634例)	地高辛组(189例)	未用地高辛组(445例)	P值
男性[例(%)]	373(58.9)	111(58.7)	262(58.9)	0.973
吸烟[例(%)]	77(12.1)	24(12.7)	53(11.9)	0.781
心肌梗死史[例(%)]	360(56.8)	114(60.3)	246(55.3)	0.242
PCI史[例(%)]	213(33.6)	56(29.6)	157(35.3)	0.168
CABG史[例(%)]	87(13.7)	28(14.8)	59(13.3)	0.602
冠脉造影或冠脉CT确诊[例(%)]	239(37.7)	64(33.9)	175(39.3)	0.194
运动平板或心肌核素确诊[例(%)]	18(2.8)	4(2.1)	14(3.2)	0.475
持续性房颤[例(%)]	325(51.3)	123(65.1)	202(45.4)	<0.001
房颤病史时间[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.8(0.1, 5.9)	2.3(0.2, 5.8)	1.7(0.1, 6.1)	0.448
高血压病[例(%)]	540(85.2)	157(83.1)	383(86.1)	0.331
糖尿病[例(%)]	297(46.8)	89(47.1)	208(46.7)	0.936
血管疾病[例(%)]	509(80.3)	154(81.5)	355(79.8)	0.621
卒中/TIA/外周血栓栓塞[例(%)]	205(32.3)	66(34.9)	139(31.2)	0.364
CHA ₂ DS ₂ -VAsC评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.0(4.0, 7.0)	6.0(4.0, 7.0)	6.0(4.0, 7.0)	0.349
CHA ₂ DS ₂ -VAsC评分分层[例(%)]				
0分	0	0	0	
1分	0	0	0	
≥2	634(100.0)	189(100.0)	445(100.0)	
HAS-BLED积分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.0(2.0, 4.0)	3.00(3.0, 4.0)	3.00(2.0, 4.0)	0.511
≥3分[例(%)]	469(74.0)	143(75.7)	326(73.3)	0.582
甲状腺功能亢进症[例(%)]	5(0.8)	0	5(1.1)	0.144
甲状腺功能减退症[例(%)]	5(0.8)	1(0.5)	4(0.9)	0.630
心率[次/min, $M(P_{25}, P_{75})$]	80(68, 98)	87(73, 104)	76(66, 93)	<0.001
心率≥100次/min[例(%)]	146(23.1)	60(31.9)	86(19.4)	<0.001
TC[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.8(3.2, 4.4)	3.8(3.2, 4.8)	3.8(3.2, 4.4)	0.793
LDL-C[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.2(1.7, 2.7)	2.2(1.7, 2.8)	2.2(1.7, 2.7)	0.715
LDL-C<1.8 mmol/L[例(%)]	151(83.4)	42(26.9)	109(29.2)	0.593
TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.1(0.8, 1.5)	1.01(0.7, 1.4)	1.15(0.8, 1.6)	0.015
血红蛋白[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	130.0(118.0, 143.0)	132.0(120.5, 144.0)	130.0(117.0, 143.0)	0.259
血红蛋白<110 g/L[例(%)]	83(15.1)	23(13.69)	60(15.67)	0.551
eGFR<60 ml·min ⁻¹ ·1.73m ⁻² [例(%)]	115(19.6)	40(22.6)	75(18.3)	0.222
左心房前后径[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	44.0(40.0, 49.0)	46.0(42.0, 51.2)	44.0(39.8, 48.0)	<0.001
>40 mm[例(%)]	384(73.0)	129(81.1)	255(69.5)	0.006
LVEDD[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	52.00(47.0, 59.0)	54.8(49.0, 62.0)	51.0(46.0, 57.9)	<0.001
>55 mm[例(%)]	192(37.2)	78(48.2)	114(32.2)	<0.001
射血分数[%, $M(P_{25}, P_{75})$]	54.0(41.8, 62.0)	46.8(38.0, 57.9)	56.0(45.0, 63.0)	<0.001
≤40%[例(%)]	123(23.2)	57(35.9)	66(17.8)	<0.001
心房血栓[例(%)]	5(0.8)	2(0.67)	3(1.06)	0.637
口服抗凝药[例(%)]	179(28.2)	50(26.5)	129(29.0)	0.517
抗血小板药物[例(%)]	423(66.7)	125(66.1)	298(67.0)	0.840
ACEI/ARB[例(%)]	392(61.8)	117(61.9)	275(61.8)	0.980
β受体阻滞剂[例(%)]	406(64.0)	111(58.7)	295(66.3)	0.070
CCB[例(%)]	54(8.5)	9(4.8)	45(10.1)	0.027
他汀类药物[例(%)]	474(74.8)	128(67.7)	346(77.8)	0.008

注:心衰为心力衰竭;房颤为心房颤动;冠脉为冠状动脉;PCI为经皮冠状动脉介入治疗;CABG为冠状动脉旁路移植术;TIA为短暂性脑缺血发作;TC为总胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;TG为甘油三酯;eGFR为估算的肾小球滤过率;LVEDD为左心室舒张期末期直径;ACEI/ARB为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂;CCB为钙通道阻滞剂



及 ≥ 3 分比例,左心房前后径中位数及 >40 mm 比例明显高于未用地高辛组,详见表3。

2. 随访期临床结果:随访中位数时间3.05(1.37, 4.99)年,Kaplan-Meier 法分析结果显示,地高辛组的生存率、无心血管死亡生存率、无心血管原因住院生存率以及无复合终点事件生存率均明显低于未用地高辛组患者(log-rank P 值均 $<$

0.001),见图1。

Cox 多因素回归分析校正结果显示,与未服用地高辛组相比,地高辛明显升高全因死亡、心血管死亡、心血管原因住院和复合终点事件的风险,详见表4。

心衰亚组 Cox 多因素回归分析校正的结果显示,地高辛未增加全因死亡风险,但明显增加心血

表3 无心衰亚组服用地高辛和未服用地高辛患者基线资料

项目	全部无心衰患者(1 176 例)	地高辛组(53 例)	未用地高辛组(1 123 例)	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	70.3 $\pm$ 9.1	72.6 $\pm$ 10.0	70.2 $\pm$ 9.1	0.062
年龄分组[例(%)]				0.036
≤44 岁	3(0.3)	0	3(0.3)	
45~59 岁	144(12.2)	7(13.2)	137(12.2)	
60~74 岁	593(50.4)	17(32.1)	576(51.3)	
≥75 岁	436(37.1)	29(54.7)	407(36.2)	
男性[例(%)]	788(67.0)	37(69.8)	751(66.9)	0.657
吸烟[例(%)]	191(16.2)	12(22.6)	179(15.9)	0.196
心肌梗死史[例(%)]	304(25.9)	16(30.2)	288(25.8)	0.460
PCI 史[例(%)]	569(48.4)	25(47.2)	544(48.4)	0.856
CABG 史[例(%)]	103(8.8)	5(9.4)	98(8.7)	0.803
冠脉造影或冠脉 CT 确诊[例(%)]	521(44.3)	24(45.3)	497(44.3)	0.883
运动平板或心肌核素确诊[例(%)]	18(15.3)	0	18(1.6)	1.000
持续性房颤[例(%)]	376(32.0)	34(64.2)	342(30.5)	<0.001
房颤病史时间[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.1(0.1, 6.1)	4.3(1.9, 9.7)	1.9(0.1, 6.0)	0.001
高血压病[例(%)]	956(81.3)	42(79.3)	914(81.4)	0.696
糖尿病[例(%)]	779(66.2)	21(39.6)	376(33.5)	0.356
血管疾病[例(%)]	816(69.4)	40(75.5)	776(69.1)	0.325
卒中/TIA/外周血栓栓塞[例(%)]	292(24.8)	18(34.0)	274(24.4)	0.115
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.0(3.0, 5.0)	5(3.0, 6.0)	4.0(3.0, 5.0)	0.054
CHA ₂ DS ₂ -VASc 评分分层[例(%)]				0.653
0 分	15(1.3)	0	15(1.3)	
1 分	80(6.8)	3	77(6.9)	
≥2	1 081(91.9)	50(94.3)	1 031(91.8)	
HAS-BLED 积分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.0(2.0, 3.0)	3.0(2.0, 3.0)	3.0(2.0, 3.0)	0.020
≥3 分[例(%)]	615(52.3)	36(67.92)	579(51.56)	0.020
甲状腺功能亢进症[例(%)]	8(0.7)	0	8(0.71)	1.000
甲状腺功能减退症[例(%)]	16(1.4)	0	16(1.4)	1.000
心率[次/min, $M(P_{25}, P_{75})$]	73.0(65.0, 85.0)	83.0(70.0, 98.0)	72.0(65.0, 83.0)	<0.001
心率 ≥ 100 次/min[例(%)]	120(10.3)	12(24.0)	108(9.7)	0.001
TC[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.9(3.3, 4.5)	3.5(2.9, 4.2)	3.9(3.3, 4.5)	0.038
LDL-C[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.18(1.7, 2.8)	1.9(1.4, 2.6)	2.2(1.8, 2.8)	0.032
LDL-C <1.8 mmol/L[例(%)]	221(27.5)	18(46.2)	203(26.6)	0.008
TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.2(0.9, 1.7)	1.2(0.8, 1.8)	1.19(0.9, 1.7)	0.773
血红蛋白[g/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	138.0(127.0, 151.0)	144.0(128.2, 154.0)	138.0(127.0, 151.0)	0.376
血红蛋白 <110 g/L[例(%)]	34(4.3)	2(5.56)	32(4.22)	0.663
eGFR <60 ml $\cdot$ min $^{-1}\cdot 1.73m^{-2}$ [例(%)]	53(6.0)	4(9.8)	49(5.8)	0.298
左心房前后径[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	40.9(37.0, 45.0)	45.0(40.0, 49.3)	40.1(37.0, 44.5)	<0.001
>40 mm[例(%)]	428(51.2)	30(73.2)	398(50.1)	0.004



续表3

项目	全部无心衰患者(1 176 例)	地高辛组(53 例)	未用地高辛组(1 123 例)	P 值
LVEDD[mm, $M(P_{25}, P_{75})$]	48.0(45.0, 52.0)	48.5(45.0, 53.0)	48.0(45.0, 52.0)	0.323
>55 mm[例(%)]	82(10.2)	7(16.7)	75(9.8)	0.184
射血分数[%, $M(P_{25}, P_{75})$]	62.0(57.0, 67.8)	57.5(51.0, 63.0)	62.0(57.0, 68.0)	<0.001
≤40%[例(%)]	0	0	0	
心房血栓[例(%)]	6(0.5)	0	6(0.5)	1.000
口服抗凝药[例(%)]	438(37.2)	18(34.0)	420(37.4)	0.613
抗血小板药物[例(%)]	654(55.6)	31(58.5)	623(55.5)	0.666
ACEI/ARB[例(%)]	583(49.6)	24(45.3)	559(49.8)	0.523
β受体阻滞剂[例(%)]	778(66.2)	40(75.5)	738(65.7)	0.143
CCB[例(%)]	93(7.9)	8(15.1)	85(7.8)	0.047
他汀类药物[例(%)]	851(72.4)	35(66.0)	816(72.7)	0.292

注:房颤为心房颤动;冠脉为冠状动脉;心衰为心力衰竭;PCI为经皮冠状动脉介入治疗;CABG为冠状动脉旁路移植术;TIA为短暂性脑缺血发作;TC为总胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;TG为甘油三酯;eGFR为估算的肾小球滤过率;LVEDD为左心室舒张期末期直径;ACEI/ARB为血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂;CCB为钙通道阻滞剂

表4 基线应用地高辛对随访期临床事件影响的
Cox 回归分析结果

人群/事件	未校正		校正	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
全部				
全因死亡	2.47(2.00~3.04)	<0.001	1.28(1.01~1.61)	0.038
心血管死亡	3.08(2.36~4.02)	<0.001	1.48(1.10~2.00)	0.010
心血管原因住院	1.67(1.35~2.07)	<0.001	1.40(1.09~1.78)	0.008
复合终点事件	2.02(1.71~2.38)	<0.001	1.40(1.16~1.69)	<0.001
心力衰竭				
全因死亡	1.27(1.00~1.61)	0.051	1.13(0.88~1.46)	0.334
心血管死亡	1.53(1.13~2.07)	0.006	1.44(1.05~1.98)	0.025
心血管住院	1.33(1.03~1.72)	0.030	1.44(1.09~1.90)	0.010
复合终点事件	1.32(1.08~1.61)	0.007	1.37(1.01~1.70)	0.004
无心衰亚组				
全因死亡	2.75(1.69~4.48)	<0.001	2.56(1.44~4.54)	0.001
心血管死亡	2.47(1.14~5.38)	0.022	1.89(0.71~5.08)	0.205
心血管住院	1.35(0.83~2.19)	0.233	1.30(0.73~2.89)	0.373
复合终点事件	1.66(1.12~2.44)	0.011	1.54(0.99~2.40)	0.056

管死亡、心血管原因住院和复合终点事件风险;无心衰亚组 Cox 多因素回归分析校正结果显示,地高辛仍明显增加全因死亡风险,但未明显增加心血管死亡、心血管原因住院和复合终点事件风险,详见表4。

讨 论

本研究探讨地高辛在冠心病合并房颤患者中应用的安全性,并分别探讨在心衰和无心衰亚组的安全性。结果显示,地高辛明显增加冠心病合并房颤患者的全因死亡、心血管死亡、心血管原因住院

以及复合终点事件风险 28%、48%、40% 和 40%;而心衰患者中,地高辛虽未明显增加全因死亡的风险,但明显增加了心血管死亡、心血管原因住院和复合终点事件的风险 44%、44% 和 37%;无心衰患者中,地高辛仅明显增加了全因死亡的风险,但高达 1.56 倍。

地高辛曾是常用的心室率控制药物之一,约三分之一的房颤患者使用地高辛控制心室率^[5]。目前对地高辛的安全性仍存争议,尤其对于冠心病合并房颤的患者而言。利伐沙班与华法林用于非瓣膜性房颤抗凝效果比较的临床试验(ROCKET AF 试验)事后分析显示^[5],基线服用地高辛的死亡和猝死风险分别明显增加 17% 和 36%。本研究的地高辛组持续性房颤、心衰和肾功能不全患者比例更高,经 Cox 回归校正后,地高辛明显增加了冠心病合并房颤的死亡和心血管死亡风险 28% 和 48%。心房颤动节律控制的随访研究(AFFIRM 研究)初次事后分析发现,经 Cox 回归分析校正,地高辛明显增加房颤患者死亡风险和心血管死亡分别为 41% 和 34%^[14],但是再次分析采用了倾向评分匹配方法控制混杂因素对研究结果影响,基线应用地高辛并没有增加死亡和心血管死亡风险^[15]。另外 2 项倾向评分匹配分析研究结果也显示,地高辛并不增加房颤死亡风险^[9, 16]。

本研究根据是否合并心衰进行分组讨论,以控制混杂因素对结果影响。结果显示,地高辛未增加心衰亚组的全因死亡风险,但心血管死亡风险增加 44%。地高辛治疗心衰临床试验(DIG 试验)^[17]结果显示,地高辛未降低心衰患者的死亡风险,但是



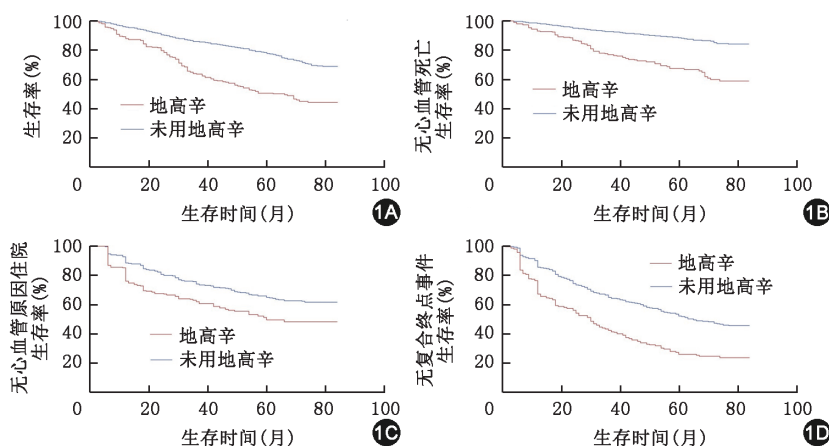


图1 Kaplan-Meier 生存曲线 1A 生存情况;1B 无心血管死亡生存情况;1C 无心血管原因住院生存情况;1D 无复合终点事件生存情况

明显降低再住院风险。多项注册研究显示,地高辛并不增加心衰患者的全因死亡风险^[9, 18]。AFFIRM 研究事后分析显示,地高辛可降低房颤伴严重心衰(左室射血分数<30%)患者死亡风险71%^[10]。

Hallberg 等^[18]、Freeman 等^[19]和 Shah 等^[20]的研究均采用了倾向评分匹配分析,结果显示,地高辛升高无心衰的房颤患者的死亡风险分别为42%、71%和17%。本研究结果显示,对于无心衰的冠心病合并房颤的患者,地高辛使全因死亡风险增加1.56倍,而心血管死亡未见明显增加,可能与地高辛组病例数较少有关。结合以往的研究,对于无心衰的冠心病合并房颤患者,地高辛并不是适宜的心室率控制药物。

本研究结果显示,地高辛明显增加冠心病合并房颤患者的全因死亡、心血管死亡、心血管原因住院以及复合终点事件风险;而在心衰患者中,地高辛虽未明显增加全因死亡的风险,但明显增加了心血管死亡、心血管原因住院和复合终点事件的风险;无心衰患者中,地高辛仅明显增加了全因死亡的风险。

本研究存在一定局限性:首先,本研究入选的两组患者临床基线资料存在一定偏倚,虽然通过亚组分析和Cox 回归分析校正,但由于病例数限制未用倾向评分匹配的方法来控制混杂因素,可能在一定程度上影响研究结果的效力;其次,研究记录地高辛基线用药情况,未追踪随访期间地高辛使用情况和地高辛血药浓度;最后,本研究无法完全收集患者死亡的相关信息,因而无法明确死亡的原因,从而不能进一步分析地高辛与死亡的关系。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2009, 361(12): 1139-1151. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561.
- [2] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2011, 365(10): 883-891. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638.
- [3] Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2010, 362(15): 1363-1373. DOI: 10.1056/NEJMoa1001337.
- [4] 孙艺红, 胡大一. 心房颤动合并冠心病联合抗栓治疗的再探讨[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 452. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.06.003.
- [5] Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF) [J]. Lancet, 2015, 385(9985): 2363-2370. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61836-5.
- [6] Eisen A, Ruff CT, Braunwald E, et al. Digoxin use and subsequent clinical outcomes in patients with atrial fibrillation with or without heart failure in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial[J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(7): e006035. DOI: 10.1161/JAHA.117.006035.
- [7] Vamos M, Erath JW, Benz AP, et al. Meta-analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: an update[J]. Am J Cardiol, 2019, 123(1): 69-74. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.09.036.
- [8] 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [9] Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(10): 1063-1074. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.12.060.
- [10] Patel NJ, Hoosien M, Deshmukh A, et al. Digoxin significantly improves all-cause mortality in atrial fibrillation patients with severely reduced left ventricular systolic function[J]. Int J Cardiol, 2013, 169(5): e84-86. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.10.040.
- [11] Du X, Ma C, Wu J, et al. Rationale and design of the Chinese atrial fibrillation registry study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2016, 16: 130. DOI: 10.1186/



- s12872-016-0308-1.
- [12] Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation[J]. Chest, 2010, 137(2): 263-272. DOI: 10.1378/chest.09-1584.
- [13] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2010, 31(19): 2369-2429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278. Erratum in: Eur Heart J, 2011, 32(9):1172.
- [14] Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin--analysis from the AFFIRM study[J]. Eur Heart J, 2013, 34(20): 1481-1488. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs348.
- [15] Gheorghade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial[J]. Eur Heart J, 2013, 34(20): 1489-1497. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs348.
- [16] Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: report from the stockholm cohort study of atrial fibrillation (SCAF)[J]. Heart, 2010, 96(4):275-280. DOI: 10.1136/hrt.2009.175786.
- [17] Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure[J]. N Engl J Med, 1997, 336(8): 525-533. DOI: 10.1056/NEJM199702203360801.
- [18] Hallberg P, Lindbäck J, Lindahl B, et al. Digoxin and mortality in atrial fibrillation: a prospective cohort study[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2007, 63(10): 959-971. DOI: 10.1007/s00228-007-0346-9.
- [19] Freeman JV, Reynolds K, Fang M, et al. Digoxin and risk of death in adults with atrial fibrillation: the ATRIA-CVRN study[J]. Circ Arrhythm Electrophysiol, 2015, 8(1):49-58. DOI: 10.1161/CIRCEP.114.002292.
- [20] Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, et al. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients ≥ 65 years of age with versus without heart failure[J]. Am J Cardiol, 2014, 114(3): 401-406. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.05.013.

·读者·作者·编者·

欢迎关注《中华内科杂志》网站

《中华内科杂志》网站(<http://www.emedicine.org.cn>)是《中华内科杂志》期刊建设的重要组成部分,作为我刊面向读者、作者和审稿专家的重要窗口,它是我们与大家进行交流和沟通的重要渠道与平台。

《中华内科杂志》网站将发布我刊已发表和即将发表的期刊资源、会议资讯、编辑部公告、学术动态等内容。网站集成了远程稿件处理系统,作者可直接登录点击进入,网站提供稿件处理系统相关的操作说明。随着网站的不断更新和升级,我们将完善互动平台供读者参与期刊的建设。

我们热忱欢迎您登录《中华内科杂志》网站,并对本网站建设献计献策,也期待着您通过网站对我们的工作提出意见和建议。

本刊“临床病例(理)讨论”栏目征稿启事

临床医学是实践性很强的应用科学,临床医师需要在工作中不断提高自己的诊疗技能,这其中思维方式方法的学习和锻炼是不可或缺的。鉴于内科学科的特点,我刊在创刊伊始即设立了“临床病例(理)讨论”栏目,每期至少刊出1篇,至今已刊出400余篇,深受广大读者的喜爱。为了把这个栏目办好、办活,更好地为内科领域各专科医师服务,特向全国三级甲等医院征集“临床病例(理)讨论”稿。要求如下:

讨论的病例应是涉及内科领域多学科的疑难病例,经过大内科查房;或诊治过程曲折,有明确的经验教训;或诊断明确,但治疗棘手,最终治疗成功者。病例临床资料完整,能提供必要的实验室、影像学 and 病理确诊证据。文稿包括“病历摘要”和“讨论”两部分,讨论可以按依次发言的形式,也可以是经过系统归纳后,思路清晰、条理清楚的分析总结,并引用必要的文献。文稿字数以3 000字左右为宜。此类文章须经过相关学科专家审阅、定稿会专家组讨论通过,确认对启迪临床医师诊疗思路有帮助者方可录用,对于刊登在本刊的“临床病例(理)讨论”文稿,我们视同论著类文章。欢迎投稿。

