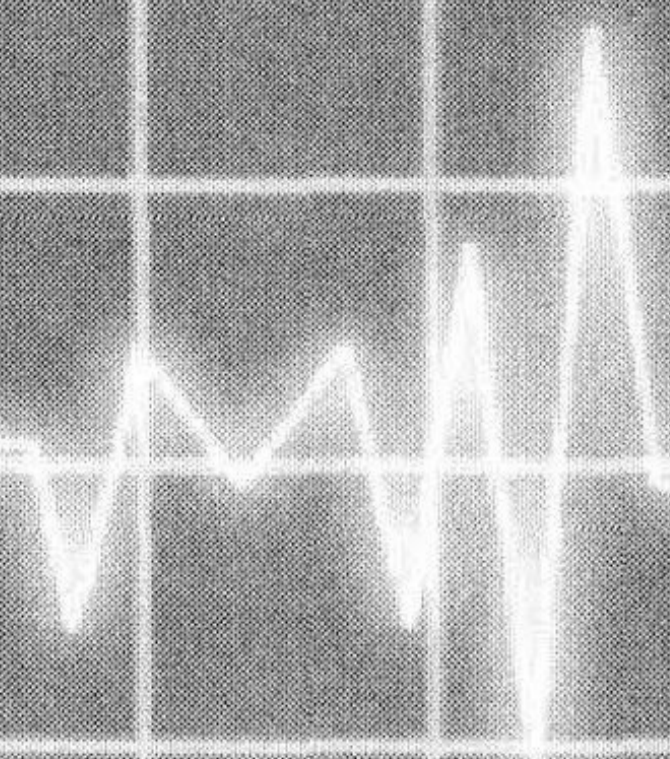


# 前 言



《心血管热点荟萃》系列丛书每年出版一本。如何将主流学术观点及最新技术进展加以荟萃,及时奉献给广大医师,是我们一直探索的问题。本丛书与国际心血管热点论坛及心脏交叉学科论坛相伴而生,历经多年,真正体现出了以“热”、“新”、“精”为特色的学术奉献,深受广大读者的喜爱。

新的一年来到了,《心血管热点荟萃 2011》力求更上一层楼,使我们能及时把握最新的学术动态和循证医学的最新进展,紧跟科学发展的步伐,站在科学发展的最前沿,做医学科学的弄潮儿。

在科学技术突飞猛进发展的今天,本丛书更注重交叉学科进展。交叉学科是目前广大临床医师面临的新问题,一方面临床分科更加细化,另一方面患者病情更加复杂化、多样化,可能同时合并多学科、多因素、多器官的损害。因此,努力拓展视野,提高广大年轻医师综合分析解决问题的能力,也是本书所关注的重点。再就是聚焦最新的循证医学资料,兼顾基础医学、转化医学及杂交手术的最新内容。

本系列丛书汇聚了许多国内外著名专家的经验与智慧。在此我们向每一位支持该系列丛书的专家致以衷心的感谢!同时也向每一位关心和期待该系列丛书的读者致以最衷心的感谢,感谢你们的支持!

由于编者水平有限,疏漏之处在所难免,欢迎广大读者给予批评指正。

杨水祥 胡大一

2011年1月

# 目 录

## 第一章 高血压病

第一节	老年高血压的降压目标及治疗的特殊性	1
第二节	高血压危象	3
第三节	降压观点的历史变迁:不同人群的目标血压	5
第四节	血浆肾素活性与降压药物选择	8
第五节	高血压与心房颤动:ARB 早期干预,“防”“治”并重	10
第六节	顽固性高血压治疗的现状与进展	12
第七节	脑卒中急性期和恢复期的降压治疗	15
第八节	关注血压昼夜节律,重视动态血压监测的临床应用	16
第九节	不伴糖尿病的高血压患者是否应强化降压	19
第十节	关于糖尿病患者降压治疗的再思考	20
第十一节	优化高血压合并冠心病患者的降压治疗策略	21
第十二节	血压变异性的临床意义	22

## 第二章 冠心病

第一节	冠状动脉慢血流现象的研究进展	24
第二节	心血管疾病一级预防中国专家共识解读	28
第三节	老年急性冠脉综合征的介入治疗进展	30
第四节	老年冠心病药物治疗的探索与实践	33
第五节	冠心病介入治疗新进展	35
第六节	AMI 后无再流的防治进展——指南以外的临床实践	42
第七节	干细胞心肌再生的移植路径研究进展	45
第八节	左主干病变 PCI 治疗的策略和操作技术精要	49
第九节	急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓及择期 PCI 治疗策略新进展	53
第十节	关注抗血小板及抗凝药物安全性	57
第十一节	冠状动脉旋磨术在药物洗脱支架时代的地位和作用	59
第十二节	老年冠心病患者血运重建后影响预后的因素	61
第十三节	急性冠状动脉综合征他汀序贯治疗策略	65
第十四节	性别特异性危险因素对女性冠心病的影响进展	66

### 第三章 心力衰竭

第一节	急性心力衰竭诊断和治疗的相关热点研究	71
第二节	老年心衰的临床特点与诊断步骤	75
第三节	类黄酮与老年性疾病:风险与获益	76
第四节	重组钠尿肽对心、肾作用的研究进展	83
第五节	心力衰竭年度新进展	85
第六节	心力衰竭的干细胞治疗	92
第七节	心力衰竭的血流动力学	94
第八节	科学饮水防治心脑血管病	96
第九节	心力衰竭的性别差异性——关爱女性	100

### 第四章 心律失常

第一节	中医药治疗心房颤动临床研究述评	104
第二节	老年房颤患者应用华法林的出血风险、影响因素与预防方法	107
第三节	华法林在心房颤动治疗中的地位及应用策略	111
第四节	中国房颤消融现状与展望	112
第五节	室性心律失常药物治疗进展	113
第六节	室性心动过速消融的新导管及能源	114
第七节	现代微创心脏外科技术治疗心房颤动	119
第八节	ROCKET-AF 研究:房颤抗凝利伐沙班非劣于华法林	121
第九节	接受射频消融治疗的女性房颤患者危险因素分析	123
第十节	2010 ESC 房颤治疗指南更新思考	127
第十一节	肺静脉在房颤中的作用研究进展	130

### 第五章 学科交叉

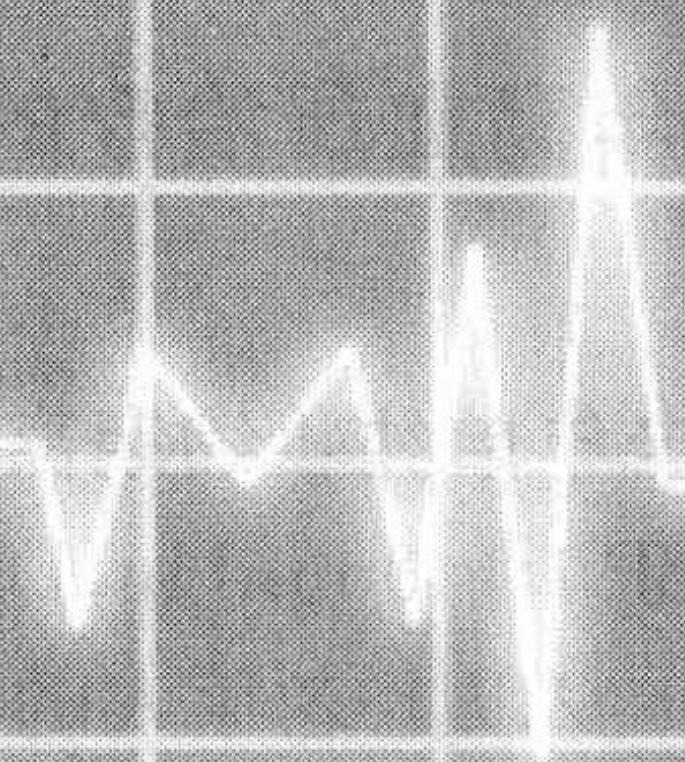
第一节	动脉粥样硬化斑块的影像学检测进展	140
第二节	冠脉 CT 的发展和困惑	141
第三节	杂交技术治疗胸腹主动脉瘤	146
第四节	IVUS 对冠脉介入治疗的价值	148
第五节	血栓防治的现状与展望	149
第六节	再谈动脉硬化闭塞症的治疗	159
第七节	肢体动脉硬化闭塞症腔内治疗的解读与展望	163
第八节	老年周围动脉硬化性疾病的诊治现状	166
第九节	依折麦布/辛伐他汀可降低慢性肾病患者心血管风险	171
第十节	白介素及 C-反应蛋白与下肢深静脉血栓炎症反应的研究	172
第十一节	颈动脉颅外段狭窄治疗方法的合理选择——应该是 CEA 还是 CAS	176
第十二节	他汀类治疗糖尿病微血管病变研究进展	180
第十三节	静脉血栓栓塞症的二级预防:争论热点和新的治疗	184

## 第六章 基础研究

第一节	替罗非班在急性 ST 段抬高心肌梗死急诊介入治疗中的应用	195
第二节	遗传性心肌病的临床与基因学研究进展	199
第三节	凝血机制与抗凝治疗新观念	206
第四节	吸烟与心血管疾病	208
第五节	心电图 T 波形成机制的研究现状	210
第六节	现代影像与电生理技术在心律失常介入治疗中的应用现状	213
第七节	人类疾病中的高级基因组改变研究进展	221
第八节	交感-肾轴:高血压和心衰治疗的新概念	231
第九节	慢性肾病冠心病:发病机制及治疗进展	235
第十节	血脂异常和心肾疾病:机制及治疗策略进展	241

# 第一章

# 高血压病



## 第一节 老年高血压的降压目标及治疗的特殊性

高血压是老年人最常见的疾病,是导致老年患者死亡和发生充血性心力衰竭、脑卒中、冠心病、肾衰竭、主动脉病等靶器官损害的重要危险因素。根据1999年世界卫生组织/国际高血压学会(WHO/ISH)高血压防治指南,年龄在60岁以上、血压持续或3次以上非同日坐位血压收缩压(SBP)  $\geq 140\text{mmHg}$  和(或)舒张压(DBP)  $\geq 90\text{mmHg}$ ,可定义为老年高血压。与60岁以下的高血压患者相比,老年人发生心脑血管事件的危险显著升高。

近年来大量临床研究结果证明,降压治疗使老年高血压患者心脑血管病的发生率和死亡率显著降低,对心脑血管病高发的老年人行降压治疗不仅安全可行,而且获益相对更大。老年收缩期高血压研究(SHEP)、欧洲收缩期高血压(Syst-Eur)和中国收缩期高血压(Syst-China)研究是针对SBP升高的老年人设计的,结果显示,SBP的降低和主要心血管事件(减少53%~59%)、脑卒中(减少33%~42%)及全因死亡率之间的减少呈正相关,降压治疗使老年患者的绝对获益增加。对多项针对老年高血压临床研究的荟萃分析表明,降压治疗可使老年人脑卒中减少40%,心血管事件减少30%。在Syst-China研究中,降压治疗使老年高血压患者的死亡率降低55%,研究显示,降压治疗使老年人持久获益,平均降低10mmHg的SBP和4mmHg的DBP使治疗组脑卒中的危险降低30%、心血管事件和死亡率降低13%。70岁以上的老年男性、脉压增大或存在心血管系统并发症者获益更多。

由于过去对老年高血压的危害认识不足,以及老年人对药物的耐受性差、容易发生不良反应,如:因体位性低血压、脑血流灌注不足甚至诱发心脑血管事件,在临床实践中对老年高血压的降压治疗多较慎重,导致老年高血压患者治疗率及控制率均较低。在我国,仅32.2%的老年高血压患者接受降压治疗,血压控制率仅为7.6%。因此,在强调对老年高血压患者应积极进行降压治疗、提高达标率的同时,如何根据老年人的特点合理选择降压药物、积极稳妥地达到血压控制目标是临床医师应重视的问题。

### 1 老年高血压的降压目标

老年高血压治疗的主要目标是保护靶器官、改善生活质量,最大限度地降低心血管事件和死亡风险。2005年我国高血压防治指南将老年人降压目标确定为SBP降至150mmHg以下,如能耐受可进一步降低。2008年老年高血压诊断与治疗中国专家共识建议,老年高血压患者的SBP/DBP目标值为140/90mmHg;对于80岁以上高龄老年患者,血压目标为150/80mmHg以内。进一步降低血压是否可使高龄患者获益,尚需更多的临床研究证实。

## 2 老年高血压治疗的特殊问题

### 2.1 老年单纯收缩期高血压(ISH)

若  $SBP \geq 140\text{mmHg}$ ,  $DBP < 90\text{mmHg}$ , 则定义为老年 ISH。ISH 是老年高血压的最常见类型, 60 岁以上老年人的收缩压升高、舒张压降低, 标志着患者发生心血管事件的危险增加; 脉压增大的老年患者发生心脑血管事件及死亡的危险增加。老年人降压治疗应强调收缩压达标, 不应过分关注或强调舒张压变化的意义, 若单纯由于舒张压不高或降低影响收缩压达标, 则不利于降低高血压带来的危害。通常, 降压药物更多降低收缩压和脉压, 在患者能耐受的前提之下, 逐步、平稳降压可得到更多益处。

### 2.2 高血压合并脑血管病

对于脑血栓、脑出血急性期的患者不应过度积极降压, 目前尚未明确这些患者积极降压的临床获益。但对于稳定期的脑血管病患者仍强调在患者能耐受的前提下逐渐使血压达标。此外, 对伴有双侧颈动脉狭窄  $\geq 70\%$  的老年高血压患者的降压治疗应慎重, 收缩压一般不应低于  $150\text{mmHg}$ , 以避免血压过低诱发脑供血不全。

### 2.3 高龄老年人高血压

在大规模临床研究中, 专为  $\geq 80$  岁的高龄老年患者设计的临床研究不多。高龄老年高血压患者试验(HYVET)为高龄老年高血压患者的降压治疗提供了重要证据, 这是迄今唯一针对 80 岁以上高龄老年高血压患者的大规模临床研究。该研究采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计, 共入选 3845 例高龄老年高血压患者(其坐位收缩压  $160 \sim 199\text{mmHg}$ , 坐位舒张压  $90 \sim 109\text{mmHg}$ ), 随机分为降压治疗组(吲哚帕胺缓释片  $1.5\text{mg/d}$ , 若 3 个月后血压未达标, 加用培哚普利  $2 \sim 4\text{mg}$ )和安慰剂组。降压治疗组平均收缩压降至  $144\text{mmHg}$ 。2 年治疗结束后, 治疗组中 25.8% 患者单用吲哚帕胺缓释片, 74.2% 患者需联合应用培哚普利。随访 2 年时治疗组平均血压较安慰剂组低  $15.0\text{mmHg}/6.1\text{mmHg}$ ; 治疗组 48% 患者降压达标, 对照组仅 19.9% 达标 ( $P < 0.001$ )。与安慰剂组相比, 降压治疗组全因死亡率降低 21% ( $P = 0.02$ ), 致死性和非致死性脑卒中发生率降低 30% ( $P = 0.06$ ), 脑卒中死亡降低 39% ( $P = 0.05$ ), 致死性和非致死性心力衰竭降低 64% ( $P < 0.001$ ), 严重心血管事件(指心血管或脑卒中死亡、心肌梗死、心力衰竭)发生率降低 34% ( $P < 0.001$ )。研究结果提示, 经过选择的 80 岁以上老年人群将血压控制在  $150/80\text{mmHg}$  以内, 可从降压治疗中获益, 应积极稳妥地进行降压治疗。但由于本研究入选对象是一组经过筛选、基本健康状况较好(不需日常护理、多数无心血管病史)的高龄老年患者, 所代表的人群不同于我们临床工作中所经常遇到的有各种合并疾病的(如心脑血管疾病、糖尿病、血脂代谢异常等)高龄老年患者, 他们的临床特征更为复杂, 治疗更困难, 更易发生药物不良反应。为此, 治疗高龄老年高血压应该遵循“谨慎、安全、个体化”的原则。在控制血压的同时, 需要注意合并疾病及靶器官的保护, 应避免加重或诱发心血管并发症; 对高龄老年高血压患者的降压药物选择应更谨慎, 应逐步降低血压, 尽量避免血压波动, 在患者能耐受降压治疗的前提下, 在数周甚至数月内逐渐使血压达标。

### 3 老年高血压的治疗原则和注意事项

老年高血压的初始降压治疗应遵循降压治疗的一般原则,降压药应从小剂量开始,降压速度不宜过快,应逐步降压,密切观察患者对降压药物有无不良反应。由于老年高血压患者多伴有其他危险因素、靶器官损害和心血管疾病,常同时患有多种疾病,应慎重选择降压药物并注意药物间相互作用对血压的影响,密切观察疗效及不良反应。多数老年患者需联合应用两种以上降压药物才能达到降压目标。强调老年人降压治疗应为多种药物联合,逐步降压达标。

在强调老年人降压达标的同时,应重视血压过低的危害,尽量避免血压降低过快、波动过大,以最大程度地减少血压过低带来的不利影响。体位性低血压是导致老年人晕厥、跌倒、骨折和死亡增加的原因。老年患者由于血管硬化,血管顺应性降低,自动调节能力差,容易发生体位性低血压,降压药物诱发的体位性低血压发生率也较高。因此,应测量老年人的立位血压评估降压治疗的体位效应,避免体位性低血压及过度降低血压。存在体位性低血压的患者应根据立位血压判断血压是否达标。对于易发生体位性低血压的患者,应根据患者的立位血压和有无脑血管低灌注症状逐步调整血压。动态血压监测有助于详细了解血压波动情况,条件允许时可作为老年高血压患者诊断与疗效监测的检查项目。

### 4 合理选择和使用降压药物

老年高血压患者的降压治疗应强调个体化,应根据患者的个体特征及危险分层选择降压药物,鼓励选用长效、平稳的降压药物并根据所合并的疾病选择合理的降压药物。在治疗高血压的同时,应积极干预其他相关的危险因素。利尿剂、钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)与 $\beta$ 受体阻断剂均可用于老年高血压的治疗。其中,老年人使用钙拮抗剂和利尿剂降压疗效好、不良反应较少。对于部分存在前列腺肥大的老年男性患者或其他降压药物不能理想控制血压的患者, $\alpha$ 受体阻断剂亦可用于降压治疗。由于老年高血压患者药代动力学和药效动力学与年轻人不同,降压药物起始剂量宜从小剂量开始,逐渐加量,力求平稳降压,避免过急、过快加大降压药剂量而导致低血压。

(刘梅林)

## 第二节 高血压危象

### 1 概念

高血压危象(hypertensive crises)是指一系列需要快速降低动脉血压治疗的临床紧急情况。

2005年中国高血压防治指南中高血压危象包括高血压急症和高血压亚急症。高血压急症(hypertensive emergencies)的特点是血压严重升高( $>180/120\text{mmHg}$ )并伴发进行性靶器官功能不全的表现。高血压急症需立即进行降压治疗以阻止靶器官进一步损害。高血压急症包括高血压脑病、颅内出血、急性心肌梗死、急性左室衰竭伴肺水肿、不稳定型心绞痛、主动脉夹层动脉瘤。高血压亚急症(hypertensive urgencies)是高血压严重升高但不伴

靶器官损害。高血压亚急症包括无视乳头水肿和急性靶器官损害的急进性高血压、围术期高血压、妊娠高血压、近期血压明显升高,收缩压或舒张压任一项达到或超过 200/120mmHg,有头痛、头晕等症状而无急性靶器官损害。

血压升高是否导致终末脏器损害取决于血压增高的幅度和速度。一般认为舒张压达到或超过 130mmHg 应属于高血压危象的范畴,但有些患者在更低的血压时就可出现脏器受损,有些慢性高血压患者却可以相对耐受更高的血压而短期内无明显的血管和脏器损害征象,因此,是否需要立即降压不依赖于血压的绝对值,而取决于血压增高对靶器官的影响。

## 2 高血压危象的诊断与治疗

高血压危象的诊断需要病史、体检、常规化验和一定的特殊检查来评价高血压的水平及严重程度(分级)、有无急性脏器损害。病史、体检和常规化验是必要资料,特殊检查如 CT、MRI、CH、超声、心肌酶或标记物等根据需要选用,应注意降低血压的紧迫性,不要因等待检查结果而耽搁降压治疗。

在家中、工作场地发生的高血压急症,在送往医院之前应做一定的现场处理,如稳定患者情绪,有条件时可适当使用镇静药,如地西洋 2.5~5mg 口服;可使用舌下含服降压药物(见后述)。如有医师在场,明确患者没有生命危险和急性脏器衰竭,则可经上述初步处理使血压降低、病情稳定后再送往医院。

医院内对于高血压急症处理的第一步是快速降压,应选用静脉制剂,首先在 30~60 分钟内将血压降低到一个安全的水平,这个安全水平要根据不同的患者、不同的并发症来确定。一般高血压危象患者都有近期血压增高的过程,对于平时血压未能良好控制者,要根据其平时的血压来决定第一步降压的目标。一般来讲,第一步降压的幅度掌握在近期血压升高值的 2/3 左右,如平时舒张压为 110mmHg,高血压危象发生后达到 140mmHg,第一步降压目标应达到 120mmHg 即可。然而,在急性主动脉夹层撕裂患者,第一步降压就应达到 120/80mmHg 以下;而在急性脑血管病患者,无论是第一步还是第二步血压目标值都应较其他情况高。当达到第一步降压目标后,应放慢降压速度,同时可开始加用口服降压药,逐步减慢静脉给药的速度,逐渐将血压降低到第二个目标。第二步的目标是否为血压正常值范围也要根据患者的具体情况决定。对于原发性高血压患者,在达到第二个目标后要坚持长期口服降压药治疗才能预防高血压危象再次发生,这就是第三步。对于继发性高血压,治疗原发病是根本,如嗜铬细胞瘤的手术治疗。但有些继发性高血压原发病不能根治,如某些肾性高血压,也需要长期口服降压药物治疗。高血压危象是凶险的,坚持服药控制血压、积极治疗原发病,预防其发生才是安全之策。

绝大多数高血压急症患者是缓进型高血压的基础上,出现各种诱因导致血压急剧升高,早期应用静脉降压药物快速降压,但静脉药物容易产生耐药,且停药后血压易出现反弹,故应该注意加用调整口服降压药。在静脉用药达到降压目标后,应放慢降压速度,根据患者情况开始加用口服降压药(一般在静脉用药 24 小时内),减慢静脉给药的速度,逐渐将血压平稳降低到正常或接近正常值范围,并完全过渡到口服降压药治疗。

常用的静脉降压药物分 6 大类:

(1)利尿剂:呋塞米,它具有作用快而强的特点,适用于各种高血压危象。



(2)作用于 $\alpha$ 受体的药物:①盐酸可乐定:是中枢交感抑制剂;②酚妥拉明:为非选择性 $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受体阻滞剂,对嗜铬细胞瘤引起的高血压危象有特效;③盐酸乌拉地尔:主要阻断突触后 $\alpha_1$ 受体,治疗充血性心衰,适用于糖尿病、肾衰竭伴前列腺肥大的老年高血压患者。

(3) $\alpha$ 、 $\beta$ 受体阻滞剂:拉贝洛尔:是 $\alpha_1$ 受体阻滞剂及非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂,故适用于肾功能减退者。

(4)血管紧张素转换酶抑制剂 ACEI:依那普利拉:是 FDA 批准的唯一静脉使用的 ACEI。

(5)钙通道阻滞剂(CCB):二氢吡啶类:①尼卡地平:对急性心功能不全者尤其二尖瓣关闭不全及末梢阻力和肺动脉楔压中度升高的低心排出量患者尤其适用;②尼莫地平:多用于有明显脑血管痉挛的蛛网膜下腔出血患者;③其他:氯维地平是一种超短效的钙离子拮抗剂,可以有效降低血压,安全性较好;非双氢吡啶类:地尔硫䓚、高血压冠心病并发哮喘患者及肥厚型心肌病流出道狭窄者为首选药物。

(6)血管扩张剂:①异山梨醇酯或硝酸甘油;②硝普钠。

如前所述,高血压亚急症需要在 24~48 小时内将血压逐渐降低到适当的水平。一般应使用口服药物,应注意到当前提倡的稳定、缓和、长作用时间的药物起效时间可能较晚,作用发挥慢,达到稳定血药浓度的时间可能要数天。如氨氯地平、培哚普利、比索洛尔等药物虽具有很多优点,但其发挥作用相对慢。若要在 1~2 天内将血压降低到目标水平,所选药物应是发挥作用较快、生物半衰期小于 8 小时,如美托洛尔、卡托普利、缓释硝苯地平、氢氯噻嗪等。应考虑 2 种或以上药物联合应用,如 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI 加利尿剂; $\beta$ 受体阻滞剂、钙拮抗剂加利尿剂。应注意由于血压降低过快而出现新的症状。掌握快速降压的力度应该是个体化的,了解患者此次高血压亚急症出现以前及平时的血压状况,是否有脑血管病,是否有冠心病、肾病等均对此时的降压治疗有所帮助。随着血压的降低,当患者感觉原有的高血压症状明显缓解时,提示已经达到或接近快速降压的目标,此后应适当减慢继续降压的速度,可以适当减量,并逐渐过渡到高血压病的长期口服药治疗剂量。

(华 琦)

### 第三节 降压观点的历史变迁:不同人群的目标血压

2007 年欧洲高血压诊疗指南将总的危险分层分为低危、中危、高危和极高危。总危险通常以 10 年心血管事件的绝对危险表示。高危和极高危患者指:①SBP $\geq$ 180mmHg 和(或)DBP $\geq$ 110mmHg;②SBP $>$ 160mmHg,但 DBP 较低( $<$ 70mmHg);③糖尿病;④代谢综合征(MS);⑤ $\geq$ 3 个心血管危险因素;⑥ $\geq$ 1 个亚临床器官损害;⑦明确的心血管或肾脏疾病。所有高血压患者的血压应至少降至 140/90mmHg 以下,如患者可以耐受,还应降至更低。而对于糖尿病以及高危或极高危患者,目标血压应降至 130/80mmHg 以下。

#### 1 降压观点的历史变迁

高血压以往仅根据血压的水平进行确定诊断。2005 年美国高血压学会(ASH)提出了高血压新定义,高血压是一个由许多病因引起的处于不断进展状态的心血管综合征,可导致心脏和血管的功能和结构改变。新定义把高血压从单纯的血压读数扩大到了包括总的心血

管危险因素,将血压看作是患者心血管病总危险的一部分。不能仅靠血压读数诊断高血压,只有将血压读数与危险因素、疾病早期标记物和靶器官损伤有机地结合在一起,才能更准确地表述高血压所引起的心血管系统和其他器官的病理异常。

除了血压水平的变化以外,高血压涵盖的内容更加广泛,危险因素和相关疾病均包含其中,这种概念的更新来源于对心血管疾病危险评估的逐渐实施以及人们对循证医学的深入理解。因此,对于不同的患者,应该根据其血压水平、危险因素、靶器官损害和相关疾病进行危险度分层,制订个体化的治疗方案和降压治疗的目标值。

## 2 不同人群的目标血压

### 2.1 糖尿病的患者血压应控制更低

据统计,约75%的2型糖尿病患者有高血压,伴高血压的糖尿病患者的总死亡率是不伴高血压糖尿病人群的4~5倍。两者协同的危害机制不很清楚,可能与脂代谢异常、胰岛素分泌异常、血管内皮功能障碍、高凝状态、高血压、肥胖等都参与了心脑血管病变的发生,从而加速了大动脉的粥样硬化有关。充分降压,可降低1型和2型糖尿病患者的微血管与大血管并发症发病率。

合并糖尿病的高血压患者的降压目标值更为严格,应在130/80mmHg以下。AHA/ADA发布的糖尿病患者心血管疾病预防指导中指出,糖尿病患者每次接诊时均应常规测量血压,一旦发现患者收缩压 $\geq 130$ mmHg或舒张压 $\geq 80$ mmHg,应于另一天再次确认;糖尿病患者血压控制目标为收缩压 $< 130$ mmHg、舒张压 $< 80$ mmHg;收缩压130~139mmHg或舒张压80~89mmHg的患者应开始调整生活方式,尤其要增加新鲜水果、蔬菜及低脂奶制品摄入,调整时间不超过3个月,此后若仍未达标,应开始进行药物治疗。

### 2.2 冠心病的患者降压时应考虑冠状动脉的灌注

对于合并冠心病的高血压患者,严格控制血压可以减少心血管事件的发生。随着血压的降低心血管事件的发生率也逐渐降低。对HOPE研究的再分析表明,患者的临床获益与其基线收缩压的高低相关。INSIGHT研究中,高血压患者的平均收缩压从173mmHg降到138mmHg,舒张压从99mmHg降到82mmHg,患者持续获益。可见,高危冠心病患者心血管事件的降低首先受益于血压降低本身,无论患者选用ACEI还是长效CCB。

但是降压水平目标是否存在下限一直以来都有争议。一项前瞻性研究评价了在不同年龄段患者中(49~89岁,每10岁作为一个年龄段),冠心病死亡率与收缩压的关系。结果显示,收缩压115~180mmHg、舒张压75~110mmHg范围内,各年龄段冠心病死亡率均与收缩压增高呈线性相关。说明血压至少可以降低到115/75mmHg而不会出现所谓的下限转折点(J形曲线现象)。

因此,对于该类高危患者,降压的益处显而易见,在140/90mmHg以下继续降低血压仍有明显的获益空间。但是血压不应低于115~120/70~75mmHg,冠脉血流灌注主要完成于心脏舒张期,因而,适当的舒张压决定有效的心肌供血。因此过低的血压(尤其是舒张压)显然影响冠状动脉的灌注。

### 2.3 脑卒中患者的降压目标稳定期和急性期不同

研究资料显示:血压水平与脑卒中发生正相关,合并左心室肥厚、眼底动脉异常和心律失常的高血压患者卒中危险进一步增加。2005年中国高血压指南指出,血压自110/75mmHg起,人群血压水平与脑卒中发生连续正相关。因此,要预防高血压人群的脑卒中,降压治疗尤为重要,降压达标是预防高血压患者脑卒中的关键因素。收缩压每下降5~10mmHg或舒张压每下降2~5mmHg,脑卒中危险降低30%~40%。降压治疗试验协作组(BPLTC)荟萃分析显示,4/3mmHg的血压差异,可使卒中相对危险降低23%。PROGRESS研究结果显示,当血压下降6.0/4.6mmHg时,卒中的相对危险将下降36%,慢性心脏病(CHD)、慢性心力衰竭(CHF)、心血管疾病(CVD)发生率分别下降16%、31%、25%,CV死亡减少33%。可见降压达标对预防脑卒中起关键作用。

脑卒中急性期的患者血压的控制明显不同。INWEST、BEST、NAIS、TRUST、ANS等临床试验表明,脑梗死(缺血性脑卒中)急性期血压下降有潜在危险。此时动脉压升高可提高脑梗死缺血区血流灌注从而改善预后,降低血压则会使缺血区血流量进一步下降,从而导致预后更差。但另一方面,血压升高同时也可诱发脑水肿和卒中早期再发使预后更差,而降压则可通过减少复发而改善预后。因此,脑梗死急性期血压的处理一直存在着矛盾之处。

目前国际上脑梗死急性期启动降压治疗的血压标准不太一致,欧洲卒中促进会(EUSI)标准为 $>220/120$ mmHg,德国标准为 $>200/110$ mmHg,中国标准则为 $>220/120$ mmHg。2007年美国心脏学会(AHA)和美国卒中学会(ASA)联合发布《成人缺血性脑卒中早期治疗指南》中,血压急剧升高者应积极治疗,目标为24小时内血压降低15%,一般认为,当收缩压 $>220$ mmHg或平均血压 $>120$ mmHg时,应给予降压治疗,对适合rt-PA溶栓且存在高血压的患者,治疗前应使血压控制在 $\leq 185/110$ mmHg,并在溶栓后至少24小时内将血压平稳控制在180/105mmHg水平以下。

因此,对于卒中急性期的患者应该充分认识维持脑灌注压的重要性,既往有高血压者血压应维持在160~180/100~105mmHg,既往无高血压者应维持在100~180/100mmHg。除非血压急骤升高、对症处理无效,一般应在1周后才加用降压药物;降压应缓慢进行,24小时血压下降应 $<25\%$ ;特定情况下,如需要溶栓、合并主动脉夹层、心力衰竭等,应及时降压。

### 2.4 肾功能不全患者应严格达标,但降压不应过低

高血压可导致多靶器官损害,其中对肾脏的影响最显著,高血压是促进慢性肾脏病进行性发展的关键因素之一。当高血压失代偿、肾病或糖尿病时,肾脏入球小动脉阻力下降,从而使肾脏自我调节能力下降,SBP与肾小球内压呈正相关。这种肾内机械压力刺激可引发代谢、血流动力学及炎症机制,最终导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)增加过多。同时,肾内压力增加可通过兴奋RAS及对上皮足突细胞的损害而造成蛋白尿。肾内局部肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)活化又可进一步促进代谢异常并使肾脏疾病进一步恶化。UKPDS、MDRD、MRFIT等研究表明,降血压可延缓慢性肾功能不全患者肾小球滤过率(GFR)下降,对于延缓慢性肾脏病的进展、减少心脑血管并发症方面具有重要作用。降压达目标值是有效保护靶器官的基础。

BENEDICT、DETAIL、AIRPD、RENNAL、LIFE 等研究均显示 ACEI 和 ARB 抑制局部 RAS 系统,对于延缓肾功能恶化、减少蛋白尿有明显作用。据统计,在慢性肾脏疾病患者中,如果 SBP 下降 4.9mmHg,则终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)危险降低 26%;如果 SBP 下降 4.6mmHg,则 ESRD 危险降低 23%;如果 SBP 下降 1.5mmHg,则 ESRD 危险降低 10%。上述研究结果充分说明降压的益处和重要性。目前包括 JNC7、2005 年中国高血压防治指南和 2007 年欧洲高血压诊疗指南在内的多个指南中,公认慢性肾脏病的血压应该控制在 130/80mmHg[平均动脉压(MAP)<97mmHg]以下。如果尿蛋白 $\geq 1\text{g/d}$ 时,则应该控制在 125/75mmHg(MAP<92mmHg)以下,并尽可能减少蛋白尿到最低水平。2005 年英国慢性肾脏病诊疗指南中建议,要将无蛋白尿患者的血压控制在 140/90mmHg 以下,将蛋白/肌酐比值 $>100\text{mg}/\text{mmol}$  的患者血压控制在 130/80mmHg 或 125/75mmHg 以下。

然而慢性肾病降压治疗时也应该考虑到,过低的血压除了可能导致肾小球滤过压过低、GRF 下降从而发生肾功能恶化以外,还可能影响其他组织器官的灌注,产生不利影响。IDNT 试验的再分析结果显示,对于肾功能减退的 2 型糖尿病伴高血压患者,当收缩压(SBP)降至 120~130mmHg 时,肾脏保护作用已达极限;当 SBP 继续下降而 $<120\text{mmHg}$  时,则可能因种种原因而导致死亡增加。

### 2.5 舒张压过低的单纯收缩期高血压患者的降压目标

收缩压和舒张压对于心血管系统的影响是不同的。收缩压(SBP)随着年龄的增长逐渐升高,而舒张压(DBP)多于 50~60 岁达到顶峰,60 岁以上舒张压不再随年龄增高,甚至可能会有下降趋势。研究证实单纯收缩期高血压患者降压治疗能够明显减少心血管时间的发生,但是部分老年单纯收缩期高血压(isolated systolic hypertension, ISH)的患者舒张压 $<70\text{mmHg}$  甚至低于 60mmHg,对于这类患者的抗高血压药物的选择和治疗目标与一般患者不同。

## 3 降压达标既有“量”又有“质”

降压达标不仅仅是单一的界定数值,包括了相当丰富的内容,美国心脏病学会(ACC)提出了 VHP 这一新概念。所谓 VHP 就是将血管疾病(vascular disease)、高血压(hypertension)和预防(prevention)三者作为一个整体来对待,不论从基础研究、人群流行病学研究及临床研究均已证实了它们之间存在着密切联系,心血管疾病的共同点是从危险因素(如高血压)发展到内皮功能紊乱,再到心血管临床事件直至心衰,从而形成一条完整的心血管事件链。降压达标可以打断心血管事件链的一个重要环节,从而有效预防或阻断心血管事件的发生和发展,这才是降压治疗的最终目的。

(华 琦)

## 第四节 血浆肾素活性与降压药物选择

近期《美国高血压杂志》同时发表了 3 篇文章,其中 1 篇为 ASCOT-BPLA(盎格鲁-斯堪的纳维亚心脏转归研究降压分支)研究的回顾分析,另外 2 篇为前瞻性研究,均以肾素为试

验背景,来观察降压药物的血压反应性。

上述几项新研究采用不同降压药物和治疗方案,分析了处于各种 PRA 水平患者的血压反应性,以及种族差异对不同降压药物疗效的影响。

蒂纳(Turner)等在文章中强调, $\beta$ 受体阻滞剂单药治疗可使 PRA 水平降低,氢氯噻嗪单药治疗可使 PRA 水平升高,但两者的降压疗效基本相同。 $\beta$ 受体阻滞剂联合氢氯噻嗪可更好地提升降压效果,同时可改变 PRA 水平,弥补了各自单药治疗肾素活性过低或过高的缺点。

在爱德曼(Alderman)等进行的研究中,研究者根据 PRA 水平将患者的高血压分为高肾素、低肾素和中间肾素 3 种,并将降压药物分为两类,一类是 R 型降压药物,即以抑制肾素血管紧张素醛固酮系统(RAAS)为主要作用机制的药物(包括 $\beta$ 受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂 ACEI);另一类为 V 型药物,是以改善容量为主要作用机制的药物(包括噻嗪类利尿剂及钙通道阻滞剂 CCB)。

研究结果显示,与 V 型降压药物相比,R 型降压药物对低 PRA 患者的降压疗效明显较弱,发生升压反应比例较高(11%对 5%);在低、中和高 PRA 水平的患者中,采用 V 型降压药物治疗,降压效果一致(分别为 6%、4%和 6%),而 R 型药物仅对高 PRA 水平的高血压患者降压反应较好。

应如何看待不同降压药物对 PRA 水平及血压变化的影响?以上 2 篇研究文章又将给我们的临床工作带来哪些启示?

## 1 针对患者特点选择药物,注意血压反应

降压机制是多方面的,其中 RAAS 激活及容量负荷因素是两大重要机制。

由于目前 PRA 测定尚未普及,故初发高血压患者选用 R 型还是 V 型药物作为首选药物(或单药治疗),一般无法确定,常规可按年龄自然规律(老年患者容量因素多见,可考虑 V 型药物;年轻人群高 PRA 因素多见,可考虑 R 型药物),地域饮食特点(北方人群盐摄入偏高,可首选 V 型药物),及疾病特点(糖尿病或糖耐量异常,肥胖首选 R 型药物)进行初步选择。

重要的是,要关注患者对药物的反应性,以确定初始选药正确性。Alderman 等提出一个重要问题,即处方“错”的药物,如对低 PRA 患者处方 R 型药物可能触发升压反应(尽管较少),从而破坏整个治疗。

因此,应关注患者在使用降压药物后血压的反应性,及时调整降压方案。降压反应良好(以收缩压降低 10~20mmHg 或舒张压降低 5~10mmHg 为标准)提示选药合理,符合高血压发生机制。降压反应欠佳(降压幅度 $<10/5$ mmHg)提示初始选药可能不合理,需要更换另一类药物。

## 2 注意种族影响及高危患者的处理

种族是一项具有遗传特性的天生标志,可能比 PRA 更具特异性。目前由于检测 PRA 的成本太高,不能广泛推广,故应关注不同种族对药物的影响。R 型药物的降压疗效受多种因素影响,包括:种族(黑色人种敏感性差,白色人种敏感性高)、容量(高容量不敏感),V 型降压药物黑色人种敏感,且在高盐饮食下作用显著。在选择药物的同时,须关注以上因素。

在临床实践中,高危患者(高血压伴糖尿病、冠心病、肾病、心力衰竭等)常同时有容量和 RAAS 激活因素,故 V 型联合 R 型药物是最佳治疗方案。鉴于 V 型药物适用于各类 PRA 水平的患者,故常可作为常规治疗,在此基础上增加其他类型降压药物,疗效可能更好。

### 3 PRA 水平能否完全决定降压药物疗效?

PRA 水平能否完全决定降压药物疗效,该问题还需要进一步研究,上述 3 篇文章研究例数较少,研究人群也较单一。同时,因人群、年龄、疾病状态不同,多种危险并存等复杂因素(高危人群和低危人群、高龄及低龄、3 级高血压与 1 级高血压、有并发症和无并发症等)会使高血压患者循环及组织中的 RAAS 激活状态不同。

R 型药物抑制组织中 RAAS 的特性较好,在器官保护中已有充分证据支持,因此,正确认识或研究 RAAS 抑制剂在高血压治疗中的作用极为重要。

### 4 治疗高血压,可否联用同类型降压药物?

同一机制药物联用在药理学上存在不合理性,在临床应用中也未见益处。试想对一个低 PRA 的高血压患者,采用 ACEI+ $\beta$  受体阻滞剂的联合方案,可能会使患者 PRA 更低,减弱降压作用,甚至会产生升压风险。

ONTARGET(替米沙坦单用或与雷米普利联用全球终点研究)亦证实,对高危患者采用 ACEI+血管紧张素受体拮抗剂(ARB)联合治疗可增加临床事件风险。

高血压治疗领域发展过程经历了 3 个阶段:①单药治疗,序贯治疗和阶梯治疗;②联合治疗;③优化治疗和个体化治疗。检测患者 RAAS 活性,进行个体化血压调整,是目前较前沿的个体化治疗方法。

以肾素为背景的研究结果提示,利尿剂和 CCB 适用于所有 PRA 水平高血压患者的治疗,而 RAAS 抑制剂仅对高 PRA 患者疗效更佳。R 型药物间联合应用发生血压升高的效果应被关注,在临床上是不推荐的。而 R 型+V 型药物的联合降压方案,疗效较好,同时改善了 R 型药物升压的不利影响,值得推荐。

(孙宁玲)

## 第五节 高血压与心房颤动:ARB 早期干预,“防”“治”并重

心房颤动(房颤)是临床上最常见的心律失常之一,并且有很高的致残率和致死率。国际流行病学调查结果表明,一般人群房颤的总患病率约为 0.4%,且随年龄增长,发病率上升。据估计,美国约有 220 万人患有阵发性或持续性房颤。中国也是一个房颤患病大国,根据一项对全国 14 个省和直辖市的整群抽样调查结果显示,中国房颤患病率总患病率 0.77%,标准化率为 0.61%,且患病率亦随年龄增长而增加。

高血压是房颤最常见的共患病,约 50%以上的房颤患者合并高血压。高血压不仅是房颤最重要的危险因素,而且显著增加房颤心脑血管并发症发生风险。由此可见,高血压与房颤密切相关,降压治疗是房颤防治中不可忽视的一环。

对于高血压伴房颤患者的治疗,以往常用的抗心律失常药物易致心律失常,抗凝治

疗临床应用比例也不足 50%。因此,急需寻求新的最佳治疗药物。大量临床研究证据表明:ARB 类降压药物可预防高血压伴充血性心力衰竭或高心血管风险患者新发房颤,同时也可预防阵发性房颤、心脏电复律、导管消融后房颤复发,是高血压伴房颤患者的新选择。2007 年欧洲 ESH/ESC 高血压指南也指出:高血压伴房颤是 ARB 的强适应证之一。

## 1 高血压伴房颤的上游治疗:ARB 预防房颤发生

心房重构是房颤发病的重要环节。RAS 系统过度激活、高血压等均可以引起心房重构,从而导致房颤的发生。可见,强效降压和降低左房负荷是控制房颤的关键。临床研究同样证实:强化降压可显著降低左房直径和房颤发作比例,LIFE 研究证实逆转左房扩大可预防新发房颤的发生。

ARB 作为临床常用的降压药物,其预防房颤发生作用一直是临床研究的重点。一项发表于国外权威专业杂志《循环》上的试验研究结果表明:ARB 可预防房颤患者心房重构,是高血压伴房颤患者的理想选择;另外一项荟萃分析结果显示:ARB 可显著降低房颤发生风险。Madrid 研究中,ARB 厄贝沙坦(商品名:安博维)可降低房颤风险达 61%。另外,对于持续性房颤患者来说,使用厄贝沙坦可有效维持窦性节律,减少房颤复发。厄贝沙坦预防房颤发生的机制可能与其更强 RAS 阻断、强效降压、有效逆转左房前后径的增加以及逆转左室肥厚等作用有关。

## 2 高血压伴房颤的下游治疗:ARB 降低心脑血管事件

尽管临床研究证实 ARB 能够预防新发房颤和房颤复发,但是尚无大规模研究评估 ARB 对心脑血管事件和死亡风险的疗效。2009 年欧洲心脏病学(ESC)年会上公布的氯吡格雷联合厄贝沙坦预防房颤心血管事件研究(ACTIVE-I)填补了这一缺憾。

ACTIVE-I 是第一个评估 ARB 对高血压合并房颤患者心脑血管预后影响的大规模临床研究,对确立以厄贝沙坦为代表的 ARB 治疗高血压伴房颤患者具有重大意义。ACTIVE-I 研究结果显示:厄贝沙坦和安慰剂组在降低卒中、心肌梗死或心血管死亡主要复合终点方面无显著差异,但是厄贝沙坦对房颤合并高血压患者的心脑保护作用证据充分:①降低心衰住院风险 14%( $P=0.018$ );②降低卒中、短暂性脑缺血发作(TIA)和非中枢神经系统(CNS)栓塞复合终点 13%( $P=0.024$ );③减少 11%的心脑血管事件复发( $P=0.016$ );④减少患者心血管病住院次数( $P=0.003$ )及天数( $P<0.001$ )。值得注意的是,两组降低卒中风险并未达到统计学差异,原因可能是患者处在充分抗凝/抗血小板和 RAS 阻断情况下(ACEI 联合治疗达 60%),单药的保护作用很难体现,但厄贝沙坦仍进一步降低卒中风险达 8%。以上证据均显示了厄贝沙坦具有预防房颤患者心脑血管事件的作用。此外,患者对厄贝沙坦耐受性良好,该药安全性与安慰剂相似。

综上所述,建议高血压患者尽早使用 RAS 阻断剂(如 ARB)降压,干预心房重构过程,更有效预防房颤发生或复发。ARB 厄贝沙坦不仅有效预防房颤发生,而且显著降低心脑血管事件风险,是高血压伴房颤患者的优选治疗。

(杨杰孚)

## 第六节 顽固性高血压治疗的现状与进展

顽固性高血压是全科医师和高血压专科医师面临的常见临床问题,这些患者预后不清,常合并多种其他心血管病危险因素。顽固性高血压可能由不同因素所致,现缺乏降压治疗抵抗的整体机制。目前对顽固性高血压的药物治疗仍然是基于以往的经验,缺乏3或4种降压药物联合治疗的系统评价,且顽固性高血压的研究受多种因素制约,所以现阶段,对顽固性高血压的了解还很局限。尽管如此,加强临床医师对顽固性高血压的认识,进一步实施可行有效的预防和治疗,将有利于改善顽固性高血压长期临床治疗效果。

### 1 定义

顽固性高血压目前无统一的定义。美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第7次报告(the seventh report of the Joint National committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, JNC 7)定义为:当使用包括一种利尿剂在内的合理的3种降压药物治疗,且所用药物已达到最大剂量,但血压仍未控制达到140/90mmHg(糖尿病和肾病患者为130/80mmHg)以下者,称为顽固性高血压。2008年美国心脏学会定义为:同时服用3种不同作用机制的降压药物,血压仍在目标水平之上,或至少需要4种降压药物才能使血压达标者。

高血压患者降压治疗的目标血压值仍存在争议,但目前广泛接受的目标为:心血管疾病风险低中危患者为 $<140/90$ mmHg;高危和极高危患者、糖尿病、肾功能不全以及已患心血管疾病患者为 $<130/80$ mmHg;高龄老年患者为 $<150/80$ mmHg。

### 2 流行情况

目前顽固性高血压的流行情况不清楚,抗高血压和降脂治疗预防心脏病发作试验的研究结果显示,在降压和降脂治疗的患者中,约有15%患者为顽固性高血压,而收缩压未达标者高达33%,舒张压未达标者仅8%。多个临床试验提示,入组临床试验者20%~30%为顽固性高血压患者,其中约20%的顽固性高血压是由于原发性醛固酮增多症引起的。国内资料显示,顽固性高血压约占所有高血压患者的5%~20%。由于人口老龄化及肥胖、糖尿病、睡眠呼吸暂停综合征和慢性肾病患者增加,预计未来顽固性高血压的数量将增加。

### 3 常见原因

高龄、女性、非洲裔美国人、左心室肥厚、基线收缩压水平高以及顽固性高血压家族史均为顽固性高血压的易患因素。多种因素可以促进顽固性高血压的发生,包括:

(1)不良的生活方式:如肥胖和糖尿病、过量饮酒、盐摄入量增加导致容量负荷增加、持续精神紧张。

(2)药物:如非甾体类抗炎药、拟交感神经药物、口服避孕药、普通感冒治疗药物、促红细胞生成素以及中药甘草。

(3)继发性高血压:如主动脉缩窄、肾实质疾病、肾动脉疾病、肾上腺皮质肿瘤、嗜铬细胞瘤、原发性醛固酮增多症和阻塞性呼吸暂停综合征等。



血压测量技术误差,白大衣效应,对方降压药物依存性不佳或临床医师缺乏灵活性等,这些因素导致的血压不能控制达标称为“假性顽固性高血压”。

## 4 治疗现状

目前无标准的顽固性高血压治疗方法。该病原因复杂要进行个体化的治疗措施。改变不良的生活方式,如减轻体质量、增加运动、限盐、限酒、控制热量摄入、高纤维低脂饮食等;充分分析药物的价格、副作用、种类以及治疗的个体,改善降压治疗的依存性;多学科梯队合作改善治疗效果,包括护士、药剂师、营养师、心理学家等。

长效噻嗪类利尿剂、肾素血管紧张素系统抑制剂和钙拮抗剂的联合用药一般认为是有效和耐受良好的治疗方案。慢性肾病患者应用袢利尿剂。上述3种药物联合治疗血压仍未达标者可选用第四种降压药物,如醛固酮受体拮抗剂(依普利酮及螺内酯)、A受体拮抗剂(特拉唑嗪)、B受体阻滞剂首选无代谢及症状性副作用的药物,如奈必洛尔或卡维地洛尔、中枢作用的A受体激动剂如可乐定、血管扩张剂,如肼屈嗪及米诺地尔,也可选用利舍平、调整服药时间设法降低夜间高血压。

## 5 治疗进展

### 5.1 以内皮素为靶向的治疗

内皮素-1是一种强力的内源性血管收缩剂,对血管以及其他器官有增生、炎症和纤维化作用。内皮素A、B受体的刺激导致不同甚至相反的效果,有助于调节血管弹性和血压。高血压患者内皮素系统的失调可诱发或介导内皮功能失调和器官损害。研究结果显示,选择性和双重内皮素受体拮抗剂均降低健康人和高血压患者的血压,同时可能改善内皮功能,减轻炎性纤维化和逆转血管重构,选择性内皮素A受体的阻滞可产生额外的肾保护作用,超出肾素血管紧张素系统相关的作用。内皮素A受体拮抗剂的长期治疗可降低糖尿病和慢性肾病患者的尿蛋白量,减轻肾小球损害以及预防肾功能不全。

选择性内皮素A受体拮抗剂达卢生坦是一种强力的血管扩张剂,对顽固性高血压患者可能是一种新的治疗方法。Ⅱ期临床研究结果显示,随机给予顽固性高血压患者达卢生坦(10、50、100、150、300mg/d)或安慰剂,共用10周,结果显示达卢生坦对平均收缩压和平均舒张压的降低水平呈剂量依赖方式,收缩压降低的最大幅度(降低11.5mmHg)出现在第10周(300mg剂量, $P=0.015$ )。

Ⅲ期临床试验结果显示,入选顽固性高血压患者379例,随机给予3种剂量的达卢生坦(50、100、300mg/d)和安慰剂,治疗14周。347例患者完成试验,3组药物治疗均降低坐位收缩压8~9mmHg、坐位舒张压5mmHg,与安慰剂相比,差异具有统计学意义。达卢生坦最常见的不良事件是轻度到中度的液体潴留和水肿,部分患者出现心力衰竭。合并糖尿病、肾脏疾病或冠心病的患者,考虑使用大剂量的氢氯噻嗪或氯噻酮及长效的袢利尿剂托拉塞米。

### 5.2 其他试验药物

LCI699是一种醛固酮合成酶抑制剂,可替代醛固酮受体拮抗剂。LCZ696是一种新的

血管肽酶抑制剂(vasopeptidase inhibitor, VPI),能同时抑制血管紧张素受体拮抗剂(angiotension receptor blocker, ARB)及中性内肽酶(neutral endopeptidase, NEP)活性,研究结果表明无明显副作用。烟碱通道阻滞剂可能是一种增强顽固性高血压患者降压效果的药物,如 TC25214。

### 5.3 肾脏的去神经支配治疗

试验资料报道,经皮通过主肾动脉腔,运用连接射频发生器的导管进行肾脏去神经支配,可有效控制顽固性高血压患者的血压。该方法操作简单,手术时间短(约 38 分钟)。Krum 等的研究结果显示,肾脏去神经支配治疗可产生明显、持续的降压作用,无肾血管并发症。

最初接受经皮导管射频肾脏去神经支配治疗的 45 例患者,年龄(58±9)岁,随后 1、3、6、9、12 个月进行随访。随访期间,估算的肾小球滤过率和心率保持无变化。45 例患者治疗过程中 43 例无并发症,1 例输送导管时发生肾动脉夹层(射频消融能量使用前),置入支架后无后遗症;1 例股动脉假性动脉瘤,压迫后减小无任何后遗症。术后 14~30 天 18 例患者行肾动脉造影,无肾动脉狭窄或其他异常。术后 6 个月,16 例患者行磁共振血管造影,治疗局部无不规则变化。

这些患者平均使用降压药物 4.7 种,但平均基线血压仍为(177/101±20/15)mmHg。研究结果显示,介入术后诊室血压大幅度及持续降低(收缩压降低 14~27mmHg,舒张压降低 10~17mmHg),血压降低从 1 个月开始显现,3 个月进一步降低,持续到 12 个月。10 例患者术后 15~30 天检查去甲肾上腺素排出量,平均降低 47%(95% CI 28%~65%),进一步证实了肾脏去神经支配介入治疗的有效性。试验结果报道后,更多的患者进行了此种介入治疗,结果显示这种治疗具有长期明显的降压效果(1 年间收缩压降低 16~32mmHg,舒张压降低 10~17mmHg)。介入治疗虽然有效,但不能作为高血压治疗的一线选择而替代药物,应作为储备的治疗手段用于药物确实无效的顽固性高血压患者。

### 5.4 活化的颈动脉窦压力反射

Rheos 压力反射高血压治疗系统是一种可植入的装置。通过电刺激激活颈动脉窦压力反射而控制血压。Rheos 系统的组成包括:脉冲发生器和一个外部装置。脉冲发生器埋植于锁骨下,与起搏器类似的一种装置,两根细电极导线植于左右颈动脉,并连接脉冲发生器;一个外部装置无创性地程控从脉冲发生器到导线的能量。

两个评价 Rheos 系统安全性和疗效的开放试验(美国 Rheos 系统可行性试验以及欧洲 DEBuT2HT 试验)均入选顽固性高血压患者。所有患者行手术置入 Rheos 系统,1 个月后启动刺激,1 年后均显示持续的降压效果。38 例患者的资料显示,降压效果从第 1 年持续到第 3 年,甚至在第 3 年的效果更明显。DEBuT2HT 的延伸试验中有 17 例(17/45 例)完成 3 年随访。基线时平均服用 5 种降压药。降压效果一直从第 1 年持续到第 3 年,期间血压平均降低 38/21mmHg。第 1 年内降压药物由 5.1 减至 4.5 种,然后稳定在 4.4 种。

Rheos 系统置入的 1 年内,30%的患者收缩压<140mmHg。第 1 年时平均 24 小时收缩压降低 18mmHg;第 2 年时 8 例患者进行了 24 小时动态血压检测,收缩压降低 24mmHg ( $P<0.01$ )。这些患者的心率在 3 年内下降但不稳定,作者认为可能是降压药物的变换所

引起的,如 $\beta$ 受体阻滞剂使用或加量等。

此项技术的特性是通过自身生理的血压调节系统控制血压,预防高血压进展为更严重的疾病,包括心脏疾病、肾脏疾病、脑卒中和死亡。虽然早期结果令人鼓舞,但需大规模试验明确其安全性和效果。

## 6 挑战与展望

顽固性高血压患者常合并心血管病高危风险因素及并发多种疾病,使其研究受到限制。我们需要更多的专业知识识别和治疗顽固性高血压。虽然横向和临床预后评价性研究可确定顽固性高血压患者的特征,但降压治疗抵抗的内在机制,尤其是潜在的基因遗传机制未曾进行广泛的研究。特定的多种药物联合治疗方案的有效性评价研究仍需进行。同时,需要开发一种评价利尿治疗是否充足的准确检测手段,虽然许多研究提示降压治疗抵抗常常与顽固性容量增加有关,但没有相关调整利尿治疗的客观资料,包括不同种类利尿剂的选择和剂量。随着对顽固性高血压原因的不断认识以及各种治疗措施的开发,更多顽固性高血压患者的血压将达标,临床预后也将改善。

(胡大一)

## 第七节 脑卒中急性期和恢复期的降压治疗

- 良好的血压控制对脑卒中的预防和治疗意义重大。
- 出血性和缺血性脑卒中急性期,以及脑卒中恢复期的血压控制有所不同,应参照指南建议执行。
- 在遵循指南的基础上,也要重视个体化治疗。

高血压是脑卒中最重要危险因素,超过25%的脑卒中发生与高血压有关,良好的血压控制对脑卒中的预防和治疗意义重大。

出血性脑卒中急性期血压控制

美国心脏学会/美国卒中学会(AHA/ASA)指南推荐:①当收缩压大于200mmHg或平均动脉压大于150mmHg时,需要积极降压治疗;②当收缩压大于180mmHg或平均动脉压大于130mmHg,且颅内可能升高时,检测颅内压并降压,从而保持颅内灌注压为60~80mmHg;③当收缩压大于180mmHg或平均动脉压大于130mmHg,但无颅内压升高迹象时,可考虑给予适当降压治疗,将平均动脉压降至110mmHg或降至目标血压160/90mmHg。

**专家主流观点** 对于收缩压大于180mmHg或平均动脉压大于130mmHg的急性期脑卒中患者,需要考虑立即给予降压治疗,尤其是合并急性心力衰竭、心肌缺血或主动脉夹层等需要维持较低血压的患者。降压治疗的目标血压应维持在颅内灌注压60~80mmHg,血压160/90mmHg或平均动脉压110mmHg为宜,在第1个24小时内血压降幅不超过20%。虽然拉贝洛尔、乌拉地尔、艾司洛尔、尼卡地平、依那普利、硝酸甘油和硝普钠均可用于降压,但快速起效和短效作用的降压药物更具优势。此外,有学者认为,由于硝普钠和硝酸甘油可能有升高颅内压的危险,从而建议谨慎使用上述药物。

## 1 缺血性脑卒中急性期血压控制

AHA/ASA 指南推荐:①对于拟行静脉内溶栓治疗或再灌注治疗的患者,当收缩压大于 185mmHg 或舒张压大于 110mmHg 时,须在溶栓前进行降压治疗。若收缩压持续大于 185mmHg 或收缩压大于 110mmHg 则为溶栓禁忌证。再灌注治疗后,须保持收缩压小于 180mmHg 和舒张压小于 105mmHg 至少 24 小时。②当患者存在需要立即进行降压治疗的合并情况(如主动脉夹层)时,须进行降压治疗。③若患者无须溶栓治疗,但收缩压大于 220mmHg 或舒张压大于 120mmHg,也须给予降压治疗,血压在卒中发生后第 1 个 24 小时下降约 15%左右。④低血压患者应查明低血压原因并予以纠正;存在低血容量或心律失常的患者应给予适当治疗,以保证足够的脑血液流量。药物选择有拉贝洛尔和尼卡地平等。若血压持续升高,硝酸甘油和硝普钠也可作为常用药物。若患者合并急性左心衰或主动脉夹层等须降压治疗的情况,则应给予降压治疗,但须警惕降压或加重脑缺血。

## 2 脑卒中恢复期血压控制

AHA/ASA 指南推荐:①降压治疗旨在预防脑卒中复发和其他心血管事件的发生,超急性期之后的脑卒中患者应立即启动降压治疗;②降压治疗须个体化,并不存在降压的绝对值,平均血压下降 10/5mmHg 就能得到明显收益;③生活方式改善应纳入降压治疗的一部分;④降压药物的选择仍无一致意见,利尿剂或利尿剂联合血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)被认为是一种合理的选择,更多的降压药物选择方案可参照美国高血压预防、诊断、评估与治疗联合委员会第 7 次报告(JNC 7)。根据 JNC 7 指南建议,目前卒中恢复期血压应控制在 140/90mmHg 以下,合并糖尿病和慢性肾病患者的血压应控制在 130/80mmHg 以下。所有的降压药物都能减少卒中复发,ACEI 和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物似乎在减少卒中复发方面更具优势。然而,部分学者认为,血压下降值较降压药物的选择更为重要。

(徐 耕)

## 第八节 关注血压昼夜节律,重视动态 血压监测的临床应用

研究显示,人体血压表现为以 24 小时为周期的规律性波动,这种昼夜变化节律具有重要临床意义。动态血压监测技术的广泛临床应用,使我们对血压的昼夜节律有了更为深入的了解。在降压治疗过程中充分关注血压节律,对于更好地改善患者预后具有重要意义。

### 1 人体血压的昼夜节律特征

生理情况下,成人的血压多表现为昼高夜低,自清晨觉醒前后人体血压迅速增高,其峰值相位多出现在上午 10~12 时,此后血压便开始降低,谷值在一般在凌晨 3~6 点钟或觉醒前 1~3 小时。在夜间睡眠过程中人体收缩压一般下降 10%~12%,舒张压下降 14%~17%。习惯上,人们称其为杓型血压(Dipper,指夜间血压较日间下降 10%~20%),是较为“健康”的类型。但在部分人群中,尤其是高血压患者其夜间血压并无明显下降,将此类型称

为非杓型血压(Non-dipper,夜间血压下降不足10%甚至高于日间),而将夜间血压下降明显者称为深杓型或超杓型血压(Extreme-dippers,血压夜间下降 $>20\%$ )。研究发现,约25%~30%的“健康”人群夜间收缩压无明显下降,10%~20%夜间舒张压无明显下降。在高血压患者以及老年人群中非杓型血压节律更为多见。

## 2 血压近日节律的临床意义

人体血压的昼夜节律现象有重要临床意义,无论患者血压的平均水平如何,夜间血压下降幅度减小或无明显下降者发生心脑血管并发症的可能性显著增加。并且夜间/日间收缩压比值越高,发生心血管事件的危险性越大,且这种相关关系独立于血压的平均水平之外。许多研究表明,高血压病患者血压的昼夜波动特征与其并发症的发生及预后有密切关系。清晨血压陡升(即晨峰现象)是脑卒中发病的独立危险因素。非杓型的高血压患者发生靶器官损害(如心肌梗死、心脏重构、脑卒中、肾功能损害等)的危险性显著增加,而超杓型高血压则可能增加夜间缺血性脑卒中的发生率。

## 3 动态血压和诊室血压对心血管危险性的预测价值

诊室偶测血压在很大程度上限制了患者测量血压的频率,使得我们难以全面细致地了解患者的血压水平,特别是血压的昼夜波动与血压变异性,因此诊室血压水平并不能代表全天的心脏或大动脉的压力负荷。而动态血压监测有助于更为准确全面地评估患者真实血压水平,对心血管事件有更好的预测价值。研究发现,24小时平均动脉压与心脏和血管的重构有关。动物实验和临床研究已证实左室质量指数和24小时平均收缩压和舒张压关系更为密切。White等发现,在未接受降压治疗的高血压患者中,左室质量指数和诊室血压无相关关系,但与24小时平均动脉压、收缩压和舒张压密切相关。因此在高血压患者的预后评估中,动态血压具有更好的应用价值。

24小时动态血压监测是发现白大衣高血压、隐匿性高血压、非杓型血压和顽固性高血压的有效手段。一些患者对诊室这一特定的医疗环境较为紧张,导致了白大衣高血压的出现。因此单独测量诊室血压可能导致部分患者的血压分类错误。隐匿性高血压又称为反白大衣高血压或白衣正常性高血压,即患者在诊室内血压正常,而动态血压检测或在家中自测血压升高的临床现象。研究发现,隐匿性高血压与持续性高血压对于心脑肾等靶器官的危害性相似。在临床工作中,如遇到不可解释的靶器官损害,应疑及隐匿性高血压并进行动态血压监测。目前,关于隐匿性高血压的大型临床试验尚少。有研究提示,隐匿性高血压患者的左室肥厚、颈动脉壁增厚、颈动脉斑块的发生率与持续性高血压相同。白大衣性高血压的预后意义研究较多。与持续性血压升高患者相比,白大衣性高血压对心血管系统的危害性较小。例如,欧洲收缩期高血压试验入选了一组老年高血压患者,对此亚组进行分析显示,与非持续血压升高的患者相比,血压中等程度持续升高的患者心血管事件的发生率增加了1倍。

前文已述,非杓型高血压患者更易出现靶器官损害和心血管并发症。与杓型高血压患者相比,非杓型高血压患者卒中的发生率显著增加。上述大多数试验入选的是未接受降压治疗的高血压患者,结果都证实了动态血压监测比诊室血压更具有心血管危险性的预测价值。Clement等在一项前瞻性的试验中,研究了24小时动态血压对于正在接受降压治疗的

患者心血管事件的预测价值。研究发现,24小时日间收缩压比日间收缩压具有更高的心血管事件发生率。

#### 4 血压晨峰是触发心血管事件的重要危险因素

近年来研究表明,清晨高血压是诱发急性心肌梗死、脑卒中等心血管事件的重要因素。日本一项研究发现,清晨血压升高者和血压正常者的卒中和缺血性脑损害发生率分别为19%和7%。Gosse等研究了左室肥厚、心血管发病率、死亡率和清晨血压升高的关系,共入选507例未接受治疗的高血压患者,根据收缩压的水平进行亚组分组,并随访7年。结果显示,与位于第4百分位的患者相比,第1百分位的高血压患者发生主要不良心血管事件的危险性更高。

#### 5 24小时平稳降压,将降压获益最大化

24小时动态血压监测有助于了解高血压患者的血压昼夜节律变化,从而帮助制订治疗方案。在降压治疗过程中,除了降低诊室血压和24小时整体血压水平外,还应努力维持正常的血压节律、纠正异常节律,并有效抑制血压晨峰,以期更为有效地降低心血管系统危险性,改善高血压患者的预后。西班牙的ACAMPA研究和日本的J-MORE研究显示,大多数接受降压治疗的高血压患者的清晨时段血压得不到有效控制,貌似血压达标的患者往往有清晨高血压。J-MORE研究采用自测血压显示,61%的诊室血压正常者( $<140/90\text{mmHg}$ )的清晨自测血压并未达标。此外还有研究发现,糖尿病、充血性心力衰竭、药物导致的体位性低血压和睡眠呼吸暂停综合征患者更易表现为非杓型血压节律。这类患者的血压往往在夜间和清晨持续增高,因而易发生靶器官损害,增加心血管并发症的发生率和死亡率。有学者认为,清晨高血压是目前降压治疗的盲区。因此在临床工作中,应重视对血压晨峰的监测,着力加强对清晨高血压的控制。

#### 6 客观认识动态血压监测的局限性

毋庸置疑,动态血压监测可以有效避免传统的诊室血压测量的不足之处,提高了对诊室高血压(白大衣性高血压)与隐匿性高血压的识别率,并有助于细致了解人体血压的昼夜节律性。然而,有研究发现动态血压监测过程可能会因干扰睡眠而对人体血压水平及其昼夜节律特征产生一定影响。虽然人体血压的昼夜节律特征主要取决于内源性机制调节,但运动与作息周期亦可对血压水平产生明显影响。袖带间断充气可影响佩戴者夜间睡眠时间与睡眠质量,这将不可避免的影响其血压数值,使其高于实际水平;同时,佩戴血压监测仪后又会在一定程度上减少患者日间活动量与运动幅度,增加其相对静止的时间,这可能使日间监测的血压数值低于实际水平。这种影响的综合效应,使患者血压昼夜节律更倾向于非杓型状态(即夜间/日间血压比值增加)。因此应用动态血压监测技术了解血压昼夜节律性时可能存在一定的伪差,在临床与科研工作中需引起重视。尽管如此,动态血压监测仍是高血压诊治过程中一项无可替代的手段,具有重要应用价值。在临床工作中,采取诊室血压、动态血压与家庭自测血压相结合的策略,可以更为准确地了解患者的真实血压水平及其昼夜节律特征。以此为基础指导降压治疗,有助于进一步提高达标率,从而最大程度地降低高血压的危害。

(郭艺芳)

## 第九节 不伴糖尿病的高血压患者是否应强化降压

目前多数指南建议将不伴糖尿病的高血压患者的血压控制在 140/90mmHg 以下。然而,将收缩压降低至 130mmHg 以下是否可使这一人群更多获益,尚无随机化研究证实。Cardio(Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension)研究对此进行了初步探讨,本研究结果新近发表于 Lancet, 2009, 374: 501, 503-504, 525-533。

研究共纳入意大利 44 个试验中心的 1111 例不伴糖尿病的高血压患者,年龄  $55 \geq$  岁,在接受至少 12 周的降压治疗后基线收缩压  $\geq 150$ mmHg,除高血压外至少还有一个心血管危险因素。研究采用开放标签和个体化治疗法,在基础降压治疗外可联合应用呋塞米、氢氯噻嗪、雷米普利、替米沙坦、氨氯地平、比索洛尔、可乐定。研究采用随机、开放标签法将患者分入一般降压组(收缩压目标值  $< 140$ mmHg, 553 例)和强化降压组(收缩压目标值  $< 130$ mmHg, 558 例)。采用听诊法每 4 个月测 1 次血压,记录 3 次休息 10 分钟后坐位血压。随访期间如强化降压组患者收缩压  $> 130$ mmHg,将进一步强化治疗;如一般降压组患者  $< 130$ mmHg,则将降压药物减量。主要终点事件为心电图诊断的左心室肥厚,预设的二级终点为由以下心血管事件所组成的复合终点:全因死亡率、致死性或非致死性心肌梗死、致死性或非致死性卒中、TIA、NYHA 心功能 III 级或 IV 级需要住院治疗的充血性心衰、心绞痛、新发房颤、冠状动脉血运重建、闭塞性外周动脉疾病以及需要透析的肾衰竭。研究数据由不了解分组情况的观察员进行分析处理。随访时间中位数为 2 年。结果显示,一般降压组和强化降压组患者收缩压  $< 130$ mmHg 的比率分别为 27%、72%。一般降压组收缩压及舒张压分别降低 23.5mmHg 与 8.9mmHg(标准差 10.6/7.0mmHg),强化降压组分别降低 27.3mmHg 与 10.4mmHg(标准差 11.0/7.5mmHg),两组间收缩压差异为 3.8mmHg(95%CI: 2.4~5.2,  $P < 0.0001$ ),舒张压差异为 1.5mmHg(95%CI: 0.6~2.4,  $P = 0.041$ )。一般降压组和强化降压组主要终点事件发生率分别为 17%(82/483 例)和 11.4%(55/484 例;比值比 0.63, 95%CI: 0.43~0.91,  $P = 0.013$ );两组复合心血管终点事件发生率分别为 9.4%(52/483 例)和 4.8%(27/484 例;风险比 0.50, 95%CI: 0.31~0.79,  $P = 0.003$ )。两组间不良反应少见,组间无显著差异。

虽然对于一般高血压患者,  $< 140/90$ mmHg 的目标值已经广为接受,但由于这一数值带有一定主观性,尚缺乏充分研究证据作支持,因此近来关于降压治疗的目标值再次成为国内外学者所广泛关注的话题。在新近更新的 2009 版欧洲高血压指南中指出,将一般高血压患者的血压控制在 130~139/80~89mmHg 的范围内是合理的,但进一步降低血压(即将血压降低至  $< 130/80$ mmHg)是否可以使患者更多获益尚不清楚。本研究结果提示,对于不伴糖尿病的高血压患者将收缩压控制在 130mmHg 以下,可降低患者心血管事件风险,而不良反应无增加。需要指出的是,左心室肥厚虽是心血管事件的强预测因子,但不能作为临床终点事件,且心电图对左心室肥厚诊断的敏感性不高,而次要终点的证据力度显然不足,因此本研究结论仍有待于将临床心血管事件作为主要终点的长期大规模研究进一步证实。

(郭艺芳)

## 第十节 关于糖尿病患者降压治疗的再思考

关于糖尿病患者降压治疗的目标值是本年度内最具争议性的话题之一。多年以来,国内外多数指南性文件均建议将糖尿病患者血压控制在 130/80mmHg 以下,但认真梳理现有证据不难发现,这一目标值的确定主要基于流行病学研究结论以及专家的推断,却缺乏确凿的临床研究证据。

INVEST 研究新数据:该研究共入选 6400 例伴有冠心病的 2 型糖尿病患者,随机纳入维拉帕米缓释剂治疗组与阿替洛尔治疗组,若血压不能达标两组患者均可加用群多普利与氢氯噻嗪。其血压目标值为 $<130/85\text{mmHg}$ 。本研究结果表明,两种治疗方案对受试者心脏终点事件发生率无显著影响。此后,研究者对该研究数据进行了更为深入细致的分析。将受试者按照研究结束时血压的实际水平重新分组:①血压未控制组:收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ ;②血压一般控制组:收缩压 130~140mmHg;③血压强化控制组:收缩压 $<130\text{mmHg}$ 。对上述各组患者的随访数据进行分析发现,在随访期内血压未控制组患者发生死亡/心肌梗死/卒中复合终点的危险性较血压一般控制组增高 50%。血压一般控制组与强化控制组患者发生上述复合终点事件的危险性相似。然而血压强化控制组患者全因死亡的风险却显著高于一般控制组。这一现象在随访 30 个月时开始出现并一直持续至研究结束。对强化控制组患者血压按照 5mmHg 的阶差分组发现,当收缩压低于 115mmHg 时患者死亡率逐渐升高。这一研究结果提示对于心血管风险水平较高的糖尿病患者,过于激进的血压控制不仅无益,反而有害。

ACCORD 试验降压支研究:该研究共纳入 4734 例 2 型糖尿病患者,旨在比较强化降压治疗(收缩压目标值 $<120\text{mmHg}$ )或标准降压治疗(收缩压目标值 $<140\text{mmHg}$ )对心血管预后的影响。其主要终点为非致死性心肌梗死、非致死性卒中或心血管死亡,平均随访 4.7 年。随访 1 年时,强化降压组与标准降压组患者平均收缩压分别达到 119.3mmHg 与 133.5mmHg。随访结束时,强化降压组与标准降压组患者主要终点事件发生率无统计学显著性差异。分析单个终点时发现强化降压治疗组患者卒中发生率较标准降压组降低 41% (强化降压组与标准降压组分别发生 36 例与 62 例卒中)。但回顾现有随机化降压治疗对照研究可见,这一下降幅度相当于使用降压药物与安慰剂对比研究时所出现的差异。例如,在 PATS、PROGRESS 和 HOPE 三项降压治疗试验中,与安慰剂治疗组相比,活性药物治疗组患者卒中发生率分别下降 29%、28%与 32%。ACCORD 试验中两组患者均应用了活性药物治疗,但不同降压强度的患者组之间却出现了如此显著的卒中发生率差异(相对危险度降低 41%),这显然不符合一般规律。因此,此数据可能带有一定偶然性,不应将其视为支持强化降压治疗的证据。导致这一结果的原因尚未最后确定,但由于两组患者间发生卒中的例数均很少(分别为 36 例与 62 例),如此显著的相对危险度下降很可能因发生卒中的基数过小有关。假设一项研究的两个研究组分别纳入 1000 例患者,两组中各发生 1 例与 2 例卒中,其相对危险度则会相差 50%,很显然在此情况下这种相对危险度的降低是没有多大意义的。据此,ACCORD 研究同样表明,糖尿病患者的血压管理应该遵循谨慎适度的原则,过于激进的降压治疗可能不会使患者更多获益。

ROADMAP 试验:该研究旨在探讨为伴有至少一项其他心血管危险因素、但无肾脏并



发症的 2 型糖尿病患者应用奥美沙坦治疗能否延缓肾脏损害的发生。共入选 4447 例患者, 随机予以奥美沙坦或安慰剂治疗, 其血压控制目标为  $<130/80\text{mmHg}$ 。中位数随访时间为 3.2 年。结果显示, 奥美沙坦治疗使受试者发生微量白蛋白尿的危险性降低 23%, 但该组患者发生死亡的风险却有增加趋势。对本研究数据进行深入分析可见, 死亡病例主要集中在收缩压  $<120\text{mmHg}$  且已发生心血管疾病的受试者中, 而基线收缩压水平较高者 ( $>135\text{mmHg}$ ) 却有更为显著的获益。

NAVIGATOR 研究: 本研究旨在探讨糖耐量减低患者应用缬沙坦或那格列奈能否降低糖尿病与心血管事件危险性。共入选 9306 例确诊心血管疾病或具有心血管危险因素糖耐量受损患者, 在积极改善生活方式基础上分别为其应用: ①缬沙坦或安慰剂; ②那格列奈或安慰剂。中位数随访时间 5 年。结果显示: 与安慰剂组相比, 缬沙坦治疗可以显著降低糖尿病累积发生率, 但未能降低各种心血管终点事件发生率。本研究虽非降压治疗试验, 但研究过程中血压下降与心血管获益之间的关系仍为我们提供一定启示。入选研究时缬沙坦组与安慰剂组患者基线血压分别为  $139.4/82.5\text{mmHg}$  与  $139.9/82.6\text{mmHg}$ , 至研究结束时其血压下降幅度分别为  $(6.3 \pm 14.2)\text{mmHg}$  与  $(3.8 \pm 13.8)\text{mmHg}$ , 两组间血压差值为  $2.8/1.4\text{mmHg}$ 。然而, 这一血压差值并未转化为临床获益, 提示对于血压处于正常水平的糖耐量受损者应用降压药物可能难以减少其不良心血管事件发生率。

根据上述分析, 目前并无证据支持为血压水平处于  $140/90\text{mmHg}$  以下的糖尿病患者应用降压药物。过于严格的控制糖尿病患者的血压至少不会使其更多获益, 甚至可能有害。

(郭艺芳)

## 第十一节 优化高血压合并冠心病 患者的降压治疗策略

目前我国高血压患病率持续增长, 合并冠心病患者的比例也在不断增高。中国心血管病死亡率呈上升趋势, 冠心病为第二位心血管病死因。血压升高是冠心病发病的独立危险因素, 冠心病的发病率和死亡率均随血压升高而增加。我国高血压现状调查显示, 三甲医院门诊高血压患者血压达标率 30.6%。

2007 年 5 月 29 日的美国 *Circulation* 杂志上, 发表了美国心脏协会有关高血压合并冠心病(CHD)患者的降压治疗建议(AHA Scientific Statement: Treatment of Hypertension in the Prevention and Management of Ischemic Heart Disease), 该建议把高血压合并冠心病的患者分为 5 个阶段: 高血压合并高冠心病风险; 高血压合并慢性稳定型心绞痛; 高血压合并急性冠脉综合征或非 ST 段抬高的急性心肌梗死(NSTEMI), 高血压合并 ST 段抬高的急性心肌梗死(STEMI); 高血压合并缺血性心脏病所导致的心力衰竭。

该建议对疾病的每一阶段都提出了非常明确的降压治疗原则, 归纳起来有三个核心原则:

- (1) 反复强调对于高血压合并冠心病的患者, 降压治疗应缓慢进行。
- (2) 舒张压(DBP)不应降得太低, 不宜低于  $60\text{mmHg}$ 。
- (3) 降压治疗的起始与目标血压在大多数这类患者为  $130/80\text{mmHg}$ , 对慢性稳定型心绞痛患者和合并心力衰竭的患者, 可将血压降到  $120/80\text{mmHg}$ 。

这些原则说明了高血压合并冠心病患者降压治疗的复杂性,也决定了在这些患者中进行降压治疗时应坚持个体化原则,将患者的血压小心谨慎地降到安全而又获益的水平。

高血压合并冠心病患者的降压治疗应坚持“个体化”、“循序渐进”、“小心谨慎”和“安全到位”的原则。 $\beta$ -受体阻滞剂( $\beta$ B),如美托洛尔、比索洛尔等,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI),如贝那普利等,以及血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB),如缬沙坦等,均可作为首选药物。

但是,由于高血压合并冠心病的患者需将血压降至较低水平,因此临床实践表明,上述药物往往尚不足以达到“目标血压”值,指南建议常需要采取联合用药的方式才能满足需要。有研究证实,长效或者缓控释剂型的钙拮抗剂,如氨氯地平,血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB),如缬沙坦等联合治疗可有效降低血压。作为目前临床上应用最为广泛的降压药物,不仅降压效果显著,同时对于高血压合并冠心病患者的临床预后具有更多的益处。

(郭静莹)

## 第十二节 血压变异性的临床意义

高血压是全世界最常见的疾病之一,也是最常见的可治疗的血管事件危险因素。很长时间以来,在研究和临床实践中,通常以每个人最基础的血压水平去衡量血管事件的风险以及降压药物的获益。例如,美国心脏协会指南中有关血压测量部分指出:“普遍同意通常临床读数(只要测量准确)可代表患者的真实血压,并可看作是长期血压的平均值,而且被认为是血压成分中决定其不良反应的最重要部分。所有主要指南推荐降压治疗应建立在真实血压的估测值基础上,无论考虑或不考虑其他危险因素。然而近年来,研究表明,阵发性高血压的患者即存在很高的血管事件风险,尽管这些患者平均血压控制良好。例如,一项关于既往短暂性脑缺血发作的队列研究中,仅有 12% 的患者为稳定性高血压(收缩压持续  $> 140\text{mmHg}$ ),而 69% 的患者为阵发性高血压(部分读数  $\leq 140\text{mmHg}$ ,部分  $> 140\text{mmHg}$ )。由于多次随诊时测量 SBP 并未升高,故阵发性高血压患者经常并未得到治疗。因此指南推荐临床血压存在变异的患者应接受 24 小时动态血压监测(ABPM)或家庭血压监测或同时接受两项检查进行评估血压,治疗的决策源于平均血压。但是反复多次的 ABPM 显示平均血压变化很大,其程度与随诊间临床 SBP 变异性相关。虽然平均血压是血管事件强有力的危险因素,但已有越来越多的流行病学证据提示血压变异性在靶器官损害和血管事件的触发中同样发挥着重要的作用。在 24 小时内,血压变异程度最大的时间段是在清晨,即从睡眠状态转为清醒并开始活动时,血压从相对低的水平在短时间内迅速上升到较高的水平,甚至达到一天内最高的水平。这种清晨血压急剧上升现象称为“血压晨峰”。从以往流行病学调查和临床随访资料,已经充分显示心脏性猝死、心肌梗死、不稳定心绞痛和出血性、缺血性脑卒中特别容易发生在清晨和上午时段,约 40% 的心肌梗死和 29% 的心脏性猝死发生在此时段,此时段脑卒中的发生率是其他时段的 3~4 倍。白天高血压的血压临床测量时是升高的,而家庭自测血压或 ABPM 是正常的,这一现象曾被认为是没有危险的,但有研究提示经过长期随访其与靶器官损害相关,且不受平均血压影响。此外,隐性高血压(临床血压正常,但家庭自测或 ABPM 血压升高)与血管事件风险的增加相关被认为是由于平均血压高于临床记录值所致。事实上,血管风险的增加很有可能归因于血压变异性,隐性高血压仅是变异性的一个现象。

血压变异性表示一定时间内血压波动的程度,是血压最基本的生理特征,一般以时域指标(即标准差)反映变异的幅度;以频域指标反映变异的速度。虽然血压变异的机制目前还不清楚,但血压变异的一个主要的决定因素是压力感受器作用的敏感性,在睡眠时交感神经张力的降低使夜间血压在正常情况下比白天下降约 15~20mmHg。研究表明,行为、神经、反射和体液都参与这一现象。剧烈活动和情绪波动能增加血压值和血压波动,而在其他情况如睡眠和消化时,能使其明显减少。血压变异性的研究主要来自数小时内动态血压监测,但也可在一次临床随诊中间隔数分钟测量,或家庭血压监测及临床复诊中间隔数天数周和数月测量。研究发现在卒中高风险人群中的随诊间血压变异性增加,并且可能独立于平均 SBP 预测卒中风险。在高血压患者中,24 小时血压变异独立于平均血压和靶器官损害相关。多项随机对照试验结果显示,降低平均血压能够减少心血管事件的发生风险。各种抗高血压药物均显示出降低卒中与心血管事件发病风险的作用,主要与平均 SBP 的降低密切相关。然而,不同种类药物的效果似乎存在差异:相对于单纯降低 SBP,钙离子通道阻滞剂降低卒中风险的程度远超过单纯平均 SBP 降低所带来的预期,而  $\beta$  受体阻滞剂的效果则不如预期。因此有学者推测一种可能的解释是,不同种类药物对患者随诊间血压变异性的影响不同,从而导致了药物对结局事件的类别效应。在 Alastair 等对 1372 项随机对照试验进行的荟萃分析中,与其他种类的药物相比,钙离子通道阻滞剂和非袝利尿剂降低个体间 SBP 的变异性,而血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂、 $\beta$  受体阻滞剂使其增加。当仅与安慰剂相比,钙离子通道阻滞剂降低个体间 SBP 变异性的效应最大。这些效应在平行试验、交叉设计试验以及剂量效应分析中是一致的。此外,与其他种类的药物相比,钙离子通道阻滞剂可显著降低卒中风险,而在心肌梗死或全心血管死亡风险方面的药物类别差异并不显著。该研究有力地支持了上述假设即不同种类降压药物预防卒中风险的差异来源于药物对个体内血压变异性的影响。血压变异导致血管风险的增加可能涉及多种有关机制:血压变异增大可加重左心室肥厚,延长 QTc 离散度,诱发心律失常;血压变异增大会引起血流对血管壁切应力的变异相应增大,促使血管收缩和痉挛,触发不稳定的粥样斑块破裂;血压变异增大还可能激活或同时并存神经激素系统亢进。基于上述研究发现,为明确随诊间血压变异性预后的意义, Peter 等人对既往有短暂性脑缺血发作(UK-TIA 阿司匹林试验)的大样本人群以及盎格鲁斯堪的纳维亚心脏结果试验-降压分支(ASCOT-BPLA)试验的高血压患者进行了研究。结果发现:在 UK-TIA 研究中,患者无论基线时是否接受降压治疗,其随诊间 SBP 变异性均能够独立于平均 SBP 预测卒中风险;在 ASCOT-BPLA 研究中,随诊间 SBP 变异性是卒中的较强预测因子,其预测缺血性卒中的能力强于预测出血性卒中的能力,同时,随诊间 SBP 变异性能预测心肌梗死、心绞痛及心力衰竭的风险。上述研究显示,随诊间 SBP 的变异性是卒中及冠脉事件的强预测因子,该作用独立于平均 SBP。尽管该研究并未能证实血压(或 SBP 最高值)变异性与卒中的因果联系,且变异性的估算不够精确,但其仍为高血压患者的诊断、治疗及监测提供了新的启示。

尽管目前仍需更多的研究确定血压变异性的临床实用性,并明确其临床应用标准。但从上述研究结果中,我们还是得到了很多启示:对于临床医师来说,我们应该了解血压变异性这一概念,在临床实践中尽量获取血压变异性的相关数据,积极治疗具有高风险的阵发性高血压患者。此外,我们更应注重降压药物的选择及联合用药方案。

(霍 勇 于 扬)

## 第一节 冠状动脉慢血流现象的研究进展

## 摘要

冠状动脉慢血流现象的病因及病理机制尚不明确,近年来的研究认为,吸烟、高同型半胱氨酸等与冠状动脉慢血流现象的发生密切相关,内皮功能损伤和炎症反应可能参与病理生理机制并发挥重要作用。冠状动脉慢血流现象可引起心肌缺血,临床上可表现为心绞痛或急性冠状动脉综合征,甚至猝死。小样本随访研究也表明,冠状动脉慢血流现象预后较差。现就冠状动脉慢血流现象的病因、病理生理机制、临床特点、诊治和预后综述如下。

冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSFP)指除外溶栓治疗后、冠状动脉成形术后、冠状动脉痉挛、冠状动脉扩张、心肌病、瓣膜病等因素,且冠状动脉造影中没有发现冠状动脉存在明显病变,却发生血流灌注延迟的现象。CSFP由 Tambe 等 1972 年首次提出,此后,随着冠状动脉造影的普及,这种现象逐渐被心脏介入医师所熟悉。统计显示,接受冠状动脉造影的患者中约 1% 有 CSFP。也有报道,对怀疑心血管疾病的患者进行冠状动脉造影,CSFP 的发生率为 7%。现就 CSFP 的危险因素、发病机制、临床特点、诊治和预后综述如下。

## 1 病因

目前,CSFP 的发病原因尚不明确。有研究认为,吸烟和高同型半胱氨酸(Hcy)与 CSFP 的发生有关。Celebi 等对临床表现为典型心绞痛,或运动试验、负荷心肌灌注显像提示有心肌缺血而造影显示冠状动脉正常的 77 例(其中 48 例表现为慢血流现象)患者进行统计分析,结果显示,吸烟者平均的 TIMI 血流帧数计数(TFC),冠状动脉左前降支(LAD)、左回旋支(LCX)、右冠状动脉(RCA)的 TFC 均高于未吸烟者(分别是  $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$ ,  $P = 0.004$ ,  $P = 0.033$ )。Erbay 等的研究结果也表明,CSFP 组三支冠状动脉的 TFC 均高于正常组(均  $P < 0.001$ )。吸烟导致 CSFP 的机制可能与冠状动脉微血管功能异常、冠状动脉痉挛等有关。研究表明,吸烟使血浆胞外超氧化物歧化酶(ECSOD)水平降低,因此产生过多的超氧阴离子使一氧化氮(NO)失活,引发冠状动脉痉挛。细胞学和动物实验研究表明,Hcy 会使内皮功能损伤、释放 NO 减少。Tanriverdi 等研究发现,与正常对照组比较,CSFP 组血浆 Hcy 显著增高( $P = 0.0001$ ),而肱动脉血流介导性舒张功能(flowmediated vasodi-

lation, FMD) 显著降低( $P=0.0001$ ); 并且 CSFP 组血清还原型谷胱甘肽(GSH)降低, 而血清超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)活性显著增强, 表明血 Hcy 水平升高、内皮细胞功能受损与 CSFP 的发生密切相关, 自由基在 Hcy 对内皮损伤的机制中可能发挥重要作用。

## 2 发病机制

CSFP 的确切机制尚不明确, 其发生很可能是多种病理过程参与的结果。根据目前研究资料, 慢血流现象的可能机制概括为如下几个方面。

### 2.1 微血管病变

冠状动脉系统包括心外膜下冠状动脉和心肌内小血管(微血管)。微血管是冠状动脉血流阻力的主要来源, 冠状动脉血流与微血管阻力呈负相关。研究表明, CSFP 患者的冠状动脉阻力(平均动脉压/冠状窦血流量)较正常组显著增加( $P<0.01$ )。而对 CSFP 患者左室和右室的心肌组织活检研究发现: 微血管纤维组织增生、中膜肥厚、内膜增生、内皮细胞退变。上述病理改变很可能增加了微血管血流阻力而引起冠状动脉血流减慢。因此, 传统观点认为, CSFP 是微血管病变所致。冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)是指自基础冠状动脉灌注到最大冠状动脉舒张状态时冠状动脉血流增加的幅度, 可间接反映冠状动脉无病变患者的微血管功能。有研究显示, CSFP 患者的冠状动脉血流储备显著降低, 而且与冠状动脉 TFC 独立相关, 进一步表明 CSFP 的发生与微血管病变或功能异常存在相关性。微血管血流阻力增加, 除了与病理形态学改变有关之外, 微血管痉挛也是重要病理因素。Beltrame 等在给予 CSFP 患者 T 型钙离子通道阻滞剂 mibefradil(仅扩张微血管)后, 冠状动脉血流明显改善, 证明 CSFP 患者冠状动脉微血管处于痉挛状态。

### 2.2 内皮功能受损

血管内皮是人体最大的内分泌腺, 可产生和释放多种生物活性物质, 如 NO、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)等, 对调节血管舒缩功能、细胞黏附性、抗栓性、平滑肌细胞增殖和管壁炎性反应等发挥重要作用。通过检测对氧磷脂酶-1(PON-1)、ET-1 与 NO 等标记物血浆水平及前臂动脉血流介导性舒张功能(FMD)可间接反映内皮功能状态。研究发现, CSFP 患者尿酸和高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)增高, 而 PON-1 活性降低, 其校正的 TIMI 血流帧数计数(CTFC)与 FMD 百分比呈显著负相关。将慢血流组与正常组负荷试验前后血 ET-1 与 NO 水平进行比较, 发现慢血流组的 ET-1 与 NO 释放失衡, ET-1 无论在静息还是心脏负荷状态时均明显增高。上述研究表明 CSFP 患者存在内皮功能受损。

### 2.3 冠状动脉粥样硬化的早期表现

CSFP 可能是冠状动脉粥样硬化的早期表现。Cin 等应用血管内超声(IVUS)研究发现, CSFP 组冠状动脉近段、中段和远段内膜-中膜厚度、平均内膜-中膜厚度、内膜-中膜面积及百分比显著增高, 与对照组有显著差异。CSFP 患者中, 心外膜冠状动脉弥漫钙化者占 68.49%, 局限性冠状动脉钙化者占 31.6%。冠状动脉内压力检测结果显示, CSFP 组近段和远段压力阶差显著增高, 冠状动脉血流储备分数较正常组显著降低。该研究表明, 虽然

CSFP 患者冠状动脉在常规造影时未见到明显狭窄或不规则,却已存在弥漫性内膜增厚、血管壁钙化和粥样斑块形成。颈动脉内膜-中膜厚度(CIMT)是早期动脉粥样硬化病变的标志,与心脑血管事件的发生密切相关。Camsari 等应用 IVUS 发现 CSFP 患者颈动脉内膜-中膜值显著增高,并与冠状动脉内膜-中膜厚度相关;冠状动脉 TFC 与 CIMT、冠状动脉内膜厚度呈正相关,同样提示 CSFP 患者存在冠状动脉粥样硬化的病理改变。

## 2.4 炎性反应

诸多研究发现 CSFP 患者的炎性标记物增高,提示炎性反应可能参与了 CSFP 的病理过程。Li 等检测 CSFP 患者血浆 C-反应蛋白和白介素(IL)-6,并与正常对照组比较,结果显示 CSFP 组显著高于对照组(均  $P < 0.01$ ),而且 C-反应蛋白和 IL-6 与 TFC 呈正相关(均  $P < 0.01$ )。细胞黏附分子(CAMs)过量表达,诱导白细胞与血管内皮细胞(EC)的黏附是动脉粥样硬化早期的炎性病理变化之一。Turhan 等研究结果显示,CSFP 组血浆系细胞间黏附分子(ICAM-1)、血管细胞间黏附分子(VCAM-1)、E-选择素水平较对照组显著升高( $P < 0.001$ ),TFC 与血浆 ICAM-1、VCAM-1、E-选择素密切相关( $P < 0.01$ ),提示 CSFP 患者血管内皮激活、并处于炎性反应状态。

## 2.5 血小板功能和形态异常

Gokce 等研究发现,CSFP 组较正常组血小板聚集率显著增高,提示血小板功能异常可能参与 CSFP 的病理机制。Sen 等入选 84 例 CSFP 患者和 88 例冠状动脉疾病(CAD)患者、84 例正常人,检测血小板体积(MPV)水平、TFC 及其他临床和实验室参数。结果发现,CSFP 组和 CAD 组 MPV 无显著差异;CSFP 组和 CAD 组 MPV 显著高于正常对照组。CSFP 组所有冠状动脉 TFC 和平均 TFC 均明显高于 CAD 组和正常对照组,而且 MPV 水平与平均 TFC 呈中等正相关。运用逐步回归分析的结果显示,血浆 MPV 水平是平均 TFC 的独立预测因子。该研究表明,MPV 水平与 CSFP 的发生有关。

# 3 临床特点

## 3.1 临床表现

慢血流现象可引起心肌缺血,临床上表现为心绞痛或急性冠状动脉综合征(ACS)等。Beltrame 等通过测量慢血流患者静态和冷压力负荷试验、心房起搏负荷试验后冠状静脉窦的乳酸浓度、氧饱和度,证实了 CSFP 患者的确存在心肌缺血。在除外性别、年龄、高危因素以及心率、血压、血管直径、灌注压力和冠状动脉扩张等因素的影响后发现,慢血流现象不仅可以导致心肌缺血,也可引起 ACS 甚至急性心肌梗死的发生。Yetkin 等研究的结果显示,与无心肌梗死的病例相比,冠状动脉正常的心肌梗死患者 TFC 增加,存在慢血流现象。研究认为,CSFP 可能是患者发生心肌梗死的潜在原因。Kopetz 等发现,临床表现为 ACS 的 CSFP 患者急性期 hs-CRP 升高,与病情稳定时相比有显著性差异( $P = 0.03$ ),但血浆心肌钙蛋白 T、肌酸激酶同工酶水平无变化,提示炎性反应和(或)血栓病理过程可能参与了 CSFP 患者 ACS 的急性过程。

### 3.2 心电图

CSFP 患者的心电图可有相应的缺血改变。Cutri 等对临床表现为 ACS 的 20 例 CSFP 病例进行至少 4 小时的 ECG 监测,并与 20 例健康者对照(心电图明显 ST 段改变定义为:与基线 ECG 比较,连续 $>2$  个导联 $\geq 1\text{mm}$ ;T 波改变定义为:连续 $>2$  个导联 $\geq 1\text{mm}$ )。结果显示,20 例 CSFP 患者中,有 4 例患者(20%)ST 段明显改变,17 例(85%)T 波明显改变。另有学者报道,CSFP 患者在运动负荷试验中可表现为心绞痛和 ST 段抬高。

### 3.3 核素负荷灌注检查

CSFP 患者核素负荷灌注检查可有心肌缺血表现。Tatli 等报道了 1 例 33 岁男性患者,运动时出现心绞痛(加拿大分级 II 级),心肌灌注显像提示左室前间壁可逆性心肌缺血,冠状动脉造影显示 LAD 未见狭窄,但有慢血流现象。统计显示,CSFP 患者进行 SPECT 检查的结果中,有 30%~75% 的病例存在可逆的心肌灌注异常。

### 3.4 组织多普勒显像

近来,Nurkalem 等应用组织多普勒显像 TD I、应变 S、应变率显像 SR I 对冠状动脉慢血流患者的心脏收缩功能进行了评价,结果显示 CSFP 组收缩期应变率峰值 $-(1.1\pm 0.2)$  L/s 与正常对照组 $-(1.8\pm 0.2)$  L/s 比较存在显著差异( $P\leq 0.000 1$ )。收缩期应变率峰值与平均 TFC 显著相关( $r=-0.80, P\leq 0.000 1$ )。慢血流的冠状动脉支数增加时,左室应变率会进一步下降。该研究表明,尽管 CSFP 患者的射血分数正常,但其左室长轴方向心肌收缩功能下降。

## 4 诊断

Beltrame 等建议,符合以下条件者可诊断 CSFP:冠状动脉造影正常或接近正常(狭窄程度 $<40\%$ );心肌梗死试验性溶栓疗法(TIMI)血流 2 级(需要 $\geq 3$  心动周期充盈远端血管);左心室造影收缩功能无异常。但由于该诊断标准主要依靠主观上的判断,在应用中会对诊断结果造成误差。研究冠状动脉血流最好的方法是采用多普勒导丝测定其流速,但目前 CSFP 的诊断更多采用 CTFC。

## 5 治疗

目前,对 CSFP 尚无确切疗效的治疗方法。由于冠状动脉微血管内缺乏使硝酸酯类药物生物转化为有活性代谢产物所必需的酶,因此,该类药物治疗 CSFP 无效。双嘧达莫主要作用于直径 $\leq 200\mu\text{m}$  的小血管,对 CSFP 可能有效,但是该药有“盗血”现象,而且目前也无大样本的临床试验对其疗效及安全性进行评价。他汀类药物通过降低胆固醇,内皮保护、抗栓、抗炎等作用,可使高危 CAD 患者获益,减少心血管事件的发生。因此,有学者提出该类药物对慢血流现象患者可能有益。Topal 等研究发现,曲美他嗪可改善 CSFP 患者的心率变异参数,提高内皮 ET-1 和 NO 水平,改善心绞痛症状,提出曲美他嗪可用于 CSFP 的辅助治疗。传统的钙离子拮抗剂(如维拉帕米等)对慢血流现象无效,因为该类药物通过 L 型电压门控钙离子通道发挥作用,而微血管张力主要是依赖于其他类型的钙离子通道(如 T 型钙离子通道)。fradil 是一种长效 T 通道钙离子拮抗剂,有研究表明,该药可显著提高 CSFP

患者的即刻冠状动脉血流,而心外膜冠状动脉的直径或心率-血压积无明显变化。也许今后T型钙离子通道拮抗剂能够成为一种有效治疗慢血流现象的药物。

## 6 预后

有关CSFP预后研究的资料较少。Amasyali等报道了1例20岁男性因CSFP导致心室颤动而猝死。该患者除有吸烟史外,无其他缺血性心脏病的危险因素。负荷心肌灌注显像提示左室前壁和下壁可逆性心肌缺血,冠状动脉造影结果显示为CSFP。Fragasso等对5例SPECT检查显示心肌供血不足的CSFP患者进行了(14±2)年的随访,结果有1例死亡,4例发展为严重的CAD,但对照组34例均存活,且均未发展为CAD。该研究提示,CSFP的预后可能较差。总之,CSFP可能是多种病理机制共同参与的结果,包括动脉粥样硬化、内皮功能失调、微血管病变、炎症反应等。CSFP与心肌缺血存在密切关系,可能是导致缺血性心脏病的新的发病机制。初步研究表明CSFP预后较差,而目前尚无确切疗效的药物。因此,进一步加强对CSFP的研究,探讨CSFP的发病原因、确切的病理生理机制、治疗方法等,对于提早预防和治疗CSFP、改善预后、提高患者的生活质量具有重要的意义。

(马长生)

## 第二节 心血管疾病一级预防中国专家共识解读

2009年由中国医师协会心血管内科医师分会和《中华内科杂志》共同发起,心血管科、神经科、外周血管科以及肾内科专家共同讨论制定出心血管疾病一级预防中国专家共识解读,其内容主要包括:①我国心血管疾病和心血管危险因素流行病学现状;②心血管病危险评估方法;③动脉功能无创检测在一级预防中的应用;④心血管疾病一级预防主要措施;⑤心血管疾病一级预防的特殊人群(糖尿病、PAD、CKD、高龄、女性、儿童与青少年)。

### 1 心血管病危险评估方法

“整体危险评估”的概念已经为全球心血管预防和控制专家广泛认可,包括:Framingham危险评估模型、欧洲SCORE危险评估模型、WHO提出的WHO/ISH风险预测图、中国缺血性心血管病危险评估模型。其中,中国缺血性心血管病危险评估模型更适合中国人群。要求40岁以上个体应至少每5年进行1次危险评估,有2个以上危险因素的个体,应每年进行1次危险评估,对绝对风险低的个体推荐使用“心血管疾病相对危险评估量表”。

### 2 心血管疾病一级预防主要措施

包括改善生活方式、血脂、血糖、血压控制和阿司匹林的使用。

#### 2.1 改善生活方式

包括合理膳食、戒烟、规律运动、控制体重和保持心理平衡。生活方式干预可以使女性卒中风险下降55%,男性冠心病风险下降27%。



## 2.2 血糖控制

包括空腹血糖检查、OGTT 筛查、积极干预 IGT。HbA1c 每降低 1%，心肌梗死发生率下降 14%，卒中发生率下降 12%。

## 2.3 降压治疗

治疗目标值：普通高血压： $<140/90\text{mmHg}$ ；老年人的收缩压降至  $150\text{mmHg}$  以下；有糖尿病或肾病的高血压： $<130/80\text{mmHg}$ ；24 小时尿蛋白超过  $1\text{g}$  时为  $<125/75\text{mmHg}$ 。

## 2.4 调脂治疗

治疗目标值：低危： $\text{TC}<6.22\text{mmol/L}$ ， $\text{LDL}<4.14\text{mmol/L}$ ；中危： $\text{TC}<5.18\text{mmol/L}$ ， $\text{LDL}<3.37\text{mmol/L}$ ；高危： $\text{TC}<4.14\text{mmol/L}$ ， $\text{LDL}<2.60\text{mmol/L}$ 。

## 2.5 阿司匹林的使用

阿司匹林可显著减少心血管风险人群心脑血管事件。2009 ATT 荟萃分析显示一级预防使用阿司匹林可使严重血管性事件风险下降 12%，缺血性卒中风险下降 14%，非致死性心肌梗死风险下降 23%。男性主要获益是降低心肌梗死危险，女性主要获益是降低缺血性脑卒中危险。不推荐 55 岁以下妇女用阿司匹林预防脑卒中或 45 岁以下男性用阿司匹林预防心肌梗死。阿司匹林应用共识推荐阿司匹林  $75\sim 100\text{mg/d}$  作为以下人群的心血管疾病一级预防措施。

45~79 岁男性，10 年冠心病危险  $\geq 4\%\sim 12\%$ 、没有胃肠道出血的高危因素。55~79 岁女性，10 年脑卒中危险  $\geq 3\%\sim 11\%$ 、没有胃肠道出血的高危因素。充分衡量预防心血管病事件获益和出血风险是阿司匹林一级预防应用的核心。

阿司匹林一级预防的使用原则：权衡获益大于风险是使用的根本原则，主要用于未来十年心血管风险大于 10% 的高危人群，30 岁以下的人群因缺乏一级预防证据，不推荐使用，80 岁以上老人获益增加，但胃肠道出血风险也明显增高，应仔细权衡获益-风险比并与患者充分沟通后决定是否使用阿司匹林。

高血压患者使用阿司匹林：高血压患者且血压  $<150/90\text{mmHg}$ ，同时有下列情况之一者，应服用阿司匹林预防心血管事件：年龄 50 岁以上；有靶器官损害（包括血肌酐中度增高）；糖尿病。

糖尿病患者使用阿司匹林：糖尿病患者 40 岁以上，伴有如下 1 项其他心血管危险因素者，应服用阿司匹林预防心血管事件：早发冠心病家族史；吸烟；高血压；白蛋白尿或血脂异常。

高危患者使用阿司匹林：未来 10 年心脑血管事件危险  $>10\%$  的患者或合并下述 3 项及以上危险因素的患者，应服用阿司匹林预防心血管事件：血脂异常；吸烟；肥胖；年龄  $>50$  岁；早发心血管病家族史。

心血管疾病防重于治，一级预防的理念应引起更多的关注和了解。充分评估风险、掌握危险因素的干预措施、规范使用阿司匹林，最终降低国人心脑血管事件的发生。

（王燕妮）

### 第三节 老年急性冠脉综合症的介入治疗进展

急性冠脉综合征(ACS)是造成老年冠心病患者住院的重要原因之一,其中不稳定型心绞痛(UAP)和非ST段抬高的心肌梗死(NSTEMI)的发病人数不断增加,明显超过了急性心肌梗死(AMI)的住院人数。尽管近年来对ACS的治疗不断得到改进,但其预后仍然不尽如人意。因此,进一步发展针对ACS的药物,介入和手术治疗技术仍然是解决ACS临床问题的重要任务之一。

#### 1 治疗策略:关于介入治疗和保守治疗的争论

近年来,关于UAP和NSTEMI的最佳处理方案问题一直存在争论。对高危患者采用先造影再介入治疗的有创性处理方法,这些高危患者是指:血流动力学不稳定、缺血性二尖瓣关闭不全、梗死后心绞痛、反复性心绞痛伴室性心律失常、劳力性心绞痛伴既往介入治疗病史。但是,对于非高危患者,人们对最佳治疗方案的选择则争议较大。早期介入治疗的优点是能迅速明确诊断,作危险性分层并进行有效处理。缺点是不是所有单位都能实施介入治疗。要冒介入治疗并发症的风险。病变的血栓环境使得介入治疗的危险性增加。

处理低危患者的替代方法是保守治疗,只是对自发性或劳力性缺血者实施介入治疗。但是,这种处理策略的结果往往只是延缓介入治疗的实施;而不能真正减少介入治疗的数量。

在20世纪80年代末和90年代初,有几项研究结果表明,对ACS作介入治疗的效果不如稳定型心绞痛。主要的危险性是球囊扩张病变后极易诱发血栓性并发症。两项比较介入治疗和药物治疗的随机临床试验结果(TIMIⅢB和VANQWISH)也表明,两种治疗方法的近远期结果基本相同。仔细比较分析上述随机试验的结果发现,对ACS早期介入治疗效果被低估了原因是:①TIMIⅢB试验的保守治疗组患者很多都接受到血运重建治疗,这明显影响到统计结果。与此相反,VANQWISH试验早期介入组的患者事实上没能得到早期介入治疗,而且这组患者的介入治疗结果很不理想,可能与高危患者分布太多有关。②两个试验中都有很多适合条件的人没有接受PCI治疗,而且所采取的介入方法中,没有常规采用现在认为十分有效的方法,例如常规置入支架和对高危患者使用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂。

目前,已有两个重要的随机临床试验结果表明,对ACS早期采用介入治疗的效果优于保守治疗。它们是FRISCⅡ和TACTICS。这两个试验的设计目的和原理基本相同,所不同的是前者采用阿司匹林和低分子肝素抗血小板,后者则采用阿司匹林、非裂解肝素和替罗非班(Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂)抗血小板;前者先经过数天抗血小板治疗后进行介入治疗。后者则是直接进入早期介入治疗、尽管存在方法学的细小差别,但最后结果均表明,早期介入治疗组30天和6个月的效果均优于保守治疗组(表2-3-1),而且两组的治疗总费用到6个月随访基本接近。

表 2-3-1 TACTICS 试验结果 30 天心脏事件和费用比较

	早期介入治疗	保守治疗	P 值
主要终点(%)	7.4	10.5	0.009
死亡/心肌梗死(%)	4.7	7.0	0.02
死亡(%)	2.2	1.6	0.29
心肌梗死(%)	3.1	5.8	0.002
因 ACS 再住院(%)	3.4	5.5	0.018
大出血(%)	1.9	1.3	0.24
住院时间(天)	5.0	6.0	<0.01
住院费(\$)	14 660	12 667	<0.05
随访费用(\$)	6063	7203	<0.05
6 个月总费用(\$)	20 616	19 927	>0.05

## 2 ACS 早期介入治疗策略

对 ACS 早期介入治疗的策略是冠脉造影和 PCS 一次手术完成,早期 PCI 的指征与择期 PCI 基本相同。根据造影结果,对单支病变者,直接干预罪犯病变。对左主干和三支病变者,连续作 CABG 治疗。尤其对合并左室功能障碍者;但如果患者同时存在不能耐受手术治疗的并发症,则仍选择 PCI。对双支病变和低危三支病变者,根据情况选择 PCI 或 CABG。

## 3 ACS 危险性分层

至于哪些 ACS 患者能从早期介入治疗中最大获益,取决于对患者的危险性分层。分层的方法有:①临床积分系统;②肌钙蛋白检测;③高危人群判别,例如老年患者,糖尿病患者、心肌梗死后患者、UAP 伴 ST 段抬高者等。

在对 ACS 的危险性分层方面,欧洲心脏病学会和 ACC/AHA 协会的指南原则基本相同(表 2-3-2)。

表 2-3-2 ACC/AHA 推荐的 ACS 早期介入治疗指征

具有下列特点的患者可判别为可能发展为急性心肌梗死或死亡的高危人群,建议早期介入治疗:

- (1)反复性心绞痛
- (2)Troponin 水平升高
- (3)观察期间血流动力学不稳定
- (4)出现严重心律失常
- (5)早期出现梗死后心绞痛

## 4 ACS 早期介入治疗的时机

有人认为,对 ACS 患者应在发病后 1 天至数天进行 PCI,目的是让斑块有时间得到

稳定,减少 PCI 部位的血栓形成。另一些人则认为,对 ACS 患者应尽早进行 PCI 治疗,目的是减少由 ACS 演变为心肌梗死的危险,同时尽量缩短住院时间。事实上,目前只能根据回顾性资料来回答这一问题。大多数学者同意如下观点:①对高危 ACS 早期介入治疗具有很好的手术危险/利益比;②对具有适应证的普通 ACS 患者早期介入治疗比保守治疗具有较好近远期效果,其总体费用相当;③无论是低危还是高危 ACS 患者,在早期介入治疗前应用血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂能明显减少围术期血栓和无血流现象的发生率。

尽管如此,临床现状并没有完全达到各种学术指南的要求。例如在欧洲截至 2000 年,对 NSTEMI 者的早期造影率只达到 52%,其中仅 25%进行了 PCS,II b/III a 受体拮抗剂的使用率只有 27%,支架置入率为 73%。

## 5 ACS 早期介入治疗的药物使用

### 5.1 抗血小板药物

在 ACS 早期介入治疗中,支架和 II b/III a 受体拮抗剂是两项非常重要的措施。虽然对于后者是短期使用还是长期维持还有争议,但多数专家认为:①一旦确诊 ACS 即应开始积极抗血小板治疗,可联用阿司匹林和氯吡格雷。必要时选用 II b/III a 受体拮抗剂。②在开始 PCI 前对有条件者应尽早使用 II b/III a 受体拮抗剂,阿昔单抗可在 PCI 术后 12 小时停用,替罗非班和依替巴肽可在 24 小时后停用。③早期 PCI 术后长期口服阿司匹林,2~6 周服用氯吡格雷或抵克力得对减少支架内急性血栓形成和远期心脏事件具有明显好处。

### 5.2 抗血栓治疗

尽管肝素仍然是目前 PCI 术中的标准抗凝药物,但其缺点仍然有待一些新药如低分子肝素或直接血栓抑制剂来克服。

依诺肝素的抗血小板效果优于非裂变肝素。Collet 等报道对 132 例 ACS 患者在皮下注射低分子肝素 8 小时后进行 PCI,术中不追加肝素,也不能进行抗凝指标监测。他们发现 98%的患者其抗 Xa 因子活性在手术开始前超过 0.5U/ml,全组患者无住院期间急性闭塞和急诊手术,随访 30 天的心脏事件率为 3%,大出血率为 0.8%。最近的研究资料如 PEPCI、NICEI 都支持上述观点,并发现联用低分子肝素和 II b/III a 受体拮抗剂的效果更好。目前,验证上述观点的其他随机临床试验如 SINERGY 正在进行中。

关于直接血栓抑制剂的随机临床试验也正在进行中,这些试验包括 CACHET、REPLACE 等。已经发表的预试验结果非常令人鼓舞,例如比伐卢定的抗血栓效果优于肝素和非裂解肝素,出血性副作用非常低。

## 6 ACS 早期介入治疗的器械进展

针对 ACS 早期介入治疗,目前正在评价下列器械技术对介入效果和并发症的影响最早:①病变血栓抽吸装置;②激光血栓溶解装置;③血管远端保护装置如 Percusurge 和滤器;④药物涂层支架。

(卢才义)

## 第四节 老年冠心病药物治疗的探索与实践

2008年我国政府公布的资料显示,我国老年人口( $\geq 60$ 岁)占1.6亿。随着社会老龄化进程,我国人群心血管疾病发病率和死亡率逐年上升,其中冠心病是主要杀手。世界卫生组织(WHO)全球疾病负担研究结果预测,至2020年我国心血管疾病死亡人数将达400万例/年,对冠心病(尤其是老年冠心病)进行及时合理的诊治无疑是医学界面临的重大挑战。药物治疗作为老年冠心病治疗的重要组分,其探索实践与临床诊疗水平的提高密切相关。

### 1 抗血小板治疗,新药试验成果累累

#### 1.1 普拉格雷

应用普拉格雷优化抗血小板作用的疗效改善评估——心肌梗死溶栓(TRITON-TIMI)38研究结果在2008年美国心脏病学会(ACC)年会上揭晓,新型血小板膜二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂普拉格雷可使支架内血栓发生率降低52%,表明该药抑制血小板的作用较氯吡格雷更快更强。然而,普拉格雷在减少缺血事件的同时,会增加严重出血事件,尤其是对于年龄 $\geq 75$ 岁,体重 $> 60\text{kg}$ ,有卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)病史的患者。

实践指导:应用普拉格雷减少支架内血栓事件的同时,须权衡其出血风险较高的缺点。

#### 1.2 替罗非班

2008年ACC年会发表的另一项研究(On-TIME 2试验)旨在评价院外接诊时即刻给予大剂量替罗非班(人工合成的小分子血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂)对ST段抬高心肌梗死(STEMI)患者预后的影响。结果显示,替罗非班组经皮冠脉介入治疗(PCI)术后1小时ST段回落 $> 3\text{mm}$ 者的比例显著高于对照组(44.3%:36.6%),术后30天严重心血管不良事件发生率显著降低(26.0%:33.3%),且严重出血事件发生率未升高(2.9%:4.0%)。

实践指导:对于拟行直接PCI的STEMI患者,尽早应用大剂量替罗非班有助于改善预后,且不增加出血事件。

#### 1.3 可逆性P2Y<sub>12</sub> ADP受体抑制剂

2009年,有关新型可逆性P2Y<sub>12</sub> ADP受体抑制剂的临床研究同样令人振奋。PLATO研究入选18624例急性冠脉综合征(ACS)患者,随访12个月后,与氯吡格雷(首剂300mg,75mg/d维持)相比,首个可逆性P2Y<sub>12</sub> ADP受体抑制剂——替卡格雷洛(首剂180mg,维持剂量为每次90mg、每日2次)能显著降低血管死亡和心肌梗死发生率,但对卒中和严重出血发生率无显著影响。然而,非冠脉旁路移植术(CABG)患者经替卡格雷洛治疗后,出血发生率显著升高。

CHAMPION-PCI研究入选5362例拟行PCI的患者,静脉给予坎格雷洛[首剂 $30\mu\text{g}/\text{kg}$ ,维持剂量为 $4\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]或安慰剂治疗,2~4小时后改为口服氯吡格雷600mg并观察48小时。结果显示,坎格雷洛无法显著减少终点事件(死亡、心肌梗死和血运重建),却能在不升高输血率的情况下,显著降低支架内血栓形成发生率和死亡率。

实践指导:上述两种新药的疗效与安全性尚待更多临床研究验证。正处于临床评价阶段的新型蛋白酶活化受体 1(PAR-1)拮抗剂 SCH 530348 的研究结果也令人期待。

## 2 抗血小板药物 优化剂量提高疗效

### 2.1 优化氯吡格雷负荷剂量

2009 年欧洲心脏病学年会上公布的氯吡格雷优化负荷剂量减少心血管事件再发/优化介入治疗的抗血小板策略研究(CURRENT/OASIS-7)结果令人瞩目。该研究入选 25 087 例拟行 PCI 的急性冠脉综合征(ACS)患者,分为双倍标准剂量组(氯吡格雷首剂 600mg,随后以 150mg/d 维持 7 天,再以 75mg/d 维持至 1 个月;阿司匹林首剂 300mg,维持量 300~325mg/d)和标准剂量组(氯吡格雷首剂 300mg,再以 75mg/d 维持至 1 个月;阿司匹林首剂 300mg,维持量 75~100mg/d)。随访 1 个月后,与标准剂量组相比,双倍剂量组主要心血管事件(心血管死亡、心肌梗死或卒中)和支架内血栓形成风险显著降低 15%和 42%,而严重出血风险未显著升高。

此外,对大剂量和小剂量阿司匹林治疗组的分析显示,两组疗效和安全性均无显著差异。值得一提的是,非 PCI 患者无法从大剂量氯吡格雷治疗中获得额外益处。

实践指导:对于拟行 PCI 的 ACS 患者,大剂量氯吡格雷与阿司匹林联用是有益的。

## 3 抗凝治疗 新药应用简化治疗

### 3.1 比伐卢定

冠脉内置入支架及其抗凝策略——冠脉治疗早期快速行动(ISAR-REACT)3 研究入选 4570 例肌钙蛋白阴性的冠心病患者,在 PCI 时随机给予新型直接凝血酶抑制剂比伐卢定或普通肝素治疗。结果显示,两组主要终点事件(术后 30 天时死亡、心肌梗死、急诊靶血管血运重建)发生率无显著差异,但比伐卢定组住院期间严重出血事件发生率显著低于普通肝素组(3.1%:4.6%)。

实践指导:比伐卢定有利于降低 PCI 患者住院期间严重出血事件发生率,却无法减少严重心脏不良事件,且上述结果不适用于高危患者(肌钙蛋白升高、急性心肌梗死、冠脉旁路移植术后)、出血风险升高者,以及 PCI 术前 2 小时未服用负荷剂量氯吡格雷治疗的患者。

### 3.2 达比加群

长期抗凝治疗的随机评估(RE-LY)研究证实了首个口服直接凝血酶抑制剂达比加群有益于心房颤动(房颤)患者卒中的预防。该研究入选 18113 例有卒中风险的房颤患者,随机给予达比加群[每次 110mg 或 150mg,每日 2 次(bid)]或调整剂量的华法林治疗。结果显示,与华法林相比,达比加群 150mg bid 使房颤患者主要终点(卒中和体循环栓塞)发生风险显著降低 34%,且不增加大出血风险。达比加群 110mg bid 组主要终点发生风险与华法林组相似,但大出血事件显著减少 20%。此外,两种剂量达比加群均可显著降低出血性卒中发生率(150mg 组降低 74%,110mg 组降低 69%)。

### 3.3 利伐沙班

骨科手术中调节凝血来预防深静脉血栓形成及肺栓塞(RECORD)试验证实了口服 Xa 因子直接抑制剂利伐沙班的疗效及安全性。该药于 2009 年被获准在我国用于预防骨科静脉血栓形成,且该药预防房颤血栓栓塞事件的试验也正在进行中。

实践指导:抗凝治疗降低房颤患者死亡率的益处已被公认,由于服用华法林须频繁监测国际标准化比值(INR),临床应用较为不便。新型抗凝药物不需要监测 INR,有望改善房颤抗凝比例低的现状,但新型抗凝药物用于房颤患者的安全性和有效性尚待进一步评价。

## 4 其他药物,综合干预改善预后

### 4.1 $\beta$ 受体阻滞剂

有效降低老年冠心病患者死亡率和心血管事件发生率,并能缓解心绞痛症状,无禁忌证者应积极使用,使心率控制在 60 次/分左右。

### 4.2 血管紧张素转换酶抑制剂

降低老年冠心病(尤其是心功能受损)患者死亡率和心血管事件发生率,无禁忌证者应积极使用。

### 4.3 硝酸酯类药物

有效缓解心绞痛症状和心肌缺血,对改善老年冠心病患者生活质量至关重要。

### 4.4 调脂药物

大量循证医学证据已证实,老年冠心病患者可从他汀治疗中获益(详见 C6 版)。2009 年发表的瑞舒伐他汀疗效评估干预研究(JUPITER)老年亚组分析结果显示,即使对于 70 岁以上的老年人,他汀治疗仍可降低心血管风险,且安全性较好。值得强调的是,老年人的调脂治疗应充分考虑安全性,慎重权衡风险与益处,并且更加重视药物不良反应及药物之间相互作用。

## ■ 链接

抗栓治疗(抗凝、抗血小板及 II b/III a 受体拮抗剂)对急性冠脉综合征(ACS)患者病情转归至关重要,美国老年医学会在《2009 版老年医学在您指尖》(2009 *Geriatrics At Your Fingertips*)一书中对此进行了推荐。

(李小鹰)

## 第五节 冠心病介入治疗新进展

随着介入诊疗技术的发展和循证医学的不断深入,冠心病介入诊疗领域的新发现和新进展也不断涌现,包括新型支架、药物涂层球囊、抗凝抗血小板药物的进展。特别是过去一

年对急性心肌梗死和急性冠脉综合症的介入治疗、溶栓与介入治疗等都有了新的循证医学的证据。本文将简要综述这方面的进展。

## 1 急性心肌梗死

早期 PCI 在一个 23 个随机和 32 个观察研究的 meta 分析中, Huynh 等发现与溶栓相比介入治疗在死亡率、脑卒中和再梗死方面的获益明显提高。

### 1.1 溶栓后介入治疗

尽管仍存在争议,许多研究发现它优于单独溶栓治疗。TRANSFER-AMI(急性心肌梗死溶栓增强再灌注后例行支架植入试验)研究纳入了不能开展介入治疗机构 1059 名溶栓治疗的高危 ST 段抬高型心肌梗死患者,随机分到 6 小时内能被转移实施介入和延后介入治疗 2 组。被迅速介入治疗的一组有较低的不良心脏事件(11.0% : 17.2%;  $P=0.004$ ),且无大出血发生增加。Norwegian 研究将被转入较远医院(>90 分钟转院时间)前给予替奈普酶治疗的 266 名患者随机分成进行 PCI 治疗和保守治疗组。被随机分到进行 PCI 治疗的一组 30 天内心肌缺血发生率降低,但 12 个月死亡、心肌梗死、卒中的发生率高。同样, REACT 试验发现溶栓治疗失败后再进行 PCI 补救与保守治疗相比,能提高无心脏事件生存时间(81.5% : 67.5%;  $P=0.004$ )。

### 1.2 易化 PCI

与早期 PCI 相比易化治疗没有更好的获益。据 FINESSE 试验报道:PCI 之前溶栓或阿昔单抗介导易化会有较高出血风险,但无短期临床获益。然而,易化治疗前壁心肌梗死患者或症状开始数小时以内能被送到医院治疗的高危患者一年内有较低死亡率(6.5% : 9.9%;  $P=0.093$ )。

### 1.3 药物洗脱支架

13 个试验将 7352 名急性心肌梗死患者随机分到药物洗脱支架和裸支架组研究的荟萃分析发现:药物洗脱支架降低靶血管的血运重建率(相对危险度 0.44;95%CI 0.35~0.55),但未增加死亡、心肌梗死或支架内血栓形成风险。随机对照试验发现长期随访显示药物涂层支架比金属裸支架更安全有效。最近报道的一个试验( $n=466$ )证实,在降低再狭窄和血运重建发生率方面西罗莫司洗脱支架优于裸支架。内皮祖细胞捕获支架与裸支架相比有相同的再狭窄发生率,但小规模临床试验显示支架内血栓栓塞发生率更高。

### 1.4 血栓消除术

在 2 个小的随机试验中,早期 PCI 行血栓抽吸术能增加 2 级以上的心肌灌注但也增加 ST 段抬高率。亚组分析发现,前壁 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)经血栓抽吸后微血管阻塞和心肌梗死范围较小。其他研究发现,血栓抽吸组射血分数更高,6 个月内心脏重塑更少。

### 1.5 灌注

人们越来越关注 PCI 后血流灌注的影响,研究发现 PCI 后血流灌注与短期及长期死亡



率有密切的关系。应重新研究贫血患者 PCI 术后再灌注的指征和合适界值。

### 1.6 PCI 手术量与结果

2 个研究评估了手术量和早期 PCI 结果之间的关系。Srinivas 等研究了 7321 名纽约 PCI 心肌梗死患者。与做 PCI 多的医院里有经验的医师相比,医师经验不多(<10/年)手术少的医院(<50/年)住院死亡率最高。Kumbhani 等在另一研究发现,急诊 PCI 较多的医院(>70/年),从入院到行介入治疗的时间较短,但在死亡率方面与做中等量(36~70/年)和少量(<36/年)手术的医院相同。

### 1.7 心源性休克

Lim 等评估了 45 名老年心源性休克接受 PCI 治疗的结果。与之前的休克研究相比,支架和 II b/III a 的使用率增加。住院率和 1 年生存时间与年龄较小的患者(<70 岁)相似。这些数据表明,经皮血运重建在一些合并急性心肌梗死休克的老年患者中仍有效。Mehta 等研究休克患者 PCI 后血流结果,发现 TIMI<3 级血流比 TIMI>3 级死亡率更高(63% : 27%)

### 1.8 细胞治疗

在急性心肌梗死患者外周血中发现了非常小的胚胎干细胞,但正常志愿者中尚未发现,表明它在心脏和内皮修复方面起重要作用。在随机试验中发现向冠脉内注入骨髓干细胞能提高局部心肌功能及全心射血分数。一个非随机观察试验也表明,冠脉内注入干细胞治疗的急性心肌梗死患者有更好的左心功能、运动耐量、较低的死亡率。

## 2 急性冠脉综合征

### 2.1 介入治疗的时间

尽管急性冠脉综合征介入性治疗的效果很明确,但介入治疗的最佳时间和相关药物仍有争议。2009 年人们在这个领域做了很多试验。Mehra 等将 3031 名急性冠脉综合征患者随机分到早期常规介入治疗(<24 小时)和延期介入治疗(>36 小时)组。这个试验发现 6 个月时两组间死亡、心肌梗死、卒中发生率无明显差异(9.6% : 11.3%, $P=0.15$ )。对高危患者(GRACEop 评分>140),早期介入能改善预后(13.9% : 21%, $P=0.006$ )。另一个试验,ABOARD 评估了迅速和延期介入治疗降低血浆肌钙蛋白的作用。早期介入治疗不仅能降低肌钙蛋白的峰值,而且能降低 1 个月内死亡、心肌梗死、血管重建的发生率。最后,Giugliano 等人评估了行 PCI 治疗急性冠脉综合征的 9492 名患者早期和延期临时应用埃替非巴肽的效果。在死亡和心肌梗死发生率方面无差异,早期应用埃替非巴肽使出血风险增加(8.6% : 6.7%, $P=0.001$ )。总而言之,这些试验表明,急性冠脉综合征患者及时和延时 PCI 治疗能获得同样效果,但高危患者需要早期介入治疗。

### 2.2 选择性 PCI

#### 2.2.1 药物治疗

BARI 试验在介入领域提出更多讨论,但也为稳定期冠心病药物治疗提供更多证据。

总共 2368 名 2 型糖尿病患者被随机分到单独药物治疗和血管重建结合药物治疗组。5 年随访发现,死亡、卒中、心肌梗死的发生率无明显差异。42% 的药物组最后要做血运重建治疗,搭桥手术血运重建组不良事件发生率更少。Trikalino 等荟萃分析发现,PCI 并不影响稳定性疾病患者的死亡率或心肌梗死率。

#### 2.2.2 左前降支疾病

Thiele 等比较了西罗莫司洗脱支架和微创动脉搭桥手术治疗孤立性阵发性左前降支疾病的效果。12 个月时西罗莫司洗脱支架组血运重建发生率较高,但两组住院期间主要心血管事件发生率相同。

#### 2.2.3 多支病变处理

2009 年公布了 SYNTAX 试验的结果。1095 名三支病变或左主干病变的患者被分到冠状动脉搭桥手术( $n=549$ )和使用紫杉醇药物涂层支架组行多支血管 PCI 治疗。1 年时发现,与冠脉搭桥手术组相比,PCI 治疗组主要心血管事件(死亡、心肌梗死、休克、重复血运重建)发生率较高(17.8% : 12.4%,  $P=0.003$ )。但休克发生率较低(0.6% : 2.2%,  $P=0.003$ )。复杂冠状动脉疾病患者主要心血管事件发生率高。

CURRENT OASIS 7 试验将 17 000 名行 PCI 治疗的急性冠脉综合征患者分为双倍剂量(氯吡格雷 600mg 负荷量,随后 7 天每天予以 150mg,然后 75mg/d)和常规剂量组。双倍剂量组在死亡、心肌梗死和休克发生率方面明显降低,支架再狭窄率降低 42%。

#### 2.2.4 慢性阻塞病变

Rathore 等报道了因一处冠状动脉阻塞病变行 PCI 治疗的 904 名患者的效果。使用目前的导管技术,慢性阻塞介入治疗的成功率达 86.2%。逆行钢丝技术(retrograde crossing)在 7.2% 的患者中使用,有 65.6% 的成功率。总之,在有丰富治疗经验的机构住院期间主要心血管事件的发生率很低。

#### 2.2.5 细胞治疗

在一个 50 人的随机双盲试验中, van Ramhorst 等研究了慢性心肌缺血患者心肌内注入自体骨髓干细胞的效果。与安慰剂对照组相比,心肌内注入自体骨髓干细胞能明显改善心肌灌注、心绞痛和射血分数。

### 3 药物洗脱支架(DES)

#### 3.1 DES 内皮覆盖研究

一个对 1197 名接受药物洗脱支架植入患者血管造影研究发现,继发血管瘤罕见,但急性心肌梗死时植入药物洗脱支架较常发生。同样, Gonzalo 等报道,与择期药物洗脱支架植入相比,急诊 PCI 治疗的患者,6 个月时光学相干 X 线体层照相术评估发现,支架贴壁不良和无内皮覆盖发生率较高。血管镜研究发现,与西罗莫司洗脱支架(SES)相比,紫杉醇洗脱支架(paclitaxel eluting Stents, PES)新生内皮覆盖率低、血栓发生率高,金属裸支架和磷酸胆碱洗脱支架(zotarolimus-eluting stent, ZES)再狭窄发生率高,但内皮覆盖良好。

#### 3.2 支架内血栓形成(ST)

在临床上药物涂层支架很少发生断裂,但一个支架损伤研究发现 177 例中有 51 例支架

断裂发生(29%)。发生支架断裂的因素有过长、支架重叠和西罗莫司药物支架等。

## 4 新的支架和球囊

### 4.1 药物涂层球囊

药物涂层支架植入后的副作用不只是与药物、聚合物有关,还与支架本身有关。最前沿的新技术包括药物涂层球囊、无聚合物涂层支架和可吸收聚合物涂层支架。Unverdorben 等将 131 名支架内再狭窄患者随机分到紫杉醇涂层球囊(paclitaxel-eluting balloon, PEB)和紫杉醇涂层支架(PES)治疗组。PEB 组较 PES 组晚期管腔损失(late loss)明显降低,再狭窄、靶血管重建、主要心脏事件(MACE)发生率也趋下降。同样,Herdeg 等报道,植入金属裸支架时局部注入液体紫杉醇与单纯植入金属裸支架相比能减少新生内膜增生和 MACE。相反,Hamm 将 637 名患者随机分到 PEB 与 BMS 联合组和 Cypher DES 支架组,发现 PEB 和 BMS 组联合治疗组支架内血栓形成、心肌梗死、再狭窄和靶血管重建率明显增加。

### 4.2 新药物、聚合物支架

研究表明,使用抗炎药物吡美莫司(pimecrolimus)涂层支架比 BMS、PES 或双药物涂层支架差。相反,在降低晚期管腔丢失和再狭窄方面释放 biolimus 的可吸收聚合物支架优于 PES。在 1007 名患者的随机试验中,Byrne 等发现 ZES 支架(Endeavor, Medtronic)次于 SES 支架或双重药物涂层支架(无多聚物的西罗莫司和普罗布考(Probucol)涂层支架),ZES 具有更多的晚期管腔丢失、再狭窄和靶血管重建率。一个中国登记研究报道,带有可吸收聚合物的 SES 支架获得满意效果,然而,晚期管腔丢失( $0.21 \pm 0.35$ )mm 较以前报道的持久聚合物 SES 支架差。与聚合物涂层支架相比,无聚合物西罗莫司涂层支架提高 3 个月新生内皮覆盖率。另有研究评估了新支架涂层以便突破目前支架的局限性。具有纳米级覆盖羟磷灰石微孔表面的无聚合物低剂量西罗莫司支架,以及聚合物-F 覆盖支架的结果使我们看到了希望。

在小规模试验中发现可吸收支架有更少的副作用,6 个月时管腔变小,但是长期效果可能更好。

## 5 药物治疗

### 5.1 氯吡格雷

由于氯吡格雷须经细胞色素 P-450 代谢,转换成活性代谢产物才能起作用,其抗血小板作用与患者的遗传易感性有关。细胞色素 P-450 多态性决定了对氯吡格雷的反应性和高 MACE 发生率。其他药物对细胞色素 P-450 的影响(特别是质子泵抑制剂奥美拉唑)已被证实可以降低氯吡格雷活性产物、生物效能和增加缺血性并发症。

大剂量氯吡格雷并不能提高临床预期结果。在 PCI 治疗的 ST 段抬高心肌梗死患者中,之前予以氯吡格雷 600mg 口服较 300mg 能降低支架血栓形成、心肌梗死、死亡的发生率。CURRENT OASIS-7 试验表明,氯吡格雷 2 倍剂量组在死亡、心肌梗死和卒中的发生方面优于常规剂量组。

## 5.2 普拉格雷

在2009年中报道了TRITON-TIMI38试验中3534名ST段抬高性心肌梗死患者的结果。患者被随机分到了普拉格雷(60mg 负荷量,10mg 维持量)和氯吡格雷(300mg 负荷量后75mg/d)组。只有27%的患者在PCI之前接受药物治疗。30天之内,普拉格雷治疗组死亡、心肌梗死、卒中等终点事件(6.5% : 9.5%, $P=0.0017$ )和支架内血栓形成的发生率明显降低(ST)(1.2% : 2.4%, $P=0.0084$ ),未增加大出血的风险。与接受大剂量氯吡格雷治疗相比,普拉格雷似乎更有效。其中一个独立研究发现,无论是否应用Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂,普拉格雷对急性冠脉综合征患者均有效,并且能降低围术期心肌梗死和自发性心肌梗死发生率。

## 5.3 替卡格雷

替卡格雷是一种口服可逆性ADP受体拮抗剂,较氯吡格雷起效更快、持续时间更长。PLATO试验表明,替卡格雷治疗12个月能明显降低死亡、心肌梗死、卒中的发生,无大出血风险的增加。2个亚组试验的结果显示,在ST段抬高心肌梗死患者( $n=8430$ )和介入性治疗的急性冠脉综合征( $n=13408$ )患者中,替卡格雷能明显降低死亡、心肌梗死和支架血栓形成的发生率。这是口服抗血小板治疗药物重要进展的标志。由此,替卡格雷很可能成为急性冠脉综合征患者治疗的标准推荐药物。

## 5.4 坎格雷洛

坎格雷洛是一种快速起效、可逆的ADP受体拮抗剂,2个大的临床试验对其做了评估。一个试验中PCI之前予以坎格雷洛600mg,另一个试验中PCI之后予以坎格雷洛600mg。2个试验中,坎格雷洛未能改善48小时内死亡/心肌梗死/缺血/靶血管重建的发生率,但在PCI之前未予氯吡格雷治疗的患者,坎格雷洛治疗有较低的ST异常发生率。

## 5.5 西洛他唑

与双重抗血小板药物治疗相比,在阿司匹林和氯吡格雷治疗的同时予以西洛他唑,能更多降低ADP诱导的血小板聚集率。

## 5.6 Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂

很多文章报道了PCI治疗期间使用阿昔单抗的益处。然而,两个在PCI治疗期间予以小分子Ⅱb/Ⅲa糖蛋白受体拮抗剂和阿昔单抗对比的荟萃分析显示,在血管造影和临床预后方面无明显差异。使用Ⅱb/Ⅲa糖蛋白受体拮抗剂的必要性尚存在争议,因为更多随机试验显示介入治疗之前使用没有明显获益。

## 5.7 PAR-1抑制剂

SCH 530 548是一种口服血小板蛋白酶激活受体-1拮抗剂,它能阻止血栓素介导的血栓形成。在1030例介入治疗患者的随机试验中,发现比较安全,并不增加TIMI出血的风险,即使是在同时使用氯吡格雷和阿司匹林的情况下。

### 5.8 比伐卢定

Mehran 等公布了 HORIZONS 急性心肌梗死试验的研究结果。使用比伐卢定治疗的患者与使用肝素加 II b/III a 糖蛋白受体拮抗剂能明显提高 1 年临床预后。

### 5.9 依诺肝素

STEEPLE 试验随访发现,PCI 治疗时予以依诺肝素和普通肝素治疗的一年生存率相同。

### 5.10 他汀类药物

他汀类药物治疗似乎能降低 PCI 期间心肌损害。在 668 名预先予以他汀类药物治疗的患者,与不予他汀类药物治疗相比,PCI 前一天给予 80mg 阿托伐他汀能明显降低心肌梗死发生率。另一个试验中,Di Sciascio 等发现在慢性他汀药物治疗的患者中予以阿托伐他汀负荷量(PCI 前 12 小时予以 80mg,围术期 40mg)能明显降低围术期心肌梗死和主要心血管事件发生率。在急性冠脉综合征患者中,与中等量他汀类药物(30mg 普伐他汀)相比,大剂量他汀类药物(80mg 阿托伐他汀)能明显降低 30 天事件发生率。

### 5.11 吡格列酮

97 名接受金属裸支架治疗的糖尿病患者的小规模随机试验中,通过血管内超声发现吡格列酮能降低支架内血管内膜体积。

## 6 外周血管疾病

### 6.1 肾交感神经去神经化

在一个里程碑式研究的文章里,Krum 等报道了导管射频消融交感神经去神经化治疗,50 名顽固性高血压(3 种或更多药物治疗收缩压 $\geq$ 160mmHg)的研究结果。在 1 年的随访中,血压持续平稳地降低(大约 27/13mmHg),并且没有肾功能恶化。一个评估这项技术效果的前瞻性、随机试验正在进行。

### 6.2 肾血管支架

在大规模随机试验中,806 名肾动脉狭窄患者被分到肾血管再通加药物治疗和单纯药物治疗组。在 5 年的随访中,两组之间在肾功能、血压或肾病事件上无明显差异。这些结果无疑会影响血管再通的治疗。

### 6.3 颈动脉疾病

Gray 等报道了在最近 2 个前瞻性、多中心研究中 6320 名颈动脉支架治疗高危患者 30 天的临床效果。小于 80 岁的患者,有症状的患者死亡或卒中率为 5.3%,无症状者为 2.9%。这些结果表明,颈动脉支架植入术的效果很好,并且已经列入美国心脏协会颈动脉狭窄治疗标准。

年龄大于 80 岁患者行颈动脉支架植入术仍然存在质疑。Chiam 等发现在 142 名老年

患者中,2年的存活率82%以上;表明颈动脉内支架植入术在部分患者中是一种合理的方法。

#### 6.4 股浅动脉疾病

在10个试验的荟萃分析中比较了股浅动脉疾病支架植入术和血管成形术的优劣,血管支架植入术有较高的即刻成功率,但是随访中发现再狭窄或血管再通率无明显差异。

### 7 结论与启示

综上所述,在介入治疗方面,急性心肌梗死患者血栓抽吸术临床前景好;内皮祖细胞捕获支架再狭窄和支架内血栓形成率高,安全性差;药物涂层球囊仍存在较大争议。冠脉内注入干细胞治疗的心肌梗死患者心功能和预后较好。CURRENT OASIS-7 试验表明:氯吡格雷双倍剂量组在死亡、心肌梗死和卒中发生方面优于常规剂量组。

急性心肌梗死溶栓后介入治疗仍是一个受到关注和积极探索的领域。TRANSFER-AMI 研究给我们的启示是,在急性心肌梗死溶栓后6小时行介入治疗安全有效;Norwegian 研究说明大于90分钟转院前给予替奈普酶溶栓,再行PCI治疗与保守治疗组相比,不仅安全,30天内心肌缺血发生率明显降低;还有,易化治疗前壁心肌梗死患者1年内有较低死亡率。所以,作者认为,溶栓后90分钟介入治疗安全的话,我们是否应该探索行救护车到患者家中溶栓,这样提前更多的时间实现再灌注,从而挽救更多的心肌,更好地改善预后;既往溶栓后再行介入治疗出血率和事件多,是否与溶栓后介入治疗时使用肝素抗凝的量有关。未来进行这方面的探索有积极的临床意义。

另外,在抗血小板治疗方面,普拉格雷似乎较氯吡格雷更有效;替卡格雷作为可逆性ADP受体拮抗剂,有可能成为急性冠脉综合征患者治疗的标准推荐药物。外周血管支架治疗方面,颈动脉狭窄支架治疗临床疗效和安全性较好,而肾动脉支架治疗与保守治疗无显著差异。顽固性高血压的肾交感神经去神经化治疗应更多的受到关注。

(杨水祥)

## 第六节 AMI 后无再流的防治进展——指南以外的临床实践

急性心肌梗死(AMI)治疗的有效措施是及时、有效地开通梗死相关动脉(IRA),恢复心肌组织的血流再灌注,目前直接经皮冠状动脉内介入治疗术(PCI),即刻成功率已接近100%,并发症少,所以急诊PCI已较广泛地应用于临床。然而,有研究表明,直接PCI后虽然开通了IRA,但还有25%~30%的患者存在无复流现象(No-reflow phenomenon, NR),明显地影响患者的预后。NR现象是指先前堵塞的心外膜冠状动脉开放性重建后部分心肌组织不能灌注的现象。随着PCI技术的普遍应用,PCI后NR现象越来越引起人们的关注。

### 1 NR 发生的可能机制

目前提出许多阐明NR现象发生的机制,但还没有一种能完全解释这一现象,可能与下列因素有关:①内皮细胞缺血性损伤:NR发生时局部内皮细胞出现肿胀与突出,导致毛细

血管腔阻塞,直接造成局部灌注损伤,这可能是闭塞的冠脉重新开放后即刻发生 NR 的重要机制之一。②氧自由基介导的微血管损伤:AMI 时组织缺血再灌注可导致大量氧自由基的产生,氧自由基可直接作用于毛细血管内皮和心肌细胞膜的通透性引起水肿,也可通过激活炎性细胞浸润引起毛细血管壁和心肌细胞水肿,使血管内皮损伤进一步加重,最终造成毛细血管机械性的阻塞。③白细胞和血小板作用:由于血管内皮损伤,可通过黏附分子表达和释放可溶性因子来调节白细胞的功能,大量中性粒细胞(PMN)可堆积在血管内,同时,血小板被激活,并激活血小板表面的 GP II b/III a 受体,由此引发白细胞和血小板在血管内黏附和聚集,形成微小血栓而阻塞微小血管,导致 NR 的发生。④微栓塞作用:有研究认为 NR 现象是 PCI 所致的微血栓形成,尤其是从粥样斑块处脱落的碎片,坏死的脂质可强烈引起血小板激活、聚集,启动一系列生化反应,损伤微血管。由于受损血管中存在血栓或不稳定斑块,在球囊扩张或放置支架的过程中就会被挤碎成为纤维碎片,造成远端血管的栓塞甚至完全阻塞微血管,成为 NR 的原因之一。

## 2 NR 的诊断和评价方法

### 2.1 冠状动脉造影(CAG)

CAG 可直接观察冠脉内血流情况,能间接或直接反映心肌组织灌注水平,对心肌梗死溶栓试验患者,CAG 显示 TIMI 分级的血流是评价 NR 现象的基本方法。在心外膜血管阻塞被去除后,发生 NR 的患者可出现开通的血管内以造影剂代表的血流缓慢,甚至血流停止的影像学特点。一般将  $TIMI \leq 2$  级视为心肌 NR,但即使 TIMI 血流 3 级的患者,若用心肌对比造影超声心动图(MCE)和单光子发射断层仪(SPECT)或正电子发射断层仪(PET)检查仍存在 NR,即存在低估的限制。2000 年,Gibson 等提出了新的灌注分级,即 TIMI 心肌灌注分级(TIMI myocardial perfusion grade, TMPG),该方法是根据当造影剂通过微血管进入心肌组织后,该处心肌在 X 线出现毛玻璃样改变与否及其持续时间长短进行分级,分为 0~3 级,从而判断心肌灌注的状况以及微循环灌注,2 级或 3 级血流为心肌灌注良好,0 级和 1 级血流为心肌灌注不良。Gibson 等认为 TMPG 分级和患者的预后显著相关,即便是在心外膜血流 TIMI 3 级患者中,TMPG 分级不正常的 30 天病死率是正常者的 7 倍。

### 2.2 MCE

MCE 以其简便、无创、直观、精确等优势在 NR 的诊断中占据重要地位,它是利用声学造影剂能随血液循环到达心肌组织,大小不等的气体微泡对声场非线性传播的特性,使造影剂背向散射信号增强、心肌视频灰度增加,达到超声心肌显影,能直接反映心肌微血管的完整性并直接显示心肌组织的灌注。

### 2.3 放射性核素心肌显像

放射性核素心肌显像是一种显示生理、病理和生化功能与代谢过程的无创检查方法,根据其原理的不同分为心肌灌注显像、心肌代谢显像和放射性核素心脏功能显像三大类,其仪器有  $\gamma$ -照相机、SPECT、PET 等。

## 2.4 冠脉内多普勒血流导丝

冠脉内多普勒血流导丝是直接检测冠脉微循环的有创方法。该方法利用 IRA 血流速度和形态的变化,判断 NR,由于微血管受损,NR 患者微循环前向血流阻力增大、壁内贮血池容量减少,从而使 IRA 收缩期前向血流减少以及异常早期反流,舒张期血流速度迅速下降等。

## 2.5 心肌呈色分级(MBG)

MBG 是评价心肌灌注的一种新方法,其理论依据为冠脉造影剂从动脉回流入静脉时,NR 者不是经 NR 区心肌微循环,而是经 NR 周围区侧支回流,故通过造影剂回流时的分布及密度可了解心肌再灌注情况。同 TIMI 分级一样,MBG 亦分为 0~3 级,从心肌再灌注水平评价 NR 的程度,是对经典 TIMI 分级的细化分类及补充。

## 2.6 心电图

体表心电图是临床中评价心肌再灌注常用、简单但相对粗略的方法。有研究认为,ST 段抬高总和回落百分比(sumSTR%)可以评价 AMI 患者 PCI 术后心肌组织再灌注水平。

# 3 NR 的防治措施

## 3.1 机械保护装置

### 3.1.1 远端保护装置

在 PCI 操作过程中,在靶病变远端放置一个额外的机械性保护装置,以防止介入过程中栓子栓塞下游血管,为防治远端血栓栓塞提供了一种有效的方法。且 Percusurge(PS)、Guardwire(GW)和 Filterwire(FW)在大隐静脉桥血管病变患者接受 PCI 治疗的安全性与有效性已得到了认可,并应用于临床。

### 3.1.2

**斑块旋切和抽吸装置及近端保护装置** 微血栓的形成及粥样斑块的破裂是导致 NR 现象的一个重要因素,因此,清除梗死相管内的血栓有望预防 NR 现象、改善心肌灌注、改善介入治疗效果。斑块旋切和抽吸装置本身是一种介入治疗导管,目前主要有 Angiojet 导管(破碎和吸出血栓)和 X-size 导管(兼有斑块切除和抽吸功能),这些装置能够有效减轻 PCI 前的血栓负荷,减少远端栓塞和 NR 的发生率。近端保护装置,在闭塞近端血流的同时允许进行远端操作,其后吸除各种碎片而防止微栓塞或者 NR 现象发生,但其安全性与有效性还没有得到充分的证实。

## 3.2 血管扩张剂的应用

### 3.2.1 腺苷

腺苷可以作用于微血管内皮的 A<sub>2</sub> 受体,使 cAMP 生成增多,钙内流减少,引起平滑肌松弛,微血管扩张;另一方面,通过抑制内皮素和去甲肾上腺素释放,扩张微血管。腺苷通过对微循环损伤进行网络式的保护,减轻心肌损伤程度,防止 NR 现象的可能机制为:①扩张



微血管,增加微循环血流;②抑制 PMN 的聚集、黏附;③保护心肌细胞,抑制局部炎症反应,减小梗死面积。

### 3.2.2 钙通道阻滞剂

在缺血再灌注损伤时,细胞内钙超载起着重要的作用。因此,减轻细胞内钙超载是心肌保护面临的重要问题。钙通道阻滞剂在 AMI 时的应用因其对心肌收缩力的抑制而受到限制,但由于维拉帕米可以减低缺血心肌的酸性化,改善心肌细胞的代谢以及耐受能力,临床上用于 AMI 再灌注时发生 NR 的治疗。

### 3.3 血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂(GPI)

GPI 是一种特异性高的可逆性非肽类抗血小板药物,可以作用于血小板聚集的最终共同通路,它通过选择性地与血小板膜上 GP II b/III a 受体结合,占据了其上的结合位点,使血小板 GP II b/III a 受体不能与凝血因子 I 结合,从而抑制血小板的活化、黏附和聚集,阻止动脉血栓形成。GPI 能有效地减少 PCI 术后短期和长期的缺血并发症。

(杨跃进)

## 第七节 干细胞心肌再生的移植路径研究进展

现有治疗手段不能促心肌再生,而干细胞有着活跃的增殖能力和多向分化潜能,可以向心肌细胞和血管内皮细胞分化;近年来有关干细胞移植治疗心肌梗死的研究方兴未艾。研究表明不同来源的干细胞促进心肌细胞和血管再生、替代坏死心肌、抑制心肌细胞凋亡、减小瘢痕面积,从而改善心功能、对抗心肌重塑。尽管还存在很多悬而未决的问题,但诸多动物实验和临床试验的结果令人鼓舞。如何找到与临床应用相符合的移植途径也是研究关注热点,现就这方面的研究进展作一综述。

心肌梗死后,心肌细胞永久性丢失。且成熟心肌不可再生,不可能通过分裂增殖来弥补病理性细胞数量减少。虽然近来有研究证实在心肌梗死后梗死区边缘有少量心肌细胞发生有丝分裂,但这种分裂十分微弱,根本不足以代偿有临床意义的坏死心肌。现有治疗手段也无法促使心肌再生。近年来有研究使用细胞移植至受损心脏替代坏死心肌,修复心肌结构和功能,该技术称之为“心肌再生”或“细胞心肌成形术”(cellular cardiomyoplasty, CCM)。用于移植的供体细胞包括心肌细胞、骨骼肌细胞、干细胞、平滑肌细胞等多种类型,其中尤以干细胞最为引人注目。

目前大多动物实验和临床研究均取得积极结果,很多实验就干细胞移植途径作出有意义的探索,期望能找到符合临床应用要求、微创、有效而安全的移植途径,本文就这方面研究进展作一综述。

### 1 心肌内注射

早期的干细胞心肌再生研究始于动物模型,移植路径主要是开胸直视状态下直接心肌内注射,该法有几个优点:①定位准确:可以准确地将细胞注入靶目标区;②便于检测:因细胞局限于注射点,从而便于分析和检测;③量化准确:进入心脏的实际细胞数明确。但临床的开胸条件主要是冠状动脉旁路搭桥术(CABG),而 CABG 只适用于少数心肌梗死患者,所

以开胸心肌内注射干细胞应用受限。

### 1.1 开胸直视下从心外膜面进行心肌内注射

大多数心肌内注射的干细胞心肌再生实验表明,移植干细胞在心肌局部微环境中可以分化成心肌细胞和血管内皮细胞、增加毛细血管密度、减小瘢痕面积、抑制重塑、改善心功能。

Orlic 等将雄性小鼠骨髓 Lin-c-kit<sup>+</sup> 细胞注射至雌性小鼠心肌梗死边缘,(9±2)天在移植部位发现 Y 染色体阳性的细胞存活,并表达心肌特异性结构蛋白,梗死区及周边毛细血管密度显著增加。Min 等将人骨髓间充质干细胞(MSCs)或与人胎心细胞联合移植至猪梗死心肌边缘,左室收缩压(LVSP)、左室内压上升及下降最大变化速率(±dp/dt)、左室舒张末期压(LVEDP)显著改善,移植细胞广泛分布于梗死区,并表达收缩蛋白表型,梗死区静息血流显著增加。Shake 等发现移植 2 周后 MSCs 就有肌肉蛋白表达,心功能改善从第 4 周开始显现。

肝细胞生长因子(HGF)和血管内皮生长因子(VEGF)作为生血管因子,可以促进血管新生,在心肌梗死后发挥代偿作用。Duan 等将转染 HGF 的 MSCs 注入大鼠梗死心肌边缘和中心,4 周后缺血面积显著减少、毛细血管密度显著增加、胶原沉积减少,移植细胞表达心肌表型,心功能改善。Nishida 等将新鲜骨髓细胞注射至左室前壁缺血模型,发现前壁心肌的 VEGF、angiopoietin-1 表达上升,微血管密度和血流增加,他们认为干细胞移植的主要获益机制是血管再生、灌注改善。Liu 等发现骨髓干细胞移植后促进宿主心肌表达 HGF。

Pak 等发现 MSCs 移植后细胞高表达生长相关蛋白 GAP-43、酪氨酸羟化酶和粘素,2 个月时心房交感神经分布显著增加。可能机制是移植细胞分化为神经细胞,或移植细胞高表达神经营养因子和其他因子刺激血管和神经发育。从而提出新的视角,认为干细胞不仅分化为心肌和血管内皮细胞,也可以分化为神经细胞,从而更好地与宿主心肌电机械同步、接受自主神经调节。

心肌重塑是梗死后心功能持续恶化的核心机制,很多实验发现干细胞移植能阻止心肌重塑。Mangi 等移植携带 Akt 基因的大鼠 MSCs,发现心肌重塑被抑制、心功能改善,移植细胞占据 80%~90%的瘢痕,有完全正常的收缩和舒张功能。他们认为心功能改善机制是 CCM 可以抑制心肌内炎症和病理性肥厚、减少胶原沉积。Kudo 等发现骨髓干细胞移植的获益机制主要是减少心肌梗死面积和抑制纤维化。Chachques 等结扎羊两支冠脉,将骨骼肌卫星细胞(skeletal myoblasts, SMs)和 VEGF 注射至梗死中心和周边,3 个月后细胞移植抑制了左室扩大。Olivares 等发现 MSCs 移植后梗死心脏的心室几何形状得以很好的保持。

对于各种供体细胞,目前尚没有一致结论认为哪一种最好。Ott 等将 SMs 和 MSCs 联合移植,环瘢痕周边注射,结果表明联合移植可以减少对各自细胞数的需求,缩短体外培养时间,发挥优势互补。Agbu-lut 等将人 SMs 和 CD133<sup>+</sup> 前体细胞注射至瘢痕内,1 个月后前者左室射血分数(LVEF)和压力容积曲线一致的改善,可见肌管,后者心功能改善,但未见很多人细胞存活,认为后者不优于前者。Soukiasian 等从骨髓中纯化 B2-微球蛋白阴性组分,移植后分化成心肌、替代(35±4.2)%的瘢痕。

也有研究认为成体干细胞不能横向分化为心肌或内皮细胞,也不能改善心功能。Bel

等移植羊的新鲜未纯化骨髓细胞后未发现任何横向分化和心功能改善。Nygren 等将全骨髓细胞和造血干细胞注射至损伤心肌和其边缘,发现移植细胞在移植部位有效地存活,但为时短暂、未能分化为心肌,他们认为干细胞移植后并未发生分化,而是细胞融合的结果。对这些截然相反的结论尚不能完全否定,可能存在实验设计、物种、移植细胞类型、心肌梗死后移植时间不统一等原因。

### 1.2 电机械图指引下从心内膜面进行心肌内注射

Perin 等应用电机械图定位梗死区,应用特制的 NOGA 导管从心内膜面进行微注射,将自体骨髓单个核细胞注入,随访 2 个月左室功能、灌注缺损改善,4 个月 LVEF 较基线升高 20%~29%,左室收缩末期容积(LVESV)下降,电机械图显示机械功能显著改善。该试验为非随机开放式,说服力不是很强,但证实电机械图应用的安全性和有效性。

Garot 等以铁纳米颗粒标记 SMs,在电机械图定位下注射入左室梗死和正常心肌,然后在体磁共振成像(MRI)检测,并与组织切片比较,证实解剖定位完全一致。

### 1.3 磁共振-荧光透视指引下心肌内注射

Dick 等将 MRI 接收器线圈缠绕于导引导管和注射导管,连接于 MRI 扫描仪,动态清晰的显示梗死心肌、梗死边缘区和正常心肌。以铁荧光颗粒标记 MSCs,在磁共振(MR)-荧光透视指引下精确定位并注射至梗死区和边缘,在体 MRI 可以清晰显示铁标记细胞,与组织学检测一致。操作安全、成功。Kar-markar 等介绍一种全新导管,可用于 MR-荧光指引下心内膜注射,清晰分辨梗死和正常心肌。

### 1.4 超声指导下心肌内注射

Siminiak 等在 2 例心肌梗死后心力衰竭(心衰)患者常规治疗过程中,在冠状静脉血管内超声导管指引下,将自体 SMs 透过静脉壁注射入心肌内,尽管随访并未发现临床获益,但表明该途径是可行的。Thompson 等介绍一种新的超声微注射导管系统,精确地将 MSCs 注射至前壁、侧壁、心尖、下壁、室间隔等部位,未发生操作相关并发症。

## 2 冠状动脉内注射

临床很多心肌梗死患者适合经皮冠状动脉介入治疗(PCI),而在 PCI 过程中经开通后的梗死相关动脉注入干细胞,干细胞可以经特异性信号受体识别透过毛细血管壁,进入心脏间质,使得干细胞均匀分布于梗死区和周边区。其最大优点是利用既有的导管通道、不需要额外创伤,时间较短、技术简单。

Saito 等将自体骨髓基质细胞经大鼠主动脉根部注入前降支,8 周后移植细胞存活、分化成心肌并和宿主心肌细胞相连接,主要分布于瘢痕区和周边,心功能改善。

2002 年 Strauer 等进行第一个人冠脉内移植干细胞临床试验,经冠脉注射自体骨髓单个核细胞,3 个月时血流动力学和节段运动改善。Koutelou 等在 6 例有慢性前壁心肌梗死病史的心衰患者,经梗死相关冠脉注入自体骨髓干细胞,3 个月后 SPECT 检测显示灌注显著改善。

BOOST 临床试验:60 例 ST 段抬高性心肌梗死(STEMI)患者随机分成 2 组,一组 PCI

和药物,一组 PCI、药物加骨髓干细胞冠脉内注射,评价终点是 MRI 检测 6 个月时 LVEF 改变值,两组 LVEF 分别增加 0.7%、6.7% ( $P < 0.05$ ),未增加临床事件风险、再狭窄和心律失常。TOPCARE-AMI 系列临床试验随机选取 20 例再灌注患者分 2 组,其中一组接受外周血单个核细胞冠脉内注射,随访 4 个月时 LVEF 显著改善、冠脉血流储备显著增加、PET 显示存活心肌增加。MAGIC 临床试验:27 例心肌梗死患者随机分成 3 组,粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员加外周血单个核细胞移植、单纯 G-CSF 动员组、对照组,6 个月后评价左室功能和灌注。与另外两组比较,细胞移植组运动耐量、灌注、收缩功能均显著改善。

大多数实验证实冠脉移植干细胞是安全有效的,但是 Vulliet 等将狗骨髓 MSCs 经冠脉注射后发现微梗死形成。Kuethe 等在 5 位大面积前壁心肌梗死患者 PCI 中经冠脉注入自体骨髓细胞,3 个月时心功能和灌注均无改善。从而对干细胞经冠脉移植的安全性和有效性提出质疑。

### 3 经外周静脉注射

无论是经心肌注射还是冠脉注射,移植细胞很少能够迁移至远离梗死区或注射点的其他部位,所以只能应用于心肌局部损伤或梗死,对广泛的心肌病变无能为力,所以有研究考虑使用新的移植途径以求得更加广泛的细胞分布。

Ciulla 等将大鼠骨髓单个核细胞经股静脉注射,检测发现移植细胞只存在于梗死区,而周边和正常心肌中未见,梗死面积和迁移细胞数呈显著正相关。Hiasa 等认为骨髓单个核细胞移植后限制梗死面积的重要机制是通过分泌 VEGF。Schuster 等以<sup>111</sup> 铟-羟化奎宁(<sup>111</sup>Indium-oxine)标记人 CD34 细胞,静脉注射至梗死大鼠,24 小时后处死动物取各器官测放射活性,心脏中聚集的标记细胞占注射细胞总数的 23%,肺占 7%,肝占 15.6%,脾占 27.5%,表明心肌梗死本身作为刺激信号诱导干细胞向梗死相关区域迁移。静脉注射干细胞使得治疗广泛心肌病变成为可能。

### 4 冠状窦注射

Vicario 等将猪自体新鲜骨髓经冠状窦注射,冠状窦阻塞 10 分钟[保持冠状窦压在 30~40mmHg(1mmHg=0.133 3kPa)]并经冠状窦注射干细胞,主动脉根部压力、心律、心率未发生显著变化,表明血流动力学稳定。操作中未发生严重并发症和不良事件。2 周后检测发现实验组新生血管显著增加,冠脉造影未发现侧支循环增加。

2004 年同一小组将上述方法应用至 14 例稳定型心绞痛患者,自冠状窦注入 60~120ml 自体新鲜骨髓,随访时 SPECT 显示静息灌注改善 24%,运动负荷后灌注改善 33%,冠脉造影显示侧支循环显著增加。操作安全,耐受良好,未发生不良事件和并发症。

### 5 心腔注射

Aicher 等以 Indium-oxine 标记大鼠内皮前体细胞,静脉注射后进行  $\gamma$  闪烁显像,1 小时肝、脾、肾放射活性的总和占全身活性的 71.0% $\pm$ 7.1%,这个比例一直到 96 小时仍然没有显著改变。假手术组心脏放射活性占全身的 1%,而梗死组心脏放射活性占全身的 2.03% $\pm$ 0.37%。经左室腔注射组心脏放射活性占全身的 4.7% $\pm$ 1.55%,冠脉血流占心排出量 5%,理论上来说流经冠脉的干细胞有 80%迁入心脏中。

Toma 等将人 MSCs 注射至免疫缺陷小鼠的左心室腔中,1 周后开始表达 desmin、 $\beta$ -MHC、 $\alpha$ -肌动蛋白、心肌肌钙蛋白 I(cTn-I)和受磷蛋白。

## 6 动员剂的动员

正常情况下外周血中干细胞只占单个核细胞的极少数,心肌梗死本身作为一种有效刺激信号可以吸引干细胞归巢于损伤部位,但数量极少。基于干细胞可以归巢这一现象,有研究施加动员剂促使骨髓中的干细胞向循环中释放,增加外周血中干细胞数量,并促使其向心肌损伤部位迁移。

Kocher 等使用 G-CSF 动员的 CD34<sup>+</sup>/CD117<sup>+</sup> 细胞移植治疗心肌梗死,发现梗死边缘的肥厚心肌凋亡减少、新生血管增加,心室重构被抑制,证实动员剂是安全有效的。

Kueth 等在 5 例急性心肌梗死(AMI)患者常规治疗基础上,使用 G-CSF(5.0 $\pm$ 0.7)天,3 个月后 LVEF 显著增加[(42.2% $\pm$ 6.6%):(51.6% $\pm$ 8.3%)],心肌灌注显著改善、室壁运动积分增加。

Norol 等在灵长动物狒狒心肌梗死模型中,使用干细胞因子(stem cell factor, SDF)和 G-CSF,30 天心肌灌注增加 26%,心脏中检测到内皮细胞但未分化为肌表型,他们认为动员剂主要作用在于血管新生。

但也有研究得出相反结论, Terrovitis 等在猪心肌梗死模型使用 G-CSF 3 周,30 天和对照组比较梗死面积无显著差异,心功能无显著增加,认为动员无效。

## 7 存在的问题和展望

尽管目前关于干细胞心肌再生的动物实验和临床试验获得令人鼓舞的结果,但是仍存在许多亟待解决的问题。如:①干细胞能否横向分化及其机制尚不确定。②选择何种细胞类型最佳:目前对于哪种细胞类型移植效果最好尚无结论。③移植途径:现有研究对各种途径取得的效果之间尚无相关比较。④细胞进入体内后的分布:由于技术上的原因,目前尚不能对干细胞移植后在体内的分布进行准确量化,也不能对干细胞在移植后是否分化进行在体检测。⑤需要的细胞数量:大多动物实验和临床研究使用的干细胞数介于 10<sup>5</sup>~10<sup>8</sup> 数量级之间,但哪个数量级最佳以及不同类型细胞需要的细胞数是否不同也无结论;并且还存在着物种和个体之间的差异;病情严重程度也各相异。所以需要个体化移植的细胞数进行深入研究。⑥并发症:有研究证实移植干细胞后促发难治性甚至致命性心律失常而需要额外安置 ICD。也有研究表明冠脉内注射干细胞导致新的微血管栓塞。

因此今后研究重点是干细胞能否横向分化以及横向分化的机制,只有这些基础问题得到解决才能给临床带来真正的突破。另外目前一些临床试验入选病例数普遍较少,缺乏说服力,今后有必要开展严格设计的大规模、随机、对照双盲的临床试验。

(杨跃进)

## 第八节 左主干病变 PCI 治疗的策略和操作技术精要

随着导管介入技术的快速发展和技术的不断进步,无保护左主干病变的经皮冠脉介入(PCI)治疗已不再是绝对禁忌,并且逐渐增多。特别是 SYNTAX 的研究结果发现 PCI 治

疗中低危左主干病变的患者(Syntax 评分 $<33$ )与 CABG 疗效相当,仅高危患者(Syntax 评分 $>33$ )再血运重建率比 CABG 增加。另外,PCI 患者脑卒中发生率还显著低于 CABG 术。基于现有的临床试验和研究结果,2009 年 6 月的美国左主干和分叉病变峰会上,Martin Leon 教授等建议,择期的无保护左主干病变的 PCI 治疗适应证应当从 II b 类提高为 II a 类。

尽管如此,由于左主干介入治疗的高风险性,其治疗策略、介入技术更为重要。

## 1 LM 病变 PCI 的历史进程

左主干病变在术球囊扩张(PTCA)时代一直是禁忌证,因急性闭塞的死亡风险很高。直到裸金属支架(BMS)问世克服了 PTCA 急性闭塞的致死风险和支架内急性/亚急性血栓的本身风险,才开始用于 LM 的治疗。

研究表明,虽然 BMS 可降低左主干病变患者的手术和院内死亡率,但冠脉再狭窄率高,预后并不理想。在“无保护左主干介入治疗多中心评估研究”中,279 例无保护左主干病变患者 PCI 后(其中 69%使用 BMS,31%PTCA)一年死亡率在高危组 40%,低危组 3.5%,其中 34%的患者需要再次血管重建,5 年存活率低于 CABG 85%平均水平;比较分叉与开口体部病变靶病变血运重建(TLR)分别为 26%:8%,死亡率 31%:14%。我国 234 例 BMS 治疗左主干病变登记研究再狭窄率 31.4%,一年死亡率 4.5%,最主要的死亡相关因素是 LVEF $<40%$ ,左主干分叉病变和未能完全血运重建。

目前,PCI 已进入药物洗脱支架(DES)时代。临床研究证明左主干植入 DES 较 BMS 显著降低 6~12 个月的主要心血管事件(MACE)和靶血管的再狭窄率。其中 Park 2005 年单中心的报告的西罗莫司药物支架(SES)与 BMS 治疗无保护左主干病变对比研究结果最好,SES 组晚期管腔丢失、6 个月再狭窄率显著低于 BMS,12 个月无死亡、心肌梗死和靶血管重建率为 98%,明显优于 BMS 的 81.4%。最近的 SYNTAX 研究,对比 PCI(紫杉醇药物洗脱支架,PES)和 CABG 术治疗左主干病变亚组的 1 年随访结果,对于评分低(0~22)和中等(23~32)的左主干病变,PCI 与 CABG 无显著性差异,而高积分组( $\geq 33$ )的 PCI 组不良事件发生率明显高于 CABG。才真正在循证医学角度奠定了 DES 治疗无保护左主干的基础。

## 2 LM 病变 PCI 的治疗策略

LM 病变 PCI 或支架的策略涉及两个层面:①PCI 或 CABG 选择;②PCI 策略的制订,核心问题是确保患者安全。

### 2.1 PCI 或 CABG 选择

传统上,由于西方发达国家的 CABG 外科手术在 PCI 治疗方法问世前就已成熟,所以冠心病治疗和冠心病介入治疗指南中 LM 的治疗一直是首选 CABG,PCI 则列为禁忌。即使 PCI 治疗迅速发展,进入 BMS 时代并有循证医学证据支持无保护左主干 BMS 植入有效和安全性后,指南仍推荐 CABG 首选,PCI 仅为 II b 级适应证。我国指南因无更多循证医学结果也都习用西方指南对 LM 病变患者治疗的推荐。

然而,中国国情明显有别于西方:CABG 起步晚,发展普及慢,技术水平在全国极不平

衡,技术成熟的单位不多,而 PCI 相对起步早,发展较快,特别是近十年 DES 问世和 PCI 技术的成熟,普及很广,技术水平在全国较为均衡。因此,基于我国 PCI 技术比 CABG 术更普及更成熟的国情,就 LM 病变患者而言,无论是首选 CABG 还是行 PCI,均必须以技术成熟为前提,以患者的安全为首要考虑因素,两种选择首选更安全的方法治疗。

## 2.2 LM 病变 PCI 的策略

LM 病变 PCI 策略的核心是单支架技术,或是双支架技术。

一般来说,对于左主干口、体部狭窄可用单个支架治疗。开环支架较闭环支架更适合应用于左主干口部病变,因为其更容易在口部形成放射状,即贴近其“喇叭口”形状。支架的大小和长度是依据血管的参考内径和病变长度决定的,原则上左主干病变“支架选大不选小”,再细的左主干均相对会较粗,至于长度不宜选太短,因为支架太短,一不易定位,二容易脱落。

左主干分叉病变应依据具体情况,选择采用单支架(crossover),或双支架技术如 crush、culotte、T 形、V 形或 Kissing 支架治疗。目前使用 6F 的 Lancher 导管桡动脉介入治疗可采用分步 crush(step crush),甚至分步 Kissing(step Kissing)技术完成双支架植入。

## 3 左主干病变 PCI 的操作要点

细节决定成败。LM 的 PCI 高危、复杂和多变,要求必须是由丰富经验的介入术者操作,有保驾措施如 IABP 支持,事先制订好周密的操作方案,应准备好急救设备和药物以抢救,应常规使用 IVUS 评价支架效果。术后要有全面合格的 CCU 监护和治疗,出院后应遵医嘱服药,密切随访,一有症状立即急诊复查。核心依然是确保患者术中和术后、住院期间和出院后的安全,从而确保近期和远期的好疗效。重点应把握好如下几个方面:

(1)严格安全适应证:对于左主干+三支冠脉病变和高危病变者,如严重狭窄的分叉病变、不稳定病变及左室功能严重低下者,严重钙化或短于 8mm 左主干,应首选 CABG 术。对 PCI 高危而又不能保证其安全者坚决不做。

(2)严格外科会诊程序,充分评价和对比 CABG 与 PCI 风险,以提供甚或推荐给患者及家属选择。

(3)高危患者应在 IABP 保驾下进行,避免术中左主干及其两主支的急性闭塞、濒临闭塞甚至狭窄加重影响到血流,确保患者安全。

(4)充分暴露狭窄病变(见后)。

(5)操作轻巧而细腻,以减少对左主干及其两大分支开口处的损伤,甚至急性闭塞。

(6)应充分预扩张狭窄病变而无严重夹层影响血流,确保支架易送入到位、准确定位,并一次准确植入成功,又好又快地完成介入操作。

(7)在选择支架时尤其应该考虑左主干和分支口径,了解支架技术参数,如支架直径 Cypher3.5mm、TAXUS3.5mm、4.0mm,最大网孔直径分别为 3.0mm、3.70mm、4.25mm,最大可扩张直径分别 4.75mm、4.25mm、5.75mm。

(8)确保支架充分扩张,贴壁好,消除急性、亚急性甚至晚期血栓的隐患。为此,选择支架应足够大,植入压力也足够大( $\geq 16\text{atm}$ ),术毕常规 IVUS 检查支架贴壁情况,特别是双支架应确认支架贴壁良好,术后尽可能送 CCU 监护 24 小时。

#### 4 LM 口部病变支架的定位

左主干口部支架植入因为扩张释放置入时易滑入或滑出左主干,支架的准确定位非常重要。关键是支架不能太短,应该长些,这样加压释放时,可造成人为“狗骨头”现象而固定住支架,准确加压置入。为确保左主干口部病变植入准确定位,选择最佳投照体位定位最为关键。一般来说,左前斜头位、足位、右前斜头位定位最好,宜将支架近端边缘伸出左主干口部 1~2mm 以便完全覆盖病变。支架置入后应将球囊回撤 2~3mm,再高压扩张确保支架充分膨胀紧贴升主动脉壁。特别注意球囊扩张时间要短(<10 秒),压力应高( $\geq 16\text{atm}$ )确保支架充分扩张和贴壁良好。

#### 5 LM 病变的最佳投照体位

根据解剖部位,左主干病变可分为:开口部病变;体部病变;远段分叉部(包括前降支、回旋支开口)病变。

左主干开口和体部病变介入治疗常用的投照角度有:右前斜/正位/左前斜+头位和左前斜+足位;远段分叉病变常采用左前斜/足位,支架术后评价应选择暴露前降支及回旋支开口较好的体位。

左主干合并多支病变情况下,一般常用正位+头位,正位+足位两个体位即可暴露绝大部分病变。

特别应当注意的是,左主干病变,尤其是严重狭窄者,多体位投照,或一次推入造影剂时间过长,量过大,均是非常危险的,可致心衰、心源性休克,甚至心血管崩溃而死亡。因此,为了避免冠脉造影术过程中的严重并发症,规范的做法是:①造影导管或引导导管不能一次到位,以避免左主干损伤;②导管进入左主干全程应密切观察压力曲线变化,以避免压力嵌顿,致严重心肌缺血;③选择 1~2 个关键体位,推注少剂量造影剂完成造影,充分暴露病变即可;④根据病情选择急诊或择期 CABG 或 PCI。

#### 6 IVUS 在左主干介入治疗中的应用

IVUS 能够提供冠脉病变的定量和定性的相关信息。特别是对中等程度的左主干狭窄病变,造影经常很难判定其严重性。IVUS 可为这些病例提供准确的解剖信息,帮助决定最好的介入治疗技术及选择合适的球囊、支架。

目前,IVUS 测量指标管腔内径狭窄 $>50\%$ ,面积狭窄 $>60\%$ ,患者有心肌缺血症状并左主干绝对面积 $<7\text{mm}^2$ ,或患者无症状并左主干绝对面积 $<6\text{mm}^2$ ,通常都被认为应当接受介入治疗。

此外,在支架植入后进行 IVUS 检查,有助于评价植入支架膨胀贴壁是否良好,有无夹层、血栓形成及残余狭窄等。Park 等报道了在 IVUS 指导下的左主干介入治疗,1 年的死亡率较单纯造影指导的左主干介入治疗显著降低(4.4% : 16.0%,  $P=0.048$ )。Stone 和 Mintz 指出,已有的随机和注册研究数据,以及临床经验均支持使用 IVUS 指导无保护左主干的介入治疗中 DES 的植入,能够确保支架最大程度地膨胀,覆盖残余病变,综合结果更优。因此,强烈推荐左主干介入治疗中常规使用 IVUS,首先可以保证是需要血管成形治疗的“真”病变,其次可获取满意的近期和远期临床效果。



不过,特别应注意对于严重狭窄左主干病变治疗前宜慎用 IVUS 检查,因其可完全堵塞左主干而引起大面积心肌缺血,从而引发严重后果。

(杨跃进)

## 第九节 急性 ST 段抬高型心肌梗死溶栓及择期 PCI 治疗策略新进展

大量研究表明,ST 段抬高的急性心肌梗死(STEMI)早期再灌注治疗可以明显降低病死率并改善幸存者的心功能。再灌注治疗的方法主要有溶栓治疗和介入治疗即经皮冠状动脉介入治疗(PCI)。结合 2009 年美国 ACC/AHA STEMI 指南和急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识(2009 版),现就目前 STEMI 的再灌注治疗作一简要概述。

### 1 药物溶栓治疗

#### 1.1 溶栓治疗现状

尽管急性心肌梗死早期进行静脉溶栓治疗,能使缺血损伤区的心肌早期再灌注治疗而得到很大的益处,但在临床实际工作中,常常发生较长的治疗时间耽搁。在中国进行的 COMMIT(1999~2005)研究显示,未计划行 PCI、发病 24 小时以内的 STEMI 患者,仅有约半数(54%)患者接受了溶栓治疗。GRACE(2002~2003)研究大学附属医院登记的 STEMI 患者中,溶栓治疗仅占 10%,PCI 接近 50%,但仍有超过 30%患者没有再灌注治疗。

#### 1.2 溶栓治疗的时机

溶栓治疗的获益取决于开始溶栓的时间。心肌梗死发生后,血管开通时间越早,能挽救的心肌就越多。溶栓治疗越早越好,院内溶栓治疗应该在患者到达医院的 30 分钟内进行。如有条件可进行院前溶栓。

FTT 实验对于 45 000 名溶栓患者资料进行回顾性分析表明:0~6 小时溶栓的患者死亡率减少 30%,7~12 小时死亡率减少 20%,13~18 小时溶栓减少死亡率在 10%以下,且疗效不确定。溶栓时间每延长 1 小时,1000 例患者少挽救 1.6 人。有试验对 0~1,1~2,2~3 和 3~6 小时进行溶栓效果表明,发病 2 小时内溶栓效果最佳,2 小时之内与 2 小时之后溶栓效果比较,降低死亡率分别为 44%:20%。2007 年美国 AHA/ACC 急性 ST 段抬高心肌梗死治疗指南指出:就诊到球囊时间(door to balloon)—就诊到溶栓时间(door to needle)超过 1 小时通常首选溶栓治疗。当 PCI 不能在最佳时间窗内执行时,溶栓治疗能快速再灌注。

#### 1.3 院前溶栓与院内溶栓比较

法国公布的全国急诊室注册登记入选 1922 例 ST 段抬高心肌梗死患者,其中的 180 例(9%)接受了院前静脉溶栓治疗,住院死亡率在院前溶栓、院内溶栓和直接 PCI 组分别为 3.3%、8.0%和 6.7%,未行再灌注治疗者死亡率为 12.2%,1 年生存率三组分别为 94%、89%和 89%,未行再灌注治疗者为 79%。与其他再灌注方式比较,院前溶栓 1 年死亡率的 OR 值为 0.52(95%CI 0.25~1.08, $P=0.08$ ),早期实施者死亡率降低更为显著。六项涉及

6434例急性心肌梗死患者随机临床试验的荟萃分析对院前溶栓与院内溶栓的患者死亡率进行对比,院前溶栓从发病到溶栓平均为104分钟,与院内溶栓162分钟比较,缩短了发病到溶栓时间,降低了死亡率,但并发症没有增加。且CAPTIM试验比较院前溶栓和直接PCI,从出现症状到治疗开始的时间院前溶栓组为130分钟,比直接PCI早了1小时,两组30天主要复合终点(死亡、非致命心肌梗死和非致命脑卒中)分别为8.2%和6.2%, $P=0.29$ ,死亡率分别为3.8%和4.8%, $P=0.61$ 。独立分析症状开始2小时以内和2小时分组的患者,2小时以内随机分组患者院前溶栓和直接PCI 30天死亡率分别为5.9%和3.7%, $P=0.47$ ,心源性休克分别为1.3%和5.3%, $P=0.032$ ,虽然两组三重复合终点(死亡、再梗死和致残性脑卒中)没有显著性差别(7.4%:6.6%, $P=0.86$ );在2小时分组的患者,两组30天死亡率分别为5.9%和3.7%, $P=0.47$ ,直接PCI组偏低,心源性休克两组没有显著性差别。

因此,有理由在院前的处理过程中,即开始溶栓治疗,可以挽救大量患者的生命。在有内科医师参加的救护队中,或院前的转运时间估计在1小时以上时,可以考虑院前溶栓。2007年美国ACC/AHA STEMI指南中指出,只有在具备以下条件的前提下,考虑采用院前溶栓的治疗:①救护车中有内科医师;②组织良好的EMS系统,有全职的医疗辅助人员,能够传递12导联心电图,接受过心电图和STEMI治疗的培训,可以在线接受医疗中心的医嘱,具有针对STEMI处理的富有经验的医务人员,且具有不断改良的工作规程。

#### 1.4 溶栓药物的选择

虽然目前临床使用溶栓药物种类较多,但国内院前使用的溶栓剂仍以尿激酶(UK)为主,国外应用最多的是重组性组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(rt-PA)及其换代产品。UK由于价格低廉,是我国应用最广、最多的溶栓剂。“八五”国家攻关课题UK溶栓研究,对STEMI患者进行UK溶栓试验,结果:2.2万U/kg是安全有效剂量,血管再通率为67.3%,3万U/kg血管再通率为67.8%,两者疗效无差异。而高剂量UK使用可能会发生致命性的脑出血。rt-PA是第二代溶栓药物,相对于第一代溶栓药物尿激酶或者链激酶,增加了纤维蛋白选择性,冠脉再通率高,临床最常用的为人重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA,阿替普酶)。中华医学会对rt-PA与UK进行大规模的临床试验表明:溶栓后90分钟梗死相关冠脉通畅率(TIMI 2级和3级)rt-PA组显著高于UK组(79.3%:53.0%),达到TIMI 3级者rt-PA组亦显著高于UK组(48.2%:28.3%),进行补救性PTCA者rt-PA组显著低于UK组(15.2%:24.1%)。TUCC研究比较了阿替普酶90分钟50mg给药方法(8mg静脉推注,随后42mg静脉滴注)与尿激酶(150万单位)30分钟给药直接对照的小样本研究,结果显示:阿替普酶组的再通率明显较高,但其TIMI血流达到Ⅲ级的比例仅有48%,逊于100mg研究中TIMI血流Ⅲ级的比例。但目前没有阿替普酶50mg与100mg直接比较的前瞻性随机对照研究。但rt-PA加速给药法由于必须建立静脉通道,并联合肝素治疗,因而在院前急救时受到限制。

## 2 介入治疗

### 2.1 直接PCI与溶栓治疗的对照研究

在美国2007年STEMI指南中,对溶栓治疗与直接PCI的联合应用做出了明确的说

明:如果症状持续时间不足 3 小时,估计 door to balloon 时间-door to needle 时间不足 1 小时,推荐进行直接 PCI(I 级推荐,B 级证据),如果上述差值大于 1 小时,推荐采用溶栓治疗(纤维蛋白特异性溶栓药物)(I 级推荐,B 级证据);如果症状持续时间超过 3 小时,急诊 PCI 是最佳的处理方法,应尽量缩短 door to balloon 的时间,控制在 90 分钟以内(I 级推荐,B 级证据)。M. Dalby 等对已经公开发表的六项临床试验进行了荟萃分析,结果表明 PCI 组的 30 天死亡、再梗死及卒中发生率均显著低于溶栓组,全因死亡率降低 19%(95% CI, -3%~36%; $P=0.08$ )。晚近发表的 Saman Rasoul 等对 1994—2004 年间 4732 位行直接 PCI 患者的资料回顾性分析,结果住院时间从 10.4 天缩短为 4.5 天( $P<0.001$ );住院期间及 1 年后死亡事件均显著降低,分别从 6.7%降低到 1.4%,从 9%降低到 4.9%( $P$  均  $<0.001$ )。

## 2.2 补救 PCI

补救 PCI 指对溶栓未成功者(未能恢复 TIMI 血流 III 级)行 PCI 以开通梗死相关动脉。早期 RESCUE 研究结果表明,对溶栓失败后的患者行补救 PCI 与药物治疗相比可使一级终点事件(死亡或心功能 III、IV 级)从 16.6%降至 6.4%,且左心室射血分数(LVEF)改善更明显。后期发表的 REACT 研究入选 427 例溶栓失败的 AMI 患者,随机接受补救 PCI、药物保守或再次溶栓治疗,6 个月随访结果表明补救 PCI 组无事件存活率显著高于其他两组(84.6%,70.1%:68.7%, $P<0.01$ ),且再次血运重建率有降低趋势。基于以上研究结果,建议对溶栓 45~60 分钟内仍无再通征象者,应尽快行急诊冠状造影,如血流 TIMI 0~1 级应行补救 PCI。即使溶栓成功者,由于机械性狭窄因素仍然存在,约 30%可发生再闭塞,因此建议对溶栓成功者,无论有无缺血症状,均应在 24 小时内行冠脉造影,必要时行补救性 PCI,以进一步改善预后。Abdul Hakeem 等观察巴基斯坦 2002~2005 年间 58 位溶栓失败后行补救 PCI 患者,平均随访 16.15 个月,随访期间死亡率、因不稳定型心绞痛或心绞痛复发再次入院手术率均少于单纯溶栓组( $P<0.05$ )。

## 2.3 易化 PCI

易化 PCI 指计划行 PCI 前先给予溶栓药物和(或)血小板 GP II b/III a 拮抗剂,目的在于采用药物治疗提高 PCI 术前冠脉开通率,并为 AMI 患者从接诊到进行 PCI 的间隔提供桥梁。但是,迄今为止并无充分的临床证据支持易化 PCI 的益处。

ASSENT-4 试验计划入选 4000 例 AMI 患者,比较全量 TNK 溶栓易化 PCI 与直接 PCI 的疗效,但早期结果表明,易化 PCI 组 30 天病死率、住院期再梗死、再次血运重建及严重出血发生率均显著高于直接 PCI 组,因此仅入选 1667 例即提前中止。

2007 年公布的 FINESSE 研究结果对易化 PCI 提出了质疑,FINESSE 研究是一项多中心、随机、对照的国际大型临床试验。共入选了 2452 例(来自 20 个国家)STEMI 患者,随机分为 3 组。两组施行易化 PCI:联合易化组( $n=828$ )给予小剂量的瑞替普酶(reteplase)和阿昔单抗(abciximab),单独易化组( $n=818$ )仅给予阿昔单抗,均间隔一段时间再行 PCI。还有一组( $n=806$ )施行直接 PCI,术前即刻使用阿昔单抗。随访 90 天,结果 3 组主要终点(包括死亡、因心力衰竭再次住院、心源性休克和心室颤动)没有显著差异。虽然联合易化组的血流更好,但出血并发症也最多,直接 PCI 组出血并发症最少。该研究的首席研究员

Stephen Ellis(Cleveland,US)认为:除了极个别患者(延迟就诊很长时间),易化 PCI 从此退出了历史舞台! 心肌梗死指南也将其归为 II b 或 III 类应用指征。

#### 2.4 溶栓成功后择期 PCI

择期 PCI 新定义:溶栓治疗后,3~24 小时内进行血管造影,必要时 PCI。及时溶解血栓,最快开通冠脉。其目的:改善左室重塑,改善顿抑或冬眠心肌的血供,防止梗死区域的扩展及延展,缩小梗死面积。TRANSFER-AMI 研究试验共入选了 1059 例初诊医院不具备导管介入条件的急性 STEMI 患者,所有患者距发病均<12 小时。患者在给予 Tenecteplase 静脉溶栓后随机分为两组,一组患者在溶栓治疗后无论成功与否均即刻于 6 小时内转至有条件的医院进行急诊导管介入(侵入治疗组, $n=522$ ),而另一组则继续观察,如提示溶栓成功则择期再行 PCI,如提示溶栓失败则再转至具备导管条件的医院进行补救性 PCI(传统治疗组, $n=508$ )。试验的主要有效性终点为 30 天内的复合终点(包括死亡、再梗死、再缺血、心力衰竭及休克),次级有效性终点为 6 个月及 1 年的死亡及再梗死。安全性终点为出血的发生率。结果显示侵入治疗组复合终点的发生率明显低于传统治疗组,分别为 10.6% 和 16.6%( $P=0.0013$ )。两组患者出血的发生率无统计学差别。CARESS-AMI 研究将 600 例接受半量溶栓药物(瑞替普酶)、阿司匹林、肝素及阿昔单抗等药物治疗的 STEMI 患者随机分为转运 PCI 组(299 例)和保守治疗组(301 例),其中保守治疗组溶栓 90 分钟后若仍有持续 ST 段抬高、胸痛或血流动力学不稳定者,则行转运 PCI(最终保守治疗组 35.7% 患者行转运 PCI)。1 年随访结果显示,与保守治疗组相比,转运 PCI 组死亡、再次心肌梗死、因心衰住院、卒中及顽固心绞痛等复合终点事件发生率有降低趋势(12.1% : 17.3%;  $P=0.08$ );如果将靶血管再次血运重建(TVR)加入复合事件中,转运 PCI 组复合终点事件发生率显著低于保守治疗组(21.1% : 49.0%;  $P<0.000001$ )。此外,CAPITAL、SIAM-III 和 GRACIA-1 研究结果和最新荟萃分析提示,在溶栓治疗后 24 小时内行 PCI 获益大于单纯溶栓治疗,同时风险并未增加。2005 年 ESC PCI 指南将溶栓后 24 小时常规行血管造影和 PCI 列为 I A 类。急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识也提出了明确的建议,对于 PCI 明显延迟的患者,可以考虑在尽早溶栓治疗后,3~24 小时内进行血管造影,根据血管造影的结果结合患者的临床情况进一步决定后续的治疗。新近发表的美国 2009 年 STEMI 指南,对最适合行择期 PCI 患者作了明确说明:具有溶栓后高出血风险,症状持续时间超过 4 小时者。

#### 2.5 延迟 PCI

AMI 发病 24 小时内未接受再灌注治疗,且血流动力学稳定、无缺血症状者是否有必要行延迟 PCI? 这是目前研究热点之一。DECOPI 研究中 109 例 AMI 患者于发病 2~15 天行延迟 PCI,尽管 6 个月随访时 LVEF 及动脉开通率均显著高于药物治疗组,但平均近 3 年的随访结果表明,两组一级终点事件(心源性死亡、再梗死或室速)发生率无显著差异。2006 年底发表的 OAT 研究共入选 2166 例患者,于 AMI 后 3~28 天随机接受 PCI 或优化的药物治疗,主要终点为全因死亡、再梗死或 NYHA IV 级心力衰竭的复合终点。平均 3 年的随访结果表明,PCI 组与药物组的主要终点发生率无显著差别(17.2% : 15.6%,  $P=0.20$ ),两组死亡、NYHA IV 级心力衰竭发生率无差别,但非致死性 MI 在 PCI 组有增高趋势

(6.3% : 5.0%,  $P=0.08$ )。但上述研究均存在较大局限性,如:DECOPI 研究中延迟 PCI 组再狭窄发生率高达 49.4%;OAT 研究中 PCI 组的手术成功率不高(术后血流达 TIMI 3 级者仅 82%)、药物治疗组有 9% 的病例交叉至 PCI 组、药物洗脱支架使用率低(8%)等,均可对研究结果造成影响。此外,临床经验表明,在 AMI 发病 14 天内行延期 PCI 易致无复流而严重影响预后,但 DECOPI 和 OAT 研究中 PCI 的中位数时间均为 AMI 后 8 天,显然不利于预后。因此,对病情稳定的 AMI 患者行延期 PCI 是否有益值得进一步探讨,尤其是延期 PCI 的时机是今后研究需要回答的问题。

### 3 小结

对于 STEMI 患者的救治,我们须遵循“时间就是心肌,时间就是生命”的原则,任何治疗都应争分夺秒尽早进行。早期再灌注治疗显著降低 STEMI 患者住院期死亡率,并改善远期临床预后。治疗方法的选择应根据患者的病情和医务人员技术水平、设备条件综合考虑。如果首诊医院不能进行直接 PCI,也不能在 90 分钟内转运 PCI,应在 30 分钟内溶栓;如果存在溶栓禁忌证或溶栓失败,可考虑转运 PCI。

近期系列研究结果显示,在溶栓后行 PCI 可以降低终点事件发生率,但不增加出血风险,根据这些研究结果,溶栓后似应常规行 PCI,但行 PCI 的最佳时机尚需进一步研究验证。

(徐亚伟)

## 第十节 关注抗血小板及抗凝药物安全性

血栓形成或栓塞是导致心、脑和外周血管疾病患者发病及死亡的重要因素,因而抗栓治疗在心脑血管疾病治疗中的地位越来越重要。如何正确使用抗血小板及抗凝药物,以及用药后如何有效监测是临床工作者需要关注的问题。只有更好地掌握用药适应证、了解药物作用机制和不良反应,才能在实践中正确使用抗血小板、抗凝药物,改善患者的预后。本文就临床常用抗血小板、抗凝药物的相关内容作一概述。

抗栓治疗主要包括抗血小板及抗凝治疗。其中,抗血小板药物主要有抑制血栓素  $A_2$  (TXA<sub>2</sub>) 途径的阿司匹林、二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗剂噻吩吡啶类和糖蛋白(GP) II b/III a 受体拮抗剂等。抗凝药物包括通过抗凝血酶间接抑制 II a 和 X a 因子的肝素、维生素 K 拮抗剂华法林和直接凝血酶抑制剂等。另外,一些新型抗凝药物也引起了关注,如 X a 因子抑制剂 fondaparinux。该药作用机制不同于传统抗凝药物,它通过与 X a 因子结合阻断凝血酶生成瀑布的最后共同通路,从而阻止凝血酶生成。

### 1 抗血小板药物

#### 1.1 阿司匹林

可抑制血小板环氧化酶,阻止 TXA<sub>2</sub> 形成,是目前抗血小板治疗基础药物。其主要不良反应是出血,特别是胃肠道出血,但目前没有证据支持需常规应用质子泵抑制剂等抑酸药物进行预防。

## 1.2 ADP 受体拮抗剂

经肝脏代谢成为活性形式后,选择性抑制血小板表面 ADP 受体,从而干扰 ADP 介导的血小板活化。此类药物包括噻氯匹定与氯吡格雷,两者抑制血小板效果相当。噻氯匹定可导致中性粒细胞减少(发生率 3.3%),目前已较少应用,尚未发现氯吡格雷有此不良反应。此类药物的主要不良反应是出血。2006 年 Eur Heart J 发表的文章提到,越来越多的证据表明,抗血小板药物引起的中等程度出血和大出血是心血管不良预后(心肌梗死、卒中及死亡)独立预测因素。急性冠脉综合征或经皮冠脉介入(PCI)治疗患者若发生大出血,其死亡危险可增加 2~8 倍,并与出血程度密切相关。联合应用抗血小板药会进一步加重出血危险。

## 1.3 GP II b/III a 受体拮抗剂

通过选择性与血小板表面 GP II b/III a 受体结合,阻止血小板之间、血小板与纤维蛋白原结合,从而阻止血小板聚集,是一类作用较强的抗血小板药物。该药最主要的不良反应是出血和血小板减少,所有胃肠道外给药方式均可能诱发血小板减少,发生率 0.5%~5.6%,严重者输血小板后可逆转。

## 1.4 肝素

普通肝素(UFH)是一种混杂酸性黏多糖,低分子量肝素(LMWH)以 UFH 为原料,通过层析、化学修饰或酶降解等方法降解而得。与 UFH 相比,LMWH 有以下特点:抑制 Xa 因子作用强,抑制 II a 因子作用弱,临床应用中出血不良反应少;在体内生物利用度高(90%),半衰期长(2~6 小时),抗凝作用较强;对血小板功能和数量影响小,不引起血小板减少。

肝素及低分子量肝素的不良反应包括:

**出血** 通常与剂量过大、联合用药相关,也与肾功能不全、女性、年龄>70 岁、手术或创伤史、有创操作、凝血系统缺陷和肥胖等患者因素相关。

肝素诱导的血小板减少(HIT)表现为血小板减少及血栓栓塞、皮肤损害等其他症状,常于用药 5 天后出现,所以在应用肝素第 4 天或再次应用肝素第 1 天起应每日监测血小板。治疗对策包括停用肝素、应用重组水蛭素等。

**其他** 长期应用肝素会发生骨质疏松。LMWH 主要经肾脏清除,肾小球滤过率(GFR)如<30ml/min,可选用 UFH。应用 UFH 应监测部分凝血活酶时间(APTT),其目标值为正常对照的 1.5~2.5 倍。应用 LMWH 一般不需要监测 APTT,可监测抗 Xa 因子活性。

## 1.5 华法林

华法林通过抑制肝脏环氧化还原酶,使无活性的氧化型(环氧化物型)维生素 K(Vit K)无法还原为有活性的还原型 Vit K,干扰 Vit K 依赖性 II、VII、IX、X 凝血因子的羧基化,从而直接抑制凝血酶合成。华法林主要用于房颤、静脉血栓栓塞、脑梗死等疾病抗凝治疗。其抗凝效果出现在治疗后 2~7 天,如需快速起效,可同时给予肝素治疗 4 天,国际标准化比值(INR)达治疗范围 2 天后停用肝素。

华法林主要不良反应是出血。出血促进因素包括潜在临床疾病、同时服用抗血小板药

等,例如 INR<3.0 时出血通常与潜在的胃肠道和泌尿道疾病相关。大出血危险与年龄(>65 岁)、卒中、肾功能不全密切相关。老年患者是出血的高危人群,应用该药须从小剂量开始。该药另一少见的不良反应是皮肤坏死,常发生于治疗后 3~8 天,可能原因是皮下脂肪内小静脉和毛细血管小血栓形成。

华法林出血危险与抗凝强度密切相关,应用时须监测 INR。INR 目标范围 2.0~3.0,该值未达治疗范围时,应每 2~3 天监测 1 次;达治疗范围后每周监测 2~3 次,持续 1~2 周;稳定后每 4 周监测 1 次。出现 INR 增高应停用华法林,给予维生素 K<sub>1</sub>、新鲜血浆或浓缩凝血酶原制剂治疗。

(郭丹杰)

## 第十一节 冠状动脉旋磨术在药物洗脱支架时代的地位和作用

1988 年,David Auth 发明了冠状动脉旋磨术(rotational coronary atherectomy, rotablator)。人们随即开展了冠状动脉旋磨术的动物实验,并逐渐将其应用于临床。冠状动脉旋磨术通常被用于以下情况:严重钙化病变、球囊无法扩张或不能通过的病变、开口病变、分叉病变、小于 25mm 的长病变和支架内再狭窄病变。20 世纪 90 年代初期,冠状动脉旋磨术在冠心病介入治疗领域十分盛行,1993 年,冠状动脉旋磨术获美国 FDA 批准,并逐渐成为临床上应用较多的去除粥样硬化斑块的治疗方式。当时冠状动脉旋磨术的成功率高达 88%~99%,死亡率仅为 0~3%。

然而,和旋磨术的高成功率形成对照的是单纯旋磨术后的靶病变重建率同样高达 35%~42%,并且旋磨术中无复流/慢血流也较为常见(发生率大约为 1.8%~9.5%,平均在 5%左右)。同传统经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)相比,由于旋磨术不能改善介入治疗远期结果、操作并发症相对多、器械本身费用较高,此外进行旋磨需要术者具备可靠的技术(选择旋磨头/动脉比例和控制旋磨头转速)和丰富的操作经验,因此自 20 世纪 90 年代末期,人们对于使用旋磨术的热情逐渐下降,旋磨术的适应证较前严格,使用频率明显下降。

随着介入治疗进入了支架时代,特别是药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)时代的来临,旋磨术重新引起了人们的兴趣,这主要得益于 DES 的广泛应用。旋磨术在冠心病介入治疗术中继续发挥着重要作用。和先前单独应用旋磨术或旋磨术联合 PTCA 的治疗方法不同,目前旋磨术常规和 DES 置入术联合应用。有关旋磨术联合 DES 置入术的研究非常有限,虽然研究结果给身处困境中的旋磨术带来了些许希望,但是这些研究的随访时间都较短,远期的有效性和安全性尚不知晓。

### 1 冠状动脉旋磨术联合药物洗脱支架置入术的安全性研究

Furuichi 等的研究共入选了 95 例冠状动脉严重钙化病变患者。所有患者均接受了旋磨术联合 DES 置入术。手术成功率为 95.8%。平均随访时间为 14.7 个月,主要心脏不良事件(major adverse cardiac events, MACE)(包括死亡、心肌梗死和靶血管重建)发生率为 15.8%。其中死亡患者 4 例(4.2%)、非 Q 波心肌梗死患者 3 例(3.2%)、Q 波心肌梗死患

者 2 例(2.1%)、靶血管重建患者 11 例(11.6%)。还有 2 例(2.1%)患者发生明确支架内血栓。Furuichi 认为对冠状动脉严重钙化病变进行旋磨术联合 DES 置入术是安全适合的。

Malaiapan 等回顾性入选了 54 例冠状动脉严重钙化病变患者。其中 27 例患者进行旋磨术联合 DES 置入术,另外 27 例患者单纯置入 DES。手术成功率 100%。院内主要心脑血管事件(major adverse cardiac and cerebrovascular events, MACCE)发生率两组相当(11% : 7%)。术后随访 6 个月,前者 MACCE 发生率较后者明显增加(33% : 15%,  $P=0.05$ ),两组靶病变/靶血管重建率分别为 11.1%和 3.7%,冠状动脉搭桥率为 7.4%和 3.7%,心绞痛复发导致再次入院率为 22%和 11%。没有患者发生支架内血栓。Malaiapan 认为面对冠状动脉严重钙化病变,采用旋磨术联合 DES 置入术的即刻效果是可以接受的,而术后 6 个月 MACCE 发生率升高可能是由于这组患者的糖尿病发生率较高(41% : 19%,  $P=0.03$ )所致。

## 2 冠状动脉旋磨术联合药物洗脱支架置入术的有效性研究

Khattab 等进行的单中心前瞻性研究共入选了 60 例冠状动脉严重钙化病变患者,27 例患者进行旋磨术联合 DES 置入术,34 例患者进行旋磨术联合金属裸支架(bare metal stent, BMS)置入术。两组手术均全部成功。术后随访 9 个月,DES 组晚期管腔丢失比 BMS 组明显降低[( $0.11 \pm 0.7$ )mm : ( $1.11 \pm 0.9$ )mm,  $P=0.001$ ],而 DES 组全因死亡、心肌梗死、靶病变重建联合终点发生率也要明显降低(7.4% : 38.2%,  $P=0.004$ )。因此, Khattab 认为旋磨术联合 DES 置入术治疗严重钙化病变可以获得较好的临床结果。

Rathore 等人连续入选了 516 例冠状动脉钙化病变患者,随机分为旋磨术联合 DES 置入术组和旋磨术联合 BMS 置入术组。手术成功率为 97.1%。院内 MACE 发生率很低,其中死亡率为 1.1%、Q 波心肌梗死发生率为 1.3%、非 Q 波心肌梗死发生率为 5.3%、紧急再次血管重建率为 0.4%。术后随访 6 个月,DES 组再狭窄发生率较 BMS 组明显降低(11% : 28.1%,  $P<0.001$ ;  $OR=3.17$ , 95%CI: 1.76~5.93),靶病变重建率同样明显降低(10.6% : 25%,  $P=0.001$ ;  $OR=2.81$ , 95%CI: 1.53~5.14)。Rathore 认为冠状动脉旋磨术的成功率高、并发症发生率低,而冠状动脉旋磨术联合 DES 置入术比联合 BMS 置入术可以显著降低再狭窄发生率。

## 3 冠状动脉旋磨术时机的选择

目前冠状动脉旋磨术主要应用于严重钙化病变的介入治疗。而在旋磨术时机的选择上,有两种方法。第一种方法是将旋磨术作为钙化病变的预处理,在置入支架前进行旋磨可以有效增大管径,使得球囊或支架更有利于通过病变,支架置入的成功率随之提高。第二种方法是补救性使用旋磨术。近些年,传统冠状动脉介入治疗的器械逐渐改进,小外径高压球囊和小外径支架的出现使得其柔韧性和输送性较前增加,大多数轻、中度钙化病变可以不需要预先旋磨即可将球囊或支架送至病变处。因此可以预见的是,补救性旋磨术在将来可能会应用的越来越少。正因如此,补救性旋磨术才会显得额外重要。但是就当前冠心病介入治疗情形而言,面对严重钙化病变时,旋磨术是应当作为预处理而后置入支架,还是可以在常规介入治疗失败后进行补救性旋磨术,尚存在争议。Puck 等回顾性入选了 50 例冠状动脉旋磨的患者。26 例患者先进行旋磨术再置入支架,24 例患者患者先进行球囊扩张,如果球囊扩张失败或不能送入支架再进行补救性旋磨术。术后随访 6 个月总死亡率为 4%,



死亡、心肌梗死、脑卒中、靶血管重建或由于心衰再次入院的联合终点发生率两组分别为13%和12%( $P=0.86$ )。因此对于传统方法失败的患者,补救性使用旋磨术似乎是合理的。

#### 4 血管内超声的重要性不容忽视

由于钙化既是冠脉病变的显著标志,又是决定冠脉介入治疗是否成功的决定性因素,因此在旋磨术之前先进行血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)检查是非常有必要的。IVUS在旋磨术联合DES置入术中发挥着重要作用。

首先,IVUS能够显示血管360°横截面图像,可以更好地显示病变的钙化情况,判断冠状动脉的钙化部位。根据钙化在IVUS图像上血管壁内分布的位置可将钙化部位分成下列几类:①浅表性钙化:钙化分布在靠近病变的管腔与内膜交界侧,或距离管腔较近;②深层钙化:钙化分布在斑块的深层,靠近中层与外膜交界侧,或距离管壁外膜较近;③混合性钙化:管壁的浅表和深部均有钙化。外膜钙化对介入治疗的影响不大,可按常规进行操作,一般不需要特殊处理。严重的内膜面钙化可直接影响球囊和支架通过病变,即使勉强通过,也极易造成扩张不充分,而且支架与血管壁也会因钙化的缘故贴合不紧密,导致支架内急性或亚急性血栓形成和远期再狭窄。其次,IVUS有助于选择大小合适的旋磨头并评估旋磨术的效果。在旋磨术结束后,再次行IVUS检查,检验旋磨效果。如果效果满意,则参照IVUS结果置入DES;如果效果不满意,可选用更大的旋磨头(直径较前增加0.25mm,避免跨度过大)再次旋磨。最后,IVUS对于DES在直径、长度和扩张压力等方面的选择具有重要的指导作用。

国内一项研究共入选了17例患者的23处严重钙化病变,在IVUS指导下行旋磨术联合DES置入术。手术成功率为100%。最小管腔直径由( $0.71\pm 0.28$ )mm增加到( $3.24\pm 0.48$ )mm( $P<0.05$ );直径狭窄率由( $88.40\pm 7.82$ )%减少到( $5.26\pm 10.41$ )%( $P<0.01$ )。9例患者(52.34%)完成了9个月造影复查,无明显支架内再狭窄。因此,在IVUS指导下,冠状动脉内旋磨术联合DES置入术可以安全用于冠状动脉严重钙化病变,提高介入治疗成功率,是较为理想的介入治疗策略。

在当今药物洗脱支架时代,冠状动脉旋磨术主要用于严重的血管内膜钙化病变介入治疗,旋磨术联合药物洗脱支架置入术已成为首选的治疗方法和最佳适应证。尽管缺乏大规模临床试验数据支持并且远期预后尚不清楚,我们仍然相信旋磨术在介入治疗领域中的地位是不可动摇的。只要注意其适应证的选择和善于使用特殊辅助检查(如IVUS),旋磨术仍然会继续发挥它的重要作用。

(颜红兵)

## 第十二节 老年冠心病患者血运重建后影响预后的因素

### 摘要

目的 分析老年( $\geq 65$ 岁)冠心病患者接受血运重建后影响其预后的因素。

方法 6005例接受了血运重建,包括经皮冠脉介入治疗(PCI)和冠状动脉搭桥

(CABG)的冠心病患者根据年龄分为两组,老年组( $\geq 65$ 岁,3728例)和对照组( $< 65$ 岁,2277例),对患者进行电话或门诊随访,随访的中位数为555天,比较两组间临床情况和预后。

**结果** 两组间血运重建总死亡率和MACCE发生率差异有统计学意义,其中总死亡率(老年组与对照组)为3.5%与1.6%( $P=0.001$ ),MACCE为12%与3.9%( $P=0.001$ )。与对照组相比,老年患者合并高血压、糖尿病以及脑血管病史、陈旧心肌梗死史的发生率明显要高,而ST段抬高心肌梗死、三支病变、左主干病变、CTO发生率也明显高,内生肌酐清除率、完全血运重建率却低。Cox多因素回归分析发现,糖尿病(HR:2.011,95% CI:1.093~3.697, $P=0.027$ )、三支血管病变(HR:2.036,95% CI:1.123~3.813, $P=0.017$ )、老年( $\geq 65$ 岁,HR:5.605,95% CI:2.001~15.705, $P<0.001$ )是总死亡率增加的独立危险因素,而内生肌酐清除率(HR:1.923,95% CI:1.107~3.203, $P=0.013$ )、左主干病变(HR:1.877,95% CI:1.193~2.978, $P=0.001$ )、三支血管病变(HR:1.515,95% CI:1.243~1.806, $P=0.007$ )是MACCE发生率增加的独立危险因素。

**结论** 糖尿病、三支血管病变、老年( $\geq 65$ 岁)是老年冠心病患者血运重建后总死亡率增加的独立危险因素,而内生肌酐清除率、左主干病变、三支血管病变是MACCE发生率增加的独立危险因素。

冠心病(CAD)是目前威胁人类健康的主要疾病之一,且随着生活方式的改变和人口逐渐老龄化,呈明显上升趋势,尤其老年冠心病者越来越多。其治疗措施主要有药物治疗及血运重建,后者包括经皮冠脉介入治疗(PCI)和冠状动脉搭桥(CABG),且血运重建逐渐成为缓解症状改善预后的重要手段。下面旨在回顾性分析接受血运重建的老年冠心病患者与非老年组预后的差别并进一步分析影响老年患者预后的因素。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

DESIRE-plus(*Drug-Eluting Stent Impact on Revascularization plus*)为单中心回顾性注册研究,入选2003年7月1日至2005年9月30日在北京安贞医院接受血管重建治疗的6005例患者,记录其人口学资料、临床特征、实验室检查、冠脉造影和血运重建情况以及主要不良心脑血管事件(MACCE)。MACCE包括全因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中和再次血管重建。随访死亡率指院外随访期间的死亡率,总死亡率指住院和随访期间总的死亡率。2006年9月1日到2006年11月30日对患者进行电话或门诊随访,随访的中位数为555天。

### 1.2 方法

将入选DESIRE-plus研究的6005例冠心病患者根据年龄分为两组,老年组( $\geq 65$ 岁,3728例)和对照组( $< 65$ 岁,2277例)。所有患者均接受了血运重建,包括经皮冠脉介入治疗(PCI)和冠状动脉搭桥(CABG)。首先分析两组间总死亡率和主要不良心脑血管事件(MACCE)等预后方面的差异,然后再分析引起这些差异的因素。分析比较两组间血糖、血脂、肾功能、诊断等一般情况以及冠脉造影、血运重建情况等方面的异同,再分析其与预后的

相关性以分析老年( $\geq 65$ 岁)冠心病患者接受血运重建后影响其预后的因素。

### 1.3 统计学处理

所有数据均输入计算机,使用 SPSS 13.0 软件进行处理,计量数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,进行组间  $t$  检验,计数数据用卡方检验,用多因素 Cox 分析影响预后的危险因素。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

目前有关老年的定义尚无统一的标准,但多数国家将年龄 $\geq 65$ 岁定义为老年。在入选本研究的 6005 例患者中,根据年龄分 2 组,其中 $\geq 65$ 岁为老年组( $70.58 \pm 4.15$ )岁,3728 例; $< 65$ 岁为非老年组( $54.24 \pm 7.09$ 岁),2277 例。两组间血糖、血脂、肾功能、诊断等一般情况,从表 1 中可以看出,与非老年组相比,老年组糖尿病、脑血管病史、陈旧性心肌梗死史、血运重建史以及 ST 段抬高心肌梗死发生率等均高。两组间左室射血分数差异无统计学意义,而肾功能情况老年组明显比非老年组差。

### 2.2 冠脉造影及血运重建情况

两组间冠脉造影及血运重建的情况,见表 2,不难发现,老年组多支病变、左主干病变、慢性阻塞性病变(CTO)发生率均高于非老年组,完全血运重建率明显低于非老年组。

### 2.3 预后情况

两组间血运重建(包括 PCI 和 CABG)总死亡率和 MACCE 发生率差异有统计学意义,其中总死亡率(老年组与对照组)为 3.5%与 1.6%( $P=0.001$ ),MACCE 为 12%与 3.9%( $P=0.001$ )。Cox 多因素回归分析,因变量分别为平均随访 555 天的总死亡率和 MACCE 发生率。结果发现,糖尿病( $HR 2.011, 95\% CI 1.093 \sim 3.697, P=0.027$ )、三支血管病变( $HR 2.036, 95\% CI 1.123 \sim 3.813, P=0.017$ )、老年( $\geq 65$ 岁, $HR 5.605, 95\% CI 2.001 \sim 15.705, P<0.001$ )是总死亡率增加的独立危险因素,而内生肌酐清除率( $HR 1.923, 95\% CI 1.107 \sim 3.203, P=0.013$ )、左主干病变( $HR 1.877, 95\% CI 1.193 \sim 2.978, P=0.001$ )、三支血管病变( $HR 1.515, 95\% CI 1.243 \sim 1.806, P=0.007$ )是 MACCE 发生率增加的独立危险因素。亚组分析,行 PCI 的老年组与非老年组总死亡率差异有统计学意义(3.4%与 1.3%, $P<0.001$ ),而总 MACCE 发生率两组间差异无统计学意义(12.1%与 11.2%, $P=0.436$ )。Cox 多因素回归分析发现,糖尿病( $HR 1.845, 95\% CI 1.120 \sim 3.040, P=0.016$ )、陈旧性心肌梗死史( $HR 2.191, 95\% CI 1.102 \sim 4.315, P=0.025$ )、多支血管病变( $HR 1.740, 95\% CI 1.149 \sim 2.634, P=0.009$ )、老年( $\geq 65$ 岁, $HR 4.543, 95\% CI 2.212 \sim 9.333, P<0.001$ )是行 PCI 的老年冠心病患者总死亡率增加的独立危险因素。接受 CABG 的患者老年组与非老年组总死亡率和 MACCE 发生率均有明显的差异,其中总死亡率(老年组与对照组)为 7.8%与 3.5%( $P<0.001$ ),MACCE 为 13.0%与 7.5%( $P<0.001$ )。Cox 多因素回归分析发现,左室射血分数低( $HR 0.970, 95\% CI 0.951 \sim 0.989, P=0.002$ )、开口病变( $HR 1.120, 95\% CI 1.016 \sim 1.881, P=0.037$ )、老年( $\geq 65$ 岁, $HR 2.666, 95\%$

CI 1.553~4.576,  $P < 0.001$ ) 是其总死亡率增加的独立危险因素, 而脑血管病史 ( $HR$  1.748, 95% CI 1.041~2.936,  $P = 0.035$ )、完全血运重建率 ( $HR$  0.627, 95% CI 0.396~0.994,  $P = 0.047$ )、老年 ( $\geq 65$  岁,  $HR$  1.641, 95% CI 1.125~2.1393,  $P = 0.010$ ) 是影响其总 MACCE 发生率的独立危险因素。

### 3 讨论

年龄  $\geq 65$  岁的老年患者是冠心病人群中的一个特殊群体, 与中青年患者相比, 老年冠心病患者往往危险因素更多, 病程更长, 病变更为复杂, 病情更为严重。尽管有关老年冠心病患者血运重建的大型随机对照临床试验尚少, 但一些注册研究仍显示老年人从中获益。TIME 研究入选 305 例年龄  $\geq 75$  岁、加拿大心脏协会 (CCS) 分级  $\geq 2$  级 (使用  $\geq 2$  种抗心绞痛药物) 的慢性冠状动脉疾病患者, 随机接受血运重建治疗 (PCI 或搭桥) 和药物治疗。结果发现, 血运重建治疗组 6 个月后因急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 再住院和主要不良事件 (死亡、非致死 MI、因 ACS 再入院) 发生率明显降低, 生活质量提高。而近年来, 随着技术的进步, 越来越多的高龄、重症、复杂病变患者接受 PCI 或 CABG。我们的研究也发现, 与对照组相比, 老年患者合并高血压、糖尿病以及脑血管病史、陈旧心肌梗死史的发生率明显要高, 而 ST 段抬高心肌梗死、三支病变、左主干病变、CTO 发生率也明显高, 完全血运重建率却低于对照组。因而, 本组老年 CAD 患者也有危险因素和并发症多、病变复杂、病情重的特点。本研究结果显示, 糖尿病是 PCI 和总血运重建死亡率的独立危险因素。在糖尿病的长期发展过程中, 机体产生脂代谢和凝血系统异常, 内皮功能障碍和血管炎症, 促进了动脉粥样硬化、血栓形成和心泵衰竭 (糖尿病性心肌病)。老年糖尿病合并冠状动脉病变时, 则属高危冠心病范畴。以往多中心随机双盲对照研究显示, 糖尿病使经皮冠状动脉腔内成形术的疗效变差。早期的研究表明, 糖尿病也是决定行 PCI 患者住院期预后的独立预测因素, 在多支血管病变的糖尿病患者, PCI 的远期生存率明显低于冠状动脉旁路术。近年来, 随着药物洗脱支架越来越广泛的应用于临床, 大量的研究证实, PCI 后的再狭窄率明显降低, 远期效果明显提高。新近的一项研究显示, 在优化药物治疗的基础上行 PCI 或 CABG 可改善糖尿病合并冠心病者 1 年的预后。本研究结果提示, 糖尿病为老年冠心病血运重建后预后的独立危险因素, 因此对于这类患者更应注意强化药物治疗。由于老年 CAD 患者危险因素和并发症多, 病程长, 病变复杂, 加之老年人身体功能减退, 因而对手术的耐受能力相对减低。本研究结果显示, 老年是影响冠心病患者 PCI 或 CABG 后总死亡率和 MACCE 增加的独立危险因素。所以, 尽管原则上对于所有的可扩张的严重病变, 只要安全就应做完全血运重建, 但部分学者建议, 由于高龄、高危患者的预期寿命有限, 应着眼于“罪犯血管”, 考虑不完全血运重建, 仅对引起症状的病变血管进行治疗, 而直径  $< 1.5\text{mm}$  或者非缺血相关血管不予处理, 这样不仅可以缩短手术时间, 减少造影剂用量, 降低手术风险和死亡率, 减少并发症, 还能避免无谓的支架植入和降低再狭窄率。本研究结果显示, 三支血管病变是总死亡率增加的独立危险因素, 而左主干病变、三支血管病变是 MACCE 发生率增加的独立危险因素。两组间完全血运重建率差异虽有统计学意义, 但并不是预后的独立危险因素。所以, 对多支血管病变, 关键是要了解狭窄病变的功能意义, 综合考虑高危因素、预期寿命来选择血运重建方式和病变血管处理顺序。

(罗太阳 刘小慧)

## 第十三节 急性冠状动脉综合征他汀序贯治疗策略

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂(rupture)或糜烂(erosion),继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征,它是包括不稳定心绞痛,非 Q 波心肌梗死和 Q 波心肌梗死的一系列临床病征。急性冠状动脉综合征患者入院后,死亡率迅速上升,女性和男性的院内死亡率分别为 6.4%和 5.8%。

他汀是 ACS 治疗中重要的组成部分,其应用在 ACS 二级预防的综合干预研究中积累了大量循证医学证据,已成为抗动脉粥样硬化的基石。近年来,ACS 急性期或围术期他汀治疗越来越受到关注,一系列研究(如 MIRACL、NAPLES I、ARMYDA-ACS、NAPLES II 和 ARMYDA-RECAPTURE 研究)结果勾勒出围术期他汀应用获益的证据链,提示对于 ACS 患者,应及早进行他汀强化治疗,使患者早期获益;在术前应用强化他汀治疗,为患者带来进一步的额外获益;在介入术后给予患者长期他汀治疗,可使患者持续获益。

### 1 尽早强化他汀治疗 显著改善近期预后

MIRACL 研究(多中心随机设计)发现,与常规治疗相比,早期(入院 1~4 天)强化他汀治疗 16 周后,主要终点事件发生率显著降低 16%。NAPLES I 研究结果显示,早期(术前 3 天)他汀治疗可显著降低围术期心肌梗死发生率、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和肌钙蛋白 I(TnI)水平。全美胆固醇教育计划(NCEP)成人治疗组第三次会议(ATP III)指出,ACS 患者为冠状动脉事件复发的极高危患者,对所有因 ACS 住院的患者,均应考虑强化他汀治疗。加拿大急性心肌梗死治疗质量监测指标制订小组指出,入院后 24 小时内血脂检测结果不再是 ACS 患者接受他汀治疗的前提,无论患者血脂水平如何,都应立即启动他汀治疗。

### 2 PCI 术前强化他汀治疗 显著改善近期预后

接受皮冠状动脉介入(PCI)治疗的患者是否还需要更加严格的他汀治疗呢?因为 PCI 本身可能会加重血管壁的损伤和炎症反应,从理论上讲,这部分患者接受强化他汀治疗,应该会有进一步获益。实际如何呢?NAPLES I、ARMYDA-ACS 和 ARMYDA-RECAPTURE 研究验证了这个假设。

在他汀如此普及的今天,很多患者正在接受长期他汀治疗,进行冠心病一级和二级预防。对于上述患者,在 PCI 术前再次给予其负荷量他汀治疗是否可以进一步获益?这是 ARMYDA-RECAPTURE 研究力图探索的问题。

ARMYDA-RECAPTURE 研究结果显示,对于接受长期他汀治疗的患者,PCI 术前负荷剂量他汀药物治疗可显著改善预后。与对照组患者相比,接受负荷剂量他汀药物治疗患者的主要不良心脏事件发生相对风险显著降低(9.1% : 3.4%),特别是围术期心肌梗死发生率显著下降(8.6% : 3.4%),且术后 CK-MB(23% : 13%)和 TnI(47% : 36%)水平高于正常上限 3 倍的比例显著较低。ARMYDA-RECAPTURE 研究多因素分析结果显示,PCI 术前他汀治疗,可使患者 PCI 术后 30 天内的主要不良心脏事件发生率降低 48%。

以上研究表明,对于 ACS 患者,不论既往是否服用过他汀,无论接受急诊或择期 PCI 治疗。在术前都应接受负荷剂量他汀类药物。

### 3 小结

ACS 他汀持续治疗的新方案建议,对于接受急诊或择期 PCI 治疗的患者,入院后应立即启动他汀治疗;在 PCI 术前 2 小时予以他汀强化治疗;术后继续维持他汀治疗;出院后长期维持他汀治疗。

对于接受药物保守治疗的 ACS 患者,入院后立即启动他汀治疗直至出院,出院后 1 个月内维持强化他汀治疗,随后长期维持他汀治疗。

(霍 勇)

## 第十四节 性别特异性危险因素对 女性冠心病的影响进展

女性特异的冠心病危险因素,如多囊卵巢综合征、先兆子痫、绝经与冠心病高发性相关的新观点,以及年轻围绝经期或绝经后使用激素治疗是否具有保护作用,老年女性高血压、糖尿病和肥胖的高患病率,是否预示女性比男性具有更高的冠心病危险,未来研究是否需要确定将这些性别特异的危险因素纳入危险分层模式之中? 本文将阐述女性特异的冠心病危险因素,以及传统危险因素对女性冠心病的影响进展。

### 1 前言

冠心病是全球主要的致死原因,占死亡的 12%,在欧洲,占女性每年总死亡的 22%和男性每年总死亡的 21%。然而,由于误认为冠心病是中老年男性疾病,大部分女性认为乳腺癌比冠心病对她们有更高的危险性。

因为女性发展为冠心病比男性晚 10 年,她们比男性通常也有更差的预后。女性死于第一次心肌梗死的比例是男性的 2 倍,并且与男性相比她们有更短的存活时间。由于女性有更小的冠脉血管,她们死于冠脉搭桥术是男性的 2 倍,也不易再进行冠脉重建。与男性相比,女性冠心病症状不典型,如恶心、疲乏、呼吸困难、下颌痛、臂部麻木和轻微的胸痛,因而内科医师通常漏诊女性的这些症状。

女性有很多使她们易患冠心病的危险因素,大部分与年龄相关,也有些是女性独有的。许多传统的危险因素在男女性中是相同的,但逐渐增多的证据支持是有性别特异性的显著差异。本文将阐述性别特异的危险因素如多囊卵巢综合征、先兆子痫、绝经,口服避孕药和激素治疗,以及传统危险因素的作用,目的是提高早期诊断治疗和预防女性冠心病的意识。

### 2 女性特异的危险因素

#### 2.1 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征是一种常见的生殖内分泌紊乱性疾病,它至少具有以下两个或两个以上特点:少或无排卵、高雄性激素综合征或超声定义的多囊卵巢。多囊卵巢综合征的妇女一般都比较肥胖,有代谢综合征的高发病率,有冠心病的危险因素如高血压、高血糖和血脂异常。尽管这些危险因素是众所周知的增加冠心病的危险,但迄今缺乏令人信服的多囊卵巢

综合征的妇女冠心病风险增加的证据。

护士健康研究(NHS)报道一组月经不规则或极不规则的妇女作为代表,发现多囊卵巢增加冠心病的相对危险度分别为 1.26(95%CI:1.07~1.47)和 1.67(95%CI:1.35~2.06),与正常周期性变化的妇女相比。这项结果非常重要,即使在调整体重指数和其他冠心病的危险因素后也是如此。妇女缺血综合征的评价研究报道,通过大血管造影发现冠心病[OR:1.88(95%CI:1.06~3.40)]和更多冠心病事件[OR:1.59(95%CI:1.19~2.12)],在多囊卵巢综合征妇女中比没有多囊卵巢综合征妇女中多( $n=286$ ),还发现多囊卵巢综合征妇女比对照组女性具有更高冠状动脉钙化的风险[OR:2.0(95%CI:0.7~5.8)]。这项研究说明多囊卵巢综合征妇女有更高的动脉硬化风险,这是临床冠心病的前期阶段。在一小组队列研究中,多囊卵巢综合征妇女发现 5 种心血管事件( $n=127$ ),而在年龄相匹配的对照组中未发现( $n=142$ )。相反,来自英格兰的两个队列研究结果表明,尽管增加冠心病的发病危险因素,多囊卵巢综合征女性其发病率和死亡率并没有高于对照组。

目前现有的研究结果不一致。大多数研究着眼于替代终点,且因样本量小,短时间随访以及多囊卵巢综合征的定义简单而受到限制。

## 2.2 先兆子痫

先兆子痫是人类妊娠所特有的综合征。它以妊娠 20 周后出现高血压和蛋白尿为特点,并与 12% 产妇死亡和早产有关。在妊娠期间,母亲体内会产生代谢及血管变化以方便胎体的生长。然而,这些变化也许持续到女性产后,即使这种变化在分娩后被期望能正常。

一个流行病学研究系统评价和荟萃分析了 198 252 例受先兆子痫影响妇女后认为,有先兆子痫病史的妇女未来患冠心病的风险是无先兆子痫妇女的 2 倍。进一步观察轻度先兆子痫[RR:2.99(95%CI:2.51~3.58)]、重度子痫前期的妇女[RR:5.36(95%CI:3.96~7.27)]与血压正常的妇女相比较的研究表明,妇女先兆子痫是冠心病的独立危险因素,有先兆子痫病史未来患高血压的危险增加 4 倍(95%CI:2.70~5.05)。

虽然先兆子痫和冠心病之间的内在机制仍不清楚,研究表明有先兆子痫病史的女性其血管内皮功能受损和血管扩张,妊娠也许可诱发动脉粥样硬化级联事件的进展,但需要进一步研究先兆子痫与冠心病的发病机制。不管如何有先兆子痫史,应考虑列入评价女性冠心病的危险之列。

## 2.3 绝经

绝经前期妇女比同龄男性似乎有更低的冠心病风险。然而,女性冠心病风险在绝经后增加。卵巢功能的缺失以及后续雌激素的减少导致观察到的冠心病风险比绝经前妇女高[RR 为 1.36(95%CI:1.15~1.60)]。较早绝经的妇女(早于 50 岁)其冠心病风险比晚绝经的妇女高[RR:1.25(95%CI:1.15~1.35)]。

流行病学研究显示双侧卵巢切除术的妇女比自然绝经的妇女冠心病的危险增加 2 倍(95%CI:1.51~2.73)。此外,在年轻的有类似经历的妇女[RR:4.55(95%CI:2.56~8.01)]与老年有相同经历的妇女[RR:2.62(95%CI:2.05~3.35)]相比,其具有较高的冠心病危险性,可能由于经历手术的妇女内源性雌激素水平突然下降不同于自然绝经后妇女激素水平逐步下降的原因。

## 2.4 激素治疗

许多年来,激素治疗被用来期望降低女性冠心病发病风险。大量的观察研究认为激素治疗也许是有希望的,尤其在绝经后的妇女。然而,激素治疗对心脏的保护作用已经受到安慰剂治疗组的挑战,甚至激素治疗对心血管事件有不利影响。

雌激素缺乏后动脉硬化加速,以此推理可以想到及时的补充激素有重要的潜在保护作用。后续的研究表明,绝经后10年内使用激素治疗的妇女与较晚使用激素治疗的妇女相比,其冠心病的风险低。虽然这项研究并没有显示出统计学意义的趋势,它表明激素治疗可能使冠心病的风险降低。另外,对39 049例志愿者的荟萃分析发现,激素治疗降低年轻妇女(平均年龄60岁)总死亡率[OR:0.68(95%CI:0.48~0.96)],但在老年妇女未显示出差异[OR:1.03(95%CI:0.91~1.16)]。事实上,激素治疗对冠心病的延迟保护作用在老年妇女也被观察到。从国民保健观测显示,接近绝经期单用雌激素治疗具有更高的保护作用[RR:0.66(95%CI:0.54~0.80)];与绝经后单用雌激素治疗10年或以上妇女相比[RR:0.87(95%CI:0.69~1.10)],进一步支持了在绝经或年龄相关的激素治疗影响冠心病危险。

尽管百万美元用于研究激素治疗和冠心病的关系;结果仍然不确定。证据似乎表明激素治疗对年轻围绝经期或绝经后妇女有益,但是这个结论仍需前瞻性试验来验证。激素治疗目前未被推荐预防用药,尤其是当其他药物(如:抗凝药、抗高血压药、降血脂药)被证实可很好的控制冠心病危险因素。

## 2.5 口服避孕药

自从该药自19世纪60年代上市以来,它对冠心病的影响被广泛研究。在目前用药当中,较老的大剂量口服避孕药,与从未应用者相比,显示增加冠心病的风险。世界卫生组织研究发现,欧洲目前口服避孕药者冠心病风险增加5倍(95%CI:2.54~9.9),并且在非欧洲发展中国家,目前口服避孕药者与从未使用和曾使用者相比,其风险也增加5倍。

目前低剂量口服避孕药,与从未应用者相比,流行病学研究表明似乎冠心病风险较低。前瞻性的妇女生活方式和健康研究发现,目前使用低剂量的雌激素和第二或第三次妊娠的妇女,冠心病风险较低[RR:0.7(95%CI:0.4~1.4)],即使在调整年龄和冠心病其他危险因素后也是如此。此外,研究发现服用避孕药超过15年的妇女其冠心病风险并未增加[RR:0.7(95%CI:0.4~1.2)]。尽管一些研究仍发现低剂量与冠心病风险翻倍相关,但是这项研究没有统计学意义。

目前关心的是以前口服避孕药也许导致冠心病风险增加。然而,针对119 061例13项荟萃研究发现过去口服避孕药者,冠心病风险并未增加。妇女生活方式与健康研究报道,使用避孕药者并未增加冠心病风险[RR:1.0(95%CI:0.7~1.4)]。目前的证据说明避孕药对冠心病无有益及有害作用。

## 3 男、女性的共同危险因素

### 3.1 吸烟

在男女性中吸烟是可避免的冠心病危险因素。尽管男性吸烟者高于女性。近来研究发



现女性比男性更不易戒烟。吸烟对女性比男性有更大的害处。与男性吸烟者相比,吸烟者女性增加 60% 的冠心病风险[分别 RR:2.24(95%CI:1.85~2.71)和 1.57(95%CI:1.25~1.97)],并且风险增加的比例与每天吸烟量相关。其他研究也发现口服避孕药者吸烟其风险将增加 10 倍。

### 3.2 高血压

与男性一样,高血压也是女性冠心病的重要危险因素。在伯明翰对 65~74 岁的人群研究发现,高血压女性冠心病风险是正常血压女性的 4 倍,而男性高血压比正常血压男性冠心病风险高 3 倍。高血压控制率,尽管得到改善,但在老年女性比男性低。

### 3.3 糖尿病

与男性相比,女性中糖尿病同样也是更重要的冠心病危险因素。最近一项包括 450 000 例 2 型糖尿病的 37 项研究荟萃分析发现,女性有 3 倍的致死冠心病风险,而男性为 2 倍[男女性相对致死冠心病风险比为 1.46(95%CI:1.14~1.88)]。这表明糖尿病女性比糖尿病男性有更高的冠心病风险。这也许是由于糖尿病女性冠脉血管损害更明显。

### 3.4 血脂异常

绝经前妇女比男性似乎有更好的血脂类型。然而,50 岁之后,女性将有更高的甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇和更低的高密度脂蛋白胆固醇。高甘油三酯和低高密度脂蛋白胆固醇在女性是更重要的冠心病危险因子。一项 17 组前瞻性研究(男性  $n=46\ 413$ ,女性  $n=10\ 864$ )荟萃分析发现,高甘油三酯水平,调整高密度脂蛋白胆固醇后,女性冠心病风险增加 37%[RR:1.37(95%CI:1.13~1.66)],男性增加 14%[RR:1.14(95%CI:1.05~1.28)]。

### 3.5 肥胖

肥胖,尤其是中心性肥胖,已研究表明可增加冠心病风险。近来的 EPIC-诺福克研究,在调整体重指数和其他冠心病危险因素后女性高和低腰臀围危险系数是 1.91(95%CI:1.44~2.54),而男性是 1.55(95%CI:1.28~1.73)。这表明中心性肥胖的女性比男性高 20% 的冠心病风险。高血压、血脂异常和高甘油三酯(代谢综合征)在肥胖人群更多,且容易导致 2 型糖尿病和冠心病增加。肥胖的人也更不爱运动。

### 3.6 体力活动少

低水平的运动量与男[RR:3.4(95%CI:2.05~5.77)]女性[RR:4.7(95%CI:2.22~9.75)]冠心病风险增加相关,低运动量和冠心病高风险在西方社会中更广泛。WHI 研究发现每天久坐长达 12 小时的女性比仅坐 4 小时的女性其冠心病风险增加[RR:1.38(95%CI:1.01~1.87)]。强运动和其他低强度的运动如散步,可改善代谢综合征和降低体重,进而降低男女性冠心病发病风险。

## 4 结论

冠心病,传统上认为是男性疾病,其实对女性也是主要的威胁。很明确尽管女性和男性

有相同的危险因素,有些女性独有的危险因素使得她们具有更易患冠心病的体质。

研究显示有先兆子痫病史、绝经状态和绝经年龄以及多囊卵巢综合征增加冠心病风险,尽管多囊卵巢综合征已被证实是增加冠心病风险的独立因子,仍需要更多更好设计的长期研究予以证实,并证明早期干预的作用,这也许可降低女性的患病率和死亡率。

现有数据表明,更年期早期使用激素治疗对冠心病的风险有保护作用,尤其在年轻围绝经期或绝经后妇女。服用低剂量避孕药未增加冠心病风险。因此,需要更多的研究评估外源激素及其与冠心病的关系。

吸烟、高甘油三酯和低高密度脂蛋白胆固醇水平发现对女性比男性有更大的影响;绝经后女性有更高的糖尿病、高血压和肥胖,与男性相比这也使得她们具有更高的冠心病风险。运动和控制体重的重要性能进一步降低肥胖所致的并发症。认知这些女性特异的危险因素有助于女性冠心病的早期诊断治疗和预防。

尽管目前在冠心病风险中性别的差异得到医学界的注意,需要强调的是事实上临床医师不能认识女性冠心病的不典型症状。此外,目前治疗冠心病的危险分层模式,如 SCORE 和弗雷明汉评分均未包含任何性别特异的危险因素。需要进行进一步的研究以确定将多囊卵巢综合征、先兆子痫以及绝经等危险因素融入临床危险分层模式,这将有助于改善女性患者的预后。

(杨 诺 杨水祥 崔涌夏)

## 第三章

# 心力衰竭

### 第一节 急性心力衰竭诊断和治疗的相关热点研究

#### 1 血浆型钠尿肽或 N 末端钠尿肽前体在诊断中的作用

AHF 的诊断正确与否,直接关乎急诊的处理是否得当以及关乎预后,除基于症状和体征的综合判定外,胸部 X 线可对肺淤血或肺水肿作出客观评估,但因其时间上的滞后难以实时反映;心电图虽不能对 AHF 诊断提供直接的证据,但对于检出心肌缺血甚或心肌梗死、房颤等心律失常以及心肌肥厚等有重要意义。研究证明,收缩性心力衰竭的患者几乎不可能有完全正常的心电图;多普勒超声心动图可对心脏结构与功能进行全面评价,但由于技术条件与人员因素等限制,难以在床旁及时检查。近年来的诸多研究结果表明,血浆生化标记物——B 型钠尿肽(B type natriuretic polypeptide, BNP)或 N 末端钠尿肽前体(N terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平能够很敏感地反映血流动力学变化,并且能在急诊室或床旁快速检查,操作便捷,在心源性(心力衰竭)与非心源性呼吸困难的诊断与鉴别诊断中的作用日益突出。

BNP 是主要在心室部位合成和分泌的肽类激素。由于心肌张力增加的刺激,心室肌细胞首先合成 134 个氨基酸的 BNP 前激素原,随后脱去一个 26 个氨基酸的信号肽,形成含 108 个氨基酸的 BNP 前体,经心肌细胞膜结合蛋白酶作用,裂解成含 76 个氨基酸的无活性的氨基端片段(NT-proBNP)和 32 个氨基酸的有生物活性的羧基端片段(BNP),两者等摩尔分泌到血液循环。BNP 主要在肺、肾脏降解,半衰期为 22 分钟,而 NT-proBNP 主要在肾脏降解,半衰期 120 分钟。

一个前瞻性、多中心的观察性研究包含了 1586 例主诉为“呼吸困难”的个体(有进展性肾衰竭者除外),用单独 BNP 测量与两位心脏病学家在不知道 BNP 水平的情况下根据临床标准所做的回顾性诊断相比较:以 100ng/L 为界点,心力衰竭诊断的敏感度为 90%、特异度 76%;增加了 BNP 指标后,临床诊断的准确率由 74%增加到 81%。另一个前瞻性、单中心的研究包含了 600 例主诉呼吸困难的受试者,排除了有明显肾病( $Cr > 25\text{mg/L}$ ),用单独的 NT-proBNP 测量与使用临床标准的最终确诊相比较,在 300ng/L 的界点上,NT-proBNP 测量诊断 AHF 的敏感度为 99%、特异度为 68%,若在 1000ng/L 的界点上,敏感度为 87%,特异度为 86%。我们的临床研究也显示,以 NT-proBNP 0.6ng/L 作为界值,诊断心源性呼吸困难(心力衰竭)的敏感度 95.1%、特异度 68.8%,诊断符合率 86.0%。美国急诊医师学院(ACEP)在 2007“成年人急性心力衰竭综合征的急诊评估和治疗的临床策略”中建议,对

伴有急性呼吸困难的 AHF 患者,在常规临床诊断基础上,测量 BNP 或 NT-proBNP 可以提高诊断的精确性,所基于的标准为:BNP $<1000\text{pg/L}$  或 NT-proBNP $<3\text{ng/L}$ ,一般不可能是 AHF;BNP $>5\text{ng/L}$  或 NT-proBNP $>10\text{ng/L}$ ,要考虑 AHF。BNP 和 NT-proBNP 具有相同的临床价值。虽然 BNP 或 NT-proBNP 检测是诊断心力衰竭的重要依据之一,但 BNP 或 NT-proBNP 增高不等于都是心力衰竭,年龄、体重指数、肾功能、严重脓毒症和肺血栓栓塞性疾病等是影响 BNP 或 NT-proBNP 水平的重要因素。相反,BNP 或 NT-proBNP 不高特别有助于除外左心收缩功能不全。

不仅如此,BNP 或 NT-proBNP 有助于心力衰竭严重程度及近期预后的评估,心力衰竭程度越重,BNP 或 NT-proBNP 水平越高。Groenning 等在社区中入选了 672 例有明显心力衰竭症状或左心收缩功能受损的受试者,测定他们的 NT-proBNP 水平,中位随访 805 天,发现 NT-proBNP 是死亡、心力衰竭住院以及因其他心脏事件住院的最强的预后指标。应注意的是,虽然总体上心力衰竭患者血浆 BNP 或 NT-proBNP 水平有随严重程度增加而升高的趋势,但就不同心功能分级病例 BNP 或 NT-proBNP 升高的幅度来讲,有较大范围的交叉或重叠,因此,目前尚不能通过 BNP 或 NT-proBNP 水平的升高幅度来对个体心力衰竭的程度作出量化判断,也不能判断心力衰竭的类型属收缩性或舒张性心力衰竭。BNP 或 NT-proBNP 在舒张性心力衰竭中的价值有待进一步证实。

## 2 肺动脉导管与有创血流动力学监护

长期以来,肺动脉导管(PAC)作为血流动力学监测的“金标准”,实时、全面地评估心血管血流动力学状况,一直用于包括 AHF 在内的危重症的临床评估和指导治疗。

然而,近年来有研究显示,肺动脉漂浮导管监测可能增加患者的并发症,使病死率升高。此研究结果一经报道犹如一石激起千层浪,有关 PAC 在危重症监护的临床效益与安全性等的研究陆续发表,几个随机、多中心、大规模、前瞻性临床研究表明,PAC 在危重病治疗中对患者的病死率、总住院时间、ICU 住院时间、器官支持治疗时间均无影响。Harvey 等在对上述不同的研究进行分析、讨论后认为,医务人员对 PAC 数据的误解、无效的治疗方案、缺乏更全面的知识培训可能是造成 PAC 不能给危重患者带来益处的主要原因之一。应该认识到,肺毛细血管楔压(PCWP)反映左室前负荷或左室舒张末压(LVDEP)基于 2 个前提:①从肺血管到左室间无梗阻因素存在,使之在心脏舒张期为一畅通的串联系统;②心脏有足够的舒张期,以使某一时刻该串联系统内液体呈非流动状态,取得各点压力的平衡。因此,不难理解,肺血管阻力过高、HR 过快( $>120$  次/分)或左室僵硬度增加(如左室肥厚、缺血、纤维化)、二尖瓣狭窄等因素明显影响 PCWP 反映 LVDEP 的准确性。

基于对 PAC 作用的争议,目前普遍认为:①为了诊断 AHF 通常不必置入 PAC,但对同时并存心和肺疾病的复杂患者,PAC 能良好区分心源性和非心源性机制。②血流动力学不稳定且对常规治疗无反应的患者,以及同时存在充血和低灌注的患者,建议使用 PAC,旨在保证心室最适宜的液体负荷,指导血管活性药物和正性肌力药物的使用。③在心源性休克和长时间严重低心排综合征,从 PAC 测定混合静脉血氧饱和度( $\text{SvO}_2$ ),以评估氧的摄取与利用,试图使 AHF 患者的  $\text{SvO}_2$  维持在 65% 以上。此外,长时间放置 PAC 使并发症增多,当病情稳定后应尽快拔除。

### 3 治疗

要使 AHF 患者对治疗有反应,心肌功能不全必须是可逆的,这在心肌缺血、心肌顿抑或心肌冬眠所致的 AHF 尤其重要,这些情况经过恰当的治疗,功能不全的心肌可以恢复到正常。

AHF 的抢救与治疗首先要达到改善症状、稳定血流动力学状况的即刻目标。血流动力学参数的改善被认为是 AHF 治疗有效的标志,但仅有血流动力学改善可能会测定有误,通常需同时观察伴随症状如呼吸困难和(或)乏力的改善;呼吸困难是 AHF 的主要症状,但有主观性,体重下降和(或)尿量增加是 AHF 循环淤血治疗有效的客观标志。血流动力学短期改善与长期预后的关系尚不确定。

#### 3.1 无创正压通气(NIPPV)

AHF 患者治疗的重点是在细胞水平获得足够的氧合,维持动脉血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ )在正常范围对于防止器官功能不全和多脏器功能衰竭非常重要。

诸多研究表明,NIPPV 可改善氧合和呼吸困难,缓解呼吸肌疲劳、降低呼吸功耗,增加心排出量,是目前纠正 AHF 低氧血症、改善心脏功能的有效方法。然而,对于 NIPPV 的两种方式——CPAP(持续气道正压)和 BiPAP(双水平气道正压)孰优孰劣,尚待进一步研究。

迄今最大的一项前瞻性、随机、对照研究中,L'Her 等比较、评估了 89 例由心源性肺水肿引起的急性低氧型呼吸衰竭( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ )老年患者接受标准面罩氧疗与 7.5mmHg 面罩 CPAP 治疗的结果,中期检验时即显示,两组患者疾病的严重程度具有可比性,但 CPAP 组对气管内插管通气的需要率(7%)与接受标准氧疗组(24%)相比,减少了 17%,48 小时早期病死率 CPAP 组(9%)比标准氧疗组(30%)降低了 21%。这样,原定登记 180 例受试者的研究计划提前中止了。

Masip 等在 2000 年进行的一项 BiPAP 研究中,37 例患者随机接受常规氧疗与 BiPAP,结果显示,与对照组(33%)相比,BiPAP 组气管插管率显著下降(5%),症状缓解(氧饱和度  $\geq 96\%$ ,呼吸频率  $< 30$  次/分)加快。然而,由于该研究样本量小、对照组疾病的严重程度更重,因而其结论受到明显影响。Mehta 等 1997 年报道了给 AHF 患者实施 BiPAP(14 例)、CPAP(13 例)和常规氧疗的对照研究,BiPAP 并不比 CPAP 有效,并且还可能与以心脏标志物升高确诊的心肌梗死率的升高有关,因为在中期评估中发现与接受 CPAP 治疗组(4 例,31%)相比,BiPAP 组的心肌梗死率更高(10 例,71%),这项研究在观察了 27 例病例之后被终止了。然而,研究结论值得质疑,因为 BiPAP 组患者的疾病严重程度可能高于其他治疗组(即选择偏倚),而且样本量小,可信区间过大(9%~76%)。在一个随机化、连续性的观察研究中,治疗组接受 BiPAP 加标准硝酸盐,对照组常规面罩氧疗加高剂量硝酸盐,结果是 BiPAP 与插管率增加、心肌梗死联系起来。然而,由于两组的硝酸盐用量不同,所以无法得知与实施 BiPAP 治疗相关的不利结果是由于 BiPAP、还是低剂量的硝酸盐治疗、还是两者兼有。然而,Bellone 等在 2004 年的一项头对头的研究中,46 例 AHF 患者随机接受 10mmHg CPAP 或 15/5mmHg BiPAP,结果在两个治疗组之间未发现心肌梗死率、气管插管率或住院病死率的差异。

总之,对无低血压或不需要紧急气管插管的 AHF 患者采用鼻罩或面罩实施 5~

10mmHg 的 CPAP 治疗,可以改善心率、呼吸频率、血压以及减少气管插管的需要,并可能减少住院病死率;对有 AHF 呼吸困难的患者也可以考虑采用 BiPAP 作为 CPAP 的替代治疗,不过有关 BiPAP 使用和心肌梗死间的关系怎样尚不清楚。

### 3.2 药物治疗

#### 3.2.1 硝酸盐与利尿剂

虽然硝酸盐类一直用于 AHF 的治疗,但只是近期的几个前瞻性、随机、对照研究肯定了硝酸盐类对 AHF 的疗效,其中 Cotter 等的非盲研究认为,高剂量硝酸盐类(硝酸异山梨酯每 5 分钟 3mg 静脉注射)联合低剂量呋塞米(40mg 静脉注射)比低剂量硝酸盐类(硝酸异山梨酯 1mg/h,静脉注射)联合高剂量呋塞米(每 15 分钟 80mg 静脉注射)更加有效,接受高剂量硝酸盐治疗组的心肌梗死率和气管插管率也显著降低。另一个大样本量( $n=65\ 180$ )的回顾性分析显示,与米力农或多巴酚丁胺相比,静脉硝酸甘油治疗明显降低住院病死率,但与奈西立肽比较,病死率没有差异。

许多年来,祥利尿剂(如呋塞米、布美他尼和托塞米)通过增加尿量和减轻水肿有效治疗 AHF 的作用已被临床观察所证实,但有意思的是,迄今没有随机、对照的临床试验来评价单独使用利尿剂在 AHF 治疗中的临床效果。

近来,1 项 382 例患者入选的多中心、对照研究提示了利尿剂与肾功能恶化的联系,由此,人们逐渐意识到利尿剂与肾功能恶化的可能联系非常重要,近期的几项研究也证实了 AHF 患者的病死率与肾功能受损呈正相关关系,其中一项对 1681 例  $>65$  岁的 AHF 患者的回顾性研究中,血清肌酐水平在住院期间升高超过 3mg/L 的 AHF 患者,其医院内病死率增加近 3 倍。

目前的研究认为,由 AHF 引起的中度到重度肺水肿患者采用祥利尿剂与硝酸酯联合应用疗效好、副作用少,而强化的单一利尿剂治疗或强化的单一硝酸盐治疗都不能阻止气管内插管的需要。考虑到利尿剂与肾功能恶化之间的潜在联系和已知的肾功能恶化与住院率和长期病死率之间的联系,利尿剂的使用应当慎重。

#### 3.2.2 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)

理论上,ACEI 阻断肾素-血管紧张素系统,降低前、后负荷,增加心排出量,又不影响心率,治疗 AHF 是能产生有益血流动力学作用的。然而,迄今尚没有出现有足够检验效能的随机、对照的临床试验来评估 ACEI 治疗 AHF 的有效性,其中几项试验报道了 AHF 患者口服 ACEI 出现了首剂低血压效应。因此,若在 AHF 治疗中应用 ACEI,必须注意监护以防首剂低血压。

#### 3.2.3 奈西立肽(Nesiritide)

奈西立肽是一重组人 BNP,具有扩张静脉、动脉和冠状动脉的作用,降低前、后负荷,增加心排出量,此外还可增加钠盐排泄和抑制肾素、血管紧张素、醛固酮系统和交感神经系统,但无直接正性肌力作用。几个前瞻性、随机、安慰剂对照研究显示了给 AHF 患者静脉输注奈西立肽可获有益的临床与血流动力学效果,如左室充盈压或 PCWP 降低、心排量增加,呼吸困难和疲劳症状改善,并且安全性良好。VMAC(Vasodilation in the Management of Acute CHF)小组的研究比较了安慰剂、静脉注射奈西立肽或静脉注射低剂量硝酸甘油的效果,治疗 3 小时后,奈西立肽组的呼吸困难和安慰剂组相比有明显缓解,但与硝酸甘油组比

较差异无统计学意义；而在降低 PCWP 水平上，奈西立肽组较硝酸甘油组降低的更多（差值 2mmHg），具有统计学意义，然而在临床上这种差异是否产生影响仍不清楚。在 Gottlieb 等的随机、双盲、交叉研究中，奈西立肽与安慰剂比较，患者尿量、肾血浆流量、或肾小球滤过率间的差异无统计学意义。

然而，两项荟萃分析质疑了奈西立肽治疗 AHF 患者的安全性。其中之一是 Sackner Bernstein 等分析了 3 个前瞻性临床试验的集合数据（总共 862 例受试者），结果提示奈西立肽组可能有更高的病死率；另一个是同一作者分析、讨论了 5 个前瞻性、随机临床试验（受试者 1269 例）的数据，认为奈西立肽可增高血清肌酐水平，对肾功能的恶化有影响。但与此同时，Teerlink 等也对这两项研究分析的局限性进行了充分阐述，认为尚没有足够的理由说明不良反应直接归因于奈西立肽，进一步的调查研究有助于澄清这些争议。

鉴于奈西立肽用于 AHF 患者的临床使用经验有限，而且迄今缺乏其优于硝酸盐类的明确证据，安全性也尚不确定，所以一般不作为治疗 AHF 的一线药物。

#### 3.2.4 $\beta$ 受体阻滞剂

$\beta$  受体阻滞剂用于慢性心力衰竭治疗的主要或基础地位近年来愈加稳固，但对于 AHF 的治疗一直缺乏大规模的、随机、对照研究。一般认为，有明显 AHF 和肺部啰音的患者，慎用  $\beta$  受体阻滞剂，但对伴有阿片类抵抗的缺血性胸痛、复发性心肌缺血、高血压、心动过速或房颤的患者可考虑静脉给药。在 AHF 稳定后的 AMI 患者， $\beta$  受体阻滞剂应尽早应用。

## 4 危险分层

过去二十年，对于 AHF 患者的危险分层一直是采用血压、血肌酐等生理变量来评估 AHF 早期不良事件，但随着对反映心脏损伤的特异性生化标志物——肌钙蛋白 I/T（cTnI/TNT）和反映血流动力学标志物——BNP 等认识的进一步深入，AHF 新的危险分层的研究已受关注。

临床研究发现，一种心脏疾病状态时常会有多种病理与病理生理变化，如心力衰竭时，心肌细胞张力增加不仅使 BNP 增高，也可能导致心肌损伤使 cTnI/T 增高，并且心肌细胞损伤与心功能恶化或加重往往互为因果。最近完成的大宗人群研究证实，BNP 或 NT-proBNP 是急性失代偿心力衰竭患者死亡以及发生其他不良心脏事件的最强的预后指标，且独立于其他临床与实验室指标。Taniguchi 等研究认为，cTnI/T 也是 AHF 独立预后因素，若是联合检测 cTnT 和 BNP 则更有助于充分地评估心力衰竭患者的危险。

此外，AHF 在急诊室的临床表现以及诊断和治疗有很大的“异质性”，因此在临床急诊与急救过程中要全面考虑患者的急症状况、病理生理变化和血流动力学特征。

（张新超）

## 第二节 老年心衰的临床特点与诊断步骤

### 1 发病特点

心力衰竭在 65 岁以上人群发病率可达 6%~10%，发病率随年龄增长呈指数增加。主要病因是高血压和冠心病，其他还包括退行性瓣膜病、风湿性瓣膜病、舒张功能障碍、

急性疾病或非心脏性疾病的恶化等。

## 2 临床表现

最常见症状是劳累性呼吸困难、端坐呼吸、肺水肿、疲乏和运动耐量降低。 $\geq 80$ 岁的患者心衰非典型症状发生率增加,如非特异性全身症状、神经系统症状、胃肠道紊乱等。

典型体征包括肺部湿性啰音、颈静脉怒张、肝颈回流征阳性、 $S_3$ 奔马律和下肢凹陷性水肿,但应与其他并存病所致相同体征鉴别。

## 3 诊断步骤

老年心衰的诊断应顺序回答以下4个问题:有无心衰?基础病因是什么?诱因是什么?预后如何?

须对初诊患者进行临床评价,包括:①完整病史和全面体检,评价心衰的心源性和非心源性病因与诱因;②仔细询问用药情况,饮食与近期出入量;③评估运动耐力;④检测血和尿常规、肝肾功能、血清电解质、空腹血糖、血脂,检查甲状腺功能、12导联心电图及X线胸片,必要时可测定血浆BNP或其前体(proBNP);⑤行二维和多普勒超声心动图检查,评价心脏大小、室壁厚度、左室射血分数(LVEF)和瓣膜功能;⑥对有心绞痛和心肌缺血者行冠脉造影检查,高龄心衰患者如心绞痛合并糖尿病肾病,须权衡冠状动脉造影利弊。

应正确区分收缩性心衰和舒张性心衰。符合下列条件者可诊断为舒张性心衰:①有典型心衰症状和体征;②LVEF正常,左心腔大小正常;③超声心动图检查示左室舒张功能异常;无心瓣膜疾病,并可排除心包疾病、肥厚型心肌病、限制性(浸润性)心肌病等。

在定义难治性心力衰竭前,须认真查找潜在可治疗的病因、药物治疗方案、饮食与用药依从性等。

以下临床参数有助于判断心衰预后:LVEF下降、纽约心脏病学会(NYHA)分级恶化、低钠血症程度、运动峰耗氧量减少、血细胞比容降低、心电图12导联QRS增宽、慢性低血压、静息心动过速、肾功能不全、不能耐受常规治疗及难治性容量超负荷。

(李小鹰)

## 第三节 类黄酮与老年性疾病:风险与获益

类黄酮是一种植物的代谢产物,饮食中非常普遍,有益于健康。主要来源于大豆、水果、坚果,更多来源是从植物(如葛根)中提取。类黄酮抗老年性疾病是因为其对代谢综合征各因素的影响,如降血压,降血脂,缓冲血糖。其机制包括抗氧化、中枢神经系统保护、肠道转运、脂肪酸吸收和处理、PPAR激活和增加胰岛素敏感性等。动物模型中,类黄酮显示出对抗认知能力下降、抗肿瘤和对代谢类疾病的保护作用。然而,类黄酮并不全都安全。

### 摘要

用植物类黄酮预防、延迟和改善疾病很流行,但人们对其疗效、安全性和潜在的机制却了解很少,特别是和药物一起服用时。类黄酮是一种植物的代谢产物,饮食中非常普遍,有益于健康。主要来源于大豆、水果、坚果,更多来源是从植物(如葛根)中提取。类黄酮抗老



年性疾病是因为其对代谢综合征各因素的影响,如降血压,降血脂,缓冲血糖。其机制包括抗氧化、中枢神经系统保护、肠道转运、脂肪酸吸收和处理、PPAR 激活和增加胰岛素敏感性等。动物模型中,类黄酮显示出对抗认知能力下降、抗肿瘤和对代谢类疾病的保护作用。然而,类黄酮并不全都安全。所以,确定这些成分在预防和改善疾病方面的机制及潜在的危险非常重要。

## 1 引言

类黄酮是植物中非常重要的次级代谢产物,是饮食中最普遍的多酚类化合物。类黄酮可划分为以下种类,包括黄酮、黄酮醇、黄烷酮及异黄酮。异黄酮不同于其他类黄酮,其黄酮 B 环 C 3 位的连接物质不同。植物中类黄酮抗氧化损伤强,它赋予植物颜色,吸引昆虫传粉和抵御微生物的进攻。最近研究表明,这些植物多酚类有利于健康,体现在代谢综合征、肿瘤、脑和免疫系统保护方面。这些作用不但有益于年轻人,更重要的是有益于人口增长最快的老年人。

植物性药材复合物的研究重点在于阐明其有利和有害作用。研究发现很多复合物有效,副作用很少,但也确定了某些副作用及有害的药物相互作用。没有一种多酚可以成为治疗任何疾病的主要方法,但很多类黄酮有辅助作用或用作预防性治疗。因此,过去的十年,异黄酮的应用飞速增长。大豆和豆制品认为是商品性异黄酮的主要来源,增加了大豆、红三叶草和葛根的商业价值。目前正在研究它们在预防、延缓年龄相关性疾病如动脉粥样硬化、肿瘤和骨质疏松方面的作用。

本文综述了类黄酮在疾病方面的作用,重点是在代谢综合征及其三个促进因素即糖尿病、高胆固醇及高血压。目前,青少年 2 型糖尿病发病率和胰岛素抵抗显著增加,2 型糖尿病发病的增长速度赶上了老年人群的发病率,其中在西班牙裔和非洲裔美国人发病率最高(比同年龄段白人高 70%)。此外,年轻人通过改变饮食方式(如降低体重,戒烟,增加运动)通常在老年患者中无效或不能耐受。在老年人中,高血压和血脂异常对糖尿病有协同作用,易诱发代谢综合征,并且降糖药物的用量伴随着患者药物依从性的下降而增加。因此,植物性药材显示出降糖作用可能成为糖尿病治疗的重要组分。

## 2 生化特性

为了证实异黄酮在体内的促健康作用,首先要知道异黄酮在消化道的吸收方式及其有效吸收的机制。同时还要明确异黄酮产生促健康作用所需要的剂量及作用时间。尽管在阐述异黄酮的药代动力学与生物利用度方面取得很大进步,但是目前还不清楚为什么异黄酮的生物利用度相对低。

### 2.1 异黄酮的吸收与生物利用度

对大部分人来讲,大豆是饮食中异黄酮的主要来源,大豆中包含 12 个已知的异黄酮复合物(3 个苷元,3 个葡萄糖苷,3 个乙酰酯葡萄糖苷,3 个丙二酰酯葡萄糖苷)。染料木黄酮(5,7,4'-三羟基异黄酮)和大豆黄酮(7,4'-二羟基异黄酮)是主要的异黄酮种类,而且因含有雌激素样成分,所以一般称为植物雌激素。一系列体内试验记录了这两种异黄酮在靶组织的生物利用度,结果显示体内的生物利用度远远低于体外实验时所需的浓度,体外实验的目的是

测量植物性药材的生物学作用,如抗氧化特性,雌激素受体结合特性,抗增殖和生长抑制作用。因大多数异黄酮在体内进行广泛代谢,因此需要清楚这些复合物的吸收、代谢及生物利用度,以阐明异黄酮对健康的有利/有害作用。

大多数异黄酮以 O-葡萄糖苷(如大豆黄酮和染料木黄酮)形式存在,而且和它们的苷元形式相比,葡萄糖苷由于较高的亲水性在小肠吸收更差一些。大多数异黄酮在肠道吸收是通过非离子通道扩散,且异黄酮葡萄糖苷的糖苷基亲水性很强,减少了膜的被动转运。一些类黄酮的葡萄糖苷可能利用  $\text{Na}^+$  依赖性的葡萄糖转运载体。而且研究表明,大豆可以通过抑制 GLUT2 达到抑制离体大鼠肠道小泡中的葡萄糖转运体的作用。

异黄酮 O-葡萄糖苷吸收性差成了临床应用的一道障碍。异黄酮与其他类黄酮一样,需经肠道吸收并在进入外周血之前进行初级代谢,然后再到达靶器官。异黄酮是小肠中  $\beta$ -糖苷酶、UDP-葡萄糖苷酸基转移酶和磺基转移酶及第一、二阶段酶类的作用底物。水解酶(LPH)是膜结合的  $\beta$ -糖苷酶,定位于小肠刷状缘,主要和乳糖及配糖的水解相关。异黄酮在血液循环中主要以葡萄糖苷酸结合物的形式存在。例如,自由形式的染料木黄酮在猫的口腔中生物利用度为 1.379%,而结合形式的利用度为 29.85%。同时需要着重指出染料木黄酮和其代谢产物,染料木黄酮 7-O- $\beta$ -葡萄糖苷酸在肠道中吸收,然后从门静脉进入肝脏、胆汁,进行肠肝循环。在肠肝循环和代谢方面,染料木黄酮在老鼠体内有较高的生物利用度,可能与其在胃肠道中的积聚有关。

摄入的异黄酮在肠道微生物酶的催化下被水解和降解。Setchell 等首先研究了健康人体中染料异黄酮和大豆异黄酮及它们各自的  $\beta$ -葡萄糖苷的药代动力学。指出染料异黄酮和大豆异黄酮达到血液中最高浓度的时间分别为 5.2 小时和 6.6 小时,而它们各自的  $\beta$ -葡萄糖苷达到血中最大浓度分别延后到 9.3 小时和 9.0 小时。而且该研究指出大豆黄酮较染料异黄酮可分布到更多的组织,前者的表观分布容积为 236L,后者为 161L。这些数据表明染料异黄酮的系统生物学利用度比大豆异黄酮要高,大豆黄酮和染料异黄酮的半衰期分别为 9.3 小时和 7.1 小时。

和异黄酮 O-葡萄糖苷相比,从葛根中提取的异黄酮 C-葡萄糖苷,即葛根素能够抗肠道的水解作用并被完整吸收。葛根素很快吸收入血,在 1 小时之内达到最高值并随之降低。葛根素经过第 I 相和 II 相的限制性反应,广泛分布于各组织,如肝脏,肾脏,肺脏,胰腺,心脏,脑和眼组织中。这个作用机制可能牵涉到肠道葡萄糖的共同转运[SGLT1 和(或)GLUT2]。这些结果清楚地表明异黄酮 C-葡萄糖苷的早期解离并不是它在体内吸收的先决条件。

异黄酮在肠道中被微生物分解代谢是它们生物利用度的重要影响因子。在肠道中分解以后,大豆异黄酮苷元经过广泛的还原反应产生了双氢大豆黄酮苷元、双氢染料异黄酮、O-DMA 和雌马酚。雌马酚是潜在的雌激素  $\beta$  受体的配基,是在尿液和血液中第一个被鉴定的大豆异黄酮代谢产物。其因潜在激素依赖性治疗特点和作为一种保健产品受到广泛关注。染料异黄酮的代谢产物包括双氢染料异黄酮、6'-羟基-O-DMA, 2-(4-羟基苯基)-丙酸和 4-乙基苯酚。这些代谢产物由于个人的肠道微环境不同而表现出很大的差异,即有的可以产生雌马酚,有的不产生。西方人中只有 30%~40%可以产生雌马酚。

Setchell 已发现人体中自然状态下产生的雌马酚的异构体是 S(-)-对映结构体。而且只有大豆异黄酮的代谢产物可以在雄鼠的前列腺中观察到。由于每种异黄酮在吸收和代谢上的差异,大豆制剂或膳食补充剂中的异黄酮组分对决定它们的促健康作用非常关键。

### 3 代谢综合征与植物类黄酮

代谢综合征的三大促进因素:高血压、血脂障碍/肥胖、高血糖/高胰岛素血症相互作用,极大的增加了代谢综合征的患病率与死亡率。所有三种因素的患病率在成年人中呈指数增长,儿童中也出现增长。在肥胖的成年人中,这些代谢危险因素达到了 50%,从而导致 2 型糖尿病和心血管疾病的高发性。

代谢综合征的治疗增大了药物的消耗量,抗高血糖药物已成为近期处方药中最大的一类。越来越多的研究探索植物性药材降低代谢综合征危险的能力,因为这些药物相对于其他药来说高效且成本低。

代谢综合征有明显的性别取向。绝经前女性代谢综合征的患病率较同年龄段男性的患病率要明显低,但绝经后血脂代谢异常,动脉血压和其他危险因素明显增高,甚至和同年龄组男性罹患的危险指数接近。这说明雌激素保护绝经前女性免于代谢类疾病,所以可以用雌激素替代疗法来降低代谢类疾病的发生率,类黄酮就是潜在的雌激素类似物。

#### 3.1 高血压和植物类黄酮

高血压是代谢综合征的主要促进因素,它增加了心脏病和卒中的发病率,增大了其他心血管危险因素的有害作用,且和年龄有很大关系。30%的成年人患有高血压病,65 岁以上的老年人患病率高达 60%以上。高血压发病的大部分原因是多基因性,而且大多数并不清楚。

高血压的发病同样具有性别双向性。绝经前女性血压较同龄男性血压持续偏低,但是在围绝经期,女性动脉血压持续快速增高,在 60 岁时就和同龄男性血压持平了。这些观察说明循环中雌激素和(或)黄体酮对于绝经前女性具有心脏保护作用,绝经期女性就失去了雌激素的保护作用,从而血压不断快速上升,最终引发高血压和心血管疾病。鉴于以上结果,在过去的 20 年里,应用雌激素替代疗法(HRT)来减少绝经后女性心血管疾病的发病率得到普及,但是,妇女健康研究(WHI)组织发现 HRT 存在巨大的潜在副作用。这些结果使人们转向寻求其他方法,特别是间接提供雌激素样的物质,但没有雌激素副作用的治疗方法。

研究最多应用最广的心血管保护作用的植物性药材是大豆,主要是因为大豆中含有大豆异黄酮能够激活雌激素受体。大量研究表明不考虑个体是否为确诊高血压还是正常血压,饮食中添加大豆既可以降低绝经后女性的血压,又可以降低同龄男性的血压。几个研究试图阐明染料木黄酮与大豆异黄酮的这些作用。两者都可以结合于雌激素受体(ER),尤其是雌激素  $\beta$  受体,而且两者的抗高血压作用反映了大豆在临床方面和动物实验方面的作用。大豆异黄酮在自发性高血压大鼠(SHR)和易卒中自发性高血压大鼠(SHRSP)中有关血压控制方面的研究结果表明,雌激素和类黄酮“植物雌激素”对于这些模型都产生了保护血压的作用。大豆类黄酮在普通啮齿类动物饲料中浓度很高,其能降低卵巢切除的 SHR 大鼠的血压,该模型大鼠饮食中不含有植物性雌激素。提供仅含有染料木黄酮的饮食(浓度为 0.06%,W/W)能够使动物中由于高盐饮食所致的高血压降低 50%(>30mmHg),而且大豆异黄酮对钠盐敏感性的保护作用对雄性大鼠同样有作用,所以此作用不存在性别差异。

葡萄籽提取物是另一种研究得比较清楚的类黄酮,主要是由于有关法国红酒的流行病

学观察资料显示,饮用红酒的人群相对于其他美国对照组人群,即使两类人群脂肪消耗量类似,前者血管更健康,心脏病病死率也较低,即“法国悖论”。这些观察结果显示红酒中的类黄酮可能是对抗冠心病的成分。进一步研究表明红葡萄(包括葡萄皮和种子)含有大量的多酚类复合物,包括植物抗毒素(如白藜芦醇),原花色素及类黄酮,这些能够显著降低心血管疾病和卒中的发生。

葡萄籽提取物中含多种多酚类复合物,包括儿茶素单体和原花色素(儿茶素的低聚体或多聚体)。与大豆类黄酮相似,葡萄籽提取物也能降低男性和 SHR 的盐敏感性高血压,并降低由于钠盐饮食和卵巢切除的 SHR 的血压。这些作用并不是通过雌激素通路介导,相反,葡萄籽提取物有强大的抗氧化作用,可以降低大量的氧自由基(ROS),ROS 在心血管疾病和癌症中升高。一个用葡萄皮提取物做的实验结果表明,饮食添加剂降低了 DOCA-钠盐和 L-NAME 诱发高血压大鼠的动脉血压,和葡萄皮多酚的血管作用相似。综合分析,啮齿类动物的研究表明,葡萄皮和籽中发现的多酚类化合物能够有效控制高血压。

葛根是几个世纪以来,广泛应用的亚洲传统中药。在 SHR 中,葛根提取物和其他类黄酮相比,降低高血压( $<15\text{mmHg}$ )作用很微弱。总之,这些结果表明这些植物性药材的作用机制是不同的,葡萄籽对于高血压有较好疗效。

### 3.2 植物类黄酮与血脂异常

血脂异常指血浆总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL)浓度升高(和(或)高密度脂蛋白胆固醇的降低),这和心血管疾病、外周血管病及卒中密切相关。而且很多研究表明以素食为主的人群较一般人群低,TC 和 LDL 水平相对低,心血管疾病发病率也较低。这些结果引出了饮食指南,即限制总脂肪和饱和脂肪的摄入。植物性产品中胆固醇含量一般不高。

早期研究表明多种植物性药材化合物可以改善血脂成分,如植物甾烷醇(stanols)和固醇,儿茶酚胺及茶黄素,但缺乏这些物质临床疗效的数据。烟酸被证实可以改善血脂成分,可以提高 HDL、降低 LDL 水平。而且这些作用已经得到临床试验的广泛支持,所以越来越多的应用于高脂血症的治疗。其他相关研究也表明红曲米提取物和  $\omega$ -3 脂肪酸也可以改善血脂异常。

亚洲人群相对于西方人群,饮食中大豆含量相对高,冠心病的发病率也相对低。研究表明大豆异黄酮可以降低 LDL、甘油三酯和载脂蛋白 B 的血浆浓度,同时提高 HDL 水平。此外,摄入大豆同样可以降低肥胖者的体重和 BMI 指数。

大豆异黄酮的作用机制包括雌激素样作用和其他通路。与雌激素类似,植物雌激素染料木黄酮可以激活雌激素  $\beta$  受体,降低脂肪酶活性,从而降低了脂肪合成。大豆异黄酮也可能通过 PPAR 介导的通路来改善血脂水平,PPAR 通路控制参与脂肪分解代谢和脂肪细胞分化的相关基因的转录,而且作为酪氨酸激酶抑制剂,可以阻止脂肪细胞分化的必需组件磷酸化。食用红葡萄或饮用红葡萄酒可以改善血脂异常,降低血管损伤和粥样硬化。这些作用可以扩展到一般乙醇(包括白酒和其他形式的乙醇)的摄入,或者红葡萄酒多酚的特异作用,已经得到广泛研究,表明红葡萄酒多酚提取物作用更强烈。目前的研究表明红酒多酚是通过提高 HDL 水平并抑制 LDL 氧化来改善血脂异常的。此外,红酒多酚降低人体脂蛋白氧化,提高了细胞核、血浆中抗氧化剂的水平,提高了抗氧化应激的能力。这些作用的最终

净结果就是降低了主要心血管事件的风险。

适量饮酒降低了心血管疾病的危险性,而过量饮酒并不能增加调脂和抗氧化的作用。有关饮酒量和一些危险因素(如动脉血压,血脂异常,血糖水平和氧化应激的标志物)关系的 J 或 U 形曲线已经越来越清楚。

#### 4 类黄酮与血糖控制

过去的 10 年 2 型糖尿病发病率显著提高,使人们越来越重视利用饮食疗法来控制血糖,大约有 1/3 的糖尿病个体应用植物性药材补充治疗。尽管大量研究表明应用植物性药材,如植物性生物碱小檗碱(黄连素)、俄国艾龙、植物性花色苷,可以控制血糖水平,但对糖尿病患者或糖尿病啮齿类动物模型而言,这些复合物疗效和安全性的研究仍然很少。

有限的临床研究已经证实,桂皮具有控制血糖的作用。桂皮发挥此作用的机制仍在研究,已有研究指出是通过激活 PPAR 信号通路,调节与胰岛素信号和脂肪组织中的血脂合成相关的基因发挥作用。同样,铬元素也可以提高糖尿病患者的血糖控制,铬缺乏的个体可以导致可逆性糖尿病。葛根是 1876 年从日本进口的蔓延性物种。葛根提取物中含有多种异黄酮,包括葛根素(最主要的成分)、大豆黄苷和染料异黄酮。在糖尿病 ob/ob 大鼠和对照组,葛根提取物和葛根素都能够提高糖耐量。同样,在卒中倾向性 SHR 中葛根素的急性和长期使用都能使其血糖控制能力提高。葛根能否在糖尿病患者中引出降血糖作用仍然需要确定。

#### 5 类黄酮对其他老年性疾病的作用

##### 5.1 骨质疏松

衰老降低了所有成年人的骨密度,但是在绝经后女性又没有进行替代治疗或其他治疗者更为明显。然而,很多女性通过服用植物性药物来减少骨质流失(通过增加骨质形成或者减少骨质重吸收),这些物质的疗效仍然有争议。Yamaguchi 认为从柑橘属植物的果渣(Citrus unchiu MARC)中提取的各种类胡萝卜素和  $\beta$ -隐黄质可以增加骨形成,抑制骨的重吸收,从而使骨质疏松老鼠模型的骨密度稳定。他指出芥末酱、海藻和蜜蜂花粉及 p-邻香豆酸对老年大鼠和人类都有保存骨完整的作用。大豆是目前最多应用的异黄酮,因其对老年女性的骨质健康作用得到广泛追捧,主要是推测它有雌激素样作用。几个研究组已经显示大豆异黄酮(尤其是染料木黄酮)对绝经后妇女骨骼具有正性保护作用。但是这些作用相对于雌激素替代治疗作用都比较温和,而且很多研究都是用年轻子宫切除的老鼠模型。NIH 女性健康研究所研究表明在激素替代治疗中时机很关键,如类黄酮治疗。动物实验的数据表明大量摄入大豆类黄酮,尤其是在绝经后很长时间才开始(即当雌激素受体的应答性已经改变),能够恶化骨质丢失,说明类黄酮可能是把双刃剑。

##### 5.2 肿瘤

过去的 10 年,应用类黄酮来预防和治疗肿瘤已有了很大进步,主要认为这种治疗方式有效而且较其他药物治疗更加安全。临床前期和临床数据表明一些植物性药材和类黄酮具有抗肿瘤的益处。在人类,染料木黄酮能够负性调节激素敏感性乳腺癌细胞的增殖,可能是

通过直接作用于雌激素通路。但其他研究发现啮齿类动物模型中染料木黄酮增加了雌激素阳性的乳腺癌增长。在应用大豆异黄酮和其他植物性药材预防和治疗前列腺癌中也存在同样的争论。

有研究发现结直肠癌中,饮用绿茶可以起保护性作用,这与绿茶中儿茶酚的持久作用直接相关。相反,食用大豆却可以增加结肠癌细胞增殖。姜黄色素可诱导结肠癌细胞系凋亡,且对正常结肠细胞无作用;绿茶可致口腔癌细胞凋亡,且对正常口腔细胞无作用。

所有这些研究明确指出,植物性药物对于肿瘤的作用受剂量、持续时间和给药时机、种类、实验设计(体内试验或体外实验)及癌细胞的种类限制。多酚类抗结直肠癌及抗突变的作用机制,大部分与其抗氧化、抗炎成分及生物利用度相关,还有小分子靶点,如 NF- $\kappa$ B, 凋亡蛋白酶,细胞因子,血管调节分子等。

目前为止,没有任何一种植物性药物对所有的癌症患者是有效或安全的。而且,正如 Cassileth 等指出的那样,在植物性药物和抗癌药物制剂中没有明显的相互作用显示降低了药物的效能或者使肿瘤恶化。同样,每种植物性药物似乎在对抗肿瘤时是独立发挥作用的。因此,植物性药物的一种成分可能对这种肿瘤有效,对另外一种肿瘤会加剧恶化。而且,很多植物性药物因循环中激素量的不同而作用不同,或因肿瘤对性激素的敏感性不同而作用不同。每种肿瘤的基因型和表型,如分化较好者会极大地提高植物性药物作为预防和缓解肿瘤的正性疗效。

### 5.3 脑

随着人类越来越长寿,患有神经退行性疾病的人也越来越多。大多数这类疾病,像阿尔茨海默病(AD)和 PD 在 65 岁以上人群中起病和发展都相对缓慢,但一旦这些人失去日常生活自理能力,他们就变成了抚养人的巨大负担和经济负担,疾病后期还需长期护理。很多患者在其他方面很健康,从而能够在患 AD 或轻度 PD 的情况下多生活 10 年甚至更久。因此任何能够推迟神经退行性疾病发病或者降低其严重性的机制,是对每个人健康和财富的保障。

关于多酚类保护脑的例子来源于 James Joseph 及同伴在蓝莓方面的研究。这项研究证明给衰老的啮齿类动物喂养蓝莓或者草莓能够显著逆转年龄相关的运动和意识失调。这些作用最初被认为是植物性药材抗氧化作用的结果,但这些植物性药材的作用较抗氧化剂单独应用时的作用更为强烈。这些治疗显示既可以推迟又可以逆转啮齿类动物的年龄相关性脑功能下降。

和绝经前女性相比,绝经后女性患意识损伤的几率相对更大。10 年前开始推行对绝经后女性进行激素替代治疗(HRT),然而大量研究标明长期用 HRT 对很多女性产生了副作用。相反多酚类饮食能够产生激素替代治疗的疗效并且没有副作用。

葡萄是最普遍食用的水果之一,富含多酚。葡萄籽多酚对衰老的子宫切除的啮齿类动物抗高血压和提高意识的作用与其他多酚类相似。但是机制仍不明确。有个实验指出其并非主要通过雌激素受体结合途径。葡萄籽多酚较维生素 E 和维生素 C 抗氧化作用更强,ROS 的上调似乎在多种心血管疾病中起了关键作用,如高血压。葡萄籽原花色素能够显著减少体内尤其是脑内血管内皮超氧化产物的产生。

用血管紧张素转换酶抑制剂处理血压正常的老年大鼠,尽管对血压作用甚弱但可以提

高记忆能力,用胼屈嗪处理高血压老鼠可以慢性降血压,但是不能改善年龄相关性的记忆力损伤。因此,当给老鼠用葡萄籽或其他异黄酮时,动脉血压不可能是唯一改善空间学习能力的因素。

## 6 潜在毒、副作用及剂量控制

单独应用类黄酮或者联合其他药物使用,可能存在药物之间的相互作用。例如,水飞蓟素(一种水飞蓟提取物)这种类黄酮可以钝化细胞色素 P450 3A4 和 2C9,可抑制主要肝细胞中葡萄糖苷酰转移酶。当这个复合物单独作用或者在饮食中大剂量供应时,就会存在潜在的药物-药物相互作用。同样,含有槲皮素或山奈酚的物质可以抑制肠道或肝脏中霉酚酸的葡萄糖苷酸化。卡瓦胡椒具有肝脏毒性作用,从卡瓦胡椒中分离的类黄酮 C-糖苷具有诱导突变的作用。这些结果表明一些饮食中的类黄酮可能和临床药物相互作用产生负性作用。

植物性药材的毒性作用部分和真菌或细菌污染,或者杀虫剂、除草剂及重金属的污染相关。植物性药材制剂在美国销路过剩,而且美国没有或几乎很少有关这些制剂的化学组分或疗效的规定。适当的对主要的生物活性成分进行核实定性定量,对于饮食供应的临床前和临床应用都非常关键。Prasain 等指出,一些葛根饮食供应商没有将葛根素作为最主要的组分,而复合物中被认为是大豆异黄酮的组分才是真正的葛根素。

## 7 总结

类黄酮对于预防、延迟和(或)改善一些老年人的慢性疾病有辅助作用。最新的研究表明,其生物利用度是产生作用的第一步。体内试验表明,类黄酮对于降低人类一些疾病的负担如肿瘤,心血管疾病和认知能力损伤有作用。植物性药材在老年性疾病方面的巨大作用,与其降低代谢综合征的三大促进因素有关,因为每一个促进因素都和饮食密切相关(如过多脂肪和碳水化合物的摄入)。但并不是所有的植物性药材都有效,也不是所有的植物性药材对所有老年人都有益。考虑到大部分老年人常规摄入这些类黄酮,所以医师更清楚的了解这些类黄酮的有利及有害作用、相关剂量及作用时机是义不容辞的责任,这样类黄酮可以更好的用于改善人类健康。

(杨水祥)

## 第四节 重组钠尿肽对心、肾作用的研究进展

人重组钠尿肽对心力衰竭、心肾综合征的治疗,越来越受到重视。本文将综述这方面的最新研究进展。

心肾综合征描述了肾脏与心脏之间复杂的相互作用。当我们解释静脉内输入人重组钠尿肽对心衰患者肾功能及预后的影响时,这种复杂的相互作用即变得非常明显。人重组钠尿肽分别是人重组 B 型钠尿肽和人重组心房钠尿肽,本文将这方面的进展予以简要综述。

### 1 钠尿肽的作用机制

B 型钠尿肽和心房钠尿肽都与心脏、肾脏和其他器官的钠尿肽受体结合,介导利尿、抑制肾素、醛固酮、舒张血管、抗纤维化、抗肥大和松弛作用,并且这两者没有明显区别。

## 2 钠尿肽的临床应用历史现状

心房钠尿肽被用来治疗急性心衰 1995 年在日本获批,在美国是 2001 年获批。B 型钠尿肽和心房钠尿肽都与心脏、肾脏和其他器官的钠尿肽受体结合,介导利尿、抑制肾素、醛固酮、舒张血管、抗纤维化、抗肥大和松弛作用,并且这两者没有明显区别。然而,B 型钠尿肽和心房钠尿肽对肾功能的作用还存在争议。

## 3 血钠尿肽与肾功能变化

2005 年,共 1269 名急性心衰患者 5 项随机试验的荟萃分析显示血液中钠尿肽与肾功能恶化的风险有关。然而,在一项大的随机、双盲、安慰剂对照试验中,伴有肾功能损害的严重的慢性心衰患者中,多次输入钠尿肽能降低肾功能恶化的风险。尽管,观察 12 周发现它对死亡终点时间、心血管、肾病住院时间无明显影响。

2006 年,许多小的试验发现,在行冠状动脉搭桥手术的患者中使用钠尿肽的效果仍存在争议。2007 年发表的一项大的、随机、双盲对照试验的结果,272 名伴左心功能不全的行冠状动脉搭桥手术的患者,钠尿肽能降低血浆肌酐峰值,减少肾小球滤过率的下降,减少住院时间,降低 180 天死亡率。然而,由于规模有限,试验中加入死亡终点指标较晚,作者认为这是一个探索性的试验,这些试验数据值得进一步研究。

除了急性心衰以外,静脉内输入人重组钠尿肽在行冠脉搭桥手术患者围术期的使用尚在研究中。冠脉搭桥手术与急性心衰有很多相似之处,如血流动力学、容量超负荷、心排出量减低、肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感系统的激活,这些均导致水钠潴留,诱发和加重心肾功能障碍。因此,肾衰竭常发生于行冠脉搭桥手术的患者,且住院期间和长期随诊发现肾衰患者预后不好。

## 4 NU-HIT 与 NAPA 试验

Sezai 等认真分析了 NU-HIT 试验中 NAPA 试验的数据。NU-HIT 将 133 名行冠状动脉搭桥手术的患者随机分到入重组钠尿肽和安慰剂组。与安慰剂组相比,入重组钠尿肽组手术后 1 个月、6 个月、12 个月肾功能明显较好。虽不能降低术后死亡率,但能降低围术期并发症。然而,试验的样本量太小,不能确定心房钠尿肽对临床预后的效果。所以,尽管 NU-HIT 试验进一步验证了 NAPA 试验的积极发现,但仍不能明确推荐对行冠状动脉搭桥手术的患者围术期静脉内常规输入人重组钠尿肽。

## 5 钠尿肽对肾功能影响的新认识

目前,静脉内输入人重组钠尿肽改善肾功能的机制尚不清楚,其潜在对肾功能有益或有害作用的平衡效应尚未知。一般认为静脉内输入人重组钠尿肽能降低血压,导致肾血流量减少,已得到了证实。由于肾血流对肾功能有很大影响,于是推测输入人重组钠尿肽后肾功能会下降,但在上述研究中肾功能反而有改善。对其可能的解释有两点:①输入人重组钠尿肽后可能对入球动脉有扩张作用,但还需要进一步验证;②肾功能并不仅取决于肾血流量而且与中心静脉压有关。因为静脉内输入 B 型钠尿肽通过直接扩血管作用、促进水钠排泄及降低心室舒张末压来降低中心静脉压,进一步通过降低肾脏后负荷改善肾脏灌注。特别是



行冠状动脉搭桥手术的患者很容易出现心衰,心室舒张末压升高产生的后果,超过了钠尿肽对肾血流和 RAAS 系统抑制的作用。除了有血流动力学的作用以外,人重组心房钠尿肽通过抑制 RAAS 系统对心肾还有激素样作用。从长期看抑制 RAAS 系统能保护肾功能,但短期来看,血管紧张素 II 产生减少会使传出动脉舒张并降低肾小球压力、可能会导致肾功能下降。并且,静脉内输入人重组钠尿肽对肾小管功能和其他的血管活性激素如血管紧张素有很大影响。人重组钠尿肽对中心静脉、肾血流动力学、肾脏产生的激素和功能的复杂作用,能解释为什么在一些研究中它会改善肾功能,并且在其他试验中没有发现肾功能恶化。

## 6 ASCEND-HF 试验

怎样能把这些研究发现转化到医疗实践中呢?急性心衰患者心房钠尿肽对肾功能和临床预后的影响有待进一步研究。我们期待明年 ASCEND-HF 试验的结果。ASCEND-HF 试验将说明心房钠尿肽是否能改善 7000 例急性心衰患者的临床预后。在行冠状动脉搭桥手术的患者中,NU-HIT 试验和 NAPA 试验的数据足够启动一个设计更好的试验,有足够依据说明肾功能和临床预后的差别。

## 7 心肾综合征的治疗应受到重视

鉴于人重组钠尿肽对肾功能和心功能的复杂作用,临床预后可能取决于患者肾功能和心功能恶化的原因。从临床前景来看,研究主要改善心血管疾病患者肾功能的药物很重要,这能加深我们对心肾综合征及药物相互作用的进一步理解。因此本文通过对钠尿肽的综述分析,强调了对心肾综合征的治疗,希望得到临床医师的进一步重视。

(杨水祥)

# 第五节 心力衰竭年度新进展

过去的一年,是心衰研究方面具有里程碑意义的一年。出现许多成果,包括各种临床指南的更新,心衰研究新进展的共识,美国医学会提出的将心脏移植作为心脏病的次选治疗,以及一些临床试验的最新发现。本文将综述这方面的研究成果。

## 1 流行病学

近来的流行病学数据表明,通过改善生活方式来预防心力衰竭是非常重要的。健康 ABC 研究观察到每 1000 例老年人中就有 13.6 例心衰患者,男人及黑色人种更易发生心衰。有趣的是,在同一时期的人群中,大量的心衰致死数及再入院数同很多可以改变的危险因素密切相关。医师健康研究也进行了此类观察,20 900 名中年健康男性参与,他们体重正常,从不吸烟,适度饮酒,规律锻炼,早餐以谷类、水果、蔬菜为主。该人群发展为心衰的危险性相对低。

已有报道,种族以及性别的差异会影响心衰的进程。健康 ABC 的危险因素研究,黑人比白人(尤其是年轻患者)在 6 个方面更多见:吸烟、心率增加、冠心病、左心室肥大、血压控制不佳、低肾小球滤过率。让我们警惕的是,约 1/100 以上的黑人在年龄小于 50 岁时已经开始心力衰竭。然而心衰住院的患者人群中,这些危险与性别和种族无关,而与年龄相关。

## 2 病理生理学

越来越多的文献资料证明,miRNA 在心脏肥大以及心力衰竭的病理生理中起至关重要的作用。这种 miRNA 为单链非编码核糖核酸分子,长度 21~23 个核苷酸分子,它调控基因信号的表达及基因间的相互调节,但并不起翻译蛋白质的作用。人们已观察到几种 miRNA 在正常组织及心肌组织中的表达不同。并且应用机械装置观察到在心肌负荷状态下,miRNA 的表达有所改变。因为每一个 miRNA 均与一系列的下流序列相联系,事实上,这有可能提供一种延缓或者逆转心肌重构、纤维化的治疗方法。

## 3 钠尿肽的改变

几组重要的实验数据显示心衰患者存在某些功能的适应性改变,尤其是钠尿肽系统的改变。已经证实,在重症心衰患者中 B 型钠尿肽的粘结段发生改变。这种肽类有一定的舒张功能,可以增强肾脏利尿效果。在人体内发现了另外一种心房钠尿肽,它以能够利尿、排钠、舒张血管等作用而著名。随着疾病进展,内源性的钠尿肽可能会减少,部分原因是其中的活性成分减少。这就表现出钠尿肽相对缺乏的症状,而不是过剩。这一观察值使我们对钠尿肽的重要性及多样性有了更好的理解,我们期待新的研究成果出现。

## 4 心衰的干细胞治疗

目前人们在干细胞领域的兴趣包括能够分化为多种类型的心脏干细胞,其中包括心肌细胞。一小部分干细胞表达以 Kit 和 Sca1 为表面标记的细胞,这些细胞无论是在试管内还是在体内均可分化为心肌细胞。另一部分干细胞表达转录因子 Isl1,其在胚胎心脏形成时,使细胞分化为血管内皮细胞,心脏内皮细胞,平滑肌、心脏传导系统以及右心室、心房等。现在,心肌干细胞可以由人体的心肌或组织中提取分离出来。这种所谓的多能干细胞可以被用作组建胚胎干细胞,以及用作自提再生疗法。这种细胞需要 3~4 种转录调控因子,理论上,它能够生成所有哺乳动物的细胞类型。干细胞的分离、转移、增殖以及它的稳定性、安全性是一个挑战,但近来美国国家卫生研究实验网络正在起草几项新的研究项目。尽管我们对生物学的理解在进步,临床试验研究依旧只能提供有限的结果。

## 5 心肾综合征机制的新视点

几个不同的研究证实静脉阻塞可以导致心肾综合征,无论是慢性心衰患者的稳定期,还是必须入院治疗的重症心力衰竭失代偿的患者。静脉充血的概念是相对于传统的肾动脉低灌注的概念提出的。右心房的压力增加促使我们在某些问题上跨学科理解如何最好的减少静脉充血,尤其是在利尿剂排尿作用已经降低时。此外,肾小管功能和肾灌注密切相关,经观察,尿中 NT-proBNP 和血浆中 NT-proBNP 相反,并且尿中 NT-proBNP 与肾血浆流量呈直接相关。

同时要注意肾动脉的低灌注状态。已证明经过特定的管道来运输钠尿肽能够加强肾小球的滤过及尿钠排泄。因为动脉低灌注的原因很多,近期另一个重要循证的人体试验已经公布。这一新的设计应用选择性的肾脏消融技术,使伴有重度难治高血压的患者的血压明显而持续下降。对于那些因为肾动脉狭窄而利尿效果差的心衰患者,探索这项新技术将很

有意义。

## 6 心力衰竭的评估

### 6.1 钠尿肽测试

今年最重要的进展之一就是关于钠尿肽使用范围扩展的测试,来帮助指导心衰患者的药物治疗。首先,TIME-CHF 研究将 499 名大于 60 岁的受试对象随机进行 N 端前脑钠素(NT-proBNP)治疗或对症治疗。研究者发现两组对象在生存或全因入院率方面无显著性差异,但是在 60~75 年龄组看到了一些益处。同样,PRIMA 研究将 345 名受试对象随机分成两组,一组只要 NT-proBNP 水平超过目标剂量,即立刻给予强化心衰治疗;另一组则应用标准治疗方案。在出院后生存期方面,N 端前脑钠素治疗和对症治疗并无显著性差异。这些结果同几个较小的单中心研究的初步结果报告一致,强调了缺乏支持使用钠尿肽测试来指导特定治疗的数据。

研究人员提出了如何解释 HF 患者体内钠尿肽水平的问题。PRIMA 研究中一系列测试点的初步数据确定,近 80% 的患者在出院后 1 年随访期里达到了各自的目标。进一步的结果显示,58% 维持在 N 端前脑钠素目标范围的患者和没有维持在目标范围的患者相比,有超过 75% 的门诊访问量。Val-HeFT 试验表明钠尿肽水平的改变与长期预后相关。临床实践中,钠尿肽治疗增加超过一定量时才具有递增价值,重症 HF 患者只有大幅度降低(降低 >80%) 血 NT-proBNP,才预示着长期预后改善。

### 6.2 新标记物

尽管临床一直在探寻心衰新的标记物,很多可以获得的循环代谢、营养标记物和 HF 的长期症状预后相关。这些标记物包括低血清雌激素和睾酮水平,高血清钴胺素水平,维生素 D 缺乏和低高密度脂蛋白水平等。低辅酶 Q 水平同样和 HF 的较差预后相关。此外,蛋白尿的存在也被认为是预后差的强有力的标志,因为蛋白尿反映了潜在的血管病理状况。在 GHARM 的一个亚组研究中,检测了 2310 名 HF 患者的尿蛋白-肌酐的基线水平和随访水平。研究者发现不考虑损伤或残余左心室功能,30% 的患者有微量白蛋白尿,11% 的患者有大量白蛋白尿。蛋白尿出现是严重心脏事件的独立预测指标。

尽管 HF 中一些预测性指标如 ST2 和半乳糖凝集素-3 仍然在探讨中,但在生物标记物方面得到了更多的关注。在弗明翰心脏研究的一个早期群体中,高血清瘦素水平和进展为 HF 的风险增加相关,尽管现在的水平限制了临床观察变量以外的潜在因素。相反,在几个研究群体中,抵抗素水平预测了心衰的发展。代谢症状也被认为是 HF 的一个危险因素。仅有空腹血糖水平的破坏而无后续糖尿病的表现并不能成为 HF 进展的强力危险因素。髓过氧化物酶、白介素-6、尿酸在大量流行病学数据库中渐渐作为 HF 进展的预测分子出现。这些发现在一定程度上使得一些概念有效化,即不考虑冠脉事件情况,氧化应激和炎症增强会促进 HF 的进展。

### 6.3 基因测定

最近我们见证了基因测定在特定心肌病应用的广泛性。根据获得的基因检测数据,我

们开始认识到不同的肌节突变与不同的表型相关。特别是一个框架移位突变而不是错义突变导致了更为显著的肌丝结构分裂,这可以解释不同基因突变导致心肌舒张异常的不同表型。这些结果意味着掌握特定的突变可以提供有价值的表型预测,甚至可能对应特异性的靶点治疗。

已经公布了关于心肌病的基因评估实践指南。总体上讲,指南强调了存在肥厚性心肌病和致心律失常性右心室发育不良两种疾病的基因决定因子的强有力证据。在舒张性心肌病的情况下,传导性疾病和心律失常可能有特定的病原,如核纤层蛋白 A/C 突变,提示预后很差。因此,对这类患者考虑尽早的装置治疗是适当的。但是,尽管确定特异性的基因突变对于决定家族成员的携带突变风险有帮助,但是没有发现可检测的基因突变并不代表真正的阴性结果,因为病原性的突变无法得知。换句话说,在很多疾病情况,测试的低敏感度仍然是一大障碍。不考虑表型,强烈推荐基因和家族咨询,必须获得详细的家族史,也应该提供和疾病传播及家族风险相关的原因。指南同时强调了定期临床筛查的必要性,包括病史和生理检查,超声心动图,心电图,还有一些心肌病的特定检查。

## 7 心衰的处理

### 7.1 更新的指南

今年从主要的专业协会中涌现了很多临床指南,新的建议比主要的修改要更为精练。在欧洲和美国更新的指南中,基于新出现的有力数据,钠尿肽测试被广泛采用,即使很多重点已经集中在急性组患者的诊断评估上。在追加使用血管舒张治疗方面有一些改善的建议,这一点是基于 A-HeFT 试验的,新的研究表明除非裔美国人外追加使用肼屈嗪和硝酸异山梨酯的潜在益处。应用辅助装置治疗也包括在内,其标准也简化为左心室射血分数 LVEF $>35\%$ 。基于 AF-CHF 试验得到的中性数据,患有心力衰竭和心房纤颤的患者在心律控制方面也不再严格。由于缺乏阳性结果,目前对于射血分数正常的心力衰竭(HFpEF)的治疗策略大部分保持原状。美国超声心动协会提出了有关心肌舒张性功能失调改善的诊断标准。美国指南中新增了对患有心力衰竭住院患者合理监管的讨论意见,包括大部分专家的意见:在心衰患者急性恶化时,仍强调维持或开始药物维持循证的疗法。

### 7.2 心衰的装置治疗

心脏再同步化治疗(CRT)一直是患有重症心力衰竭患者的重要治疗方法。今年的重点在于探寻标准临床指示的潜在扩大。今年报道了两个重要研究,首先是 REVERSE 试验对欧洲同层人进行的 24 个月随访观察,就应用复合反应终点事件对逆转重塑和临床改善方面提供了重要证据。应用 CRT 对 LVEF $>40\%$ 且 QRS 持续时间 $>120\text{ms}$ 的患者反应有益,但是症状改善轻微。在非缺血性病因或有显著传导延迟的患者群中,左心室逆转重塑的可能性最高。最近公布的 MADIT-CRT 试验中,对 1820 名受试对象(LVEF $>30\%$ ,QRS 持续时间 $>130\text{ms}$ )进行研究发现,应用 CRT 加除颤器治疗较单用除颤器治疗使死亡或 HF 持续时间的相对危险性降低 34%,且可逆转重构。降低 HF 事件发生的益处更明显,尤其是 QRS 持续时间 $>150\text{ms}$ 的患者。这些标志性的发现确保了 CRT 可以作为一种标准化治疗方法,主要是对于慢性收缩性 HF 患者尤其是有显著传导延迟的患者来说。尽管试验结

果已经表明它的临床益处可同时逆转左心室重构,但与药物治疗不同,CRT 是侵入性疗法而且昂贵,可能还需进一步检测。

CRT 的最优化被广泛讨论,用精密的成像技术测试,针对几个简单参数的综合分析,为 CRT 无反应的患者群体提供了帮助。有关成像模态可帮助选择 CRT 合适候选对象和预测反应情况,但还需要进一步的探讨。

### 7.3 心衰患者的运动训练

在心力衰竭人群中,简单的运动耐量评估一直是有效的预测手段,训练项目结束后提示预后仍无改善。然而,高强度的运动训练的风险和益处尚不清楚。在国际健康组织主持的 HF-ACTION 试验中,受试对象接受常规运动量或有安排的训练,其中包括 3 个月有监管的运动(40 分钟,每周 5 次),之后继续在家进行有氧训练。HF-ACTION 的早期结果显示了运动训练项目对终点事件的死亡率和 HF 的住院率为中性作用,但是却提高了 2331 名有慢性收缩性心力衰竭患者的总体健康状况。研究者又试图通过一个一个推荐训练课程来进一步分析数据,发现了常规有氧训练和结果之间的剂量反应关系。HF-ACTION 研究为患者进行运动训练和内科医师下此医嘱提供了重要的安全保障。此外,它还提供了这类患者人群心肌复原代偿性的依据,并强调了要使患者坚持进行生活方式的改善。

### 7.4 治疗心肌炎的新观点

10 年来有关心肌炎的实验结果相对令人失望,所以对其诊断和治疗仍大部分停留在经验阶段。在其他病毒介导性疾病治疗方面有了进展后,但对于那些所谓的病毒持续感染的患者,降低心肌内病毒负荷的潜能仍然被认为是一个可试验的假设。在 2008 年美国心脏病相关年会上的 BICC( $\beta$  干扰素治疗慢性病毒性心肌病)试验中,发现 143 名患者的症状改善与心肌内膜活检中病毒负荷减少关系更为密切。但两组中心脏结构或心肌表现方面没有差异。尽管  $\beta$  干扰素治疗看起来是安全的,但由于病毒持续感染并不和较差的预后相关,所以抗病毒治疗策略的优点仍然有待商榷,尤其是对侵入性评估和昂贵治疗的需求。

同时,对于那些没有证据表明病毒持续感染的患者来说,一个新的随机研究发现免疫抑制疗法可能会起效。在 TIMIC(对炎症性心肌病的特异性免疫抑制治疗)试验中,患有慢性左心室收缩功能失调并有继发心肌炎性改变证据的 85 名受试对象随机接受两种处理,一组用硫唑嘌呤加泼尼松处理,一组用安慰剂处理。经过至少 6 个月标准治疗后与安慰剂组相比,免疫抑制治疗更大程度上逆转心肌重塑。这些数据与急性心肌梗死采取经皮冠状动脉介入治疗时加用环孢素灌注对梗死面积减少的正性数据间接一致,表明在心肌灌注过程中免疫活性的重要性。

### 7.5 HFpEF 的治疗

受到高度关注的 I-PRESERVE(厄贝沙坦对射血分数正常的心力衰竭的治疗)试验中,4128 名 60 岁以上有 HFpEF 症状(LVEF $>45\%$ )的患者随机接受厄贝沙坦和安慰剂的处理。这项试验发现厄贝沙坦对已经接受强度背景治疗的患者在终点死亡率和 HF 住院治疗方面并没有改善。这个结果很令人失望。I-PRESERVE 的结果同样增强了我们的认识,

HFpEF 完全不同于收缩性心力衰竭。

### 7.6 肺血管舒张剂和全身血管舒张剂

已经有好几个研究表明磷酸二酯酶-5 抑制剂对有肺动脉高压的患者可以改善症状,降低肺血管抵抗。同时,在左心疾病相关的肺动脉高压患者可以观察到持续肺钠尿肽的摄入和环鸟苷酸单磷酸盐释放的减少。这些结果表明肺血管抵抗增加的患者中血管舒张反应的下游介质相对缺乏。这些结果同样支持磷酸二酯酶-5 抑制剂或可溶性鸟苷酸环化酶激活剂联合一氧化氮供体的有利作用。几个后续研究正在探寻这些潜在治疗的益处。

内源性血管舒张多肽一直作为潜在的治疗组分,松弛素(一种在分娩时用于抑制子宫收缩以利于松弛和拉长子宫颈和耻骨联合的妊娠激素)正在进行评估。在血压正常或偏高的 234 名受试对象中,通过静脉注射松弛素可以获得快速而持久的呼吸功能改善,60 天的心血管死亡率及心力衰竭再入院率都降低(3%~10%:17%, $P=0.06$ ),对 4.5 个月持续追踪发现心血管死亡率进一步降低(0~6%:14%, $P=0.04$ )。有关松弛素和其他内源性血管舒张多肽复合物的早期的临床试验将会很快进行。

### 7.7 肾保护治疗

寻求肾保护药物的研究一直在进行,因为肾功能恶化一直是急性失代偿性心力衰竭的一个重要的并发症和有效治疗的障碍。今年我们见证了第一个对抗抗利尿激素系统的口服药物,即托伐普坦的有利证据。它在保护肾功能方面的作用仍不明确,但是它的确在一些情况下能改善低钠血症。托伐普坦似乎可以产生一种电解质自由水排泄物质,且无明显血流动力学作用。另外一个有希望的候选药物,腺苷 A1 受体拮抗剂,今年在研究中已面临重大障碍。欧洲心脏病协会会议上公布的 PROTECT(选择性腺苷 A1 受体拮抗剂 rolofylline 对于治疗急性心力衰竭和容量负荷以评估对意识和肾功能疗效的安慰剂对照随机研究)试验的早期结果中,通过静脉注射 rolofylline,显示该组和安慰剂组在心脏和肾脏终点事件方面并无明显差异,尽管 2033 名心力衰竭住院受试对象更多表现为症状缓解。特别是,rolofylline 和安慰剂相比并不能降低肾损伤的发生率(15%:13.7%),反而有卒中和癫痫的发病趋势。这一类药物将面临重大挑战。

### 7.8 影响肌肉收缩药物的药理学支持

对于终末期(D期)心力衰竭的药理学支持仍然是个挑战。曾经有患者被认为具有肌肉收缩依赖性,预后差,而且慢性促肌肉收缩药物灌注(多巴酚丁胺或米力农)并不能影响长期结果。寻求安全且有效的血管活性药物仍在进行,ESSENTIAL 试验最终强调了对研究这类患者的药物治疗方面的挑战,因为依诺昔酮结果中性。同时,HORIZON-HF 试验用另一种方法来检测 istaroxime,这种药物可以抑制钠钾 ATP 酶活性和激活肌浆网 2 型同源钙泵。静脉注射 istaroxime 后结果显示快速的血流动力学改善,同时心率降低,心脏舒张功能的超声指数提高。但是,同其他先前的血管活性药物一样,支持此药的路还很长。

### 7.9 重度 HF 的外科治疗

今年 STICH(缺血性心力衰竭的外科治疗)试验的第二阶段结果已经公布。结果显示

SVR(外科心室重构)对于具有收缩性心力衰竭(LVEF $>35\%$ )和心肌前尖部功能失调进行冠脉旁路手术时的治疗并没有好处。尽管在 SVR 组左心室收缩期容积指数大幅度降低。一些 SVR 的支持者仍然认为由于存在选择性偏倚,所以致使获益的人群没有入选。但是其他人认为是由于左心室容积下降导致舒张期扩张性损伤,致使 SVR 没有有利作用。然而,这些令人失望的结果为不要在冠脉旁路手术时行 SVR 提供了一个理由。

### 7.10 新装置

几个涉及 HF 护理新概念的设备已经被多中心临床试验测试。MOMENTUM 试验结果于今年公布,对几个急性心衰应用新的连续运行增加装置得到了一些相对中性的发现。一个涉及另外一种新的可移植设备的安全性和有效性的多中心的研究结果也于今年公布,该设备通过在难控制期传输非兴奋性电信号来提高心脏收缩性。FIX-HF-5 研究随机将 428 名中重度心力衰竭(LVEF $>35\%$ ,且 QRS 变窄)患者给予或不给予 CCM 处理,研究发现 CCM 并不能提供改善缺氧阈值的初步疗效观察结果。然而,研究者观察到在一组病情较轻的群体中(纽约心脏协会功能 III 级,LVEF $>25\%$ , $n=185$ ),经 CCM 处理提高运动参数和生活质量分数是有可能的,这表明 CCM 的实施需要心脏收缩功能的一定保留。

### 7.11 医学支持装置和终点治疗

对永久性心室辅助器 II 作为新一代非脉动心室辅助装置(VAD)得到了认可。长期携带这种装置的患者已经提供了有关其长久安全性和可靠性的有力数据。但同时也观察到了胃肠道和颅内出血的风险。在一些患者循环支持的非脉动特点和获得性凝血性疾病相关。较小的装置已经研制出来,尽管仍处于早期临床试验阶段,对病情较轻患者的队列研究在计划进行。合适患者的选择,费用及有效性,手术期间管理和 VAD 的护理转运等有关问题仍面临严重的挑战。

### 7.12 疾病监管

心力衰竭再入院率的持续增长已经成为关注的焦点。美国心脏病学院认为很多再入院治疗是可以避免的,他们发起了一个倡议要求 2012 年再入院率降低 20%。许多情况下,再入院率并没有因先进的药物和设备的治疗而下降。再入院模型不充分,是因为他们没有强调环境和社会因素,而且并不能精确反映疾病的严重性或潜在的并发症。对于如何确定可避免再入院和判断其合适性的方法仍存在争议。因此,我们缺少探寻为什么再入院发生在一些个体患者身上的机制。对于疾病监管来说,远程监控仍然是吸引人的观点,但这种观点需要资源、后勤及证据。和其他诊断工具一样,确定心衰测量仪的精确性设计很难,而且,对于一些不明原因误差的解释仍然十分困难。

### 7.13 结论

见证有关心力衰竭干预的进展感到振奋。尽管核心药物和治疗装置一年来仍没有太大改变,但许多重症心力衰竭患者从一些装置(CRT 和 VAD)中获益的数目在持续增长。通过重新确定患者的选择标准和探寻程序最优化的策略对未来会有帮助。很多新的诊断和治疗方法的指南已经成熟。我们相信在不久的将来可以看到早期干预对心力衰竭患者发病机

制和代偿失调所带来的益处。

(杨水祥)

## 第六节 心力衰竭的干细胞治疗

心力衰竭(心衰)是各种严重心脏疾病终末阶段所表现出来的一种临床综合征,其病情复杂,预后不良,病死率和病残率极高。当前主要治疗手段是药物治疗、介入治疗和搭桥手术,这些疗法虽能改善症状,甚至使闭塞血管再通,却不能降低患者的死亡率。干细胞具有特定的分化潜能,表现为全能性、多能性、专能性,它是一族具有自我复制和多向分化能力的未成熟细胞。最近 10 年来,已有许多临床前试验和一些临床研究表明干细胞移植有可能再生新的心肌组织和促进血管形成,给心衰患者的治疗带来了福音。

### 1 干细胞移植的种子细胞

被用于移植的细胞种类很多,以骨骼肌成肌细胞、胚胎干细胞、骨髓干细胞为主,其他细胞还有心肌祖细胞等。移植细胞的选择目前存在争议,各种细胞都有其优越性及局限性。

#### 1.1 骨骼肌成肌细胞

骨骼肌成肌细胞(skeletal myoblast)因其具有自体来源、能够形成肌细胞群、增殖能力强并且能够耐受缺血环境等优点,最先被广泛地用于心脏干细胞的移植。Marelli 等将骨骼肌成肌细胞直接注射到冷冻梗死心肌区域,8 周后的组织学检查发现,移植的骨骼肌成肌细胞在受损心肌区域形成肌纤维片状结构。但是,移植后的骨骼肌成肌细胞不能真正转化为心肌细胞,无法表达缝隙连接蛋白,且电和机械活动与周围宿主心肌细胞难以同步,因此限制了它的应用。

#### 1.2 胚胎干细胞

胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESC)是从胚胎内细胞团或原始生殖细胞分离和克隆出的具有全能性的细胞。Arai 等在大鼠心肌梗死模型中移植 ESC 后发现有心肌组织再生,同时左心室射血分数和心肌储备功能也得到了提高。ESC 也有自身的缺点:如社会伦理道德的制约;异体移植还可能造成免疫排斥反应的发生;有导致畸胎瘤形成的危险;获取纯化的细胞培养比较困难。

#### 1.3 骨髓干细胞

近年来,骨髓干细胞(bone marrow stem cells)已作为一种有潜力的多能分化干细胞用于细胞心肌成形术。这种细胞自体来源,移植容易被接受,能够横向分化为心肌细胞或血管内皮细胞。目前用于移植的自体骨髓干细胞主要包括:造血干细胞、间充质干细胞、骨髓单个核细胞、内皮祖细胞等。

##### 1.3.1 造血干细胞

Orlic 等将转染了增强绿色荧光蛋白(enhanced green fluorescent protein)基因的雄性小鼠的 CD34、Lin-c-kit<sup>+</sup>造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)输注到雌性成年小鼠



缺血心肌的边缘区。9天后,40%小鼠有损伤心肌的修复,新生成的心肌占梗死区的68%。除心肌外,新生成的细胞和组织还包括内皮细胞、平滑肌细胞以及小血管。

### 1.3.2 间充质干细胞

在体外,经5-氮杂胞苷诱导后,骨髓间充质细胞(mesenchymal stem cell, MSC)有可能转化为搏动细胞,表达心肌细胞的特异性标志物,具有类似于窦房结细胞和心室肌细胞的动作电位。在体试验显示,移植的MSC可以改善心衰时受损心脏的功能。

### 1.3.3 骨髓单个核细胞

近来,有临床研究发现,采用新鲜骨髓细胞、骨髓或外周血单核细胞进行移植,可以改善受损心脏的重构和功能。Beeres等对25例药物无法控制的心绞痛患者进行了自体骨髓单个核细胞移植治疗,3个月后,核素心肌灌注显像显示患者左心室收缩末期容积减小,左心室射血分数提高,节段性室壁厚度增加。

### 1.3.4 内皮祖细胞

内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)是一类能增殖并分化为血管内皮细胞,但尚未表达成熟血管内皮细胞表型,也未形成血管的前体细胞。目前的实验表明EPCs可能分化为血管内皮细胞并在血管生成中起重要的作用。EPCs取材方便,能通过自体骨髓分离得到,并能在体外大量扩增,自体输注无免疫排斥。但目前关于EPCs分离、培养、鉴定和EPCs移植的细胞量有待标准化。

## 1.4 心肌祖细胞

长期以来心脏一直被视为一个终末分化的器官,而最近在病理和生理状态下观察到了心肌细胞的有丝分裂。现已从人的心脏中成功地分离到了心肌祖细胞,可以分化为心肌细胞、平滑肌细胞和内皮细胞,为自体心肌祖细胞移植提供了新的途径。

## 2 干细胞移植的治疗机制

干细胞移植治疗的确切机制,目前还未完全清楚。可能与新生心肌细胞生成、促进新生血管形成以及旁分泌等多种机制有关。Orlic等发现,心肌局部注射骨髓来源HSCs 9天后,心室梗死区出现68%新生心肌,再生的心肌组织中包含增殖的肌细胞及血管结构,提示局部注射骨髓细胞能新生心肌组织。移植细胞的旁分泌功能在干细胞移植后的治疗作用中可能发挥重要的作用。干/祖细胞能通过促进新生血管形成及释放大量生长因子或细胞因子改善心肌纤维化的形成。Urbanek等发现,心肌梗死后,局部给予肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子所造成的浓度梯度可以促使梗死区以外的成心肌细胞迁移到梗死区内,并形成新生的心肌细胞和血管。

## 3 干细胞移植的问题与展望

干细胞移植治疗心衰的疗效总体来说是令人满意的,为治疗心衰这一顽症提供了一种新的治疗方法,但是尚有一些问题需要解决。①种子细胞的选择:不同的种子细胞有自身的缺点,治疗的干细胞选择不当可能造成严重的后果,如果要将干细胞移植应用于临床,必须谨慎选择种子细胞;②移植的干细胞的数量:移植多少数量的细胞就可以达到最佳的治疗效果,目前还难以确定;③移植后干细胞的成活率:由于干细胞移植部位局部组织缺血缺氧,环

境恶劣,移植的大部分干细胞并不能够存活,这就大大减弱了干细胞移植的疗效;④移植后干细胞的监测:要评估移植的干细胞的治疗作用需要对移植细胞进行活体示踪,这就需要筛选出在不影响标记干细胞生物学活性的前提下高效标记移植细胞的方法。

总之,干细胞移植治疗心衰具有巨大的潜力与广阔的前景,虽然目前还存在很多问题,但是随着研究的深入,以上问题也必将得到攻克与解决,从而成为广泛应用于临床的治疗方法。

(陈君柱)

## 第七节 心力衰竭的血流动力学

血流动力学是研究血液在心脏和血液中流动状态的一门学问,它涉及心脏的功能、心血管各部分的压力、流速、血流的形态和阻力。心力衰竭时可有明显的血流动力学改变。

### 1 心腔和血管内的压力

#### 1.1 心腔和血管内的压力曲线可分为三种类型

(1)静脉类型压力曲线:包括静脉(vein)、中心静脉(CVP)、左心房(LA)、右心房(RA)和肺毛细血管楔压(PCWP)。

(2)动脉类型压力曲线:包括主动脉(Aorta)、外周动脉(peripheral artery)和肺动脉(PA)。

(3)心室型压力曲线:左心室(LV)和右心室(RV)。

压力曲线的形成与心脏的收缩和舒张活动相关。在静脉型压力曲线中,左右心房的压力曲线是最典型的。a波是由左心房或右心房收缩产生,出现在心电图p波之后。a波之后由于心室收缩牵拉左右心房使压力下降产生x波谷,在a波和x波谷之间有一个很小的c波,是由于三尖瓣或二尖瓣瓣叶关闭向右房或左房轻度突出所致。x波谷之后心房充盈,心房内压力升高产生v波。紧接着v波之后为y波,y波是由三尖瓣或二尖瓣开放,右心房或左心房内的血液进入右心室或左心室,右心房或左心房内压力降低所形成。离心脏较远的静脉型压力曲线,上述波形可不明显。在病理情况下,压力曲线可出现异常变化,如二尖瓣或三尖瓣狭窄时a波明显升高,二尖瓣或三尖瓣关闭不全时v波可异常增高,心包缩窄时由于心房排气受阻,左房和右房压力曲线可整个升高,心力衰竭时PCWP可明显升高。

动脉型压力曲线中,左或右心室射血时主动脉或肺动脉中的压力迅速升高,表现为较为陡峭的上升支,左或右心室舒张时二尖瓣或三尖瓣关闭,主动脉或肺动脉内的压力下降,但是由于主动脉和肺动脉有一定的弹性,所以压力的下降较为缓慢。主动脉瓣或肺动脉瓣关闭分别可在压力曲线上产生一个重搏波切迹。高血压时主动脉压力曲线可增高,主动脉瓣关闭不全或动脉硬化时,主动脉压力曲线的脉压可增大,心力衰竭可引起肺动脉压增高。

心室型压力曲线中,在心室等容收缩期,心室的压力迅速上升,而后是心室射血期,心室压力继续上升但不如等容收缩期陡峭。紧接着是心室等容舒张期,此时心室压力迅速下降至零甚至负值,其下降陡峭程度与等容收缩期相仿。其后是心室的舒张充盈期,随着充盈血量的增加,心室内的压力逐渐升高,至舒张末期达到最高。在舒张末期,有一个心房的收缩,

帮助心室充盈,表现为 a 波。这一 a 波与心房压力曲线的 a 波时相相同。在主动脉瓣或肺动脉瓣狭窄时,左心室或右心室收缩压升高,在心力衰竭、心包缩窄或心脏压塞时心室的舒张压升高。

各心腔和血管内压力的正常值如下:LA 压力曲线的 a 波 10(3~15)mmHg, v 波 10(3~15)mmHg,平均压 8(2~12)mmHg。PCWP 压力曲线的平均压为 9mmHg。RA 压力曲线的 a 波压力为 5(2~7)mmHg, v 波压力为 5(2~7)mmHg,平均压为 3(1~5)mmHg。PA 压力曲线的收缩压为 25(15~30)mmHg,舒张压为 9(4~12)mmHg,平均压 15(9~19)mmHg。主动脉压力曲线的收缩压为 130(90~140)mmHg,舒张压为 70(60~90)mmHg,平均压为 85(70~105)mmHg。左心室的收缩压为 130(90~140)mmHg,舒张压为 8(5~12)mmHg。右心室的收缩压为 25(15~30)mmHg,舒张压为 4(1~7)mmHg。

## 1.2 心排出量和血管阻力

心排出量(CO)表示心脏每分钟可排出多少升的血液,CO 可以根据氧消耗量和混合静脉血的氧含量,用 Fick 法计算,也可以用染料稀释法测量,不过均比较麻烦。目前临床上常用漂浮导管(Swan-Ganz 导管),用温度稀释法测量 CO。它和体表面积比值叫作心脏指数(CI)。CI 是心功能的主要指标之一,其正常值为  $2.5\sim 4.0\text{L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ 。CI 可受心率(HR)的影响,有时需要计算心搏指数(SVI),SVI 是 CO 和 HR 的比值,其正常值为  $35\sim 70\text{ml}/\text{m}^2$ 。SVI 和左心室舒张末期容积指数(LVEDVI)之比叫作左心室射血分数(LVEF),它是评价左心室收缩功能的重要指标,其正常值为  $(67\pm 8)\%$ ,心力衰竭时 LVEF 明显降低。目前临床上常用超声心动图法测量 LVEF。

根据某一血流量和压力可以计算出血管阻力。正常体循环血管阻力(SVR)为  $1100(700\sim 1600)\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ,总肺阻力(TPR)为  $200(100\sim 300)\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ,肺血管阻力(PVR)为  $70(20\sim 130)\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ ,心力衰竭时 SVR、TPR 以及 PVR 均可增高,反映组织和器官在心力衰竭时的灌注减少。

## 2 心力衰竭时的血流动力学变化

心力衰竭是各种心脏病的终末阶段,它最开始的血流动力学改变是心排出量下降。由于心排出量下降,导致血压下降,肝、胃肠道及肾脏等重要脏器的血液灌注减少,其功能会明显下降。此外,由于心脏不能将回心的血液充分排出,导致左心室舒张末压(LVEDP)和肺毛细血管楔压(PCWP)升高,因而可造成肺淤血和肺水肿,进而可致 PA、RV、RA 及 CVP 的压力升高,当静脉内的压力超过血浆胶体渗透压时就会发生组织和器官的水肿。

心力衰竭时,患者的 CO 和 CI 是明显下降的,由于 CO 和 CI 降低,血压降低,可引起反射性交感神经兴奋,心率增快,来代偿 CO 的降低。心力衰竭时患者的 LVEDP、LA、PCWP、PA 等压力一般是增高的,反映心脏不能有效地排出回心血液。此外。心力衰竭时患者的 SVR、TPR 和 PVR 一般是增高的,反映组织和重要器官的灌注是减少的。

在 CCU 病房,心肌梗死患者的心功能常用 Killp 分级来粗略地估计。重症心肌梗死患者则需要用漂浮导管法比较精确地评估心功能状况。Forrester 心功能分级方法根据漂浮导管所测得的 CI 和 PCWP,将患者心功能分为 4 种情况:①心功能 I 级:  $\text{CI}>2.2\text{L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ ,  $\text{PCWP}\leq 18\text{mmHg}$ ,属于心功能基本正常;②心功能 II 级:  $\text{CI}>2.2\text{L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ ,

PCWP>18mmHg,属于心功能减退,可用血管扩张剂治疗;③心功能Ⅲ级:CI≤2.2L/(min·m<sup>2</sup>),PCWP≤18mmHg,属于心功能减退并伴有低血容量,可考虑补充血容量治疗;④心功能Ⅳ级:CI≤2.2L/(min·m<sup>2</sup>),PCWP>18mmHg,属于真正的心源性休克,需要用正性肌力药物及IABP等治疗措施,且预后很差。

近年有关心力衰竭的研究有很大进展,主要是改变了以往单纯从血流动力学变化来研究心力衰竭,阐明了交感神经系统(SNS)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在心力衰竭发生和发展中的作用,针对SNS和RAAS的β受体阻滞剂和ACEI的使用明显改善了心力衰竭患者的预后。然而,血流动力学改变仍是心力衰竭发生的始动因素,而且血流动力学的改变贯穿心力衰竭病程始终,血流动力学恶化是心力衰竭预后恶劣的标志。了解患者的血流动力学状况对于病情判断、制订治疗方案仍然是必需的。在急性心力衰竭和慢性心力衰竭急性加重时,针对血流动力学状况恶化采用的利尿和降低心脏负荷的治疗常常可用于帮助患者改善症状度过急性期,为β受体阻滞剂及ACEI等改善预后的药物使用创造条件和争取时间。因此,针对血流动力学的治疗应当成为心力衰竭治疗计划的一部分。

(柯元南)

## 第八节 科学饮水防治心脑血管病

防治心绞痛、心肌梗死和脑卒中等心脑血管事件有多种方法。但科学饮水,尤其睡前适量喝水可减少心绞痛等发作,就不是人人皆知了。其实,科学饮水是最简单、有效的保健方法,可有效防止心绞痛、心肌梗死和脑卒中等心脑血管事件发作。饮水还可使胃肠道保持清洁,还有助于肝脏的解毒以及肾、内分泌功能的改善,提高免疫功能,预防感冒、咽喉炎、关节炎和某些皮肤病。人要健康地生活,保持饮食的营养平衡必不可少,而重要的是适当地补充水分。这是因为:

### 1 水与人体生理功能

水是生命七大要素(水、蛋白质、脂肪、糖、维生素、矿物质、纤维素)之一。水与人体生理功能有密切关系。中医认为,水有“助阳气,通经络之功用”。水是人体血液、淋巴液、消化液、汗液、尿液、体内各组织间体液的供给源泉,是维持人体新陈代谢、调节体温、输送营养、保持酸碱平衡、促进体内废物及毒素排泄等的重要物质。

人的体液占体重的55%~60%,可以分为细胞外液(占15%)和细胞内液(占40%~45%)。水约占人体体重的60%~70%,婴儿则高达80%。血液的80%、器官的70%~80%是水分,就连坚硬的骨头也含有10%~40%的水分。

一个人每天排尿要排掉1000~1500ml水分,排便要排掉100~200ml水分,出汗要排掉600~700ml水分,肺呼吸要排掉300ml水分,每天至少要排掉2000ml水分。如果不适当地补充水分,体内水分就会因排尿和出汗而迅速减少,进而引发脱水症状。人不吃食物,大约可活2周甚至更久,但若滴水不沾至多可活7天。

### 2 缺水与疾病

世界卫生组织(WHO)统计表明:发展中国家80%的疾病与水有关。缺水是造成血液

过稠、过黏的原因之一,进而导致内脏器官不能正常工作,胃肠消化、血液输送营养素、体液浓度调节等失常,久之,还会引发腰酸背痛、怕冷症和各种生活方式病。研究表明,水与心脑血管病如冠心病发作有千丝万缕的联系。据医学统计,心绞痛、心肌梗死多在睡眠时或早晨发作,除了夜晚迷走神经紧张性增加使冠状动脉痉挛等因素外,老年人由于生理衰老等各种因素,大都有不同程度的动脉粥样硬化等心血管疾病,血液黏稠度也较高。人在夜间因呼吸和出汗会耗散部分水分,加之老人常有起夜(小便多)习惯,水液随之消耗也较多。夜间缺水会使血液黏稠度升高,血流量减少,血小板凝聚力亢进,使原来就粥样硬化的血管更易产生栓塞,当栓子脱落在脑动脉、冠状动脉及其分支内时,导致心肌出现急性供血不足或局部心肌发生坏死亡。所以,老年人尤其患冠心病的老年人,重视饮水是预防心绞痛、心肌梗死发生的重要保健方法之一。

### 2.1 一日缺水

人们日常补充水分的方法主要是饭后喝茶、喝咖啡、喝饮料和饮酒。通常一天喝饮料可摄取 900~1400ml 水分,从食物中摄取 600~700ml 水分,加上体内新陈代谢产生 200~300ml 水分,一共摄取了 1700~2400ml 水分。然而,茶水等饮料有很强的利尿作用,会过多地排除体内水分,降低体内的水分滞留量。由于水分较多的蔬菜摄取量不够和偏爱喝饮料,虽然人们有意识地补充了大量水分,实际上现代人大多缺乏水分,在不知不觉地出现脱水症状。人在夜间因呼吸、出汗等失水而使血黏稠度升高,故夜间是心、脑梗死发生的高危时刻。每天清晨起床到中午饭前也是心脑血管疾病患者“生死攸关”的时间段。因为人体经一夜睡眠之后,水分从出汗排尿、呼吸蒸发、代谢消耗,尤其夏天高温、秋冬干燥,人体水分易于丢失,此时血液已变得浓缩黏稠,血管腔也因血流量减少而变窄,这就容易引起心脑血管栓塞等。

### 2.2 四季缺水

夏天高温天气里,人出汗特别多,易导致体内血液浓缩,使得微血管循环出现障碍,诱发血小板聚集。高血压、动脉硬化、糖尿病患者很容易因此形成血栓,引发卒中。因此,需提醒心脑血管病患者,暑天一定要注意及时补水以防卒中。而秋冬气候过于干燥、多风,水分蒸发得更快,最易损伤人体的津液,此时如果不注意保养,皮肤角质层出现“缺水”,变得干燥、粗糙。尤其立冬后冷空气刺激人的血管收缩,血压因此升高,同时气温降低后血液的黏性增加,凝血时间缩短,而人体在清晨到中午这段时间里,又受交感神经的控制,处于兴奋状态,诸多因素均易引起立冬季节心脑血管疾病的突然发作。

### 2.3 老年缺水

老年人更常处于缺水状态,表现为“津液不足”。由于不少老年人神经中枢对缺水反应不太敏感,会因“不渴”而不愿进水,身体会经常处于一种轻度脱水状态而不自觉。老年人由于肾脏浓缩功能减退,排尿带出的水分增多,或是夏天出汗过多等,都可能导致体内缺水。另外,老年人因怕夜尿多,晚饭后不敢喝水,其实老年人膀胱萎缩,容量减少,不饮水照样要起床排尿。而夜间缺水,血液浓缩,致循环阻力增大,引起心肌缺血。

### 3 科学饮水方法

科学饮水有利于身体健康。有言道：药补不如食补，食补不如水补。喝水能够促进新陈代谢，降低血液黏度，解热安神，延缓衰老，美容保健，利尿通便等，有学者认为“多喝水可防早衰”，古人甚至说“服水自可追神仙”。喝水可以最优先地通过血液，给人最重要的器官——大脑补充水分，而人是必须保持大脑血压稳定的。其次，喝水可以给人体各个器官补充水分。如果体内缺乏水分，各个器官就难以补充水分，同时也无法补充营养素。此外，喝水可以防止老化（保持肌肤光泽）、促进消化、安定精神、防治感冒、预防膀胱炎、结石病、消除疲劳。保持一定的饮水量，能有效地改善机体的新陈代谢和血液循环，促进体内代谢产物的排泄。

#### 3.1 饮水量

一个人每天喝多少水合适呢？正常人每天至少要及时补充 2000ml 水分或成人 1 千克体重需要 40~50ml 水分。最好饮用两升水（喝 8 杯水）。因为人体每日需补充 2000~2500ml 水，扣除食物及其氧化所产生的水 1000ml 左右，每日须饮水补充 1000~1500ml。切莫等口渴身体出现缺水信号时，才想到饮水。

心脏病和肾病患者补充水分却要限制。

#### 3.2 饮水的最佳时间

应根据人体规律来补充水分。最好是少量多饮，定时饮水。适量饮水或者饮些牛奶、豆浆、稀饭、绿豆汤等，既是水分消耗的储备和补充，又增加了营养。

#### 3.3 睡前饮水

睡前一杯水能减缓血管老化和动脉硬化的过程，保持血管的弹性。老年人晚间睡前不饮水，可导致血浆浓缩、血液黏稠度升高和血小板凝聚能力亢进，从而可促进体内血栓形成。睡前饮水对于老年人或患心脑血管缺血性疾病的人，可以预防致死性梗死。不少老年人不习惯睡前饮水，怕起夜。其实老年人膀胱萎缩，容量减少，不饮水照样要起夜。

#### 3.4 半夜饮水

半夜老年人由于肾脏收缩功能减退，夜间尿多，这就导致体内缺水，易使血液黏稠，心脑血管血流阻力加大，易引发心脑血管病变。对于患有心脑血管病的老人来说，因血管内膜发生变化，血液黏滞性偏高，易形成缺血性脑卒中，夜间缺水更加大了这种危险。因而，半夜饮水很重要。

#### 3.5 早上空腹饮水

老年人或有慢性病史的患者，除了一定要保温之外，每天清晨喝一大杯水，这样可以在 20 分钟内使在一夜间变得黏稠的血液得到稀释，减少心脑血管疾病发作的可能。老年人在夜间睡眠时，因排尿、出汗、呼吸，体内相对缺水，导致血液浓缩、血流缓慢、机体代谢物积存。起床后饮杯水，可使血液正常循环，可预防高血压、脑血栓、心肌梗死等发生；还可使休息

了一夜的胃活动起来,促进肠道蠕动,特别适合于便秘的人。饮水后活动如跑跑步更有益处。

### 3.6 日中饮水

上午8时至10时左右,可补充工作时间流汗失去的水分。下午3时左右,正是喝茶的时刻。

### 3.7 餐前饮水

餐前半杯水可以帮助消化。

### 3.8 运动后饮水

老年人运动之后,应尽量喝些水。

### 3.9 洗澡前后饮水

洗澡前后喝一杯水也是不可缺少的。老年人容易出一些与洗澡有关事故,因此洗澡后必须喝一杯水,这样可以减缓洗澡时血压升高和血液浓度增大。有人以为洗澡事故大多发生在血压容易上升的冬季,但老年人夏季也可能发生此类事故,必须引起注意。本来血压就高的人,不仅要在洗澡后喝水,最好在洗澡前也喝一杯水。

### 3.10 水质要求

新鲜加少许盐的硬质(水中矿物质浓度达到250PPM以上,1PPM为百万分之一)温热(20~50℃)的煮沸3分钟的白开水,其张力、密度和生物活性都接近血液和组织细胞液,能以最快速度被吸收。这样的水,水中的氯气及一些有害物质被蒸发掉,同时又能保持水中对人体必需的营养物质。生水中的氯可以和没烧开水中的残留的有机物质相互作用,导致膀胱癌、直肠癌的机会增加。时间过长或者自动热水器中隔夜重煮的水,不仅没有了各种矿物质,而且还有可能含有某些有害物质如亚硝酸盐等。加少许盐的水可以补充丢失的盐和水,进入机体后会迅速渗入细胞,使不断出汗而缺水的机体及时得到水分的补充。

理想的健康水有7方面特征:

- (1)不含任何对人体有毒、有害及有异味的物质。
- (2)硬度30~200。
- (3)人体所需的矿物质含量适中。
- (4)pH值呈弱碱性(7~8)。
- (5)水中溶氧及CO<sub>2</sub>适度(溶解氧不低于7mg/L)。
- (6)水分子团半幅宽<100Hz。
- (7)水的媒体营养生理功能(溶解力、渗透力、代谢力、乳化力等)要强。

除了白开水外,淡茶水如菊花茶润燥去火或新鲜矿泉水较好,饮料和酒中含有大量的糖分(砂糖、果糖和葡萄糖),是引发糖尿病等生活习惯病的原因之一。有心脏病,高血压,肾病和水肿的人都不能一次大量猛喝,劳动或运动而大量出汗不宜一次喝得太多。

《内经》:“圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱”。因此,中老年人宜提倡“未渴先饮”,

老年人更应养成每天不渴也要多次适量饮水的好习惯。实践证明,此乃中老年抗衰老之要旨。

(胡大一)

## 第九节 心力衰竭的性别差异性——关爱女性

### 1 流行病学

20世纪70年代到90年代,美国女性心衰发病率增长了5%,而男性相对稳定。目前美国心衰患病率在1.5%~2.0%,女性心衰发病率比男性低25%,但女性心衰患者占全部的50%~55%。ACC 2010年发表的统计数据表明,心衰的患病率和年龄、性别密切相关:在20~39岁,40~59岁,60~79岁,>80岁四个年龄组中,男性的患病率分别为0.3%、1.9%、9.1%、14.7%,女性为0.2%、1.4%、4.9%、12.8%。发病率统计了65~74岁,75~84岁,>85岁三个年龄组,男性分别为9.2、22.3、41.9/(千人·年),女性为4.7、14.8、32.7/(千人·年)。男女性心衰住院率在过去的三十年中持续增长。在这些数据中,人们很容易对男性产生更多的担忧,但是2009年的一份报告发现了一个有趣的现象,研究者统计了在发生第一次心肌梗死后,5年内发生心衰的比率,在40~69岁和≥70岁两个年龄组中,男性为7%、22%,而女性为12%、25%,明显高于男性。

在过去的40多年里,中国因心衰造成的死亡增长了6倍,目前的患病率为0.9%,将近400万名患者,而这其中多数是女性。2003年一份覆盖了10个省、20个城市/农村,共计15 518人的流行病学调查指出:在中国,心衰的患病率,女性高于男性(1.0%:0.7%),北方高于南方(1.4%:0.5%),城市高于农村(1.1%:0.8%)。在35~44岁,45~54岁,55~64岁,65~74岁四个年龄组,患病率分别是0.4%、1%、1.3%、1.3%。在中国,造成慢性心衰的三大因素分别是冠心病(57.1%),高血压(30.4%),风湿性瓣膜病(29.6%)。

不论在发达国家还是发展中国家,在过去的几十年间,心衰发病率、患病率的增长是明确的。由于女性的平均寿命长于男性,这种年龄相关性的疾病对女性造成的危害值得引起重视。

### 2 研究进展

#### 2.1 危险因素探讨

在危险因素方面,Roger 2004年和Rathore 2005年发表的研究得到了一致的结论:在心衰患者中,高血压患病率女性高于男性,统计结果分别为72%:61%、66%:57%;而冠心病患病率男性高于女性,统计结果分别为24%:32%、52%:66%。这提示我们,在导致心衰的原因上,性别差异起着重要的影响。

同样的,高血压是女性心衰最重要的危险因素,而冠心病是男性心衰最重要的危险因素。其他方面,肥胖和糖尿病作为共同的危险因素,没有明显的性别差异。有趣的是,Setareh的一项基于2501例老年人(>65岁)的研究表明,抑郁是老年女性心衰的一个独立危险因素,而在老年男性中,无显著差异。



对于心力衰竭的临床表现方面,在循环淤血、呼吸困难、乏力等心衰的典型症状之外,心衰患者心脏射血分数的性别差异引起了人们的关注。Masoudi 2003 年和 Yancy 2006 年发表的研究共同表明,在心衰女性中,心脏射血分数保留的比率高于射血分数下降的比率。这与传统的基于男性患者的研究结果大相径庭。为什么女性保存了更多的射血功能呢?动物实验和人群观察数据提示,女性的心脏对增高的后负荷有更强的适应能力,这也许能部分解释射血功能的保护。虽然雌激素在其中的作用并不清楚,但绝经前妇女的射血功能确实得到了更好的保护。不能忽视的是,在射血功能尚可的伪装下,心脏结构的重塑已经在悄悄进行了。

过去的大多数心衰的临床研究只入组了射血分数下降的患者。在女性患者中,大部分是射血功能保留的,对于这部分患者,这些临床研究的结果是否真正适用,是一个值得探讨的问题。

## 2.2 有关治疗的进展

虽然最新的指南中并没有性别差异性治疗的内容,但这方面的研究已经开始得出一些启示性的结果。

$\beta$ -受体阻滞剂拥有最多的临床证据,支持其在女性心衰患者中的作用。CIBIS II 研究基于 2647 例患者,结果表明,女性服用  $\beta$ -受体阻滞剂和安慰剂对比,以死亡为终点,相对危险度为 0.52,男性为 0.71。COPERNICUS 研究包含了 2289 例患者,结果表明, $\beta$ -受体阻滞剂在女性和男性身上的作用相当,死亡的相对危险度都为 0.65。MERIT-HF 研究的结果中,女性的相对危险度为 0.91,男性为 0.65。对这三个研究进行荟萃分析, $\beta$ -受体阻滞剂治疗组和安慰剂组对比,以死亡为终点事件,男性的相对危险度下降 34%,女性下降 31%,并都具有显著性意义。表明  $\beta$ -受体阻滞剂对女性和男性的作用相当,其有效性得到了充分肯定。

ACEI 的大型研究中女性所占的比例相当小,临床证据并不充分。研究左心功能不全(左心射血分数 $<35\%$ )的 SOLVD 试验随访了 12 年,发现依那普利对女性没有显著的生存获益。荟萃分析总结了 ACEI 对心肌梗死后患者的长期预后影响。它收集了试验人数大于 1000 人,随访超过 1 年的 5 个大型临床试验,共包括了 10 367 例男性和 2396 例女性。ACEI 治疗组和安慰剂对照组相比,男性的相对危险度为 0.79,95%置信区间为(0.72~0.87),有显著性意义;而女性的相对危险度为 0.85,95%置信区间为(0.71~1.02),无显著性意义。这进一步提示我们 ACEI 治疗的性别差异值得深入探讨。

有关 ARB 治疗,CHARM 研究表明,在预防心血管疾病死亡和住院上,坎地沙坦对男女性作用相当。一项基于超过 17 000 例患者(50%女性)的观察发现,和 ACEI 相比,ARBs 在女性身上有 31%的生存获益(95%置信区间 0.59~0.80),但在男性身上没有显著获益。但在另一项对左心射血分数小于 40%的老年患者的研究中,对氯沙坦和卡托普利进行一对一疗效对比的分析没有发现两者有显著差异。两者结果的迥然不同是不是源于前者的病例中包含了相当一部分射血分数保留的女性心衰患者?后续的研究有必要深入探讨。

对于洋地黄的使用,DIG 试验证实地高辛对降低心衰死亡率和住院率没有显著获益。另外,在 DIG 试验的亚组分析中,女性地高辛治疗组的各因素死亡风险显著增高,并导致了更高的住院率。Post hoc 分析证实,女性的血浆地高辛浓度高于男性,这可能是造成上述结

果的原因之一。对女性心衰患者使用地高辛,应更加慎重。

传统的心衰治疗是根据症状选择药物,近年来 NT-proBNP 的研究为治疗提供了更广阔的思路,用 NT-proBNP 的浓度来指导临床治疗的研究取得了有意义的结果。Pfisterer M. 2009 年的研究中,对比 BNP 指导治疗组和临床症状指导治疗组,前者的无住院生存期明显延长(相对危险度 0.68,95%置信区间 0.50~0.92)。2010 年的一份 meta 分析总结了 8 个临床试验,认为 BNP 指导治疗组比症状指导治疗组死亡率下降(相对危险度 0.76,95%置信区间 0.63~0.91, $P=0.003$ )。分析还显示 BNP 组患者有更多的药物调整,使得更多患者达到  $\beta$ -受体阻滞剂和 ACEI 的目标剂量。由此作者推测,BNP 组降低死亡率的原因可能是因为有效药物用量的增加。其中两个研究的年龄相关统计数据显示,75 岁以下人群获益显著(相对危险度 0.52,95%置信区间 0.33~0.82, $P=0.005$ ),而 75 岁以上人群获益并不显著(相对危险度 0.94,95%置信区间 0.71~1.25, $P=0.70$ )。有关 NT-proBNP 的研究需要进一步深入,客观的治疗指标在老年患者身上尤为重要。

### 2.3 预后

心衰患者中的女性和男性相比,死亡风险下降了大约 15%~20%。Levy 在 2002 年、Barker 在 2004 年、Roger 在 2006 年发表的研究一致表明,在 30 天死亡率、1 年死亡率、5 年死亡率上,女性均低于男性。Ghali JK 总结了 Best 研究中 2708 例心衰患者的预后,在非冠心病心衰、 $LVEF \leq 20\%$ 、 $LVEF > 20\%$ 、NYHA III 级、合并糖尿病、未合并糖尿病亚组中,女性生存率明显高于男性,而在冠心病心衰和 NYHA IV 级亚组,男性预后优于女性。Rashmee U Shah 推测,女性生存率高于男性的原因是由于非缺血因素的死亡率低于缺血因素,而前者是女性心衰的首要因素,后者是男性心衰的首要因素。更深层的原因可能还是和女性心脏射血功能保存更多相关。

心衰-糖尿病相互作用对女性影响更大,Ahmed A 2007 年的研究发现,在心衰女性中,糖尿病组比非糖尿病组死亡率显著增高,而这一现象在男性患者身上并不明显。但在心脏射血分数下降的女性心衰患者身上,合并糖尿病没有增加死亡率,提示这一相互作用可能仅限于射血分数保留的心衰患者。

高水平的 NT-proBNP 预后差,John G. 总结了 CONONA 研究的 5011 例患者,发现  $\text{Log}_e(\text{NT-proBNP})$  的数值和死亡率、住院率等远期预后呈正相关,且这种相关作用在  $\text{Log}_e(\text{NT-proBNP})$  大于 4 pmol/L 后极为显著。R. S. Gardner 比较了 NT-proBNP、有氧工作能力(Peak  $\text{O}_2$ )、心衰生存得分(heart failure survival score, HFSS)后,得出结论:NT-proBNP 在预测预后方面,是已知最好的指标。

### 3 展望

心衰指南是否适用于女性患者? 大于 65 岁的女性将成为心衰患者的最大人群,目前的指南所依据的大型临床试验中女性的比例很小,这样得出的结果是否适用于女性患者,是值得探讨的。CHARM 研究表明, $\beta$ -受体阻滞剂在女性身上的适用度比男性低 17%。一项英国的研究发现 ACEI 在女性身上的适用度比男性低 24%。IMPROVE 心衰研究发现指南对年老女性的适用度比男性差。

治疗心衰的新思路,进一步的心衰临床试验需要入组更多的女性患者,尤其是占女性心

衰大部分的射血分数保留的病例,这将为性别差异性治疗提供更多的循证证据。而对于个体基因型、心脏雌激素和 $\beta$ 肾上腺素能受体之间相互作用的研究也将为心衰女性的个体化治疗打开另一扇大门。总之,心力衰竭存在明显性别差异性,对于女性心力衰竭发生率明显高于男性,而对于女性的研究远不如男性的现实,需要更加关爱女性的健康,关爱女性的心脏,减少终末期心力衰竭的发生,提高生活质量,减少死亡,我们任重道远,需要更多的努力!

(张抒扬)

## 第一节 中医药治疗心房颤动临床研究述评

## 1 中医药对房颤病因病机的认识

关于房颤的病因病机,不同医家有着不同的看法,但随着临床实践的深入,人们逐步认识到其病性是本虚标实,其辨证要点本虚包括气血阴阳之虚,标实有瘀血、气滞、寒凝、痰浊等。于真健认为本病病机不外乎虚实两端,虚者气虚为本,实者痰瘀作祟为标,病位在心,而关乎五脏。王氏认为本病无外乎“虚”、“瘀”、“热”三字,即气阴亏虚、热毒瘀血、心神失养。周氏认为脾运失健,痰浊内生,与心阳不振、胸阳失展共为心悸的主要病机,随着生活水平的提高,素食辛辣油腻者增多,易损伤脾胃,使运化失健,水液不归正化,变生痰浊,从而化热、化火,痰火上扰心神也是心悸的一个重要原因。贺新、刑俊武等认为房颤的主要病机为本虚标实,脏器虚衰,气血亏虚为本,瘀血阻络为标。

## 2 房颤的中医药治疗

## 2.1 辨证分型治疗房颤

目前对房颤的中医辨证分型尚未统一,徐明扬将房颤分为四型:心阳虚脱证采用益气回阳、固脱复脉的治法,方用参附龙牡汤加减;气阴两虚证采用益气养阴生脉的治法,方选生脉饮合四物汤加味;痰瘀痹阻证采用豁痰祛瘀通络的治法,方选瓜蒌薤白半夏汤合丹参饮加减;水饮凌心证采用益气活血化饮的治法,方选四君子汤合三子养亲汤加减。张国伦将心悸分为四型:气阴两虚型治宜益气养阴、安神定悸,方用黄芪生脉散加味;阴虚阳亢型治宜滋阴潜阳、镇心安神,方用三甲复脉汤加减;心阳虚寒型治宜温振心阳、安神定悸,方用自拟助阳除颤汤加减;痰瘀内阻型治宜活血化瘀、祛痰通络,方用瓜蒌薤白半夏汤合丹参饮加减。

## 2.2 经方及经方加减治疗房颤

周国栋等人运用炙甘草汤加味治疗阵发性房颤 56 例,治疗组服用加味炙甘草汤(党参 15g,麦冬 15g,生地 12g,阿胶珠 10g,火麻仁 15g,桂枝 10g,大枣 6 枚,生姜 10g,炙甘草 15g)。结果显示在改善心悸不宁、气短、胸闷、乏力、口干烦热及少寐多梦等症状(积分)方面,治疗组治疗后与本组治疗前及对照组治疗后比较差异均有显著性( $P < 0.01$ );而对照组治疗前后比较,差异无显著性。许业辉运用生脉散加味治疗老年人房颤 15 例,结果显示:13

例服药 1~3 剂后恢复正常心律,心电图复查均报告窦性心律;2 例分别于服药 3 剂及 9 剂后,自觉症状明显减轻,但未能恢复正常心律。曹佑德运用血府逐瘀汤治疗阵发性孤立性房颤 68 例,方药:桃仁 9g,红花 9g,川牛膝 9g,当归 15g,川芎 15g,柴胡 15g,白芍 15g,生地 20g,枳壳 15g,桔梗 15g。结果显示显效 43 例,房颤消失;有效 18 例,房颤发作时症状减轻或发作期间明显延长;无效 7 例,心房颤动发作的频度与治疗前相同。总有效率达 89.7%。

### 2.3 中成药治疗房颤

韩卫红运用参松养心胶囊治疗 42 例持续性房颤患者。结果:参松养心胶囊,显效 8 例,有效 7 例,无效 8 例,总有效率 65.2%。稳心颗粒由党参、黄精、三七、琥珀、甘松组成。程康林等运用稳心颗粒治疗 64 例充血性心力衰竭伴阵发房颤患者,对照组给予洋地黄、利尿剂和血管紧张素转化酶抑制剂和美托洛尔治疗;治疗组在对照组的基础上加服稳心颗粒。结果:两组患者心功能比较,12 周治疗期间两组患者洋地黄、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂和美托洛尔药物剂量无显著性差异。治疗后患者心功能均改善,但有效率治疗组优于对照组。

### 2.4 自拟方治疗房颤

殷养国对 24 例辨证属心神不宁的房颤患者采用养心安神疗法,自拟安神复脉汤(酸枣仁 30g,柏子仁 20g,磁石 30g,生龙骨 30g,生牡蛎 30g,五味子 15g,珍珠母 20g,远志 6g,龙眼肉 25g),乏力气短者加太子参 10g,生黄芪 15g;胸闷憋气者加瓜蒌 12g,丹参 30g;头晕耳鸣者加钩藤 15g,夏枯草 10g。结果显示 9 例服药 3 剂后检查心电图转为窦性心律,12 例服药 5~7 剂后检查心电图转为窦性心律,3 例服药 10 剂后仍为房颤但自觉症状有不同程度减轻。王锋等自拟复律汤加用胺碘酮治疗心房纤颤 80 例,取得较好疗效。治疗组服复律汤,同时服用胺碘酮,对照组只服用胺碘酮。复律汤组成:炙甘草 18g,人参、桂枝、阿胶(烔化)、黄连各 9g,麦门冬、火麻仁、熟附子、五味子、当归、甘松各 10g,生地 12g,黄芪、苦参各 30g。加减:脾胃虚寒者去黄连、苦参,加山药、白术;水湿内停者去生地、阿胶,加茯苓、泽泻;瘀血内阻者加丹参、三七粉。结果显示两组转复率、复发率及转复时经统计学处理,治疗组与对照组均有显著性差异( $P$  均 $<0.05$ ),治疗组优于对照组。

### 2.5 其他疗法治疗房颤

王氏采用针刺内关穴治疗老年阵发性心房纤颤 48 例,经针灸治疗显效 20.8%,有效 70.4%,无效 8.8%,总有效率为 91.2%,病情再次发作治疗仍有效。沙氏运用中药炙甘草汤加味(生地黄 30g,炙甘草 20g,人参 10g,桂枝 6g,麦冬 20g,火麻仁 20g,阿胶 10g,五味子 8g,大枣 5 枚)水煎取汁 100ml,直肠灌肠给药治愈严重心房纤颤 1 例。杨志新运用滴鼻给药的方式治疗房颤,观察中药心安宁滴鼻剂的疗效。方法:对照组服用阿司匹林,治疗组加服心安宁滴鼻剂。结果显示两组比较,有效率差别无显著意义,但心率和症状改善积分及起效时间差异有显著意义。上述虽然仅属个案报道,但开创直肠给药、滴鼻给药的新方法,为中医药治疗房颤提供了新思路,值得临床深思。

### 3 中医药治疗房颤的利弊

中医药治疗房颤具有整体调节、因人制宜、效力持久、不易复发、不良反应少、毒副作用低等优点,在房颤治疗中发挥了积极作用,具有广阔的应用前景,但也存在诸多的不足之处:

(1)目前对房颤的病因病机认识侧重点不一致,辨证分型繁杂,证型不规范。

(2)目前临床治疗房颤的中药大多药力缓和,起效缓慢,针对性差,使用不便,一方面造成患者依从性下降,另一方面使中药难以在房颤急重症中推广应用。

(3)治疗房颤的中医药种类虽然较丰富,但尚缺乏疗效确切的中成药。另一方面除中药、针灸等治疗方法外,目前尚无体现中医特色的行之有效的治疗方法、器械,中医药特色尚未得到充分体现。

(4)目前关于中医药治疗房颤的机制尚不明确。

(5)目前房颤的疗效评定标准尚不统一,缺乏明确的客观量化指标,使中医药的临床疗效难以评判,不利于药品的筛选和临床疗效评价。

(6)多数中医药临床研究样本较小,缺乏大样本、多中心、随机双盲的临床循证研究,研究结论难以在医学界得到公认。

### 4 中医药治疗房颤新思路

(1)创新房颤病机理论,创新体现中医精神的新的治疗方法和药物:病机是中医对疾病本质的认识,把握病机是提高临床疗效的关键。然而目前房颤作为难治性疾病之一,具有病因复杂、病程长、变证多、缠绵难愈的特点,其病机具有多态性、动态性,从而导致治疗方法和药物繁杂,临床难以掌握和推广。因此,应结合中医临床实践的发展,不断创新房颤病机理论,充分发挥中医理论的特色和优势,为开发房颤新的治疗方法和药物提供理论基础。

(2)加强房颤证候规律认识,制订证候规范新标准:证候是辨证论治的核心,是中医治疗的归宿点,目前对房颤中医证候缺乏统一规范,每个医师都有自己的分型标准,认识难以统一。今后,应加强房颤证候规律认识,制订符合中医理论特点、学术界认可的房颤证候诊断指标体系与评价方法,推进房颤证候规范化标准研究。

(3)优化治疗方法,规范临床治疗方案:规范房颤的中医治疗方案,应建立在房颤证候规范化的基础之上,治疗方案亦应按照房颤的病情分级及病程分期来制订,具体应包括规范的房颤中医治则治法、代表方剂、常用核心中药及剂量、服药疗程等,及兼证、变证的治疗措施和有效方药的选用,合理护理措施的规范使用等。

(4)引进新技术、新方法,研制速效制剂,提高疗效:目前除中药、针灸等治疗方法外,尚缺乏体现中医特色的有效治疗方法和技术。应引入新技术、新方法,促进剂型改革,研制中医药治疗房颤的有效速效制剂,如滴丸、透皮剂等,从而进一步提高中医药治疗房颤的疗效。

(5)引入疗效评定新思想,创新疗效判定新方法:引入新的疗效评定技术与方法,创立体现中医理论特色的疗效评价体系,才能客观、公正地评价中医药治疗房颤的疗效,从而确立中医药在房颤治疗中的重要地位。

(胡元会)

## 第二节 老年房颤患者应用华法林的出血风险、影响因素与预防方法

心房颤动是老年人最常见的持续性心律失常,也是缺血性脑卒中的重要原因。基于循证医学证据的华法林抗凝治疗可以明显降低卒中的危险达 67%。然而目前有华法林适应证的老年房颤患者仅有 50%应用,其主要顾虑是出血副作用。

本文介绍了老年房颤患者应用华法林预防血栓栓塞的出血风险,影响因素和预防措施。

心房颤动(房颤,AF)是老年人最常见的持续性心律失常,65 岁以上人群发病率约为 7.2%,房颤引起的缺血性脑卒中是非房颤者的 5 倍。我国房颤患病率 0.61%,约有 1000 万患者。房颤患者缺血性脑卒中发生率在平均 70 岁患者约为 5.3%,住院房颤 80 岁以上患者高达 32.9%。老年房颤患者自 20 世纪 90 年代以后发表的大量随机临床研究证实,华法林与安慰剂相比,高于其他抗凝药和抗血小板药。最近的随机研究显示,75 岁以上房颤患者应用华法林比用抗血小板药降低脑卒中更有效,并且没有增高出血风险。尽管如此,在老年 AF 患者中,即使存在卒中高风险,华法林的应用仍不足,即经过获益(预防血栓栓塞)和风险(出血)评估后能获益的许多患者仍没有应用。美国多中心资料分析显示,AF 出院患者中应用华法林者仅占 51%~54%,而未用华法林的患者中存有 2 个以上卒中危险因素者占 83%;在长期应用者中有 23%中途停用,其中主要是老年 AF 患者。老龄始终是 AF 患者应用华法林的主要顾虑,其次是对已有出血风险的顾虑。老年 AF 患者应用华法林预防血栓栓塞的出血风险有多大?影响因素有哪些?如何预防严重出血的发生?本文将就这些必须面对的问题综述如下。

### 1 老年 AF 患者应用华法林预防血栓栓塞的出血风险

最近的短期研究报告中老年 AF 患者华法林严重出血风险较以往的报告增多,引起了我们的关注和顾虑。1994 年五项临床随机研究汇总分析显示 AF 患者应用华法林严重出血的年发生率为 1.3%。2005 年 JAMA 和 Stroke 杂志发表两项汇总分析显示老年 AF 患者华法林治疗颅内出血的年发生率为 0.1%~0.6%。2007 年 Hglek 等人报告,一组平均年龄 77 岁 AF 患者应用华法林后第一年严重出血的发生率高达 7.2%。2009 年 Poli 等的汇总分析显示≥80 岁房颤患者华法林治疗严重出血的年发生率为 2.5%。这里的严重出血是指致命需住院输血 2 袋以上及致命部位(颅内、脊髓腔内等)的出血。严重出血发生率差别如此大,应当注意分析其影响因素。

### 2 老年 AF 患者应用华法林出血风险的影响因素

华法林治疗期间出血影响因素包括患者相关因素(年龄、性别、遗传、并存疾病、联合用药、生活习惯等)和治疗相关因素(抗凝强度、起用时间、监测质量等)。主要影响因素有:

#### 2.1 年龄与性别

年龄:大多数研究显示年龄是华法林治疗期间出血的重要影响因素(表 4-2-1)。老年房

颤患者华法林治疗出血率高的原因可能有:药物代谢清除能力减低,如 5mg 剂量起始出血率高,小剂量起始较安全;并存疾病多,联合用药多,药物相互作用;脑血管病变多、易跌倒者多致颅内出血增多;消化道病变多,如溃疡、肿瘤、缺血性肠病等致消化道出血增多;神经精神障碍者多,影响服药顺应性。性别:Framingham 研究证实,华法林治疗 AF 女性出血略高于男性,年龄校正后仍然如此(OR:3.19,95% CI:0.98~10.4, $P=0.054$ )。另一项老年房颤类似研究显示女性出血边缘性增高(OR:1.40,95% CI:1.00~1.95, $P=0.05$ )。但是尚无临床研究证实女性是出血并发症的独立危险因素。

表 4-2-1 部分研究中不同年龄组严重出血率比较

作者及时间	样本数 (人年)	年龄分组 (岁)	严重出血率 (%/年)	RR	95%CI	P 值
Pengo V 等 2001 年	433 人 770 人年	$\geq 75$ <75	5.1 1.0	6.6	1.2~37	0.032
SPAF 研究组 1996 年	1100 人年	$\geq 75$ <75	4.2 1.7	2.46	未报道	0.009
Daniela Poli 等 2009 年	783 人 2567 人年	$\geq 80$ <80	2.5 0.9	1.9	1.2~2.8	0.004
Prins M 等 2006 年	汇总 分析	$\geq 69$ $\leq 40$	3.2 0.6			
Fang MC 等 2004 年	1190 人 病例对照研究	$\geq 85$ 70~74	颅内出血	OR 2.5	4.7~13	
Hylek 等 2007 年	472 人 472 人年	$\geq 80$ <80	13.1 4.7	2.75	1.27~5.95	0.009

## 2.2 遗传因素

对抗凝药物敏感性不同导致了临床疗效的明显差异。至少有 30 种基因与华法林的作用及代谢有关。部分基因多态性如维生素 K 环氧化物还原酶(VKORC1)和细胞色素 P-450-2C9 酶(CYP2C9)与华法林剂量需求的明显个体差异有关。维生素 K 拮抗剂(VKAs)的靶作用点是通过 VKORC1 直接抑制维生素 K 环氧化物还原反应,VKORC1 的 A/A 型携带者酶活性减低 50%因而仅需低剂量的华法林即可达标。CYP2C9 变异型携带者对 VKAs 敏感性增高因而也仅需低剂量华法林即可达标。所以预先测定患者的基因型可以预知药物过量及高出血风险的情况。

## 2.3 抗凝强度与监控程度

抗凝治疗强度(INR)是老年 AF 患者严重出血并发症的重要相关因素。随机临床研究证实 INR 2.0~3.0 时出血率明显低于 INR>4.5 时。Hglek 研究中,平均 77 岁患者严重出血的年发生率在 INR<2.0 组为 4.11%,2.0~3.0 组 3.78%,3.1~3.9 组 15.78%, $\geq 4.0$  组 99.26%,几乎达 100%。颅内出血的发生率随 INR 增高而增高,当 INR 为 2.0~2.5 时,颅内出血发生率比<2.0 者增加 1 倍,而 INR 低于 2.0 与 2.0~3.0 相比,颅内出血并未



增加。死亡风险也与 INR 密切相关,死亡率在 INR 2.2 时最低,而当  $>2.5$  时,每升高 1.0 则死亡率增高 2 倍。

抗凝治疗开始早期出血率较高。临床研究中,入选 AF 患者为新开始服华法林者的(Landefeld, Sleffeusen, Begth, Hglek 等研究),严重出血发生率分别为 7.4%、6.0%、5.0% 和 7.2%,而入选患者为以往服用华法林者的(Van. De. Meer Fihn ATRIA 等研究)严重出血的发生率分别为 2.7%、1.0% 和 1.5%。新用华法林早期特别是头 90 天是出血高发期,原因可能是对易出血因素缺乏识别,药物剂量调整不到位;新用药发生出血后患者停用抗凝,而能坚持下来的主要是无出血者。因此看文献时应当注意入选患者中新用药者的比例,比例越高,所报告的出血风险就会越高。

抗凝强度监测不力也是出血的危险因素,抗凝质量的评价方法是 INR 达到治疗范围的时间(time-in-range, 达标时间)。不同人群的研究提示,达标时间与出血率和血栓率密切相关,达标时间低的患者,年死亡率(4.2% : 1.69%)和严重出血率(3.85% : 1.58%)均高于达标时间高的患者。

#### 2.4 抗凝与抗血小板药联合应用

冠心病 AF 口服抗凝治疗与阿司匹林联用疗效如何? 1960—1999 年完成的 31 项随机临床研究汇总分析显示:华法林低强度抗凝  $INR < 2.0$  加 ASPL 并不优于 ASPL 单用,中强度( $INR 2.0 \sim 3.0$ )或高强度( $INR 2.8 \sim 4.8$ )加 ASPL 在降低心肌梗死和脑卒中的危险方面优于 ASPL 单用,但同时也增加了出血危险(达 6.0~7.7 倍)。2002 年发表的 4 项临床研究再次证实了这个结果。2007 年 Hglek 等报告高龄患者用药严重出血的发生率几乎 5 倍于 2009 年 Poli 等的汇总分析,原因之一可能是前者有 40% 患者合用阿司匹林,而后者仅有 3.5% 合用。随着冠心病诊治规范化的普及,老年冠心病 AF 患者长期抗凝治疗合并应用阿司匹林比率增加至约 1/3,这种合用已明显增加了出血的发生率。然而,这种联合应用(特别是中等强度抗凝治疗)的获益/风险比尚需要前瞻性的随机临床研究资料。

#### 2.5 卒中高危患者同时也是出血高危患者

这是一个十分值得注意的现象。Poli 等的汇总多变量分析中,与严重出血相关的因素有:CHADS2 分级( $RR: 1.3, 95\% CI: 1.0 \sim 1.7, P=0.03$ ),卒中/TIA 史( $RR: 2.5, 95\% CI: 1.3 \sim 4.8, P=0.007$ ),年龄  $\geq 80$  岁( $RR: 3.1, 95\% CI: 1.5 \sim 6.2, P=0.002$ )。即 CHADS2 分级高的患者或已经有卒中/TIA 史的患者抗凝治疗出血的风险也增高。Hglek 研究结果更明显,其 CHADS2 评分与严重出血的年发生率和停药年发生率的关系如下:0 分——3.12%, 15.59%; 1 分——4.28%, 17.12%; 2 分——2.04%, 12.92%; 3 分——19.54%, 32.56%;  $\geq 4$  分——23.42%, 35.12%。可见  $CHADS2 \geq 3$  分者有 1/5 严重出血,1/3 停用华法林。这项前瞻性随机研究的平均年龄为 77 岁,32% 患者  $\geq 80$  岁,而前一项回顾性汇总研究均为  $\geq 80$  岁患者,因此这些结果进一步提示了老年 AF 患者抗凝治疗的复杂性。一方面老年 AF 心源性卒中伴有高达 24% 的 30 天病死率,而且幸存者多半明显致残,卒中高危患者有更多理由应用华法林抗凝治疗。另一方面,增加的出血倾向使我们同时必须更加小心地避免严重出血的副作用。

### 3 高龄老年 AF 患者应用华法林出血风险的预防

#### 3.1 用药前识别出血高危患者

临床研究汇总分析显示应用 VKAs 出血风险高的患者有:高龄( $\geq 75$ 岁);未控制的高血压;心肌梗死史或缺血性心脏病;脑血管病;贫血或出血史;合用抗血小板药物。合并 3 项以上属出血高危患者,严重出血率达 5.4%~9.0%。

#### 3.2 慎选高龄患者的 INR 范围

房颤抗凝治疗 INR 目标值:AHA/ASAC, ACCP 8 及中国专家共识均将 INR 定为 2.0~3.0,靶目标 2.5,75 岁以上老年人 INR 为 1.5~2.5。我院在 75 岁以上患者中将 INR 保持在 1.5~2.0,中位数为 1.8;80 岁以上老年人 INR 最好不超过 1.8。

#### 3.3 华法林用药早期的严密监测

用药开始头 2 周,2 次/周测定 INR,然后 1 次/周,稳定后可以 1 次/月;密切观察出血征象,特别是头 3 个月内;教育患者了解影响华法林疗效的食物药物等因素以尽量避免;无条件定期监测 INR 者,勿采用华法林治疗;应尽快将测定 INR 普及到基层医院。

#### 3.4 抗栓药物长期联合应用的原则

老年 AF 患者合并冠心病者超过 1/3,因此必须回答:是否需要抗凝药物与抗血小板药物联合应用?在接受 PCI 的患者围术期及术后是否需要联合两种抗血小板药物?

老年 AF 合并冠心病患者的抗血栓治疗有三种方案:

单用阿司匹林:小于 75 岁,不合并其他卒中高危风险(卒中史, TIA, 全身性血栓史,瓣膜置换术后,心力衰竭)者,可以单用阿司匹林 75~325mg/d。

单用华法林:老年稳定性冠心病+AF 患者,单用华法林(INR 1.5~2.5)应能提供满意的抗血栓治疗。

阿司匹林+华法林:在急性冠脉综合征期间,必须应用抗凝与抗血小板药物,此时可以根据患者情况两者联用甚至再加用氯吡格雷,须密切观察出血情况。病情稳定后可以恢复华法林单用。因为低强度华法林(INR $< 2.0$ )加阿司匹林并不优于阿司匹林单用,而中强度华法林(INR 2.0~3.0)加阿司匹林联合长期应用的获益与出血风险尚缺乏足够的循证医学证据。

#### 3.5 老年 PCI+AF 患者抗栓方案

术前应停用华法林;改用肝素或低分子肝素+阿司匹林和(或)氯吡格雷;术后尽早恢复华法林+氯吡格雷至少 9~12 个月,因为 PCI 术后维持冠脉和支架再通最重要的药物是氯吡格雷,此时抗凝剂基础上联用阿司匹林的获益低于联用氯吡格雷;如稳定无冠脉事件发生,此后可长期单用华法林。

#### 3.6 基因型测定与计算机推算剂量

2007 年美国 FDA 推荐医师在应用华法林前给患者做 VKORC1 和 CYP2C9 基因型测

定,以便更好地选择华法林的初始剂量。计算机推算华法林剂量(商用软件 PARMA5, DAWAC)比医师经验选择剂量相比可提高 INR 达标的频率及静脉血栓事件,但 AF 患者终点事件下降不显著(7.6%, $P=0.1$ )。

### 3.7 注意华法林有明显相互作用的药物

增强华法林作用的药物:抗血小板药,NSADs,奎尼丁,水合氯醛,甲苯磺丁脲(竞争血浆蛋白结合点);氯霉素,丙米嗪,西咪替丁(抑制其代谢);广谱抗生素(减少维生素 K 合成)。

减弱华法林作用的药物:苯巴比妥,苯妥英钠,格鲁米特(加速其代谢),维生素 K 及富含维生素 K 的食物,雌激素(促进凝血因子合成);制酸剂,缓泻剂,利福平,氯噻酮,螺内酯(抑制其吸收)。

房颤属中医“心悸、怔忡”等范畴,近年来随着医学模式的转变,人们健康观念的更新,中医药在房颤治疗中的地位日益受到重视。目前中医药治疗房颤取得了可喜的成绩,但亦面临诸多的不足。

(李小鹰)

## 第三节 华法林在心房颤动治疗中的地位及应用策略

心房颤动(房颤)可使患者脑栓塞的发生大幅度增加并伴有很高的致残率和病死率。研究显示非瓣膜病性房颤患者缺血性脑卒中的发生率增加 5~6 倍。然而房颤并发的血栓栓塞是可以预防的。目前国际上有 24 个对非瓣膜病性房颤进行抗栓治疗的临床试验已完成,这些研究显示华法林可使非瓣膜病性房颤的卒中发生率减少 70%,死亡率减少 26%,而阿司匹林减少卒中发生率为 26%,减少死亡率为 10%。由此可见华法林在预防房颤卒中中占有举足轻重的地位。目前华法林在国内许多大、中型医院已被广泛接受和应用,但在临床应用中也存在一些具体问题。

### 1 冠心病合并房颤患者介入治疗术后的抗凝治疗

冠心病接受介入治疗的患者同时合并心房颤动使抗凝治疗变得复杂化。因为单用阿司匹林或阿司匹林合用氯吡格雷都不能替代华法林对血栓栓塞的预防作用,而同时使用上述三种药物又会增加患者的出血风险。2006 年美国 ACC/AHA 房颤治疗指南建议在置入冠脉支架的早期使用三联抗凝治疗,即阿司匹林 $\leq 100\text{mg/d}$ 、氯吡格雷 75mg/d 及华法林使 INR 维持在 2~3 之间。第 9~12 个月使用华法林联合氯吡格雷,1 年后长期应用华法林抗凝治疗。指南发表以来多项研究显示三联抗凝治疗相关的大出血发生率各有不同为 0~21%,30 天内为 4.6%,而 6~12 个月或更长时间后增至 10.3%。出血的相关因素包括年龄、胃肠道病史、创伤史或术前应用了其他抗凝药如肝素或血小板糖蛋白 II b/III a 受体抗凝剂。目前专家共识为治疗前评价出血风险指数。对年龄 $\geq 75$  岁、既往有脑卒中病史、既往出血史、血细胞比容 $< 30\%$ 、血清肌酐 $> 132.6\mu\text{mol/L}$  及糖尿病每项计 1 分。评分 0 分则年出血风险为 3%,为低危患者;评分为 1~2 分年出血风险 8%~12%为中危患者;评分 3~4 分年出血风险 39%~48%为高危患者。对出血风险为低危和中危患者:①择期置入金属裸

支架,建议术后1个月内三联抗凝(华法林、阿司匹林、氯吡格雷),同时合用质子泵抑制剂,1年后长期应用华法林;②择期置入药物洗脱支架,建议术后应用三联抗凝及质子泵抑制剂3~6个月,3~6个月至12个月应用华法林+氯吡格雷,1年后长期应用华法林;③急性冠脉综合征置入金属裸支架或药物洗脱支架,建议术后6个月应用三联抗凝+质子泵抑制剂,6~12个月应用华法林+氯吡格雷,1年后长期应用华法林。出血风险高危患者:①择期支架治疗患者建议术后2~4周三联抗凝治疗+质子泵抑制剂,2~4周后长期应用华法林;②急诊支架治疗,建议术后2~4周三联抗凝治疗+质子泵抑制剂,2~4周至12个月华法林+氯吡格雷,1年后长期应用华法林。

## 2 老年人合并心房颤动的抗凝治疗

房颤的发生率随着年龄的增长而增加。60~69岁为1.8%,70~79岁为4.8%,80~89岁为8.8%。老年人房颤多合并器质性心脏病。房颤的发生可使基础心脏病恶化,基础心脏病加重又可促使房颤发生。在老年人群中房颤导致脑卒中的发生率为15%,80岁以上高龄则为36%。因此,正确地使用抗凝治疗对于老年人群十分重要。有研究显示:有效剂量的华法林对于老年房颤患者预防血栓栓塞的发生大有益处。但要注意剂量与年龄的密切关系。年龄每增加10岁,需要量减少14%。由于华法林治疗窗很窄,应用时应考虑兼顾最少血栓事件和最少出血风险。欧美国家强调INR为2.0~3.0时可使脑卒中的发生从4.5%减至1.5%,相对风险降低68%。INR低于2.0则预防血栓栓塞的作用显著减弱,INR高于4.0则出血并发症显著增多。日本的一项研究显示:保持INR 1.5~2.1的抗凝治疗较INR 2.2~3.0严重出血并发症显著减少。我国卫生部房颤研究课题协作组的研究表明,INR在2.0~2.5可能较为适合中国人群。美国ACC/AHA 2006年发表的房颤治疗指南中建议口服华法林抗栓治疗中,目标剂量应使INR维持在2.0~3.0之间。对于年龄超过75岁、出血并发症危险增加的患者可选用较低的目标,INR为2.0(范围1.6~2.5)。国内有学者提出对>75岁的老年人华法林的初始剂量建议从2mg/d开始,比年轻患者需更加密切观察INR水平。另一个值得注意的问题是老年人常合并一些疾病而具有出血倾向。如严重的心、肝、肾疾病,脑血管或外周血管疾病,应用非甾体类抗炎药及酗酒等均会增加出血倾向,在这些情况下应尽量避免华法林的使用。

## 3 房颤患者合并血小板减少

对于房颤患者同时合并血小板减少是否使用和如何使用抗凝药的问题是一个棘手的问题,也没有明确的答案。血小板的数目通常是首先考虑的问题。得到较多共识的是血小板低于 $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ 是华法林应用的绝对禁忌证。至于血小板 $\geq 80 \times 10^3/\mu\text{l}$ 的患者可考虑小心使用华法林,并密切观察INR水平,使INR维持在2.0左右。对血小板在低于 $80 \times 10^3/\mu\text{l}$ 而大于 $50 \times 10^3/\mu\text{l}$ 的情况,应注意患者肝、肾疾病及脑血管、外周血管的情况。老年人最好不使用华法林,年轻人可谨慎试用。

(商丽华)

## 第四节 中国房颤消融现状与展望

1999年,我国首次进行心房颤动(房颤)导管消融治疗,目前国内已有近190家医院的

心脏电生理中心开展了这项技术,约 200 名电生理医师从事房颤导管消融工作,其中可独立进行房颤消融的电生理医师约 55 名,年消融例数约 7000 例。

近年来,我国房颤导管消融患者平均年龄逐年增加,持续性房颤患者比例持续上升,越来越多合并器质性心脏病的房颤患者采取了导管消融治疗,且成功率尚可接受。消融术式涵盖了节段电隔离、环形肺静脉电隔离等。随着人们对机制理解的不断深入及消融经验的不断积累,在导管消融方面人们逐渐达成以下共识:

(1)肺静脉在房颤的发生与维持中起重要作用,肺静脉前庭电隔离是房颤消融的基石。尤其对于阵发性房颤,肺静脉电隔离已基本成为公认的消融终点。

(2)肺静脉在持续性和持久性房颤中的作用远逊于其在阵发性房颤中的作用。慢性房颤是心房多个部位和多种机制共同作用形成的复杂心律失常。目前对于非阵发性房颤,主要是在肺静脉电隔离基础上结合其他术式行递进式消融。

(3)消融治疗主要的适应证人群仍为相对年轻、左房无显著扩大、无严重器质性心脏病、房颤持续时间相对短(<5 年)的患者。

总之,目前导管消融的术式相对稳定,消融适应证相对明确,消融终点的争论逐渐减少,而未来的研究将集中于新导管、能源和器械的发展,并以缩短手术时间和 X 线曝光时间、降低复发率为目的。目前,房颤的消融治疗已发展到一个瓶颈阶段。其原因在于,目前房颤的确切发生机制仍不清楚,很多电生理指标和机制难以量化,未出现新突破性技术来解决消融的成功率问题等。

今后导管消融治疗的热点除了期待房颤持续新机制的突破之外,将主要集中在以下两个方面:一方面等待新的多中心大规模随机对照临床试验来进一步证实,导管消融较现有药物治疗的临床获益;另一方面,导管消融将逐渐从单个大的电生理中心进行新消融术式、消融终点和消融指征的探索,过渡到如何推广并针对已明确消融指征的患者进行治疗,以期更多患者获益。从后者来看,房颤导管消融手术的相对复杂性和高风险性、术中电生理现象相对多样性、相对高的复发率和相对长的学习曲线过程,决定了进行房颤导管消融的未来普及将更加复杂,且我们任重道远。

(杨延宗)

## 第五节 室性心律失常药物治疗进展

室性心律失常,尤其是持续性室性心动过速和心室颤动为猝死主要原因。埋藏式心律转复除颤器(ICD)可有效降低心律失常死亡率,但其价格昂贵,并因反复放电加重患者精神负担,甚至诱发 ICD 介导的电风暴。因此,药物治疗仍是室性心律失常治疗的重要策略。

室性心律失常多见于器质性心脏病和心衰患者,曾被寄予厚望的决奈达隆因增加心衰患者(心功能分级为Ⅲ~Ⅳ级)死亡率而应用受限。 $\beta$ 受体阻滞剂除具有抗心律失常药物(Ⅱ类)的作用之外,还具有防止儿茶酚胺心脏毒性、抗心肌缺血、改善心脏功能和左室结构、抗肾素血管紧张素系统(RAS)过度激活而致血压升高、抗血小板聚集、降低心肌氧化应激反应等作用。

循证医学证据显示, $\beta$ 受体阻滞剂可有效治疗各种快速性室性心律失常,是唯一被证明可降低心律失常所致心源性猝死的药物,是降低心肌梗死和慢性心力衰竭患者猝死和总死

亡率的唯一抗心律失常药物,为恶性室性心律失常一级预防的首选药物;并用于心衰患者心源性猝死的一级预防和二级预防。

此外, $\beta$ 受体阻滞剂还可拮抗交感神经,显著降低心衰患者室性心律失常发生率,有效治疗电风暴。胺碘酮也为快速性室性心律失常尤其是器质性室性心动过速药物治疗的重要策略。AMIOVIRT 试验显示,对于非缺血性心肌病合并非持续室性心动过速患者,胺碘酮与 ICD 在改善患者死亡率和生活质量方面无显著差异;与 ICD 相比,采用胺碘酮的治疗费用较低,并具有心律失常治愈率较高的趋势。

OPTIC 研究显示,胺碘酮联合  $\beta$  受体阻滞剂治疗显著减少 ICD 术后放电。总之, $\beta$  受体阻滞剂与胺碘酮仍是目前室性心律失常药物治疗的中流砥柱。

(杨延宗)

## 第六节 室性心动过速消融的新导管及能源

随着器质性心脏病治疗策略的不断改进,器质性心脏病患者的存活期明显延长,与此相关的病理性室性心动过速(室速)患者群越来越大。尽管埋藏式心脏除颤器(ICD)是治疗病理性室速的第一选择,但 ICD 反复放电不但加重了患者的经济负担,也严重影响了患者的生活质量。导管消融根治室速是最理想的治疗策略,但由于病理性室速不稳定的血流动力学、复杂的折返路径及多变的起源部位等因素严重限制了现有消融技术的应用。进一步研制更先进的消融及标测设备、开发更安全有效的消融能量、建立针对患者个体化的消融途径、应用能够更精确识别室速基质的工具是目前导管消融研究领域的热点。本文重点介绍目前以应用或正在进行临床观察的室速消融的导管及能源。

### 1 标测导管

非接触标测系统本质上是一种同步标测的技术,为临床上心律失常的研究提供了有力的武器。并且,非接触标测可以记录到真正不受干扰的心电活动,如导管的贴靠,具有一定的理论研究价值。EnSiteArray 系统是目前临床上唯一的非接触标测系统。Array 系统的基本功能为定位导管、心腔建模及标测。系统可提供动态等势图、静态等势图及静态等时图,并且这些标测可以在一个心动周期内完成,为血流动力学不稳定的室速标测及消融带来极大的便利。Array 系统的激动标测有两种方式,一种是以动态等势图的方式展现激动的情况,此种方法较为常用。另一种是系统在一个心动周期内自动检测虚拟单极电图的  $dv/dt$ ,据此提供静态的等时图。非接触标测并不排斥以进行逐点的接触式标测。目前通过非接触标测系统进行动态基质标测(DSM)消融室速已取得了较大的成功。甚至有学者预言通过室速基质识别,在窦性心律下即可以对室速进行消融并获得成功。由此也催生了更多的识别基质仪器的开发,如 MRI、PET-CT 甚至血管内超声及血管内光学标测系统等。通过这些基质识别系统获得的心肌影像,揭示心肌的病变区域,分析可能与室速相关的重要心脏激动传导路径,将这些心肌影像与三维电解剖标测系统构建的三维心脏图像进行融合,可能是未来较长一段时间内室速消融的重要策略。应用非接触标测系统也应注意它目前存在的缺陷: Array 导管的操作相对为复杂,球囊置于心腔中应当注意避免影响血流动力学,期盼能研发出不需要球囊支撑的自膨胀记忆金属 MEA,可能会解决这一问题; Array 系统的

精度受距离的影响,在距 MEA 中心 4cm 远的部位系统的准确性下降,放置 Array 导管时应将球囊靠近心律失常的关键部位;单极记录的远场干扰比双极记录明显,对高通滤波较为敏感,对低电压区电位的识别经验尚少。

三维心脏电解剖标测系统(CARTO)基于心内导管标测,建立心腔立体结构图,并根据电生理信息标志颜色,形成多种图形,如激动图、等色图、阻抗图、传导图、电势图或电压图等,以二维或三维形式显示,可旋转任意角度观察和按比例放大或缩小。通过电解剖图同样可以识别室速的基质及室速的发生机制,确定室速的折返路径,以指导消融。目前将 CARTO 标测系统与磁导航标测及消融系统、与血管内超声成像系统甚至与快速旋转的 X 线成像系统进行整合,进一步丰富了室速的消融手段。通过心内膜与心外膜联合标测,可以进一步揭示室速的起源部位,并通过预先定位膈神经及冠脉血管的分布部位,指导心外膜途径消融,提高成功率及降低并发症。

64 极篮状电极导管可同时记录 64 个单极心电图或 32 个双极心电图,并实时地对心内心电图用彩色编码进行重构,所记录的心内心电图和重构的电激动彩色编码图可以显示在计算机的屏幕上,比较直观地显示所标测心腔的电激动状况。用于室速的标测时可发现碎裂的早期心内膜激动,这些碎裂的早期心内膜激动提示为慢传导区,可作为合适的消融靶点。因为目前使用的篮状导管的电极间距较大,在很多患者不能对室速的折返环进行高分辨率的重构,对指导这类室速消融的作用仍有限。另外,心脏大小和几何形态的变化也会影响篮状电极与心肌组织的接触,也可使篮状电极扭曲变形,同时在篮状电极界定的范围内操作大头导管亦非易事。

通过冠脉内放置导丝进行心外膜电位标测,尽管由于冠脉血管分布位置极为有限,通过冠脉导丝不可能达到精细标测,但对部分心外膜室速的消融可能具有一定的帮助。

## 2 消融导管

大多数病理性室速使用传统的 7F 尖端 4mm 大头导管并不能消除致心律失常起源点。中层心肌或心外膜起源的室速,需要更深入的心肌损伤才达到治疗目的。增加尖端面积、降低尖端温度及增加消融时间可以有效地对心肌产生更大更深的损伤。8mm 大头及盐水灌注导管可以达到此目的。

1988 年开始研制盐水灌注消融导管,以降低电极组织接触面温度,防止阻抗增加。这种方法使用冷盐水在内部或外部冲洗消融电极,驱散消融过程中产生的热量,降低电极和心肌接触面温度,使更多消融电流在组织发热导致阻抗增加和产生爆裂声之前通过电极-组织界面。与传统的消融方法相比,灌注消融允许使用更高的能量和更长的放电时间,而且阻抗增加的发生率降低。另外,由于没有对血流产生对流灌注,灌注电极可能在低血流速区释放更高的消融能量,如在心室肌的小梁裂隙处。灌注消融过程中,在消融能量穿过电极到达深部心肌时,热抵抗区仍然存在于电极和心肌接触面。与标准消融方法不同,灌注消融的最高温度区位于内部心肌而不是电极-心肌的接触面,最热点大多位于组织内 3.2~3.6mm。因此,灌注消融产生的组织最高温度在距离电极表面几毫米远的心肌内。电流密度和热抵抗区的宽度在电极-心肌接触面周围明显扩大,形成更大的有效的辐射直径,损伤深度、宽度和体积更大。

目前有 2 种方式进行灌注。内灌注导管通过闭合回路,盐水通过导管鞘里的一个管道

灌注,通过第二个管道回收。盐水并没有输入人体。第二种灌注方法是外加一个开放的灌注系统,盐水通过灌注电极尖端输入人体。外灌注导管较内灌注导管损伤面积更大,可能是因为外灌注电极-心肌接触面灌注作用更强。已经用于临床的外灌注导管包括:①盐水灌注洒水导管,有13个小孔(直径大约有0.010英寸)分布在电极表面;②周围淋浴头型导管,包括1个小孔位于尖端和4个小孔分布于电极近端边缘;③第三种外灌注系统使用多孔金属制作的导管尖端,通过导管鞘上一个管道灌注盐水,然后通过导管尖端的多个小孔挤出盐水。目前仍处于实验阶段的外灌注导管有:螺旋的针样尖端电极导管,可在消融过程中灌注盐水和对比剂,目前已证实能在动物模型中形成更大的消融损伤,明显加深损伤深度,并且没有组织沸腾。最新开发的长灌注消融导管(3极、7F;每个电极长度为22mm,电极间距为2mm,螺旋半径9mm和10mm),尖端增加了一层带小孔的膜,提供连续的灌注,使之能在体内产生长的、更深的损伤。

Dorwarth等对比了各种灌注和非灌注导管系统对心肌损伤形状、阻抗、火山口结构和凝血块形成的发生率。本研究使用了三种灌注导管(7F4mm尖端)淋浴头型(喷洒器)电极导管、多孔的金属灌注导管和内灌注导管。非灌注导管电极为大尖端(8mm)和标准尖端(4mm)。然后在有血液(用肝素处理,37℃)的猪心肌表面放电,能量设置为10~40W。两种灌注导管的损伤深度为(8.1±1.6)mm,损伤直径为(13.8±1.6)mm。内灌注导管有相似的深度,为(8.0±1.0)mm,但损伤直径明显减小[(12.3±1.2)mm,  $P<0.04$ ]。与灌注导管相比,非灌注导管所致的损伤区直径为(14.5±1.6)mm,损伤的深度明显缩小[(6.3±1.0)mm,  $P=0.002$ ]。然而三种灌注导管所致的损伤体积没有明显的统计学差异。一般来说,损伤区面积随着放电能量的提高而增加,当能量达到一定水平,损伤区面积没有变化甚至缩小,原因是心肌过热和阻抗增加。对不同的导管来说,致最大损伤所需的能量不同,内灌注导管需20W,而另两种开放型灌注导管为30W。对传统消融来说,电极直径或长度越大,产生的损伤范围越大。Nakagawa等证实电极与组织面垂直接触,其电极大小和损伤面积呈负相关。2mm电极比5mm电极对组织多释放49%的热量。对3.5mm和7mm处的组织温度和损伤面积测量发现,在电极-组织表面垂直方向,2mm电极的能量比5mm电极的低(分别是26W和36W),但2mm电极组织温度更高、损伤深度更大(8.0mm和5.4mm)及直径更宽(12.4mm和8.4mm)。当电极与组织面平行接触,2mm电极的总能量低(分别为25W和33W),但组织内温度更高,损伤区深度更深(7.3mm和6.9mm)。两种电极的损伤直径相似(11.1mm和11.3mm)。因此只要灌注充分,更小的灌注电极将会把更多的消融能量传递给心肌组织,结果是内部组织温度更高,损伤面积更大。

冷盐水灌注速率也影响损伤面积。流速越大,尖端灌注效果越好,就可能产生更大的损伤,但不足之处是因组织过灌注而浪费更多的消融能量。相反,低流速灌注将使损伤面积接近于传统消融的损伤面积。Weiss等证实不同灌注导管盐水流速对损伤直径和血栓形成影响不同。三种盐水流速(5ml/min、10ml/min和20ml/min)用于消融羊大腿肌。高速(20ml/min)灌注所致的损伤表面积明显减小(0.63±0.1)cm<sup>2</sup>,而5ml/min流速和10ml/min流速灌注所致的表面积分别为(0.88±0.2)cm<sup>2</sup>和(1.0±0.1)cm<sup>2</sup>。消融过程中并未发现任何血栓形成。由此证实,充分的灌注只需要40℃尖端温度和5ml/min流速。如果灌注流速为20ml/min,表面损伤直径由于表面心肌的灌注多而缩小,但深部组织的能量传递并没有受到影响,而且7mm和相应损伤深度的组织层温度与低流速灌注所致的损伤组织温



度没有明显不同。若灌注的速度低于 5ml/min 则可能导致电极灌注不充分。本研究还证实增加导管接触压力可导致更深的损伤,但也增加出现蒸气爆裂声的风险。而轻度接触可能降低导管的灌注作用。温度监测可能不是灌注消融过程中有效的标志,它显示的仅是表面的实际温度。6~10mm 长的导管尖端可增加导管尖端的对流灌注。Petersen 等发现尖端温度和损伤体积呈负相关,因为使用过程中没有达到最大功率输出,而输出的功率却是和损伤体积正相关的。他们直接测量淋浴头型灌注尖端在温控和功率控制设置下对组织产生的温度和损伤体积。功率控制的消融在 40W 产生损伤与温控在 80℃ 和 70℃ 产生的损伤类似,而温控导管在 60℃ 所致的损伤明显缩小。重要的是,损伤体积和实时组织温度的正相关性并没有在电极-尖端的峰温度出现时显示。为了监测组织内部温度,Thiagalingam 等设计了一种壁内针样消融导管,即内含有直径为 1.1mm 的灌注直针,它可插入心肌 12mm 深,形成的损伤深度比传统的灌注导管深。壁内针样导管的灌注速率、目标温度、最大功率分别是 10ml/min、85℃ 和 20W,而灌注尖端导管三个指标值分别是 20ml/min、50℃ 和 50W。灌注壁内针样导管可使心肌形成明显更深的、更透壁的损伤,且没有组织沸腾。

基础研究已经证实灌注尖端消融导管是导管消融技术一项重要的发展,可以使心肌形成更大更深的损伤。临床试验也表明盐水灌注消融已经成为一项治疗室速安全可行的治疗方法。只要谨慎设置功率、温度和阻抗监控,灌注尖端消融不但可以产生更大更深的损伤,而且并发症发生率较标准消融技术低,同时能提高消融的有效性,缩短手术时间和 X 线暴露时间。

### 3 消融能量

射频能量仍是目前室速消融的主要能源。在导管消融过程中,射频电流以持续的、非调制的正弦波,在电极导管头端(消融电极)和作为地线的电极板(无关电极)之间发放。电流以高频的、方向不断改变的方式经过电极进入组织,作用于组织中的带电离子,使之运动,与组织及液体介质摩擦而产生热量,产生阻力性电热效应。现已阐明,频率在 400Hz~3MHz 的射频,当它与机体组织接触时,其生物学效应为单纯的热效应,即其电磁能可全部转化为热能。射频消融组织加热过程分为两步:由传导性的致热效应跟随的阻抗性热效应,从阻抗性致热的区域传导到周围的区域。直接的阻抗效应随着与消融电极距离的增加而骤然衰减,距消融电极 1mm 范围内,射频电流才具有阻力性电热效应,而超过此范围,组织损伤主要依靠传导来的热量造成。因此,消融电极与组织的紧密接触在射频消融中至关重要,此外,组织损伤范围还与电极头大小、温度升高的速度和幅度及周围血流有关。由于射频消融仍有其固有的缺陷,包括炭化和血栓造成栓塞,无法在损伤形成前获得电生理效应(损伤效应不可逆),及对附近血管等结构造成非预期的损伤。因而,新的能源得到不断开发。如冷冻消融、微波消融、超声消融、激光消融及  $\beta$  射线消融等。

冷冻能量运用于心脏产生的结果为形成冷冻组织冰球,或半球阻滞。该组织形成稳定损伤前需经过一系列阶段,大致包括:①冷冻/融化期;②出血和炎症期;③替代性纤维变性期。所以,冷冻能量造成的损伤在急性期和慢性期具有形态学差异。冷冻/融化期造成的最初变化与直接冷冻损伤有关,发生于冷冻能量传递的最初几个小时内。在这一时期,细胞内外形成冰晶。冰晶并不穿透细胞膜,但造成细胞器的压缩和扭曲。更重要的是,细胞外冰晶的形成带走了细胞外游离水并使细胞内干燥。另外,冷冻造成的水分减少,使剩余水变为高

渗,电解质浓度升高,最后导致细胞死亡。一旦冰晶开始融化,首先,细胞外的低张液体返回细胞内,造成细胞膨胀、胞膜破裂。冰晶的融化也可增加线粒体膜的渗透性并可破坏细胞内运输机制。一旦这些改变发生,不可逆的细胞死亡也将随之而来。第二阶段称为出血和炎症期。冷冻/融化期后的48小时内,产生变化的心肌组织开始出现出血、水肿和炎症(凝固性坏死)。冷冻后约1周,炎性损伤被巨噬细胞、淋巴细胞和成纤维细胞划分,同时胶原开始绞合。冷冻损伤过程的最后阶段称替代性纤维变性期。消融后的几个星期内,心肌组织包括损伤部位由高密度的胶原和脂肪代替。短时间内,损伤部位高度纤维化,3个月内变成其最终体积。冷冻造成的损伤与射频造成的损伤性质不同,冷冻损伤不产生任何明显的内皮破坏,并且一般无表面血栓。冷冻能量最重要的特性之一是具备可逆的电生理效应(冷冻标测)。冷冻标测为冷冻消融提供临时抑制的电生理效应。当温度高于 $-30^{\circ}\text{C}$ 时产生组织损伤是可逆的,然而当温度达到 $-50^{\circ}\text{C}$ 时组织会产生永久性损伤。利用冷冻标测效应可以识别消融靶点是否精确,早期识别非靶点区域的损伤如房室阻滞。冷冻消融能够完好保存血管的骨架结构,避免血管狭窄。经皮冷冻导管消融术并不意味着取代射频消融,但是可以作为不断进步的介入电生理学的又一项技术。对于某些特殊部位的室速如邻近希氏束及重要血管内或开口部,冷冻能量相对于射频能量有明显的优点。

如同射频电流,微波损伤也是热介导的。与射频电流介导的电抵抗产热相比,高频微波能源的加热机制是非传导性的。电磁辐射激动介质周围的电偶(如水分子),使之产生振动时,非传导性热效应随之产生。微波的频率范围是 $30\sim 3000\text{MHz}$ 。这种高频电磁波可以在自由空间或传导介质中传导,穿过血液或干燥的组织。不管是否存在干扰介质,能量均能直接进入远距离的组织。心室肌某些部位如瘢痕区能够限制射频电流的应用。使用微波对心室肌进行消融来评估消融的有效性,证实微波能有效地消融,可使心肌形成较大损伤。在杂种犬中使用 $4\text{mm}$ 分离尖端天线和 $2450\text{MHz}$ 的微波能量,每只犬消融一次能量为 $30\text{W}$ 、 $30$ 秒,一共产生了40个左室损伤和18个右室损伤。左室的平均损伤大小为 $10.4\text{mm}\times 9.1\text{mm}\times 7.0\text{mm}$ (长度 $\times$ 宽度 $\times$ 深度)或 $379.0\text{mm}^3$ ,而右室的平均损伤大小是 $10.4\text{mm}\times 9.1\text{mm}\times 7.0\text{mm}$ 或 $249.3\text{mm}^3$ 。这些损伤区是离散的,具有半椭圆形或半圆形的特征,并伴有白色坏死区和出血外周带。这些研究证实微波能量是有效的,甚至对于中层心肌的室速也是有效的。

激光能量的本质是热能,它以一定能量密度作用于组织。在组织受辐射的过程中,光的释放与吸收取决于光束直径和组织的光学特性。在不同厚度和热容量组织中,激光被选择性地吸收,通过加热蒸发和凝固坏死作用使心肌达到消融的目的,在组织吸收光能后发生固缩和脱水,使心肌凝固。组织凝固坏死的量决定于光能的吸收(传递率)量。组织温度超过 $100^{\circ}\text{C}$ 出现气化,在 $42\sim 65^{\circ}\text{C}$ 时蛋白质变性,从而引起组织损伤。氩气激光已用于临床治疗难治性持续性室速。在未进行左心室切开术的患者中应用ND-YAG激光进行心外膜激光消融。共有9位心肌梗死合并单形室速的患者接受心外膜激光消融。在可控探针的引导下对心外膜进行标测,在记录到收缩中期电位部位进行连续的激光凝固消融( $50\sim 80\text{W}$ )。随访( $17\pm 11$ )个月,7例患者的室速消失。这项研究表明在心外膜通过ND-YAG激光使深部组织凝固,可用于治疗心肌梗死后心肌中层和亚心外膜折返所致的室速。二极管激光器的研制极大地降低了激光消融的费用,激光发生器的大小和价格也与射频发生器相似。目前针对肺静脉隔离研制的激光球囊导管也正在试验中。

超声以一种超过每秒18 000圈的振动能量形式,作为机械波在介质中随颗粒运动而传

播。超声能量能在其中持续被吸收和转化成热能。如果温度升高到足够的程度,持续足够的时间,这些热效应能产生潜在组织损伤。在心脏跳动的狗心肌组织中,通过传感器使用5~10MHz的频率产生高强聚焦超声损伤。显示当温度维持不变时,损伤深度随着超声处理的时间的延长而明显增加,而且当超声处理的时间恒定时,损伤深度随着能量传递温度的升高而明显增加。临床上已应用超声球囊进行肺静脉隔离,尽管仍存在许多问题,但随着导管技术的改进及能量输出方式的经验积累,超声能量仍值得期待。

其他在研的消融能源包括:直接加热(肺静脉隔离加热球囊)、红外辐射(心外膜消融)、 $\beta$ 辐射(用于心房扑动和心房颤动消融)和压迫性坏死(肺静脉支架产生的传导阻滞)。每一种消融能源都有其独特的优点,也存在着潜在限制和技术挑战。这些潜在的限制包括热传导的特点和消融靶点部位的温度监控。

(张树龙)

## 第七节 现代微创心脏外科技术治疗心房颤动

在中国,心房颤动(房颤)已经成为一个严重威胁人民健康的疾病,作为最常见的心律失常病,其在未来十年可能会成为最大的公共卫生问题之一。根据2005年美国国家心脏、肺和血液研究所发布的调查结果(National Heart Lung and Blood Institute, USA):中国目前房颤患者约为900万,绝对数量占世界首位。同时需要进一步指出的是,根据我国首次大规模房颤流行病学研究:在总体患者中,阵发性和孤立性房颤所占的比例高达1/3以上。也就是说,目前我国阵发性和孤立性房颤患者有300余万,这无疑是需要重点干预的房颤人群之一,对于这部分房颤患者的研究和干预工作,已经成为目前心血管医疗工作的重点,这也是目前微创心脏外科技术治疗房颤的主要适应人群。

从治疗原则及其所适应患者的角度来讲,房颤总体上可分为两大类:第一类为阵发性和孤立性房颤,即不合并严重器质性心脏疾患的房颤患者;第二类为在器质性心脏疾患基础上并发的房颤。以上述分类为基础,目前房颤的治疗方法可分为两大类,一为导管介入消融技术,其适应人群主要为第一类,即阵发性、孤立性房颤。第二为心脏外科手术消融技术,其适应人群主要为第二类,即合并需手术解决心脏疾患、如瓣膜病,冠心病,先天性心脏病等患者合并的房颤。

长期以来,由于适应人群的不同,上述两种房颤治疗技术一直成并行发展。其中导管介入消融技术更是发展迅猛,随着标测系统及技术的不断完善,新理论的不断提出,在全球范围内获益的患者人数不断增多。

而在心脏外科的治疗领域,随着微创心脏外科技术的发展,目前外科治疗房颤的范围正突破原有的适应证,而向着导管介入的主要对象,即孤立性和阵发性房颤的治疗领域进行扩展。目前全球范围内报道的微创消融技术已有:胸腔镜下的干式射频(dry radiofrequency, Wolf mini-maze)消融手术,胸腔镜联合机器人辅助的冲洗式射频消融(irrigated radiofrequency)手术,胸腔镜下的微波(microwave)消融手术,胸腔镜下的高强度聚焦超声(HIFU)消融手术,胸腔镜下的激光(laser)消融手术等,这些技术的总体特点是手术切口小,应用先进的消融能源装置,结合胸腔镜技术,在心脏不停跳的状态下进行心外膜的消融,优势为对患者的损伤小,操作精准而快速,并发症少并且疗效高等。

例如 Pruitt 等在 2006 年 8 月的 *the Annals of Thoracic Surgery* 发表了其施行微创微波消融手术的经验,50 例药物治疗无效的房颤患者(33 例阵发性房颤,17 例持续性房颤),其中对阵发性房颤施行双侧心外膜肺静脉隔离,持续性房颤施行双房线性消融,46 例同期施行左心耳切除,术后随访时间最长达到 16 个月,79.5%(35/44)患者恢复窦性心律,总体疗效满意。

但是鉴于房颤治疗的复杂性和导管消融的高再消融率,对于微创外科治疗房颤来讲,在评价一种手术是否符合微创消融技术的要求,是否真正达到治愈房颤、消除血栓形成及栓塞风险的目标,所需要考虑的标准有 4 点:①首先要了解该手术所应用的消融能源,是否真正能够保证在心外膜实施操作时的透壁性要求。例如微波消融和 HIFU 消融,虽然两种能源非常理想,但是由于其消融装置的局限,不能够保证消融电极与心房壁的良好接触,可能会在两者之间遗留空隙,并且由于没有消融透壁性的客观监测功能,从而会造成消融的不完全性,导致手术成功率下降。②其次该手术所采用的技术必须真正达到微创的要求,即心外膜不停跳消融,而并非仅是胸部实施小切口进行操作。Akpınar 最近报道了应用 da Vinci 机器人系统结合冲洗式单极射频消融系统进行二尖瓣手术、同期施行射频消融治疗房颤的报道,虽然其采用了最先进的手术系统,在小切口下完成所有操作,但仍不能称之为微创手术。③该手术是否对左心耳进行处理。相对于导管消融而言,外科手术的一大优势为可以对左心耳血栓形成的患者施行左心耳切除,从而消除栓塞的风险,即使房颤患者尚未合并血栓形成,左心耳切除也可以明显减少其风险性。如果无法达到这一要求或难度较大,如 HIFU 消融条件下,则其并不能视作理想的微创手术。④该手术是否能够施行术中的电生理标测,如消融线透壁的标测、心外膜迷走神经节(ganglionic plex, GPs)的标测等。例如目前在房颤的发生机制中,自主神经的作用日益受到重视,而 GPs 的分布是在心外膜下,因此如果在外科手术中对其进行标测,并在标测结果的指导下进行消融治疗,这无疑包括微创手术在内的外科技术先进性的体现。

综上所述,就治疗理念、技术难度、临床开展时间、治疗例数、中长期疗效,以及推广应用的可行性等方面来评价,目前微创消融治疗房颤的代表性技术应当为胸腔镜辅助下的 Wolf Mini-maze 手术。

Wolf Mini-maze 手术是美国辛辛那提大学附属医学院的 Dr. Randall Wolf 于 2002 年提出并开始临床施行并逐渐完善的微创心脏外科手术方式,其主要适应人群即为孤立性房颤和阵发性房颤,其主要特点为快速、有效、方便而且安全。

具体来讲,该手术是通过在患者双侧肋间各做 3 个微小切口,在胸腔镜视野监视下,采用双极射频装置(Atricure TM)进行治疗。其主要操作包括四项:双侧肺静脉的广泛隔离;左房的线性消融;心外膜部分去神经化;以及左心耳的切除操作。

Wolf Mini-maze 手术采用的是双极干式射频消融系统,该系统的特点为钳夹结构,可将肺静脉-左房移行部(肺静脉前庭)组织钳夹于两个消融电极之间,在该系统特有的组织传导性感知系统监测下进行射频消融,从而保证了每条消融线的完全透壁性,彻底隔离肺静脉区域的异位电诱发病灶。同时由于微创切口的部位选择关系,该手术非常容易实施左心耳切除,安全性很高。并且其容易对心外膜 GPs 进行标测辨别,常规对 Marshall 韧带及 GPs 的高分布区进行部分去迷走神经化消融,理论上讲提高并巩固了手术的疗效。

Wolf Mini-maze 手术治疗房颤的特点:①以阵发性房颤的关键机制为治疗基础,例如

双极射频消融操作简便,可以直视下进行双侧肺静脉隔离;左房线性消融;迷走神经消融等;而这些操作均较导管消融更直观、简便而有效;②切除了左心耳,从根本上消除了因房颤而导致的血栓形成和栓塞风险;③神经节消融技术可以进一步提高房颤消融的成功率;④消融线双向阻滞验证,使用起搏和感知功能来保证消融线的完整和透壁性;⑤患者不需要经历导管消融中长时间的 X 射线暴露,无放射性损伤;⑥患者不需要经历传统心脏手术中正中胸骨劈开的痛苦;⑦在治疗过程中,安全性好,心脏处于正常的跳动状态,不需要心肺转流(体外循环),因此对患者的损伤很小;⑧在直视或监视下进行,消融线路清晰,准确,并且完全可以避免如肺静脉狭窄等并发症的发生,并且与导管消融相比,术后出现房速等心律失常的几率极低;⑨操作时间整体为 1.5~4 小时,手术室内便可拔除气管插管,患者恢复清醒;⑩术后几乎无疼痛,恢复快,手术感染的发生率极低,平均住院时间仅为 3~5 天;⑪有效性高:根据国际上的报道:以阵发性房颤为主要的治疗对象,并且也包括严格选择的永久性房颤患者,6 个月时,总体治愈率可达到 91.3%,并且患者无服用抗心律失常药物及抗凝药物,术后 2 年的总体治愈率为 80%,而且无术后卒中的发生;⑫费用较导管消融为低。

归纳起来,目前外科微创手术消融治疗房颤的适应患者:①18~80 岁的患者;②阵发性和孤立性房颤患者尤佳;③有明显症状的房颤患者,同时无严重的器质性心脏疾患,如需手术治疗的瓣膜病、冠心病等;④对抗心律失常药物的治疗无效,或不能耐受药物治疗的患者;⑤心脏彩超检查左室射血分数 $\geq 30\%$ ;⑥存在着对华法林、阿司匹林等抗凝、抗血小板治疗的禁忌证;⑦既往有血栓栓塞的病史,如卒中或一过性脑缺血发作(TIA);⑧导管消融后房颤复发的患者。

在我国,微创心脏外科手术治疗房颤还处于刚刚起步阶段,无论是理论基础、治疗观念、手术适应证、手术疗效,以及该技术可能对房颤治疗格局产生的影响等认识仍有待于通过技术推广和临床实践来深化。目前就国外已有的经验来看,与导管消融相比,Wolf Mini-maze 手术高达 90% 的单次房颤治愈率、低并发症率,较低的治疗费用使其有着令人鼓舞的应用前景。无论是从理论层面还是技术角度,该技术可能带给我们的不仅是一种新型而有效的治疗方法,更是治疗理念的更新和提高。

北京安贞医院房颤诊疗中心率先在国内进行了微创胸腔镜房颤消融术,目前已完成 260 例阵发性房颤患者成功施行了微创消融手术,手术平均耗时约 3 小时,术后 1~3 小时拔除气管插管,患者基本无术后疼痛。

现代微创心脏外科手术的发展,突破了长期以来外科手术和导管介入消融之间对于房颤治疗的界限,扩大了外科治疗的范围,并显示了巨大的潜力,这将会改变房颤患者、特别是孤立性和阵发性房颤患者通常选择导管消融的单一局面,避免了复发率、再消融率高及相关并发症等不利影响,将使得房颤的治疗进入一个更先进、更丰富的新阶段。

(孟 旭)

## 第八节 ROCKET-AF 研究:房颤抗凝利伐沙班非劣于华法林

ROCKET-AF 是一项房颤抗凝的随机双盲对照研究,每天口服 1 次利伐沙班与口服调整剂量华法林在非瓣膜性房颤中发生卒中的预防作用的比较。

该研究将 14 000 多名心房颤动患者随机分配到一天口服 1 次 20mg 的利伐沙班组(若有中度肾功能不全则为 15mg),或每日 1 次调整剂量的华法林组(将 INR 调整到了 2.5)。试验患者风险较高,55%有卒中病史,90%有高血压。此外,90%的患者 CHADS2 得分 3 分或者更高。

这项最新试验,在刚刚结束的美国心脏协会(AHA)2010 科学年会上被高调介绍。口服凝血 Xa 因子抑制剂利伐沙班(Xarelto)关键性试验达到了主要终点,结果显示在各种原因所致的卒中和非中枢神经系统(CNS)栓塞方面,口服利伐沙班非劣于口服调整剂量华法林。

研究者发现,统计学上比华法林在非瓣膜房颤患者血栓栓塞事件的预防上未能表现出药物优势,但在意向性治疗分析中,利伐沙班治疗有 269 例患者发生卒中或栓塞,而与华法林治疗有 306 例( $P=0.117$ )。然而,在优势问题分析处理中,显示利伐沙班与华法林相比,显著降低了 21%的卒或非中枢神经系统栓塞的风险。

整体而言,给予利伐沙班的成功之处在于它并不会比华法林增加更严重出血。罗伯特 Califf 博士——这项试验联合首席研究员表示,这项实验的结果显示,在房颤中等或高风险的患者中利伐沙班是一个“被证明可替代”华法林的药物。华法林是一个使用非常困难的药物。患者不喜欢重复国际标准化比值(INR)检查。

总体而言,利伐沙班在主要终点方面如卒中和非中枢神经系统栓塞复合病变是不劣于华法林的(表 4-8-1),如上所述,当调查人员分析了患者在治疗的 40 个月的试验过程中发生卒中和非中枢神经系统栓塞的风险时,利伐沙班是明显优于华法林。但在严格的意向性治疗分析中它并不优于华法林。

表 4-8-1 主要有效结果

结果	利伐沙班 ( $n=7081$ )	华法林 ( $n=7090$ )	危险比 (95%可信区间)	P
主要终点,不劣于	1.71	2.16	0.79(0.66~0.96)	<0.001
主要终点,治疗的优越性	1.70	2.15	0.79(0.65~0.95)	0.015
主要终点,意向性治疗的优越性	2.12	2.42	0.88(0.74~1.03)	0.117
血管死亡,卒中,栓塞	3.11	3.63	0.869(0.74~0.99)	0.034
出血性卒中	0.26	0.44	0.59(0.37~0.93)	0.024
缺血性卒中	1.34	1.42	0.94(0.75~1.17)	0.581
未知的卒中	0.06	0.10	0.65(0.25~1.67)	0.366

在出血方面,将治疗组的利伐沙班和华法林临床相关的出血率进行比较(表 4-8-2),应用新的抗凝治疗的患者中出现致命性的出血和颅内出血相对少。在应用华法林治疗的患者,主要出血发生有 395 例,在每 100 例患者年平均率为 3.60,在应用利伐沙班治疗的患者中有 386 例,或在每 100 例患者年平均率为 3.45( $P=0.576$ )。

表 4-8-2 出血结果

结果	利伐沙班 ( <i>n</i> =7081)	华法林 ( <i>n</i> =7090)	危险比 (95%可信区间)	<i>P</i>
主要和次要出血	14.91	14.52	1.03(0.96~1.11)	0.442
主要出血	3.60	3.45	1.04(0.90~1.20)	0.576
>2g/dl 血红蛋白下降	2.77	2.26	1.22(1.03~1.44)	0.019
输血	1.65	1.32	1.25(1.01~1.55)	0.044
危急的器官出血	0.82	1.18	0.69(0.53~0.91)	0.007
出血致死	0.24	0.48	0.50(0.31~0.79)	0.003
颅内出血	0.49	0.74	0.67(0.47~0.94)	0.019

Hylek 医师表示,这些患者平均年龄 73 岁,未来可能发生卒中,颅内出血、严重出血的风险较高,而且增加了 INR 的变异性。

Hylek 补充说,与华法林相比的非劣性的结论,是最安全,最保守的试验解释,Califf 同意:“完全公平地说,根据临床试验的一般规则,试验没有表现出高水准的优势。”

Tomaselli 博士说,最重要的试验终点是非劣性的,因为这向医师表明,有一个药物可以安全、有效地替代华法林,“对许多患者来说,利伐沙班成为一个卓越的药物”。

ROCKET-AF 和 RE-LY 研究比较:

ROCKET-AF 的结果与来自于 RE-LY 试验的数据相当。在此 RE-LY 试验中,给予达比加群 150mg 每天 2 次可使卒中/外周栓塞事件风险减少 34%( $P=0.001$ ),出血性卒中风险降低 74%( $P=0.001$ ),与华法林出血的风险相当。2010 年 10 月 20 日,美国食品和药物管理局批准达比加群 150mg,每天 2 次,有严重肾功能损害者为 75mg 每天 2 次,以预防心房颤动患者发生卒中和全身性栓塞。

(杨水祥)

## 第九节 接受射频消融治疗的女性房颤患者危险因素分析

### 摘要

**背景和目的** 女性房颤患者与男性相比,发生临床并发症的危险性增加,有研究表明女性房颤患者更难维持窦性心律,生活质量更差。因此,导管消融治疗策略引起广泛关注,但有关接受射频消融治疗的女性房颤患者危险因素的报道较少。本研究旨在观察女性房颤患者危险因素的特点,为临床治疗提供依据。

**方法** 我院从 2005 年 1 月至 2009 年 6 月共 1518 例房颤患者接受治疗,男性 1054 例,女性 464 例,年龄(58.05±11.08)岁。统计相关变量,分析基线资料。

**结果** 女性房颤患者的临床特征:与男性房颤患者相比,女性房颤患者年龄显著大于男性( $P=0.002$ ),合并高血压女性患者显著高于男性( $P=0.04$ ),合并糖尿病、冠心病和瓣膜病的女性患者与男性无显著性差异( $P>0.05$ ),女性患者左房前后径显著增大( $P=0.005$ )。

结论 女性房颤患者与男性相比,危险因素较多,发生远期卒中、心力衰竭和全因死亡率的风险增加且预后较差。女性与男性具有不同的心脏电生理特点,并且在月经周期、妊娠和绝经等时期,具有各自不同于男性的心律失常特点。

心房颤动(简称房颤)是临床最常见的心律失常,约占因心律失常住院患者的 1/3。女性房颤患者与男性相比,发生临床并发症的危险性增加,有研究表明女性房颤患者更难维持窦性心律,生活质量更差。因此,导管消融治疗策略引起了广泛关注,但有关接受射频消融治疗的女性房颤患者危险因素的报道较少。观察女性房颤患者危险因素的特点,为临床治疗提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2005 年 1 月至 2009 年 6 月在我科进行治疗的 1518 例房颤患者,其中男性 1054 例,女性 464 例。

### 1.2 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,配对比较应用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

房颤患者共 1518 例,男性 1054 例,女性 464 例,年龄( $58.05 \pm 11.08$ )岁。所有患者于房颤发作时均有明显的心悸、胸闷等症状。所有患者均经药物治疗但效果差,服用 1~3 种抗心律失常药物不能有效转复及预防房颤发作。女性房颤患者的临床特征:与男性房颤患者相比,女性房颤患者年龄显著大于男性( $P = 0.002$ ),合并高血压女性患者显著高于男性( $P = 0.04$ ),合并糖尿病、冠心病和瓣膜病的女性患者与男性无显著性差异( $P > 0.05$ ),女性患者左房前后径显著增大( $P = 0.005$ )(表 4-9-1)。

表 4-9-1 患者的基线资料

性别	例数	年龄 (岁)	孤立性 房颤 (%)	并发症(%)					心脏超声心动		房颤类型(%)	
				高血压	糖尿病	既往卒 中史	冠心病	瓣膜病	左房直径 (mm)	LVEF (%)	阵发性	持续性
男	1054	$56.11 \pm 12.05$	52.1	30.7	4.5	7.2	8.7	5.5	$39.8 \pm 6.2$	$59.6 \pm 7.5$	75.4	24.5
女	464	$59.91 \pm 10.54$	43.7	52.1*	8.0	8.3	7.5	6.3	$43.9 \pm 6.4^\Delta$	$61.5 \pm 3.7$	71.6	28.4
合计	1518	$58.05 \pm 11.08$	48.9	37.6	5.7	8.0	8.2	5.9	$40.0 \pm 6.1$	$50.5 \pm 6.7$	72.9	27.1

注:与男性房颤患者相比,\* : $P = 0.002$ ;# : $P = 0.04$ ; $\Delta$ : $P = 0.005$ ;LVEF:左室射血分数



## 3 讨论

### 3.1 女性房颤患者的危险因素

(1)年龄:中国房颤的流行病学调查显示患病率有随年龄增加的趋势,35~39岁年龄组的患病率为0,80岁以上年龄组的患病率为7.5%,增长趋势明显。男性和女性房颤患者的人数基本相当,但是>76岁的房颤患者中,60%是女性。本研究发现接受射频消融治疗的女性房颤患者年龄显著大于男性( $P=0.002$ ),可能与女性患者患病较晚且接受治疗较迟有关。

(2)性别:Framingham 研究显示,在对年龄及其他危险因素进行校正后,男性发生房颤的危险是女性的1.5倍。流行病学调查发现,中国男性房颤总患病率约为0.9%,稍高于女性的0.7%( $P=0.013$ ),基本与国外研究结果趋势相同。该研究认为男性身高和体重增加是患病率上升的原因之一,房颤的发生可能与心房体积有关。

(3)心血管疾病:多数房颤发生在心血管疾病基础上,包括高血压、心肌梗死、慢性心力衰竭、瓣膜病(如风湿性心脏病、二尖瓣脱垂或二尖瓣反流)、心肌病、心包疾病、心肌炎、先天性心脏病和某些心律失常(如窦房结功能异常、预激综合征)、心脏外科术后。风湿性心脏瓣膜病,是中青年的主要病因,多见于女性。二尖瓣病变容易引起房颤,而主动脉瓣病变引起房颤者甚少,由于二尖瓣狭窄或关闭不全,左房扩大、肥厚和缺血,心房肌传导时间延长,心房各部位不应期长短不一。或是心房内有几个异位起搏点产生冲动,冲动在心房内传播过程中发生多处微型折返,引起房颤的发生。二尖瓣病变易引起难治性心力衰竭、栓塞等并发症,是风湿性心脏病的主要死因之一。随着风湿热和风湿性心脏瓣膜病的发病明显降低,瓣膜病导致的房颤明显减少,高血压成为房颤最常见的危险因素,在我国住院房颤患者的调查中,非瓣膜病房颤患者半数以上合并高血压。高血压的基本病理变化为全身小动脉广泛的痉挛和因此产生的外周循环阻力增加,使动脉血压升高,加重左心室的后负荷,最后导致左心房的压力升高、心房扩大,使得心房电生理不稳定,引起房颤。对这些患者,采取利尿、扩血管、控制心率、抗凝治疗等措施,以有效降低血压、防止并发症发生。很多患者都能在短时间内控制病情。说明高血压与阵发性房颤有密切的内在联系。因此,积极有效地控制高血压是治疗和预防阵发性房颤发生、发展的重要举措。其次是合并冠心病和心力衰竭,分别占1/3和1/4。而且心力衰竭程度越严重,房颤的发生率越高。本研究女性房颤患者合并高血压显著高于男性( $P=0.04$ ),冠心病和瓣膜病的女性患者与男性无显著性差异( $P>0.05$ ),但女性患者左房前后径显著增大( $P=0.005$ )。因此,女性房颤患者发生心力衰竭的可能性更大。

(4)非心血管疾病:房颤患者阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)的患病率高达49%,明显高于没有房颤的心血管病患者的32%,而且,OSA的程度与房颤的相关性高于其他的危险因素,如体重指数、颈围和高血压。没有治疗睡眠呼吸暂停的房颤患者复律后的复发危险增加2倍,而睡眠呼吸暂停得到治疗后房颤复发危险明显下降。

糖尿病的发生率逐年升高,糖代谢紊乱和(或)脂肪代谢紊乱引起冠状动脉粥样硬化,造成心肌缺血,导致心房电活动异常,发生房颤。

甲状腺功能亢进,即使是亚临床甲亢,也使房颤的危险增加5倍。

此外,一些呼吸系统疾病(如肺炎、肺肿瘤、肺栓塞)、代谢性疾病(如电解质紊乱:低钾、低镁和酸中毒)、低温和拟交感类药物与房颤相关。

家族性房颤并不少见,约占5%,最早房颤的基因定位于染色体10q22-q24,但陆续发现其他基因位点,说明家族性房颤可能与多种基因位点相关。我国曾发现了钾通道基因突变。在非家族性房颤发病中遗传因素也起到一定的作用,如在伴有基础心脏疾病的患者中发现了钾通道基因的多态突变,但这种等位基因突变的功能还不清楚。还发现精神心理因素、体重指数增加和过量饮酒、饮食和季节也与房颤的发生有关。

本研究发现,女性房颤患者合并糖尿病多于男性。美国一项最新调查也表明,女性糖尿病患者罹患房颤的风险比其他女性高26%,继而更深一步确认两种疾病之间存在的关联。结果发现,女性糖尿病患者罹患房颤的风险明显高于其他女性,而对于男性糖尿病患者来说,虽然罹患房颤的风险也高于其他男性,但两者之间的关联不像在女性中那么显著。表明糖尿病是女性患房颤的一个独立危险因素。同时,女性房颤患者发生血栓栓塞的可能是男性患者的1.6倍。

以上表明,女性房颤患者危险因素较多,发生远期卒中、心力衰竭和全因死亡率的风险增加且预后较差。

### 3.2 房颤的机制与女性房颤

现代房颤机制的基础研究开始于20世纪初,关于房颤机制的假说很多,目前认为房颤的发生机制主要涉及两个基本方面:一是房颤的触发因素,包括交感和副交感神经刺激、心动过缓、房性期前收缩或心动过速和急性心房牵拉等;二是房颤发生和维持的基质,以心房有效不应期的缩短和心房扩张为特点的电重构和解剖重构是房颤持续的基质,重构变化可能有利于形成多发子波折返。

**触发机制:**Scherf等最早将乌头碱置于心房后诱发房颤,而后将有乌头碱的心房组织切除或钳夹后可终止房颤,提出房颤局灶机制假说。Haissaguerre等发现肺静脉的异位兴奋灶可通过触发和驱动机制发动和维持房颤。肺静脉内肌袖是产生异位兴奋的解剖学基础,组织学研究显示,具有电生理特性的心肌可以呈袖套样延伸到肺静脉,而且上肺静脉比下肺静脉的袖套样结构更宽更完善,形成心肌袖,这些心肌袖细胞具有自律性,而且不应期较短。此外,肺静脉肌袖纤维复杂的排列关系使肺静脉局部的电活动容易形成微折返。同时,肺静脉与心房交界部位,即前庭部位的心肌纤维排列具有高度的非均质性,是心房内各向异性传导最为显著的部位,不但容易形成致心律失常的局灶,而且容易形成肺静脉-左房折返。尽管肺静脉是心房激动最常见的异位兴奋灶,但是,异位兴奋灶还可以存在于心房的其他部位,如界嵴、房室交界区、心房游离壁、上腔静脉、冠状静脉窦和Marshall韧带等。部分阵发性房颤患者由房性期前收缩诱发房颤。根据体表心电图P'波形态,可大致判断房性期前收缩起源部位,V1导联P'形态对判断房速起源是最有用的,P'直立或先正后负,提示病灶起源于左心房;P'倒置或先负后正,提示病灶起源于右心房;II、III、aVF导联呈负相,提示病灶起源于心房下部;II、III、aVF导联呈正相,则提示病灶起源于心房上部。

**多发子波折返机制:**Moe等基于迷走神经介导的房颤模型提出了多发子波折返学说,认为当折返波在心房内分布时其波阵面发生碎裂,产生具有自我复制能力的子波,子波的数量与心房的不应期、传导速度、受累心肌的体积有关。房颤的维持有赖于心房内一定数量(至少3~5个)折返子波的同时存在,这些子波在空间上随机运行和分布,其折返环路由心房局部的有效不应期和可兴奋性决定。也正是因为这个原因,这些折返子波之间可以发生碰撞、湮灭、分裂、融合等多种作用方式,从而导致折返子波的数量、折返环的大小、速度等随

时发生改变。房颤的维持还有赖于足够大体积的心房肌参与,因折返环必须在足够大的心肌组织上才能维持下去,迷宫手术使心房肌形成较小的、相互电隔离的区域,使得折返不能维持下去而终止房颤,从而支持多个子波折返激动理论。该理论能较好解释房颤持续的原因。

女性与男性具有不同的心脏电生理特点,并且在月经周期、妊娠和绝经等时期,具有各自不同于男性的心律失常特点。女性房颤的临床过程更为复杂,房颤发作时心率比男性更快,持续时间更长,更难维持窦性心律。研究表明,女性绝经期前极少发生房颤,65岁之后房颤发生率明显增高,推测雌二醇可能有抗房性心律失常作用。一些基础研究发现,雌激素介导的抗凋亡过程可增强阻断血管紧张素受体的作用,可预防房颤。但房颤确切的病理生理机制还不十分清楚,雌激素是否具有抗房性心律失常作用尚需进一步研究。

## 4 结论

女性房颤患者与男性相比,危险因素较多,发生远期卒中、心力衰竭和全因死亡率的风险增加且预后较差。女性与男性具有不同的心脏电生理特点,并且在月经周期、妊娠和绝经等时期,具有各自不同于男性的心律失常特点。

(马长生)

## 第十节 2010 ESC 房颤治疗指南更新思考

近期,欧洲心脏病学会(ESC)独立制订了新版心房颤动(房颤)治疗指南(以下简称新指南),并于2010年8月27日在线发表于《欧洲心脏杂志》(*Eur Heart J*)。该指南在2006版《美国心脏病学会(ACC)/美国心脏学会(AHA)/ESC房颤治疗指南》的基础上,对房颤的抗栓、导管消融及药物治疗等方面进行了重要更新。

### 1 抗栓治疗:新评分系统更具价值?

#### 1.1 危险评分推陈出新

既往常用CHADS<sub>2</sub>积分[心力衰竭(心衰)、高血压、年龄、糖尿病、卒中(2分)]对房颤患者卒中和血栓栓塞进行危险评分,该评分系统简单易记,但并不包括所有已知的卒中危险因素。因此,新指南提出了新的评分系统——CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC积分,其在CHADS<sub>2</sub>积分的基础上将年龄 $\geq 75$ 岁由1分改为2分,同时增加了血管疾病、年龄65~74岁、性别(女性)等3个危险因素,最高积分为9分。

一项研究(*Euro Heart Survey for AF*)对真实世界中1084例房颤患者的血栓风险通过新旧评分系统进行评估后,验证了新评分系统的预测价值更高。

#### 1.2 华法林服用指征有所扩大

新指南不再强调用“低、中、高危”来描述房颤的卒中危险程度,而将危险因素分为主要危险因素和临床相关的非主要危险因素,并建议直接根据危险因素来选择抗栓治疗策略:有1个主要危险因素或2个以上临床相关的非主要危险因素(CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASC积分 $\geq 2$ 分)者应服用口服抗凝药(OAC);有1个临床相关的非主要危险因素(积分为1分)者,服用OAC或阿司匹林均可,但推荐OAC;无危险因素(积分为0分)者,可服用阿司匹林或不进行抗栓

治疗。

与 2006 版指南相比,新指南提出的抗栓方案明显扩大了房颤患者服用华法林的指征,而阿司匹林的地位被进一步削弱。值得指出的是,新评分系统用于预测房颤血栓风险目前仅有一项研究,故其预测效能有待验证。此外,根据新评分系统,大量卒中风险较低(积分为 1 或 2 分)的患者应该或推荐使用华法林,但这类患者年卒中风险并不高,故长期应用 OAC 抗凝的效益/风险比是否合理尚待前瞻性研究加以评估。

### 1.3 OAC 治疗安全性悬而未决

对于卒中高危的房颤患者(尤其是高龄患者),OAC 治疗的安全性(严重出血风险)仍是一个临床难题。新指南建议应用 HAS-BLED 出血风险积分来评价房颤出血风险, $\geq 3$  分提示“高危”。高危患者应谨慎接受华法林或阿司匹林治疗。实际上,高龄、高血压、既往卒中等既是卒中的危险因素,又是出血的危险因素,故新指南对高危患者抗栓治疗的建议虽更加全面,可操作性更强,但很多情况下抗栓治疗的选择仍较为棘手。

2 项研究(ACTIVE-W 及 ACTIVE-A)表明,华法林抗栓效果优于阿司匹林联合氯吡格雷,而出血风险相似;阿司匹林联合氯吡格雷抗栓效果优于阿司匹林单药,但大出血发生率升高。因此新指南指出,对于不适合服用华法林的患者,双联抗血小板可以作为华法林的暂时替代治疗,但不能作为出血高危患者的替代治疗。

新问世的 OAC 可能最终解决这一窘境。RE-LY 试验结果显示,小剂量达比加群(一种口服直接凝血酶抑制剂)抗栓效果不劣于华法林但出血风险明显降低,大剂量抗栓效果优于华法林且出血风险相似。今年 9 月 20 日,FDA 被建议批准该药用于房颤卒中预防。此外,包括利伐沙班和阿哌沙班等 Xa 因子抑制剂也颇具前景。在本届 ESC 年会上公布的一项研究(AVERROES)表明,对于不能服用或不能耐受华法林的房颤患者,阿哌沙班预防卒中和外周栓塞显著优于阿司匹林,该试验被提前终止。这些新型抗凝药物无疑将会改变房颤抗栓治疗的实践。

## 2 导管消融:适应证为何未显著放宽?

对于经合理药物治疗仍有明显症状的房颤患者,新指南建议行导管消融(表),这与既往指南或专家共识一致。然而,新指南强调,患者是否适宜接受导管消融还应考虑以下因素:房颤类型、左心房大小、房颤病史;合并心血管疾病的严重程度;抗心律失常药物(AAD)或心室率控制是否已经到位以及患者意愿等。新指南客观指出,房颤导管消融高度依赖术者经验,相关研究目前完全源于经验丰富的术者和领先电生理中心的专家团队,而在临床实践中,多数术者经验匮乏,尤其是我国能独立开展房颤导管消融的单位和术者为数有限,就此而言,导管消融技术亟待推广普及,相关培训任重而道远。

导管消融治疗能否作为部分房颤患者的一线治疗仍颇受关注。迄今几乎所有发表的文献均表明,房颤导管消融治疗维持窦性心律的效果显著优于 AAD,但绝大多数研究入选患者对 AAD 治疗无效,且随访时间偏短。此外,对于有明显症状的阵发性房颤患者,导管消融作为一线治疗与 AAD 的直接比较尚缺乏足够证据支持,但通过对 AAD 与导管消融治疗的单独分析发现,后者可能获益更多。新指南为此指出,对于初发的阵发性房颤,若无或仅有轻微器质性心脏病,可选择性地由经验丰富的术者直接采用导管消融作为房颤初始治疗

措施。

尽管目前多项多中心前瞻性对照试验证实了导管消融优于AAD,但其局限性亦不容回避,部分患者需要接受2次甚至多次消融。除肺静脉-左心房电传导恢复以外,心房线性消融未能实现完全传导阻滞或传导恢复导致的医源性房性心动过速均为导致再次消融的主要原因。此外,迄今尚无导管消融成功能降低死亡率的证据。导管消融成为房颤治疗的I类适应证有待更多证据,期待进行中的2项大规模临床试验(CABANA和EAST)结果的出炉。

基于当前对房颤机制的理解与我国现状,笔者认为现阶段的房颤消融应坚持以下原则:①对于频繁发作的阵发性房颤,无论有无症状,若药物治疗无效则宜积极建议患者接受导管消融;②在经验丰富的房颤治疗中心,导管消融可考虑作为阵发性房颤的一线治疗;③对于长程持续性房颤(合并或不合并心衰),少数有经验的中心可以开展积极的研究探索,但对于绝大多数中心而言,此类患者尚不是导管消融的理想适应证。

### 3 房颤的心室率控制:宽松策略更合理?

既往指南建议执行严格的心率控制策略,新指南根据近期公布的RACE II研究结果指出:对于无严重快速心率相关症状者,宽松的心率控制策略(静息时心率 $<110$ 次/分)是合理的;对于采用严格室率控制策略的患者,出于安全性考虑,若体力活动时心率过快,需进行运动试验及24小时动态心电图检查。药物选择包括 $\beta$ 受体阻滞剂、非二氢吡啶类钙通道拮抗剂和地高辛等;上述药物无效时,可选用胺碘酮控制房颤心率;决奈达隆能有效减慢静息或活动时的心率,可用于反复发作的阵发性房颤的心率控制。

尽管新指南对心室率控制策略的建议反映了最新进展,但RACE II研究仍存在局限性,如样本量较小(614例)、随访时间较短(3年)、多数患者为卒中低危(CHADS<sub>2</sub> $\leq 1$ )等,其结果有待被其他随机对照研究进一步证实。本届ESC年会上公布的SHIFT研究提示应用伊伐布雷定减慢窦性心率能显著降低心衰患者死亡率和住院率,故对于合并心衰的房颤患者,可能仍有必要进行严格的心室率控制。

### 4 决奈达隆:房颤药物治疗的新希望?

研究表明,决奈达隆在控制房颤心室率、维持窦律、预防房颤再发、降低房颤患者的再入院率和死亡率等方面疗效明显,且其甲状腺、眼或肺毒性及尖端扭转型室速等不良反应相对罕见。因此,新指南推荐决奈达隆为房颤节律控制的IA类用药,适用于包括合并急性冠脉综合征、慢性稳定型心绞痛、高血压性心脏病和心功能稳定的纽约心脏病学会(NYHA)心功能I~II级的房颤患者;对于NYHA III~IV级或不稳定的NYHA II级房颤患者,不宜服用决奈达隆;对于合并左心室肥厚或肥厚性心肌病的房颤患者,目前尚无服用决奈达隆的足够资料。

EURIDIS和ADONIS试验中决奈达隆组房颤复发率高达64%,而有研究报告,胺碘酮治疗房颤的复发率为35%。直接对比两者的DIONYSOS研究也提示,决奈达隆安全性较好,但房颤复发率显著高于胺碘酮。新指南强调,对于反复发作的房颤,选择AAD时应首先考虑药物安全性,只有在其他AAD无效或合并严重结构性心脏病时才考虑使用胺碘酮。因此,虽然决奈达隆作为近五十年来首个新型AAD已经登上历史舞台,并将在临床上得到

广泛应用,但其未能从根本上改善当前房颤 AAD 治疗的窘境。

(董建增 刘兴鹏)

## 第十一节 肺静脉在房颤中的作用研究进展

肺静脉异位触发房颤的理论早已被提出,肺静脉和左心房之间的肺静脉前庭部位一直是许多解剖和生理研究的对象。研究认为肺静脉肌袖的动作电位具有各向异性的特点:具有较高的静息膜电位,动作电位的幅度较低,动作电位时程比心房肌细胞短。很多研究证实肺静脉是通过触发和折返参与房颤的。还有研究认为 AF 和一定的电生理状态相关,主要有:心衰、瓣膜病、甲亢。研究证实:肺静脉增粗可能会触发房颤。但是,关于药物是如何影响肺静脉来治疗房颤的,目前研究的较少。临床证据提示:药物与射频消融联合是房颤合理的治疗策略。

### 1 引言

房颤是最常见的心律失常,发病率随着年龄的增长有增加的趋势。小于 55 岁的发病率为 0.1%,大于 80 岁的发病率为 9%,增加了 90%。1990 年后期,Haissaguerre 等和他的团队:提出肺静脉是房颤,尤其是阵发性房颤的触发灶。这个里程碑式的研究使许多以前被忽视的 AF 领域成为热点。本文就 AF 和肺静脉的关系从以下几个方面做一阐述:①PVs 的解剖;②PVs 的神经;③PVs 的电生理;④PVs 的病理生理特点使其能够触发 AF;⑤PVs 的容量和压力的改变参与触发 AF;⑥针对肺静脉治疗 AF。

### 2 肺静脉的解剖——AF 的重要方面

#### 2.1 肺静脉的大体解剖

很早以前就有人深入研究了肺静脉的肌袖及其与肺静脉的连接。心房肌细胞延伸到肺静脉内的部分(现在称之为肌袖),其组织学已经被 Nathan 等阐明。Haissaguerre 提出的肺静脉和 AF 的相关性引起后续很多关于肌袖的生理和病理学的研究。

在 Nathan 和 Eliakim 早期的研究表明:大多数 PVs 都是有肌袖的,但并非所有的 PVs 都有,下肺静脉肌袖的缺失比上肺静脉多些,有研究表明 97% 的 PVs 存在肌袖。早期的研究认为肌袖的纤维呈环状,纵向,螺旋或斜形排列,上肺静脉的肌袖多于下肺静脉。Ho 等进一步阐述了上述理论,认为肺静脉和心房肌纤维相互密切穿插,形成篮状的排列,不同的肌层之间是有裂隙的,比之前描述的复杂得多。而且,肺静脉的基底部分成两层:外层不能覆盖整个肺静脉;内层纵向排列,并覆盖整个肺静脉。

关于肌袖的厚度研究,有人认为最厚的地方(约 3.7mm),位于左上肺静脉的左房肺静脉连接处,而最薄的地方(约 1.2mm)距离左下肺静脉(LIPV)为 1cm。总之,最厚的地方位于下肺静脉的上壁和上肺静脉的下壁。

#### 2.2 组织学及超微结构

很多显微镜和组织学的研究认为肌袖位于肺静脉外层,其中间通过纤维-脂肪组织与肺

静脉平滑肌层隔开。有趣的是,肌袖靠近肺静脉的一端,心肌细胞逐渐被纤维组织替代。而且,有报道称 34% 的肺静脉心肌层内都有纤维改变,尤其是 54 岁左右的人群。

对肺静脉超微结构的早期研究是通过电子显微镜对兔子的 PV 进行研究的,研究认为,肺静脉内是存在平滑肌的,后者与 LA 心肌细胞相垂直。此外,肌袖中还存在闰盘链接。后者的调查结果表明,传导可以在肌袖的心肌细胞之间传导,而这个概念成为一个里程碑。后来,兔肺静脉内有节样细胞,而后者是其他研究的基础。犬狗肺静脉内存在普肯耶细胞,而且普肯耶细胞的多少与肺静脉的异位触发相关。同样有类似的研究认为心肌细胞是肌袖的一部分。随后,有研究发现特殊传导系统的细胞:P 细胞,普肯耶细胞,过度细胞都是肌袖的组成部分。这些细胞在人类只有房颤患者具有,但应该指出的是,有些研究未发现肌袖内含有节样细胞。关于以上细胞的确切作用及与房颤发生的关系仍有待进一步研究。

### 2.3 房颤与心肌肌袖结构的相关性研究

94% 的阵发性房颤由肺静脉异位灶触发,此后,有很多研究试图阐述 AF 如何从肺静脉内触发(图 4-11-1)。该观点认为肺静脉异位灶触发 AF 与肺静脉的解剖和生理有关。另外很多证据证明 AF 是由于肺静脉的病理生理改变。但也有相反的结论,有个有趣的理论认为心肌袖心肌纤维长度和方向的异质性是触发 AF 的原因:最长的纤维更容易触发 AF,最短的纤维不容易触发 AF。而且,Hassink 等(2003)认为肌袖长的患者比肌袖短的患者更容易得 AF。房颤患者的肺静脉长度和厚度都比非房颤患者大,这与以前的研究相反。但另有研究认为 AF 只与下肺静脉纤维的长度相关。内在的结构和形态学差异可能是以上不同研究的基础。纤维方向的异质性学说,认为心肌纤维的异质性是人肺静脉的左前侧的纤维化,裂隙,以及纤维的 90° 突然转向造成的,这可以很好地解释微折返引起肺静脉触发,后者触发 AF,有研究报道 AF 源于肌袖纤维的分布异质性,但是 85% 的非 AF 患者也存在纤维的异质性。但是,AF 患者肺静脉的淀粉样变性和瘢痕形成很多见。

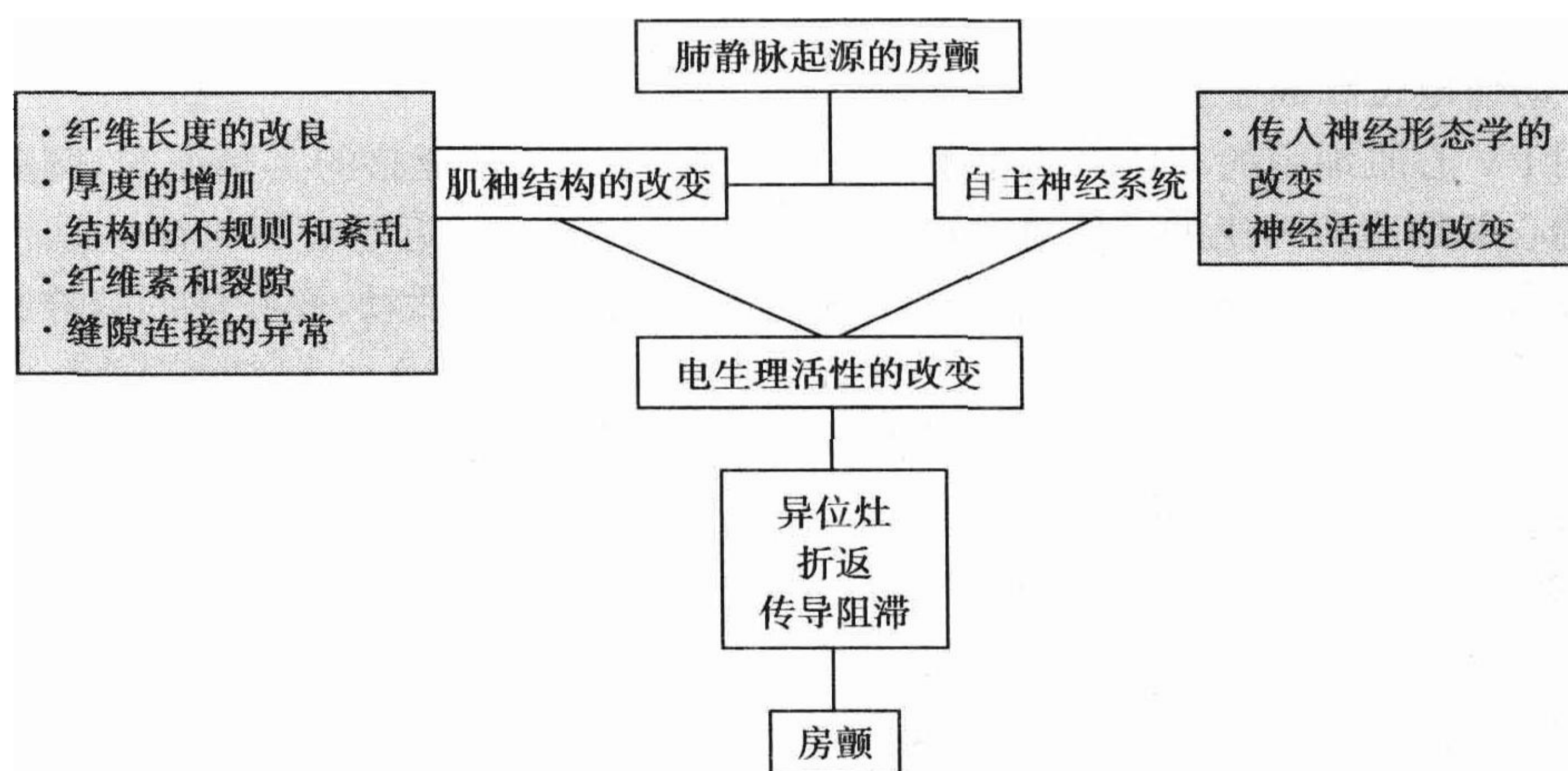


图 4-11-1 肺静脉触发房颤的结构和功能的病理生理机制图

犬的动物实验表明,肌袖左前肺静脉裂隙的存在能够解释传导阻滞和(或)传导延迟。人肺静脉肌袖也存在裂隙,这可以解释折返诱发房颤的可能。

PV 远端的纤维化和异常放电与房颤的发生具有相关性,另外与缓慢传导引起的折返有关。

#### 2.4 心肌袖的胚胎发育理论

关于心肌袖的胚胎发育理论曾一度成为研究的热点。到目前为止,最基本的问题是:心房肌细胞是在发育的过程中延伸到肺静脉的,还是心房肌细胞是肺静脉的一部分,后来才分化为不同的细胞,两种理论都有研究证据。但是最近的研究提示:心肌样细胞是肺静脉的一部分,后来分化为不同的细胞。通过基因标志不同阶段细胞的方法,认为心房肌细胞起源于肺静脉间质细胞,经历两个阶段的分化过程,变为心房肌袖细胞。因此肌袖不是通常所认为的起源于心房肌。最近心肌肌袖的解剖学差异也证实了这一观点。

### 3 肺静脉的内在自主神经系统

有人认为人类肺静脉肌袖的神经是心肌起源的,通过光学和电子显微镜均已证实多种动物肺静脉神经是交感和副交感并存的。Armour 等发现人类自主神经丛的迷走神经节分布在心脏大血管周围,比如肺静脉周围。后来,认为人心外膜有七个迷走神经节,三个围绕肺静脉,分别为:右背侧,左背侧,中间神经节最近,关于这些副交感神经更详细的形态学研究有了新的进展,认为迷走神经广泛分布在肺静脉周围。

研究发现心外膜肺静脉口部神经的分布密度大于远端,但关于心内膜神经的研究却很少,免疫组化证实 90% 的肺静脉神经丛都是胆碱能神经和去甲肾上腺素能神经并存的,迷走神经的比例更大一些。研究发现 LA 与 PV 交界的 5mm 之内神经最多。最近,人类 LSPV 的后下壁的神分布密度最大。

### 4 肺静脉的电生理——与房颤密切相关

#### 4.1 动作电位和离子流

不同 PV 心肌细胞的动作电位是不同的。Cheung 在几内亚猪的实验证实,刺激普通肺静脉远端心肌细胞所产生的动作电位振幅小,时程短。肺静脉近端心肌细胞的动作电位类似普通心房肌细胞。而且,与心房肌分离的肺静脉也有自发电活动,而在体的肺静脉肌袖没有自发电活动。又有研究发现犬 PV 肌袖细胞的动作电位与 LA 心肌细胞不同。例如:肺静脉静息电位高,而动作电位阈值低,时程短。过去十年里,关于肺静脉触发房颤的电生理机制的研究越来越多,研究犬的分离肺静脉心肌细胞,发现 76% 的细胞是起搏细胞,所有 PV 细胞都有内向  $\text{Ca}^{2+}$  流和短暂外向  $\text{K}^{+}$  流,但是起搏样细胞有较低的内向整流  $\text{K}^{+}$  流和延迟的更大的离子流。在狗的试验中发现,与 LA 相比,PV 具有快速延迟的整流离子流和缓慢延迟的整流离子流。另外,试验还发现,肺静脉整流(Kir2.3),Kir2.1 和 L 型钙离子(Cav1.2)的表达均比左房低下。有趣的是,还发现肺静脉内没有 If 离子流,肌袖没有 If 对碘氧基苯甲醚(HCN4)的表达,这与窦房结细胞不同。同时还发现犬肺静脉心肌细胞 T-型钙通道比,而后者在起搏样细胞表达的较多,提示这个离子流在自主功能异常和触发活动中起重要作用。另外,犬肺静脉心肌细胞短暂外向  $\text{K}^{+}$  流和 L-型  $\text{Ca}^{2+}$  比 LA 小。当然,关于 PV 和 LA 离子流的差异来解释两者动作电位的差异和阵发性房颤肺静脉的异位触发,目前



还存在争议。

$\text{Ca}^{2+}$  离子在调节 PV 离子流中起重要作用,这可能是肺静脉细胞触发活动的重要原因。一项兔心肌细胞肉碱实验发现,起搏诱导的自发活动是舒张期  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的离子流。在犬的肺静脉发现了:电压依赖的  $\text{Ca}^{2+}$  流。短暂的  $\text{Ca}^{2+}$  流的增加和  $\text{Na}^{+}-\text{Ca}^{2+}$  的增加在犬灌注肺静脉可能会引起早后除极。最近, Jones 等证实,兔肺静脉肌袖心肌细胞由于肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Na}^{+}-\text{Ca}^{2+}$  的表达和活性低,因此,其缓冲内向  $\text{Ca}^{2+}$  的能力较肌浆网 T 低。这可以解释  $\text{Ca}^{2+}$  缓冲能力的局限性使得肺静脉在  $\text{Ca}^{2+}$  超载的情况下容易触发。而且,兔肺静脉肌袖心肌细胞有自发电活动和增强的短暂内向  $\text{Ca}^{2+}$  流和峰值以及更大的肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  储存能。关于阵发性房颤异位触发的机制仍然存在争论。其中一种假说是自主神经的学说,另一种学说是肺静脉的微折返机制。房颤的维持则包括了以上几种机制。AF 患者某些电生理机制的特点与非 AF 患者不同。AF 患者, PV 短,但也有相反的结论,还有研究认为 LSPV, RSPV 和 LIPV E 的有效不应期比 LA 短。

#### 4.2 自主神经的兴奋和触发活动

许多研究认为肺静脉内自主神经的兴奋和触发活动与 AF 的发生有关,但也有相反的观点。在肺静脉异位触发学说之前, Cheung 就有研究提出荷兰猪的肺静脉可以引起起搏活动,而这起搏活动由兴奋和抑制神经支配。发现地高辛可以增强这种触发活动。起搏活动由结样细胞引起,在犬,兔子和人类均发现了这种结样细胞。最近,发现结样细胞在 PV 触发区域分布广泛,这种细胞可能参与 PV 的起搏活动。自发的 EADs 会导致 PV 肌袖的高频不规则的放电(如触发活动)。在心房起搏的慢性房颤模型中, Chen 等也发现了 PVs 内的起搏活动。另外,持续性 AF 的 PVs 有快速的局灶性触发,不持续的 AF 没有局灶性触发活动。标测的区域内也未发现微折返,以上证明自主神经的兴奋和触发活动与 AF 的发生有关,而非微折返。

Dixit 等(2004)也认为,在人类,触发活动和(或)自主神经的异常可能是 PV 触发的机制(比如 PVs 反复的,异质的活动)不是折返,原因是快速房颤的快速节律会超速抑制折返,而其他的研究发现:快速心房刺激犬肺静脉心肌肌袖,可以引起细胞的电生理重构,使得自主活动和触发活动增强(如早后除极),后者能使 AF 维持。关于触发活动和自主神经异常是 PV 电生理重构的结果还是正常 PV 自身的自主活动。有研究证实自发电活动是正常 PV 自身的活动。王等最近证实正常肺静脉没有自主活动,但给予药物干预后,就具有了自主活性。最近,在人体研究发现, AF 由触发活动而不是折返引起的。Arentz 等应用篮状电极三维标测 LA-PV 的电生理,并未记录到任何折返的证据,反而记录到持续的局灶触发伴颤动样传导,推论并非折返参与 AF。

#### 4.3 折返

关于 PV 内折返参与 AF 的观点,有很多证据。PV 的解剖和电生理特点是 AF 折返机制的基础。在犬 PV 发现有些区域能够引起激动延迟,而后者与心肌结构排列和突然转向相关。这将有助于 AF 的发生。有证据证明犬心肌袖细胞的动作电位时程长于心房肌细胞。与心房肌细胞相比,心肌袖细胞的电生理特点是峰值减缓和动作电位时程减慢,这将导致有效不应期的缩短和传导速度的减慢,从而有利于折返的形成。通过标测,在犬的肺静脉

发现了折返。在人类,肺静脉起源的心律失常异质性强,预示着折返的存在。在人类,应用篮状多电极标测发现,肺静脉存在有效不应期和传导的异质性,这就提示肺静脉远端的异常放电可以在 LA-PV 连接处产生折返。Miyachi 等发现兔 PV 去极化的异质性和肺静脉前庭的传导阻滞,提示 PV 有可能产生折返。折返可能是房颤的维持机制。一项观察房颤肺静脉起源的研究认为,注射腺苷能加速驱动和增加房颤的频率,但在阵发性房颤和持续性房颤的效果是不同的。在阵发性房颤患者,注射腺苷能加速 LA-PV 间的驱动频率,而在持续性房颤,只加快高位右房的驱动频率。结论就是,阵发性房颤的起源是 LA-PV 间的触发和折返,持续性房颤的罪犯部位是 LA-PV 以外的部位。

#### 4.4 房颤可能的机制:肺静脉的自主神经刺激

以前的研究发现:去甲肾上腺素能够诱发荷兰猪肺静脉的自发性的动作电位,自此,交感神经在肺静脉触发中的作用便引起了关注。研究认为电刺激交感神经能诱发犬肺静脉/上腔静脉的异常电活动,进而诱发房颤。另外有研究交感神经和副交感神经均对犬肺静脉的异位触发起作用。刺激 28 个肺静脉的自主神经,有 22 个能缩短动作电位时程,引起快速触发和早后除极,阿托品和阿替洛尔均能使上述变化终止。基于上述的发现,认为交感神经和副交感神经均各自对房颤起作用,并相互作用。乙酰胆碱能缩短动作电位时程,而去甲肾上腺素增加短暂  $Ca^{2+}$  流,这将导致快慢现象,后者与肺静脉的触发活动相伴随。PV-LA 部位自主神经的活动可能与肺静脉触发 AF 有关。自主神经张力增高,释放大量神经递质,可能与肺静脉异位触发 AF 有关。报道称, $\beta$ -受体激动剂能够使折返维持。但是,Maupoil 等指出同时刺激兔  $\alpha_1$  和  $\beta_1$  受体(去甲肾上腺素)才能使肺静脉触发异位灶。犬异位触发的肺静脉含有较高密度的交感神经。对副交感神经也做了相似的研究,有趣的是,去除了窦房结的支配,交感神经刺激在肺静脉更容易触发异常电位。综合以上研究,交感神经和副交感神经均各自独立对房颤起作用,并相互作用,后者会引起电紊乱(触发和折返),进而诱发房颤。

### 5 肺静脉触发房颤的病理学研究

#### 5.1 充血性心衰

众所周知,心衰患者容易出现房性心律失常,比如房颤,增加死亡率和病死率。很多学者研究了以上现象和肺静脉的关系。Okuyama 等证实了心衰肺静脉的电重构和解剖重构是房颤维持的基础。犬的组织学和高密度标测证实:和对照组相比,心衰时心肌的纤维化严重,房颤的发生与局灶驱动和碎裂电位有关。这些研究提示:心肌纤维化和由此引起的传导的异质性使得肺静脉容易产生碎裂电位,这可能是房颤发生和维持的原因。同样的动物模型,发现房颤维持的特点是起源于肺静脉和高位右房的,分布在 LA 和 RA 的单个或多个转子。有观点认为:慢性心衰引起的肺静脉循环系统的病理生理改变,使得肺静脉触发异常活动,这个观点尚需要实验室和临床的证据。研究还指出,PV 射频消融对慢性心衰或左心功能不全的房颤患者是安全的。但是,以上的研究并没有解释慢性心衰导致肺静脉的改变,是房颤产生的原因,仅说明慢性心衰患者可以合并房颤,而且射频消融是有效的。

#### 5.2 瓣膜病

瓣膜患者合并房颤的确切起源尚不清楚。但是,Melo 等指出二尖瓣狭窄伴发房颤的患

者可能是肺静脉与左房连接的原因。有实验隔离了右侧肺静脉,在心外膜多个部位进行标测,结果发现 LA 转为窦性心律,而隔离的肺静脉仍保持高频电活动。瓣膜疾病患者,心房的最终结果是扩大,这是容量负荷和压力负荷长期作用的结果。关于瓣膜病如何引起心房的重构和房颤,有很多研究,但是关于瓣膜疾病如何引起肺静脉的结构改变,相关的研究很少。

瓣膜疾病可能与缝隙连接的表达和肺静脉电活动的紊乱相关。以前,有研究认为肺静脉心肌细胞缝隙连接的表达减少,会导致肺静脉细胞的去耦联现象。这会增加动作电位的离散度,后者会导致肺静脉心肌细胞的电紊乱(如早后除极)。最近,Sun 等报道在慢性犬房颤模型中,与对照组相比,二尖瓣反流会导致肺静脉的改变。和对照组相比,瓣膜反流犬肺静脉的缝隙连接蛋白的表达减少,纤维化增加。而且连接蛋白的排列不规则,异质性增加,LA 未出现这种连接方式。所以缝隙连接蛋白表达减少,排列异质性增加会导致心肌细胞的电传导紊乱,这样便引起了 AF。以上学说曾一度盛行。Polontchouk 等(2001)进一步提出 RA 连接蛋白 43 的表达减少和连接蛋白 40 的排列异质性与传导异常,折返形成,AF 的发展有关。其他也有类似的研究。Wetzel 等有相反的观点,认为 AF 与连接蛋白 43 和连接蛋白 40 的表达增加有关,这与传导异常,折返形成和 AF 有关。

### 5.3 甲亢

甲亢可以引起 PAF,甲亢对肺静脉肌袖的电生理影响受到关注。研究发现甲状腺激素能够增加肺静脉肌袖细胞的自发活动,增加早后除极的可能和触发活动。而且甲状腺激素能够增加肺静脉和心房细胞动作电位的时程,引起前拖带效应。甲状腺激素能改变肺静脉心肌细胞的很多电离子流,如显著增加短暂外向离子流和稳定外向离子流。K 离子流的增加能缩短动作电位时程和不应期(如“gain-in-function”)。甲亢和正常肺静脉都存在类似于 L-type  $\text{Ca}^{2+}$  流的缓慢内向离子流。和对照组相比,甲亢组的晚期缓慢内向离子流的峰值流量更高。L-型 Ca 离子流的增加会导致 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的过量堆积,早后除极,晚后除极,进而导致 AF。又研究发现,甲亢时,分别有 46%和 92%的患者出现早后除极和晚后除极。临床上,可以隔离甲亢房颤患者的肺静脉,临床效果较理想,证明了虽然房颤一旦发生,心房和肺静脉的重构是源于 AF,而不是甲亢,但是甲亢在 AF 的触发是起重要作用的。

### 5.4 肺静脉内 AF 致 AF 作用

有研究推测 AF 本身可以导致肺静脉触发 AF。很多动物实验发现 AF 可以使得肺静脉重构,并发生心律失常,但还未得到公认。有学说认为钙通道的重构会改变内向  $\text{Ca}^{2+}$  调节,使肺静脉异位触发,产生 AF。起搏诱发的犬房颤模型提示:离断的肺静脉仍有自发电活动和(或)高频不规则心律失常活性,可以被  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  或  $\text{Mg}^{2+}$  阻断剂阻断。在快速刺激,可以诱发犬肺静脉的解剖和电生理的改变,建立 AF 模型。以上的研究可以解释肺静脉的“AF 致 AF”机制。比如,Chiu 等报道了 AF 后肺静脉的胶原基质增加。这将影响细胞之间的信号转导,进而触发电活动和 AF。Rostock 等报道房颤容易在肺静脉触发,这一现象在非肺静脉起源的房颤也适用。标测人短阵房颤发生前后的肺静脉(有效不应期和传导速度),诱发房颤会显著改变心房和肺静脉的电生理机制。结果证实心房和肺静脉的 ERP 均

显著缩小(肺静脉减少的更多),传导的延迟出现在肺静脉,而心房未出现。以上研究结果表明,短暂的阵发 AF 容易诱发 AF。

## 6 房颤的相关因素——肺静脉的容量和压力

### 6.1 肺静脉的容量:左房径线和房颤

很多证据证明肺静脉增粗与肺静脉触发房颤相关,但现在仍存在争议。阵发性房颤的形态学研究发现肺静脉起源的 AF,上肺静脉口部和近心端比对照组明显增粗。Tsao 等应用磁共振成像发现:PAF 和慢性 AF 的上肺静脉和 LA 均扩大。但是,和对照组相比,校正 PV 径(PV/LA)在 PAF,CAF 和对照组是相似的。但是,扩张最严重的肺静脉往往是 AF 的触发灶所在。同一患者,致心律失常的肺静脉(ArPVs)比非致心律失常的肺静脉扩张的程度大。72%的 AF 由 1 到 2 个扩张的致心律失常肺静脉所触发。Knackstedt 等报道了虽然房颤患者的肺静脉和 LA 均扩大,但是肺静脉和 LA 增大的程度没有相关性。但有研究认为,和对照组相比,校正肺静脉(PV/LA)与 LA 相关,但结果无统计学意义。这与 Tsao 等的研究相反。

近年来,肺静脉扩张与一些病理相关,可以解释肺静脉扩张导致 AF。Herweg 等指出高血压患者比非高血压患者的肺静脉扩张的多,而且高血压,出现 AF 的患者 PV 扩张的更大,LA 扩大的程度与肺静脉的扩张程度有关。最近,有人指出,年龄是 PV 扩张的另一危险因素,这可以解释老年人更容易发生 AF。

### 6.2 肺静脉压力:张力和 AF

有人提出,肺静脉的张力增加,使其容易发生房颤。Kalifa 等证实了绵羊 LA 压力增高会增加上肺静脉的折返波和波的频率。研究证实:有一例支气管囊肿的患者右下肺静脉因受到牵扯,产生张力,触发 AF,囊肿去除后,AF 消失。张力可以增加肺静脉的异位触发,增加早后除极和晚后除极。有人推论(钆,链霉素)心肌牵张离子通道阻滞剂可以减少肺静脉的自发活动。

最近,有人研究这些牵张激活离子通道的性质。Seol 等通过肿胀或激活电流机械拉伸,这些刺激包括:①牵张激活非选择性阳离子电流;②氯离子电流。研究证明该拉伸类型可能导致不同的电流激活,而且,牵张激活离子阻断剂的反应可能会因不同的信号而不同。

### 6.3 肺静脉回流和肺静脉延伸

一个高血压患者的研究显示,肺静脉回流有助于 AF 的进展(比如从阵发性发展为永久性 AF)。肺静脉回流发生在舒张晚期(即心房收缩期),当血液从心房流向 LV 外,还会流入肺静脉。肺静脉的这种血流(PVF)是搏动性的,因此被认为有助于肺静脉的张力增加和 AF 的进展,建议光伏伸展可能参与了永久性 AF,但仍缺少证据。而且,之前有研究认为肺静脉的反流血与 AF 的发生无关。能引起肺静脉反流的病理生理状态有:高龄,前负荷增加, LV 功能异常,房室传导异常,心律变异,二尖瓣狭窄/反流和心室舒张功能减低等。关于肺静脉血流的改变是否与肺静脉的容量和压力有关,或者是 AF 的内在原因,目前还不清楚。可能会成为以后的研究方向。

## 7 肺静脉起源房颤的治疗

### 7.1 药物治疗

尽管肺静脉是阵发性房颤的主要触发灶,临床上关于肺静脉起源房颤的抗心律失常药物治疗还很有限。

现在房颤的药物主要是Ⅰ类和Ⅲ类抗心律失常。ⅠA类和部分Ⅲ类抗心律失常药物引起尖端扭转型室速的风险限制了在左心室肥厚患者中的应用。有证据表明奎尼丁,维拉帕米(Class IV)控制AF心室率的效果与索他洛尔相似。一项研究表明,奎尼丁和维拉帕米与对照组相比,其死亡、晕厥和室速的风险更高。最近,人们试图寻找治疗房颤的心房肌特异性抗心律失常药。比如,有人提出the chemical vernakalant(RDS1235)分布在心房肌细胞,能阻断钠通道和一些钾通道,有人尝试把肺静脉作为AF治疗的靶点。阵发性AF患者静推普萘洛尔(Ⅱ类抗心律失常药)、维拉帕米(Ⅳ类抗心律失常药)或普鲁卡因(ⅠA类抗心律失常药)能减少肺静脉期前收缩和房颤的触发。注射异丙肾上腺素在临床上能诱发AF,预先给予普萘洛尔,维拉帕米或普鲁卡因能抑制AF的诱发。在犬动物实验发现,普萘洛尔能抑制大静脉的局灶放电(包括肺静脉)和LA,以及肺静脉和左房折返波的交通。而且,对肺静脉触发灶的抑制作用比心房明显。

Pilsicainide(class IC antiarrhythmic),钠离子通道阻滞剂在人类心房组织能够延长心房间的传导。Pilsicainide控制迷走性房颤更有效(IC类抗心律失常药)。钠离子通道阻滞剂能抑制犬肺静脉的局灶触发用篮状电极标测肺静脉起源的AF,结果发现pilsicainide能延长肺静脉的有效不应期和有效不应期的离散度(同一肺静脉最短不应期和最长不应期之差)。还能延长肺静脉的传导时间,这就证实了该药能够作用于肺静脉和肺静脉前庭。但也仅限于此,还需要更多的研究。有研究预证实胺碘酮(Ⅲ类抗心律失常药)如何改变肺静脉的电生理机制,减少阵发房颤的发生。

近几年,研究认为很多药物能作用于肺静脉,治疗AF。Chen等通过兔实验指出氯沙坦能够减少Ang II的致心律失常作用。氯沙坦能够在没有Ang II的肺静脉心肌组织,抑制肺静脉的异常活动。利用兔肺静脉组织,证实调钙蛋白激酶Ⅱ抑制剂,KN-93能够减弱交感神经刺激引起的致心律失常作用。肉碱受体稳定剂K201,能够作用于兔肺静脉的电活动和Ca<sup>2+</sup>流,进而影响其致心律失常作用。报道称抗心绞痛药物-雷诺嗪能够产生剂量依赖性的钠通道阻滞效果,即ERP的延长,传导延缓,抑制犬肺静脉肌袖的早后除极和晚后除极。现在有对某些心房区域特异性[PV和(或)PV-LA]的抗心律失常药物的研究(图4-11-2)。

### 7.2 射频消融治疗

自从发现PV是AF的主要触发灶,射频消融(RFA)隔离PV就成为治疗AF的主要治疗措施。早期已有很多研究证实其有效性。最早的是Haissaguerre等报道的PAF成功率62%,平均随访(8±6)个月。PV隔离能使PV起源的AF患者获益,虽然有44%的患者会复发。3个PV的节段性肺静脉隔离也能AF患者显著获益,但持续性AF患者效果较差。在前辈研究的基础上,很多研究证实了射频消融治疗的有效性,并不断完善。

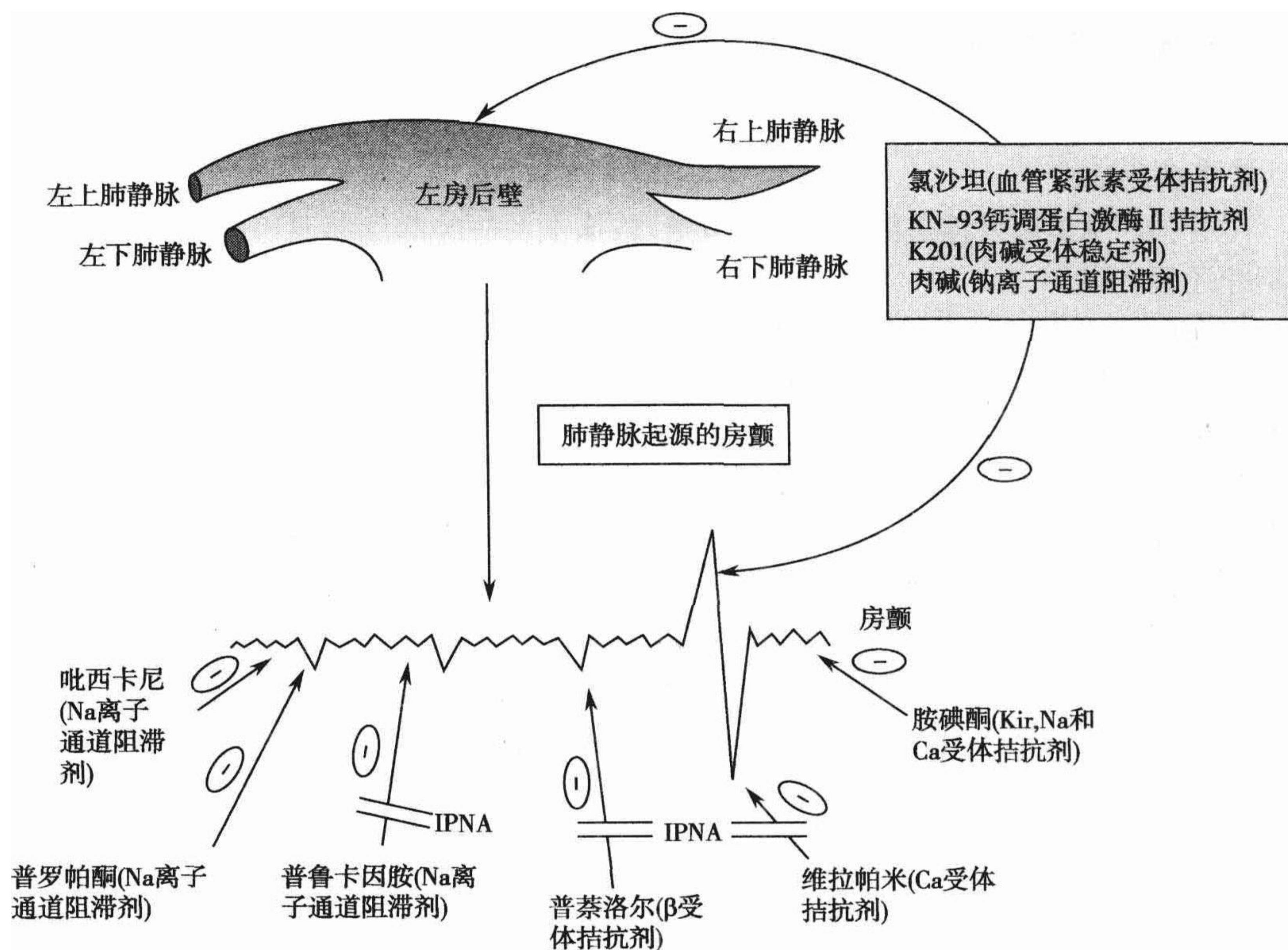


图 4-11-2 作用于肺静脉或肺静脉心房交界, 治疗房颤的药物举例

近年关于药物与 RFA 治疗 AF 效果的 RCTs 研究有五项, 另外还有 meta 分析。大多数 RCTs 研究是比较药物与 RFA 的治疗效果, 有 1 项研究是 AF 的 RFA 与不治疗的比较。meta 分析认为 RFA 比药物治疗好, 尽管有较低的复发率。国际指南指出 AF 的首选治疗是药物治疗和 RFA, 如果药物治疗无效则首选 RFA。因此 RCTs 研究中很多都是药物治疗无效, 才做 RFA 的, 五项研究平均随访 1 年, 因此, 仍需随访更长的时间, 来客观的评价 2 种治疗效果和相关的并发症。Meta 分析里的 RCTs 研究认为, 1 年的短期随访表明 RFA 患者的住院时间更短。RFA 的主要并发症是肺静脉狭窄, 在不同的研究中心同时首次出现。但很少引起完全的肺静脉狭窄和肺高压。肺静脉狭窄的发生率是 5%, 但引起症状的大约为 1%~2%。因 RCTs 的随访时间短, 因此其并发症的统计仍需更长的随访期确定。一项国际性的回顾研究认为 RFA 的主要并发症发生率大约为 6%。现在有更多的 RCTs 研究正在进行: 如 CACAF-2 研究, 预计 2010 年 7 月完成, 内容是随机对比中青年持续性 AF 患者, RFA 效果好还是药物治疗好。这项研究随访 2 年, 包括了肺静脉狭窄等主要并发症 RAAFT-2 和 CABANA 是另外 2 项正在进行的 RCTs 研究。

### 7.3 联合治疗

有研究认为抗心律失常药物可能会更有效或者提高射频术后 AF 患者的成功率。比如, 吡西卡尼对药物治疗无效的 AF 患者以及 RFA 术后复发的患者有效。一项 8745 (大多接受 RFA 术) 例 AF 患者的荟萃分析表明, 随访 1 年后有 2094 (24%, 9%~50%) 例患者在

服用抗心律失常药物下未出现症状。一项随机对照研究认为 RFA 配合药物治疗比单纯抗心律失常药物有效,在阵发性 AF 和持续性 AF 均是这样。另外一项随机对照研究结果则相反,认为随访 1 年后,RFA 配合药物治疗并不比单纯抗心律失常药物(胺碘酮或 I C 类抗心律失常药)更有效的控制症状。最近有研究认为 RFA 术后容易复发的患者其 BNP 的含量较不复发的要高。又有研究认为奎尼丁和维拉帕米联合治疗对持续性 AF 是有效的,联合治疗方法可能对单纯药物治疗无效的 AF 有效。越来越多的临床资料表明联合射频消融和药物治疗对某些患者是有效的,但仍需要更多的证据。

## 8 结束语

肺静脉之所以作为房颤的起源,与很多因素有关:自主神经,组织形态学的改变——充血或增加的肺静脉容积,和(或)肺静脉压力,自主张力增加,触发和折返等。随着临床资料和经验的积累,治疗 AF 特异性的方法将会越来越多,但还有很长的路要走。未来 50 年,AF 患者的数量会增加 2.5 倍。

(杨水祥 曾亚萍 叶惠明)

## 第一节 动脉粥样硬化斑块的影像学检测进展

- 冠脉斑块的影像识别技术迅速发展,诸多无创和有创检测技术为更准确描述特征性斑块成分提供了可能。

- 新兴的无创和有创影像学技术均有优势与缺陷,加之相关研究证据尚不充分,需要临床医师根据其各自特点合理选用。

## 无创影像学技术

多排螺旋 CT 计算机断层扫描(MSCT):MSCT 能提供良好的血管解剖和粥样斑块形态,并将其分为富含脂质、纤维样或钙化斑块,同时可通过区分钙化与非钙化来确定斑块的稳定性。有报道提出,通过 MSCT 检测冠脉钙化情况来代表冠脉粥样硬化的进展与逆转,或能代替冠脉造影来评估新药预防粥样硬化的疗效。随着 MSCT 检测水平的提高和新技术的涌现,如多测量通道(如双源 CT)、更快转速层面扫描(如最新的 320 排 CT)以及更合理智能的影像重建系统,均有助于解决 CT 在评价粥样斑块位置、大小和重构等方面的不利因素。

磁共振(MRI):心血管 MRI,尤其是 MRI 分子影像学的发展令人振奋,具有识别潜在易损斑块靶点的作用。但 MRI 对冠脉管径的分辨率不足,且受心脏、呼吸运动影响较大,故斑块成像仍有较大局限性。最新研究表明,新型钆喷酸对比剂 Gd-DTPA(钆喷醋酸)对于判断斑块特征有一定优势。同时,使用特异的对比剂易于检出易损斑块,并能追踪抗粥样斑块的疗效。

正电子发射体层扫描(PET):PET 已从单纯评估心肌缺血和活力转向了粥样斑块影像学。氟-18-脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-FDG)PET 成像有助于检出高危粥样斑块,但碍于该方法技术要求高、相关药物制备难、相对花费大和临床应用资料有限的缺陷,心脏 PET 的广泛使用受到了限制。

## 有创影像学技术

血管内超声(IVUS)及虚拟组织成像:IVUS 血管穿透性良好,能提供血管壁的详细结构图像,检测脂质池容积的敏感性达 80%~90%,已广泛用于临床和科研。虚拟组织成像技术能更加细节化地评估斑块成分,比对组织学结果后发现,前者对 4 种粥样斑块组织成分(纤维、纤维脂质、钙化和坏死核心)的辨别准确率达 87%~97%。IVUS 结合虚拟组织学技术对于检出易损斑块有很大优势,但由于区分附壁血栓与纤维斑块的边界较困难,IVUS 评价血栓的研究并不多。



光学相干断层扫描(OCT):OCT是目前空间分辨率最高的技术,能提供血管腔横断面的高清图像,最小分辨率达 $10\mu\text{m}$ ,适于检测易损斑块纤维帽( $<100\mu\text{m}$ )厚度和细胞成分(巨噬细胞),并判断炎性细胞局限于纤维帽或整个斑块,而且脂质核心、钙化和巨噬细胞浸润的检测结果显示与病理结果高度相关。新一代OCT能检测较长血管段的斑块结构,但仍无法解决对非透明组织穿透率过低的问题。因此,检测含较厚纤维帽结构的粥样斑块的坏死核心需要与IVUS进行整合与互补。

冠脉内血管镜:主要通过斑块颜色对高密度血栓进行评价,能提供斑块表面的直观图像和腔内结构,但斑块颜色与组织学成分的关系有待探索。该技术的优势在于对血栓进行评价,但因其穿透性差,只能观察血管内膜有无破溃,难以检测纤维帽厚度,故无法显示斑块在血管壁的大小。

有创性MRI技术:该技术需要将血管内高频线圈或探测器送入冠脉导管进行检测,从而对斑块成分进行定量。对体外主动脉和冠脉组织的初步研究显示该技术的巨大前景。临床应用缺陷在于患者需要置身于MRI设备中。

总之,评价冠脉粥样斑块成分和易损性的技术方法正在不断涌现和更新。与此同时,选择高效预测斑块稳定性与临床预后,以及具有合理效价比的影像学技术是进行冠心病尤其是ACS影像学诊断的重要原则。进一步研究与评价各项技术在ACS斑块易损性预测方面的价值,对于识别高危患者和积极强化治疗无疑具有巨大现实意义。

(陈韵岱)

## 第二节 冠脉CT的发展和困惑

当今心脏病学的最大进展莫过于心脏影像学,而心脏影像学的最大进展莫过于冠状动脉CT,多少年来人们一直渴望能够不用插入导管便看到冠状动脉影像的愿望终于实现。自1999年第一次将多排螺旋CT(MDCT)用于冠心病的无创性检查以来,冠脉CT取得了举世瞩目的进展。先后出现了16排,40排螺旋CT,以及最近的64排CT,无论是时间分辨率还是空间分辨率都取得了显著的进展。在患者配合方面,新一代的机器很大程度上有了改善。目前的64排CT患者的屏气时间为6~9秒,由于呼吸运动及心律失常产生的伪差也相应减少。静脉注射造影剂的量仅为50~90ml。根据以往的经验,在进行CT检查时,患者应具有稳定的心率,一般应 $<70$ 次/分,如无法达到,可口服或静脉使用美托洛尔。另外,舌下含服硝酸甘油可以帮助获得满意的图像。但是,最新的MDCT即使心律失常以及明显的动脉钙化也能获得高质量的图像。2005年在北美放射学会上由西门子公司推出崭新理念的双源CT(DSCT)大大提升了CT扫描时间分辨率,使心脏单扇区采集的时间分辨率达到83ms,几乎可以忽略心率对CT图像的影响,并且仍然保证良好的图像质量。宽度达16cm的探测器,可在1次心跳内完成整个心脏的扫描。患者接受的射线量也明显减低。2008年,GE公司展出了宝石CT,它采用宝石作为探测器的材料。由于具备瞬时变能高压发生器等技术,宝石CT还具有能谱栅的功能。能谱栅CT能做到单能谱图像提取、物质分离、消除伪影,可以彻底根除射线硬化伪影,鉴别冠状动脉斑块性质,定量分析斑块中血栓、纤维化、钙化成分,这种单能谱图像还可以根除由于钙化、金属、造影剂造成的硬化伪影等,对狭窄程度的判断更加真实。它的动态400排技术,可以实现四维动态CTA和大范围的

灌注。更重要的是,它使放射剂量下降了 50%。现在看到的报告,一次冠状动脉 CT 扫描检查的最低辐射剂量记录是 0.46mSv,明显低于常规冠状动脉造影(3~6mSv)。

但是冠脉 CT 并非十全十美,分辨率与冠脉造影相比相差还很多,钙化明显降低了冠脉 CT 的准确性,放射性的问题尽管有了很大改进,但临床医师仍不满意争论不休,冠脉 CT 的滥用备受批评。尤其重要的是,像其他影像学一样,冠脉 CT 可以看到斑块,但无法预测斑块何时会发生破裂导致急性心肌梗死,也许急性冠脉事件的发生非常迅速,以至于我们看到的都已经是事件了。同样是不稳定斑块,发生事件和不发生事件的几率几乎相等。冠脉斑块和脂质病理生理学已有多年的理论基础,但为什么 50%的高危患者连斑块都没有,肯定基因和遗传的因素在发生作用。

下面介绍一下近年来我们的学习体会,谨供参考。

### 1 冠状动脉影像学的优化选择

冠脉造影最常用,其地位从来没有被动摇过。现代化的平板数字化心血管造影机更使影像的清晰度达到了已经无以复加的地步。应用冠状动脉造影诊断不稳定病变并不新鲜,血管管腔狭窄,不规则,犬牙交错,密度不均,摆动很大膜片,夹层,典型的血栓影,都有助于不稳定病变的诊断。冠脉造影虽然理论上有一些缺陷,实际上是应用最广泛的诊断不稳定病变的方法。冠脉血管内超声是仅次于冠脉造影的影像学检查,血管内超声复加的最大优势是同时显示血管腔和血管壁。1972年 Bom 发明了 32 晶体、3.2mm 直径的相控阵超声探头与 9F 导管结合可以提供心血管的实时二维图像,为 IVUS 的临床应用打下了基础。冠脉支架的应用焕发了介入治疗的新生,但是随后发生的支架后亚急性血栓的问题使介入医师几乎陷入困境。Dr Colombo 在血管内超声引导下优化支架植入克服了亚急性血栓的问题。在后来血管内超声被用于其他领域,但基本是支架植入密切相关的。血管内超声虚拟组织成像判断斑块特性是近年来研究的热点。Stone 的试验主要是想探讨,并非严重的冠脉斑块与今后心血管事件的关系。PROSPECT 病变主要分为 5 个类型,这些分型基于用 VH 分析的斑块组成成分即纤维斑块,纤维钙化斑块,病理性内膜增厚,厚纤维帽粥样硬化斑块和 VH-TCFA。VH-TCFA 被认为是高危病变,其定义为病变没有厚纤维帽的证据(纤维帽厚度为 200 $\mu$ m)、至少占病变周径的 33%、而且在 3 个连续性图像中坏死核所占百分比超过 10%。

相对而言,64 排 MSCTA 在危险分层方面性价比更高。鉴别斑块性质方面有重要价值。IVUS 测定的不同斑块超声回声与 MSCT 测量的 CT 值有高度相关,目前 MSCT 评价不同斑块图像特点的临床研究均是以 IVUS 作为参照标准进行对比分析的,并应用 CT 软件对斑块密度的 CT 值(Hu 单位)不同来确定斑块不同组成成分。根据冠状动脉斑块的密度由低到高可分为软斑块、中间斑块、钙化斑块。MSCT 根据测定斑块的 CT 值对斑块成分进行定性分析,一般脂质斑块的 CT 值为 0~50Hu,纤维斑块的 CT 值为 50~100Hu,钙化斑块的 CT 值一般大于 350Hu。目前 MSCT 诊断非钙化性斑块敏感性为 53%~94%,钙化斑块为 88%~95%,特异性为 92%~94%。虽然 MSCT 用于评价易损斑块价值仍有很多争论,MSCT 用于评价冠状动脉斑块特征的临床研究迅速增加。

新近发展的光学相干成像技术(OCT)在识别斑块上有更好的分辨率,OCT 成像的分辨率可以达到 10~20 $\mu$ m,为识别微米级别的纤维帽提供了可能,可以让我们看到更加直接的

斑块形态特点。OCT 成像技术用于易损斑块的评价正越来越多地应用于临床上评价不稳定斑块。我们首次将冠脉造影, OCT 和冠脉 CT 进行了头对头的比较分析。可以看出, 冠脉造影, OCT 和冠脉 CT 均具有测量血管直径的能力, 但是冠脉 CT 测出的结果略大于冠状动脉造影和 OCT。血管造影不能直接测量血管的面积, 尽管一些实验也报告了血管面积的结果, 但那些结果基本上是演算而得的。冠脉 CT 和 OCT 均可以测量管腔面积。与 OCT 比较, 结果更为准确。OCT 的优势是非常清晰地显示血管内膜, 有人称之为显微镜下的显像。但是 OCT 的只能穿透很短的距离, 因此显示完整显示斑块基本上是不可能的。冠脉 CT 有很强的穿透能力基本没有任何障碍, 对斑块的显示最佳。血管内超声应该说是最佳组合, 但是其清晰度尚有较大的距离。看斑块我们有冠脉 CT, 看非常精细的结构我们有 OCT, 因此我们认为冠脉造影, 冠脉 CT 和 OCT 是最佳的组合。但是血管内冠脉 CT 有一些优势特别适于指导介入治疗。如果排除不能直接指导介入的检查可能就只剩下冠脉造影、血管内超声、冠脉 CT 和 OCT。FFR 不属于影像学的范畴也被排除。冠脉造影最常用, 目前尚无替代, 但是冠脉造影有缺陷, 冠脉 CT 有替代, 无创有些检查完全可以避免。极高的分辨率, 似乎无法替代。可以不做介入, 但诊断仍然高度依赖 OCT 的结果。因此我们认为, 冠脉 CT、冠脉造影和 OCT 是目前最佳的组合。通过三种影像学的比较很容易看出不同影像学的优缺点。

## 2 冠脉 CT 对冠脉介入治疗流程的影响

冠脉造影是诊断冠状动脉病变的“金标准”, 但是由于各种原因不能广泛开展。近年来冠脉 CT 的应用日渐普遍, 但是很多患者冠脉 CT 后并没有接着做冠脉造影和冠脉介入治疗, 原因是什么? 研究这些患者的走向对制订合理的指南及合理的医疗改革策略将有重要意义。从 2008 年 3 月 3 日到 2009 年 6 月 23 日期间, 在解放军总医院行冠脉 CT 检查的所有病例, 记录其影像学检查及冠脉造影、介入治疗或药物治疗的情况。结果显示, 冠脉 CT 显然比冠脉造影更容易被患者接受。大部分冠脉 CT 已经证实为冠脉病变的患者没有进一步行冠脉造影和介入治疗。对冠心病指南宣教不足, 传统观念, 高额造影和介入, 担心并发症, 对冠心病的危险性认识不足, 都可能是较低冠脉造影和介入率的原因。冠脉 CT 的广泛应用导致冠脉介入流程的明显变化, 最明显的是单纯冠脉造影的量明显下降, 但对冠脉支架可能影响不大。在介入的选择上放射科和心内科有着明显的差别, 心内科对适应证掌握更严格, 导致冠脉 CT 正常患者减少。

## 3 MDCT 指导下的 CTO 病变介入治疗

有人称慢性闭塞是介入治疗的最后堡垒。冠脉造影可以对介入治疗的成功率提供很重要的判断依据, 桥状侧支形成, 闭塞段较长, 特别是钙化病变, 是最重要的失败因素。冠脉 CT 对预计介入治疗的成功率有很大的帮助, 我们特别提出闭塞的软组织显影有助于显示闭塞冠脉血管的行走路径。我们选择 2007 年 5 月至 2008 年 2 月于解放军总医院行冠状动脉 MDCT 证实为冠状动脉 CTO, 并于解放军总医院心内科行择期经皮冠状动脉介入的冠心病的患者 35 例。根据 CT 图像判断 CTO 病变的位置、性质及钙化程度, 闭塞血管远段血流分级以及闭塞近段管腔直径等指标是否对冠状动脉治疗结果及操作时间有预测及指导意义。结果 35 例患者中, 其中 37 支闭塞血管中 21 支 (56.8%) 获得再通。MDCT 可以准确

的判断 CTO 病变的走行,评价其斑块的性质及分布。闭塞病变远端有无血流以及斑块的性质是 PCI 是否成功的预测因素。闭塞血管的不同以及所处节段的不同是 PCI 操作时间长短的预测因素。

#### 4 冠脉 CT 和血管内超声的对照研究

随着双源螺旋 CT 的发展,无创的冠状动脉斑块显像技术成为可能。然而,关于敏感性及特异性之类的精确性研究一直没有统一结论。而且,无创的冠状动脉粥样硬化斑块的成分和斑块负荷对于冠心病危险分层至关重要。

方法:连续性的入选已知罹患冠心病的 46 名患者,进行双源冠脉 CT(DSCT)、定量冠脉造影(QCA)及血管内超声(IVUS)检查。分别对比 QCA 及 IVUS,评价 DSCT 对 50%以上狭窄病变诊断的敏感性(SE)、特异性(SP)、阳性预测值(PPV)及阴性预测值(NPV),及三种方法对病变特征研究的相关程度;利用斑块分析软件,结合 IVUS 探讨不同性质斑块的 CT 值;基于双源 CT,将冠脉病变分为孤立病变、弥漫病变及合并明显钙化的弥漫病变三种类型,探讨冠脉病变与不同危险程度冠心病之间的关系。结果显示,DSCT 作为一种无创的检查手段,可以精确的评估冠状动脉斑块的特征,诊断冠心病,而且可以根据不同的斑块类型,结合临床诊断,初步对冠心病患者进行危险分层。

#### 5 DSCT 指导的经皮冠状动脉介入治疗

对 2008 年 8 月至 2008 年 10 月于解放军总医院心内科行择期经皮冠状动脉介入治疗的冠心病患者,根据术前是否行冠脉 CT 检查分为 CT 指导的介入治疗组和对照组——非 CT 指导的介入治疗组。非 CT 指导的介入治疗组手术医师在行造影检查后自行制订介入治疗策略。CT 指导的介入治疗组通过仔细研究 CT 图像,判断病变的位置、性质、长度及直径后制订治疗策略。对于病变血管,无需常规造影,直接置入指引导管,注射少量造影剂显示病变部位,根据 CT 资料选择合适的导丝及球囊。记录术中并发症发生率,照射时间、放射剂量、造影剂的使用量以及介入耗材的情况。通过 DSCT,在介入治疗术前对冠状动脉病变进行评估,指导冠状动脉介入治疗,可以降低手术并发症,照射时间,造影剂用量以及指引导丝的使用数量。

#### 6 急性冠状动脉综合征患者孤立性和弥漫性斑块的 MDCT 对比研究

急性冠脉综合征是一种对生命有极大威胁的疾病,冠脉的病理解剖分层对预后、诊断和治疗非常重要,近年发展起来的冠脉 CT 可以部分替代冠脉造影,本研究根据冠脉 CT 将冠状动脉斑块病变分成孤立性病变和弥漫性病变进行比较,以期探讨急性冠脉综合征的发病机制。从 1900 例冠脉 CT 中连续选择明确诊断急性冠脉综合征患者 95 例,所有患者接受双源 CT 或 64 排 CT 检查。将冠脉病变分成孤立病变和弥漫病变,孤立病变为在前降支、回旋支和右冠状动脉发现一个狭窄 $\geq 70\%$ 的病变,病变长度 $\leq 20\text{mm}$ 。弥漫病变为在前降支、回旋支或右冠状动脉 $\geq 70\%$ 的病变数 $\geq 2$ ,长度不限。按照 CT 冠脉病变计算冠脉节段狭窄积分、冠脉受累节段积分、三支血管斑块积分、左主干病变积分、钙化积分和冠脉重构指数等。结论:弥漫斑块多为高危患者,动脉粥样硬化广泛,钙化明显,死亡率高。孤立病变多为正性重构的软斑块,容易突发急性事件,无论是药物还是再血管化治疗都有较好的效果。

两者临床特点、治疗策略和预后明显不同,以孤立性病变和弥漫性病变区分急性冠脉综合征患者有利于判定病情和估计临床治疗预后。

## 7 MSCT、冠状动脉造影及 OCT 显示冠脉斑块的对比研究

对比 MSCT、QCA 和 OCT,探讨三种成像手段对冠脉斑块的识别作用;并对比 MSCT 和 OCT,对比不稳定心绞痛患者的罪犯病变的影像学特征,从而评价 MSCT 识别易损斑块的可行性及其在冠心病不稳定心绞痛患者的罪犯病变识别方面的作用。入选 2008 年 6 月至 2010 年 2 月期间在解放军总医院心内科诊断为冠心病并在 1 周之内行 MSCT、QCA、OCT 检查者,常规获取病史和临床检验指标,分别利用 QCA、OCT、MSCT 三种方法测量同一病变的同一截面相关指标。MSCT 测量最小管腔直径,斑块近远端参考直径,管腔最小面积和血管参考面积、斑块容积、最小 CT 值、重构指数、Modified DUKE 评分等指标;QCA 测量狭窄面积,狭窄长度,参考直径,参考面积,直径狭窄率,面积狭窄率,斑块面积和 SYN-TAX Score 等指标;OCT 测量狭窄处最小管腔直径,斑块近远端参考直径,管腔最小面积和血管参考面积、纤维帽最薄厚度、血栓、内膜撕裂等指标,同时半定量测定脂池。通过比较三种方法检测结果,讨论其共同显示不稳定心绞痛患者的罪犯斑块的特点。检测 MSCT 和 OCT 显示斑块特征的指标,分析 MSCT 指标和 OCT 显示不稳定斑块指标和 Hs-CRP 指标的相关性。结果:①MSCT 测得的不稳定心绞痛罪犯斑块最小 CT 值与 OCT 测得的最薄纤维帽厚度正相关,而 CT 重构指数与最薄纤维帽厚度负相关;结合斑块最小 CT 值和 CT 重构指数可能可以预测斑块纤维帽厚度。②OCT 测得的最薄纤维帽厚度与 Hs-CRP 负相关,较高的 Hs-CRP 值预示纤维帽的侵蚀。③结合 MSCT 最小 CT 值、CTRI 和 Hs-CRP 治疗可能可以预测内膜撕裂的情况。④较小的纤维帽厚度、大的脂池和 MSCT 正性重构的不稳定心绞痛罪犯斑块更容易出现血栓。结合冠状动脉造影、MSCT 和 OCT 三种影像学方法可以更好地显示斑块特征。

## 8 斑块消退

没有什么人会怀疑动脉粥样硬化斑块不是冠心病的发病基础,因此抑制斑块的增长甚至通过治疗使斑块消退是人们梦寐以求的目标。冠脉造影最为常用积累的经验最多,但是造影并不是观察斑块最理想的方法,因为血管造影看到的是狭窄而不是斑块。血管内超声目前被认为是最为准确的方法,但是其有创性影响了该方法的广泛应用。冠脉 CT 近年来开始应用于斑块的动态演变过程的研究,由于冠脉 CT 可以重复多次进行,因此特别适用于斑块的随访,这为研究斑块的消长提供了一个非常好的方法。2008 年 3 月至 2009 年 12 月于解放军总医院住院冠心病患者,进行过 2 次以上冠脉 CT 检查,选择质量优和好的片子,有明确的解剖标志参照,冠脉 CT 检查 3 天内进行过血生化检查。测量冠脉斑块,冠状动脉斑块的计算:斑块负荷,斑块面积,纤维斑块面积,脂质斑块面积,斑块 CT 值,脂质斑块 CT 值,纤维斑块 CT 值。结果显示:冠脉 CT 可以无创随访冠脉斑块的动态演变过程,2 次 CT 斑块和血脂没有明显的变化,但是将斑块分成进展组和消退或稳定组可见,随着 LDL-C 的降低,冠脉斑块负荷减轻,斑块面积减小,脂质斑块减小,性质趋于稳定。

## 9 放射剂量

一次冠脉 CT 等于 600 张胸片？这并不是故意为了吓人编造出来数据，这是无数心血管内科医师和放射科医师在正式讲课中反复强调的数字。早年的冠脉 CT 的确剂量很高。如果剂量单位用希(沃特)计算，做一次冠脉 CT 患者接受的剂量大约是 10~15 个希(沃特)，真是大约相当于照 600 张胸片所接受的放射剂量。但是这些数据是 2006 年左右得出的数据，时过境迁，CT 的技术发生了翻天覆地的变化。工程技术人员在降低放射剂量上狠下苦功，取得了重要成果。降低放射剂量的技术有：前瞻性心电门控，心电图触发 X 线曝光，这样只有在 R 波的时候才发放 X 线。目前最新的冠脉 CT 机的放射量最低可以减少到少于一个希(沃特)。即使应用现有的机器，冠脉 CT 可以做到只在舒张期 75% 时限发生 X 线。当然工程技术人员还可以对造影的程序进行优化，使放射量大大减少。根据解放军总医院 PET 中心的资料，经过优化的程序可以降低放射剂量 50%，现在做一个冠脉 CT 只接受放射量 5 个希(沃特)的剂量。做一个冠脉造影要接受多少放射剂量呢？大约是 1~2 个希(沃特)，如果做一个冠脉支架手术，根据透视时间和曝光时间的长短不同，曝光量大约在 5 个希(沃特)。这还没有包括工作人员接受的剂量，有没有人想过如果 4 个人参加手术会接受多少放射剂量？大概应该是参加手术的人数乘以放射剂量，因此参加手术的人数越多，接受的放射量就越大。当然医护人员都有防护措施，但再好的防护也会接受辐射。因此，不要过度渲染冠脉 CT 的放射性，而淡化冠脉造影的放射性，冠脉 CT 和冠脉造影都要严格掌握适应证，不可滥用。

(盖鲁粤)

### 第三节 杂交技术治疗胸腹主动脉瘤

胸腹主动脉瘤是传统主动脉外科的难题，主要因为病变常累及部分或全部腹腔内脏动脉。改良的 Crawford 技术作为治疗胸腹主动脉瘤经典的手术方式已经接受了几十年的检验，但临床效果并不十分理想。主要挑战之一是因主动脉阻断而造成的内脏和脊髓缺血并发症，之二是因广泛解剖、大量出血、过长的手术时间所带来的使患者其他脏器功能无法逾越的手术创伤。因此，如何减少创伤、降低手术对内脏血供的影响成为研究胸腹主动脉瘤治疗新技术的重要目标。

杂交技术处理胸腹主动脉瘤是近年来围绕腔内技术出现的新的手术方式。笔者 1998 年完成第一例胸腹主动脉瘤的杂交手术。当时的手术设计思路是将内脏动脉“同时阻断”转化为“分别阻断”以减少脏器的缺血时间、将瘤体的“开放式”手术转化为“密闭式”手术以减少手术创伤。结果证明那是一次成功的尝试。毫无疑问：杂交技术提高了胸腹主动脉瘤的手术安全性。但与主动脉弓部杂交手术不同的是：杂交技术并没有避免巨大手术切口、没有避免多个内脏血管的人造血管旁路术、没有避免对肋间动脉和腰动脉的破坏、目前也无法回答肋间动脉或腰动脉反流性内漏危害的问题。杂交技术处理胸腹主动脉瘤目前全球范围内的临床总例数还不够多，随访时间也不够长。还没有充分的循证医学资料证实：杂交技术总体优于传统的外科技术。而杂交技术处理胸腹主动脉瘤正呈现一种趋势，在实现胸腹主动脉瘤的完全腔内修复之前，这种杂交技术将会存在很长的时间。

## 1 杂交手术方法

### 1.1 顺行内脏动脉旁路的杂交手术

以腹腔动脉上方主动脉为近端吻合动脉,以内脏动脉近端为远端吻合动脉,以分支人造血管为桥血管。旁路手术完成后血流自上而下保证内脏血供,因此称为顺行内脏动脉旁路。近端以人造血管主干与主动脉端-侧吻合的形式。主动脉侧壁钳部分阻断主动脉前壁,避免了因主动脉完全阻断而引起的远端内脏动脉的热缺血。吻合口位置多选择在膈肌主动脉裂孔下方,避免了胸部切口。因此,这种杂交手术多适用于Ⅳ型胸腹主动脉瘤。腹腔动脉选择肝总动脉近端端侧吻合操作比较方便。肠系膜上动脉和双肾动脉可选择端-侧或端-端吻合。所有内脏动脉吻合口近端的内脏动脉均应严密结扎,以防止腔内修复术后的反流性内漏。基于内脏动脉直径选择人造血管直径。多条副肾动脉的旁路手术有较高难度。旁路手术完成后进行腔内修复术。两组手术可分期进行。

### 1.2 逆行内脏动脉旁路的杂交手术

以肾动脉下方腹主动脉或髂动脉为近端吻合动脉,以内脏动脉近端为远端吻合动脉,以分支人造血管为桥血管。旁路手术完成后血流自下而上保证内脏血供,因此称为逆行内脏动脉旁路。逆行内脏动脉旁路多应用于腹腔动脉上方主动脉血管条件差,不能作为吻合口位置选择的病变。因此适用于Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胸腹主动脉瘤。由于逆行内脏动脉旁路不符合血流动力学,因此,应更严格把握手术指征并考虑血流量的充分保证,尤其是近端吻合口选择在髂动脉的手术设计。旁路手术完成后进行腔内修复术。两组手术可分期进行。

### 1.3 内脏动脉之间旁路的杂交手术

当病变只累及一条内脏动脉,尤其是仅累及腹腔动脉时,可能只需要一条内脏动脉的旁路术。此时旁路手术的设计可以在内脏动脉之间。旁路手术后腔内修复覆盖一条内脏动脉。但这种状况临床中较少见。

## 2 技术要点

### 2.1 血管旁路手术要点

术前通过CTA清楚了解主动脉和各内脏动脉血管条件,掌握血管变异情况,恰当选择吻合口位置;推荐在手术室或杂交手术室进行旁路手术,避免导管室较差的无菌条件带来的感染并发症;推荐腹部正中切口显露内脏动脉,避免腹膜外切口带来的广泛解剖;推荐顺行旁路手术;内脏动脉采取端-端吻合更符合血流动力学;切实结扎吻合口近端内脏动脉起始部,防止反流性内漏;保证吻合口和人造血管通畅性,防止内脏缺血并发症;彻底止血,防止出血并发症;术后管理同常规腹部血管外科手术。

### 2.2 腔内修复技术要点

与旁路手术同期进行的优点在于术中可直接通过下端腹主动脉或髂动脉进行腔内技术

操作,避免了二次麻醉和手术切口,缺点是对手术室设备、器材要求较高。目前国内外科手术室少有的良好的血管腔内技术设备和器材,而导管室又不具备外科手术室的无菌条件。因此,建立血管外科杂交手术室将成为血管杂交手术的临床需要;胸腹主动脉瘤在进行了内脏动脉旁路手术后的腔内技术相对简单,但注意近、远端充分的锚定防止I型内漏。多枚移植物在瘤腔内,尤其是在弯曲的巨大瘤腔内对接时要求有充分的重叠以保证远期稳定性;病变部位和长度决定移植物放置部位和长度,进而决定被覆盖的肋间动脉和腰动脉部位和范围,因此,胸腹主动脉瘤杂交手术中对截瘫并发症的防治是相对被动的。

(郭 伟)

## 第四节 IVUS 对冠脉介入治疗的价值

血管内超声(IVUS)被认为是血管检查的新“金标准”。

### 1 IVUS 可判断冠脉病变

定性 IVUS 可评价动脉粥样硬化病变在血管横断面和纵轴上的分布范围、程度和病变性质,并根据斑块的超声回声特性进行分类。

通过比较斑块内与血管外膜回声确定斑块性质,IVUS 可将冠脉内斑块分为软斑块、纤维斑块、钙化斑块和混合斑块。

斑块破裂特征是斑块内无回声或低回声暗区通过破裂的纤维帽与管腔相通或斑块表面溃疡。

血栓病变特征是以低回声为主,不定形,可附于血管壁斑块上或包绕血管内超声导管,呈松散棉絮或层片状、点状闪烁样均质回声,可随血流局部移动。

定量 IVUS 可对管腔和病变进行精确定量测定。斑块面积=外弹力膜(EEM)面积-管腔横截面积(CSA),斑块负荷=斑块面积/EEM 面积 $\times 100\%$ 。

### 2 IVUS 在经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中的应用

#### 2.1 指导冠脉支架置入

支架置入的理想 IVUS 标准为:支架贴壁良好;支架最小 CSA/正常参照血管 CSA $> 0.8$ ;对称指数(支架最小直径/最大直径) $> 0.7$ 。

#### 2.2 评价支架内膜增生和支架“边缘效应”

IVUS 可通过测定晚期管腔丢失(LL)和内膜增生容积百分比(即内膜容积占支架容积的百分数)评价支架内膜增生(IH)情况。

研究显示,Cypher 支架中段较边缘部位 IH 少,即支架内 IH 量有从支架中段向支架两端逐渐增加的趋势,称之为支架的“边缘效应”,而在 Taxus 支架内 IH 分布是均匀的。

#### 2.3 判断支架内再狭窄(ISR)

研究证实,金属裸支架(BMS)和药物洗脱支架(DES)发生 ISR 表现不同,且 DES 支架



两端 ISR 率较高。

洪(Hong)等研究发现,支架管腔最小面积(MSA) $<5.5\text{mm}^2$ 和支架总长度 $>40\text{mm}$ 是预测 Cypher 支架 ISR 的良好指标。置入 DES 时,应尽量选择较短( $<40\text{mm}$ )支架且置入后尽量获得最大 MSA(MSA $>5.5\text{mm}^2$ ),以降低置入后 ISR 发生率。

#### 2.4 评价晚期贴壁不良

晚期支架贴壁不良(LSM)指在支架置入术后新发生的支架金属丝和管壁分离。研究显示,Cypher 支架 LSM 发生率为 8.7%,而对照组为 0( $P<0.05$ )。LSM 与支架周围外弹力膜(EEM)横截面积的增加具相关性。

LSM 的发生与支架是否充分扩张相关,其独立预测因素为:支架总长度、急性心肌梗死直接支架治疗和慢性完全闭塞病变。

目前研究多认为 LSM 并不增加支架后不良事件,但随访时间短且病例数少。DES 后迟发晚期支架内血栓(LLST)可能与 LSM 相关。

#### 2.5 评价支架内血栓

研究显示,支架内血栓的形成与支架的扩张不充分和参照节段的残余病变明显相关。

综上所述,IVUS 可用于指导支架的置入从而改善即刻和长期 PCI 效果,且在研究 DES 置入后 IRS 的发生机制和预测因素以及检出支架置入并发症等方面发挥着重要作用。

(王伟民 刘传芬)

## 第五节 血栓防治的现状与展望

血栓形成是个体在进化过程中非常重要的保护机制,它的作用就是机体在遭受创伤后能够有效止血。参与生理性止血的血栓形成过程被限制在损伤的局部,一般发生在血管腔外。相对于生理性止血,病理性血栓形成发生在血管腔内,如果累及动脉,则导致器官、组织的缺血和(或)坏死;如果发生在静脉内,则导致血液回流障碍。某部位形成的血栓还可以沿血流方向嵌顿到其他部位的血管,这个过程叫栓塞,如肺栓塞(pulmonary embolism, PE)、脑栓塞。

我们将血栓相关疾病主要分为三类,即动脉粥样血栓形成、动脉栓塞和静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)。

对于血栓的形成,首先是血小板黏附在损伤部位的创面形成单层,然后被激活发生聚集,形成血小板聚集物,这个过程称为一期止血(primary hemostasis)。损伤释放的组织因子与血液中的因子 VII 结合形成复合物,直接激活因子 X 变成因子 X a;或者间接通过激活因子 IX 形成因子 IX a,再激活因子 X 形成因子 X a。因子 X a 与因子 V 一起,在血小板表面和  $\text{Ca}^{2+}$  的参与下激活凝血酶原(因子 II)变成凝血酶(因子 II a),凝血酶将血栓形成的原料纤维蛋白原(因子 I)转变为纤维蛋白,以上过程被称为二期止血(secondary hemostasis)。

血小板黏附、聚集和激活及凝血瀑布反应的各个环节都可能成为抗栓干预的靶点,抗栓药物针对一期和二期止血两个过程,分别称为抗血小板药物和抗凝药物。市售或者临床批准的抗栓药物如下:

(1)抗凝(血酶)药物:①间接凝血酶抑制剂:肝素类,包括低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)和普通肝素;②直接凝血酶抑制剂:水蛭素及其衍生物比伐卢定、阿加曲班;③间接的因子 X a 抑制剂:戊糖(磺哒肝癸钠);④维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA):华法林。

(2)抗血小板药物:①环氧化酶抑制剂:阿司匹林;②二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体拮抗剂:噻氯匹定、氯吡格雷;③血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂:阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽;④5-羟色胺 2A 受体拮抗剂:沙格雷酯。

相对于静脉,动脉管腔细,压力高,血液流速快,血液对血管壁的剪切应力大,因此血小板容易被激活,尤其在血管狭窄或者损伤的部位,应强化抗血小板治疗,只有在病变急性期或者急性损伤情况下才使用抗凝药物。静脉管腔粗,压力低,血液流速慢,血液对血管壁的剪切应力小,血小板不容易被激活,形成的血栓是以纤维蛋白作为网架结构的红色血栓,治疗应主要针对抑制凝血酶的产生和(或)活性,抗血小板治疗效果不佳甚至无效。

## 1 动脉粥样硬化血栓形成

正常人出生后数年内血管内壁光滑,无斑块和狭窄。学龄前儿童即可能出现动脉粥样硬化的早期病变,即脂质条纹,随年龄增长逐渐演变为动脉粥样硬化斑块,斑块会越来越大。在斑块形成的早期可以没有任何症状,狭窄发展到一定程度就会出现稳定的缺血症状,在心脏表现为稳定型心绞痛,下肢表现为间歇性跛行。如果斑块不稳定,并在一定外因作用下发生破裂,则在斑块破裂的基础上形成血栓,发生血管事件,甚至导致血管性死亡,这就是动脉粥样硬化血栓形成。这些急性血管事件在心脏表现为急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS),在脑表现为缺血性脑卒中。

动脉粥样硬化血栓形成是危害人类健康和生存的第一杀手,据世界卫生组织统计是第一位的致死和致残原因,其中心肌梗死导致的死亡占第一位、脑梗死导致的残疾占第一位。

动脉粥样血栓形成可以分为两大类,即闭塞性和非闭塞性(表 1)。如果斑块破损严重和(或)局部抗凝活性减弱,则形成闭塞性血栓,血流中断,在心脏表现为 ST 段抬高的心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI),在脑血管表现为脑梗死,在肢体血管表现为严重缺血和发生坏死。如果动脉粥样硬化斑块破损不严重或者机体抗凝系统非常活跃,则斑块破裂后形成以血小板为主的非闭塞性附壁血栓,在心脏表现为非 ST 段抬高的急性冠状动脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS),在脑血管可能表现为短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA),在下肢可能表现为间歇跛行的基础上出现休息性的肢体疼痛。

综上所述,动脉粥样硬化血栓形成是一种全身性疾病,往往累及动脉系统多个血管床,相继发生多种血管事件,最终导致血管性死亡;动脉粥样硬化血栓形成需要全方位的干预策略,综合治理各种相关危险因素和有效抗栓。动脉粥样硬化是数十年的发展过程,然而斑块破裂是瞬间的,血栓形成也只需要十几秒钟,但导致的后果非常严重,是致死和致残的血管事件,因此预防重于治疗。在此过程中,没有血栓形成,就没有致死和致残的血管事件。这就要求我们全程设防,从儿童抓起,从发现和控制危险因素开始,从改变生活方式着手,针对中高危患者口服阿司匹林等抗血栓药物,防止动脉粥样硬化的发生和发展,防止斑块破裂和一旦出现斑块破裂发生血管事件。一旦发生了血管事件,往往只能亡羊补牢,甚至没有机会

进行救治,治疗也只是在减少损失。发生一次血管事件以后最重要的是进行有效的二级预防,防止再发生类似的血管事件和血管性死亡,这些措施包括治疗性的生活方式改变(therapeutic life-style change, TLC),更为严格地控制危险因素,终身抗栓和长期使用他汀类、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)类药物等。

危险因素导致动脉粥样硬化的发生、发展,决定着病变的转归和患者的预后。可以处理和改变的危险因素包括高血压、血脂紊乱、糖尿病和吸烟,这些危险因素往往都是代谢综合征的一部分,均与生活方式相关联。不可处理与不可改变的危险因素包括年龄、性别和遗传。年龄应该是最重要的危险因素,但它和性别一样无法选择,遗传也不能改变,生活方式就起了决定性的作用。

## 2 动脉栓塞

根据栓子来源的不同,动脉栓塞包括心源性、血管源性和反常栓塞。

### 2.1 心源性栓塞

心源性栓塞的栓子可以来自左心房、左心室和心脏瓣膜(二尖瓣、主动脉瓣),其中以非瓣膜病性房颤(nonvalvular atrial fibrillation, NVAF)导致的脑动脉或者外周动脉栓塞最为常见。

我国成年人房颤患病率约为0.4%~0.6%,随年龄增长逐渐升高,国外有报道65岁以上老年人患病率可达7%~14%。房颤伴或不伴左房扩大引起左房失去收缩能力和血流减慢/淤积,诱发血栓形成,房颤患者每年发生脑卒中的比例为5%~6%。神经内科因脑卒中住院患者中,脑栓塞的比例约占15%~25%。华法林抗凝维持国际标准化比值(international normalized ratio, INR)在2.0~3.0之间可以使脑卒中的发生率降低68%,而出血性脑卒中的发生率与阿司匹林或者安慰剂比较没有显著性差别。

中低危患者阿司匹林也有效,但高危患者必须使用华法林抗凝。国际上广泛接纳和使用充血性心力衰竭、高血压、高龄、糖尿病、卒中(双倍)[cardiac, failure, hypertension, age, diabetes, stroke(doubled), CHADS<sub>2</sub>]积分方法对NVAF患者进行危险分层,即近期充血性心力衰竭(C)、患高血压(H)、年龄大于75岁(A)和患糖尿病(D)各1分,既往发生脑卒中(S)、TIA或外周动脉栓塞为2分。积分越高,发生栓塞的风险越大,从抗凝得到的获益也越大。积分为0的低危患者采用阿司匹林81~325mg/d口服即可;积分为1的中危患者,口服阿司匹林81~325mg/d或者华法林维持INR 2.0~3.0均可以;积分 $\geq 2$ 的高危患者必须口服华法林,并维持INR在2.0~3.0之间。

心肌梗死尤其大面积广泛前壁梗死伴心功能不全或合并室壁瘤者易形成左心室的附壁血栓,脱落后导致脑动脉或者外周动脉栓塞,对该类患者应积极采取抗凝措施,即住院期间使用低分子肝素预防发生血栓栓塞,以后考虑使用华法林高强度抗凝(INR 3.0~4.0)或者中等强度抗凝(INR 2.0~3.0)加阿司匹林75~100mg/d,心肌梗死合并房颤或者心力衰竭的患者也要采取抗凝措施。

各种类型的心肌病尤其伴心力衰竭或房颤者常发生左室附壁血栓,对于伴发房颤或者发现左室附壁血栓或已经发生栓塞的心肌病患者,必须使用华法林抗凝,单纯心力衰竭是否需要抗凝治疗存在争论,应视患者情况和医师对华法林掌握程度而定。

瓣膜病无房颤和栓塞病史者不需要抗凝或只使用阿司匹林,但风湿性二尖瓣病变左房 $>55\text{mm}$ ,即使是窦性心律也应使用华法林抗凝,维持 INR 2.0~3.0。瓣膜病换瓣者,尤其二尖瓣部位的金属瓣必须使用华法林抗凝,维持 INR 2.5~3.5,如合并房颤或抗凝情况下仍发生栓塞者,应加用阿司匹林,合用阿司匹林时维持 INR 2.0~3.0。瓣膜病换瓣后不抗凝或者抗凝不当导致出血或血栓栓塞是这些患者预后没有得到明显改善的主要原因。

## 2.2 血管源性栓塞

血管源性栓塞主要是动脉近端到远端的栓塞。主动脉或者大动脉粥样斑块破裂,碎裂的粥样物质顺血流栓塞远端更小的动脉;斑块破裂后的创面或溃疡面可以形成附壁血栓,这些血栓栓子脱落后导致远端血管栓塞。

缺血性脑卒中除因脑动脉粥样斑块破裂导致脑血栓形成和心源性脑栓塞导致的以外,动脉源性栓塞也是不可忽视的原因。动脉源性脑栓塞也常见于颈动脉和脑血管相关的介入和手术治疗后,尤其缺乏保护的手术发生率更高。

非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)发生的病理生理基础是非闭塞的以血小板为主的附壁血栓脱落后,栓塞远端微小冠状动脉,导致心肌发生微小梗死的结果,临床表现 ST 段不抬高,但检测肌钙蛋白升高。

## 2.3 反常栓塞

反常栓塞是深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)并脱落,通过异常通路到达左心或体循环动脉后导致远端动脉栓塞的疾病。这些通路既可能是先前存在的,如房间隔缺损、室间隔缺损、动脉导管未闭、法洛四联症、动静脉瘘等,也可能因右心高压卵圆孔开放或未闭所致。

## 3 静脉血栓栓塞

静脉血栓栓塞包括 DVT 和肺栓塞(PE)。DVT 是 PE 主要的栓子来源,而 PE 是 DVT 的最重要的并发症或者临床表现。PE 不可以称为肺梗死,PE 是肺动脉被各种栓子堵塞导致肺动脉高压等一系列临床表现的综合征,而肺梗死是肺组织的缺血性坏死,其发生率只占 PE 患者的 5%左右,临床可以表现为咯血和胸膜性胸痛。PE 之所以很少发生肺梗死主要由于肺组织有多重血液供应,包括肺动脉(呼吸性细支气管以下)、支气管动脉(呼吸性细支气管以上)、肺静脉倒流,甚至通过气道直接供氧。肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism, PTE)包括了 PE 和肺动脉内血栓形成,尽管两者在某些情况下可能同时存在,但两者的发病原因和病理生理基础完全不同,将两类不同的疾病放在一起变成同一类疾病,合称肺血栓栓塞症似有不妥。

DVT 主要发生在下肢,由于介入操作和留置导管的增多,上肢 DVT 的发生率也有所增加。下肢 DVT 按照发生部位的不同分为近端和远端 DVT,近端 DVT 是腘静脉以上包括腘静脉的血栓形成,远端 DVT 是腘静脉以下的小腿静脉血栓形成,近端 DVT 可由远端 DVT 延展而来。近端 DVT 发生 PE 的风险约为 70%,而远端者只有 7%;近端 DVT 相对于远端者更容易复发,近端 DVT 需要更长时间的抗凝预防血栓栓塞复发,而远端者只需较短时间的口服抗凝治疗;广泛的近端 DVT 往往需要溶栓治疗,而远端者不需要溶栓。

DVT 的发生与危险因素相关,这些因素包括损伤、血液流速减慢和血液成分的变化。危险因素的有无、多少和暴露的时间及强度决定了发生 DVT 的风险程度。这些危险因素大致可以分为短暂而强烈的危险因素,如骨科大手术、严重创伤等;长期存在而不太强烈的危险因素,如慢性炎症性肠病,长期瘫痪、卧床,各种慢性严重疾病,患恶性肿瘤等;特发性,即没有可见危险因素存在,往往是患者血液成分改变所致,称为易栓症。

PE 导致的死亡排在心脑血管病和恶性肿瘤之后,是第三位的致死原因,外科手术相关的死亡多为 PE 所致,也是引起法律诉讼最主要的原因,其中骨科大手术,如髋关节置换、膝关节置换及髌骨骨折 VTE 的发生率至少 50%。内科疾病,如急性心力衰竭、急性呼吸疾病、心肌梗死、长期瘫痪或因病长期卧床发生率也非常高。恶性肿瘤尤其进展或者转移者 VTE 发生率增高,并因此影响这些患者的预后。

约 80% 的 DVT 可能没有明确的临床症状或者不典型或不能引起患者足够的注意,有临床症状和典型体征者只是冰山一角,因此 DVT 的发生率高,但发现率和诊断、治疗的比率却非常低,这也是 PE 发生率和致死率居高不下的原因。

肺动脉或者右室流出道血栓阻塞可以导致猝死,因此 PE 一旦发生具有相当的不可挽救性,积极预防 DVT 的发生极为重要;PE 的临床表现往往缺乏特异性,容易与其他心脏或呼吸疾病混淆,常规检查手段又难以与其他疾病区分开来,漏诊、误诊都非常常见。要提高 PE 的诊断率,减少漏诊,首先必须提高对 PE 的认识和警惕性,想不到就诊断不了,其次才是提高诊断的水平。未诊断和有效治疗的 PE 病死率可以达到 35%,死亡多发生在发病后的 1 小时以内(占 11%),其次是发病 1 天以内,有效治疗后 PE 的病死率应下降到 8% 以下。

### 3.1 VTE 的预防

DVT 最主要的危害是导致致死性 PE,其次是发生血栓后综合征(post thrombotic syndrome,PTS),影响肢体功能。

首先应该提高对 VTE 实际发生率及其危害程度的认识水平,切实采取有效措施预防 VTE 的发生。应该对每一位接诊患者进行 VTE 的危险评估,每一个科室或者医院都应该具备事先制订好的危险评估方案和流程,根据危险评估的结果,结合出血的风险,决定是否采取和具体采取什么样的预防措施。

#### 3.1.1 预防的药物

包括皮下低剂量肝素(low-dose heparin,LDH)、皮下低分子肝素(low-molecular-weight heparin,LMWH)和戊糖等,阿司匹林效果不佳或无效。LDH 指普通肝素 5000U 每日 2~3 次皮下注射,LMWH 预防 VTE 的剂量是治疗剂量的 1/3~1/2。LDH 只对低中危患者有效,高危或者极高危患者戊糖的效果最好,其次是 LMWH。华法林适用于长期预防,但恶性肿瘤患者发生 VTE 早期采用 LMWH 抗凝至少 3~6 个月,以后按需要可考虑使用华法林,妊娠者则主要推荐使用普通肝素或者 LMWH 皮下注射。

#### 3.1.2 预防的器械

包括分级加压弹力袜(graduated compression stockings,GCS)和间歇充气压力泵(intermittent pneumatic compression,IPC),两者单独或者联合主要用于血栓低危患者或者出血高危患者 VTE 的预防。极高危患者,如高龄髌骨骨折患者同时存在其他血栓相关危险

因素应该药物和器械方法联合使用。

器械方法单用只适用于轻至中度危险的患者或与药物联合用于高危或者极高危患者,出血高危患者可单独应用。DVT 后使用弹力袜可以减少血栓后综合征 50%,但对于预防 DVT 复发无效,弹力袜也可用来预防经济舱综合征。

### 3.1.3 基于危险分层的预防措施

(1)低危患者 VTE 的预防:包括内科无活动障碍,住院时间短的患者;外科手术时间<30 分钟,可以活动,无其他危险因素的患者。建议多活动即可,不需要采用其他预防措施。

(2)中危患者 VTE 的预防:包括内科卧床的重症患者和大型普外科手术、泌尿科及妇科手术患者。选择 LDH 或者 LMWH 预防,IPC 仅适用于高出血危险患者,尽早应用至出院。

(3)高危患者 VTE 的预防:主要指接受大型骨科手术的患者(全髋置换、全膝置换和髌骨骨折)。可供选择的药物包括戊糖、LMWH 和华法林(INR 2.0~3.0),极高危患者应该首选戊糖。多数患者于术后 6~12 小时开始抗凝,髌骨骨折手术者应从术前开始抗凝,用药持续至少 10 天,最好持续至 35 天。

中高危患者必须采取适当措施,以预防 VTE 的发生,对有适应证和强烈推荐抗凝预防的患者不采取预防措施是违反伦理的,如果因为不抗凝发生致死性 PE,那就不单纯是伦理问题,还会演变成法律问题,不但患者的生命和健康遭受损失,个人、所在集体和单位也会遭受重大的损失。

## 3.2 VTE 的诊断

了解病史非常重要,VTE 的发生大致分为三种情况,一是存在发生血栓的病因,如创伤、手术、麻醉,恶性肿瘤患者,静脉留置导管,孕产妇;二是存在诱因,如制动(长时间坐飞机,因脑血管病长期卧床等);三是体液丢失,如呕吐和腹泻;原因不明者,如果小于 40 岁,多为易栓症,可有家族史。

单侧下肢肿胀或者增粗提示可能发生了 DVT;不明原因或者难以解释的呼吸困难、血流动力学不稳定(低血压、休克)或者发生晕厥/猝死也应想到 PE 的可能性。

手术后患者首次下地或者上厕所突发呼吸困难或者晕厥,几乎无一例外是发生了 PE。健康年轻人,无外伤手术史,不明原因突发呼吸困难,应考虑到 PE 的可能。

一般诊断手段,如查体、心电图和 X 线胸片主要用来除外其他疾病,有些阳性所见可以协助诊断。确定诊断手段主要是肺动脉造影,结合病史和临床表现,螺旋 CT 也可诊断 PE。

### 3.2.1 D-二聚体(D-Dimer,D-D)

D-D 是特异的交联的纤维蛋白降解产物,是体内血栓形成的特异标志物。由于体内许多疾病过程可能伴随血栓形成,如感染、肿瘤、外伤和手术,因此 D-D 升高不能诊断为血栓性疾病,但 D-D 阴性则可以基本排除 VTE。D-D 升高意味着体内有血栓形成这样一个过程,但不一定有血栓存在;即便有血栓存在也不一定有临床意义。

临床要求 D-D 诊断血栓性疾病应具有很好的敏感性,但不要求特异性。D-D 诊断 VTE 的敏感性和特异性随临床背景不同发生改变,如外科手术后 D-D 一定是升高的,因此 D-D 对于手术患者诊断 PE 没有意义;但健康年轻人出现不明原因的呼吸困难伴 D-D 升高,则诊断 VTE 的特异性很高。

D-D 阴性一般可以排除近期 VTE,不需要抗栓治疗,定期随访即可,或者按照其他疾病治疗。D-D 也可以出现假阴性,假阴性见于:就诊或者检测的时间晚;恶性肿瘤患者;太小的血栓形成;正在肝素治疗;检测试剂或者方法的敏感性差。

### 3.2.2 加压血管超声

DVT 形成导致静脉血流中断或者稀少,多普勒超声可见血流信号中断或者稀疏、紊乱;二维超声可见血管腔内低回声物质充填,机化血栓回声可增强,血栓远端血管可以扩张,血栓部位管腔不可压迫。静脉血管超声对于近端 DVT 的诊断敏感性和特异性都非常高,在 90%以上,但对远端 DVT 的诊断敏感性下降,约在 50%~60%以上。

### 3.2.3 心电图

PE 急性期最常见的表现是窦性心动过速,可以出现右心负荷过重的表现如不完全性右束支传导阻滞,右胸导联可以出现 ST-T 变化,典型的 SIQⅢTⅢ不常见,也可出现期前收缩,甚至发生房颤。肺性 P 波和右心肥厚的表现一般只见于慢性肺动脉高压。

### 3.2.4 胸部 X 线

胸片不但可以协助除外感染、左心衰竭等疾病,还可以提示肺动脉高压的存在。急性 PE 时,肺野比正常人还清楚,肺纹理变细。慢性肺动脉高压可见肺动脉段突出,右下肺动脉增宽,甚至见到上腔静脉影。

### 3.2.5 超声心动图

除非主肺动脉及其左右分支存在血栓,超声心动图很少能直接发现血栓。但超声心动图可用于鉴别诊断,能够发现主动脉夹层等疾病;可以评价心脏的结构和功能,如右室大小、运动情况,室间隔是否变得扁平等,估测左室射血分数和根据三尖瓣反流估测肺动脉收缩压等。

### 3.2.6 血气分析

PE 时由于过度通气二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )往往下降,但动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )与肺动脉压力或者 PE 的严重程度往往并不平行, $\text{PaCO}_2 > 80\text{mmHg}$ ( $1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$ )不能排除 PE,这是由于 PE 时外周动脉仍能接受来自肺静脉中氧合充分的血液,但氧饱和度下降往往提示病情比较严重。

### 3.2.7 肺通气-灌注扫描

不是很实用,需要同时行通气和灌注扫描,需要两天才能完成。对于严重患者会贻误治疗时机;诊断的敏感性和特异性也不够高。但可以对轻症患者进行筛查和动态观察治疗的效果。

### 3.2.8 肺动脉造影

优点是敏感性(98%)和特异性(95%~98%)高,可以直接在肺动脉近端碎栓。缺点是具侵入性,肺动脉压非常高者造影有一定风险;技术性强,需一定条件;术后抗凝易引起出血并发症;导致血栓脱落和进一步的 PE。适用于常规检查手段不能确诊;严重血流动力学不稳定或者休克,需要紧急行碎栓治疗者;溶栓有禁忌,必须介入或手术治疗者;慢性血栓栓塞性肺动脉高压(chronic thromboembolic pulmonary hypertension,CTEPH)者。

### 3.2.9 胸部 CT

CT 肺动脉造影能发现段以上的肺动脉内栓子,诊断的敏感性 53%~89%,特异性 78%~100%。PE 的直接征象为充盈缺损,双轨征、漂浮征;慢性栓塞存在钙化;间接征象

为楔形密度增高影,肺不张,肺动脉扩张,远端肺血管分支减少及消失。下肢静脉血管也可以进行 CT 血管造影。

### 3.2.10 漂浮导管

血流动力学指标直接反映 PE 的严重程度,中心静脉压升高,肺动脉嵌压不高,PE 可能性大;中心静脉压高,肺动脉嵌压升高,提示全心功能不全或者容量负荷过重。

血流动力学监测对于确定治疗方案,包括是否溶栓,用何药物,用药方法,观察治疗效果和预后非常有用。如右室舒张末压和右房压升高,同时心排出量下降,说明存在右心功能不全,是溶栓的适应证。随着血栓的溶解,血流动力学指标改善,肺动脉压力、肺血管阻力下降,心排出量增加。

### 3.2.11 静脉血管造影

对于 DVT 的诊断是“金标准”,但由于是有创检查,有加重或者诱发血栓形成的可能性,多数情况下行加压血管超声检查即可。无创的方法有<sup>125</sup>I 标记的纤维蛋白原核素显影。

## 3.3 VTE 的治疗

DVT 治疗的主要目的是预防发生 PE,尤其是致死性 PE 的发生,其次预防复发和血栓后综合征的发生。PE 治疗的原则是快速、有效地溶解/破碎或清除血栓,恢复肺动脉前向血流,减少闭塞的血管床数量,降低肺动脉压力和肺血管阻力,改善右心功能和心脏射血,挽救濒临死亡的患者。

### 3.3.1 抗凝

VTE 治疗的基础,用于 VTE 治疗的药物主要是静脉普通肝素,维持活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)50~70 秒,治疗剂量的皮下低分子肝素和华法林。一旦诊断确立或者高度怀疑,应同时开始肝素(LMWH)和华法林治疗,当 INR 值达到 2.0~3.0 连续两天时停用肝素类药物,一般至少需要在肝素类药物治疗 5~7 天后才能达到。

华法林抗凝的时限取决于复发的危险性。严重而可逆的危险因素一般 3~6 个月即可,不太严重也不容易消除的危险因素需要 6~12 个月,没有可见的危险因素(特发性)要>12 个月,复发性 VTE 需要长期甚至终身抗凝。

### 3.3.2 溶栓

DVT 溶栓的目的是溶解新鲜血栓,减少血栓负荷,减轻急性症状,减少发生血栓后综合征的风险,应仅限于广泛的髂股静脉血栓形成。溶栓方法有静脉溶栓和导管引导的溶栓。

PE 溶栓的主要适应证是伴血流动力学紊乱的 PE 患者,如 PE 伴晕厥、血压下降或者休克。对于血压不下降或者血流动力学稳定者(患者情绪稳定,心率不快,尿不少,肢体干暖),即便超声心动图存在右心功能不全的临床表现也不一定溶栓,一般只采取抗凝措施就可以了,但如果血肌钙蛋白或者脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)水平升高,应考虑溶栓。

PE 溶栓治疗可迅速改善右心功能,减少或消除对左心室舒张的影响,改善左心室功能和血流动力学状况,降低病死率。溶栓改善肺组织血流灌注,预防慢性肺动脉高压的形成,改善生活质量和远期预后。溶解深静脉系统的血栓,减少栓子来源,减少 VTE 复发和由此导致的 CTEPH 的发生。另外,溶栓还可通过迅速减少血栓负荷,减轻不良神经、体液反应对肺血管和气道的作用。



对于高危的 PE 患者,只有尽早和快速有效地溶栓才能挽救生命,因此,一旦确定适于溶栓,应尽快开始,药物注射时间应在 2 小时以内,不应小剂量长时间或者小剂量多次溶栓。

溶栓治疗没有必要也不可能将血栓全部溶解干净,体内的纤溶系统会将全部或者部分残余血栓逐渐清除;同时应用的抗凝治疗预防血栓再形成和再次发生 VTE。VTE 溶栓要求血栓发生在 14 天以内,不存在溶栓的禁忌证。溶栓后应该常规抗凝。

### 3.3.3 手术

对于 DVT 的治疗,碎栓/吸栓和切开取栓仅限于有相应条件,血栓广泛且症状严重和即将发生静脉坏疽时,陈旧或机化血栓也可以采取手术的办法去除之。导管吸栓或碎栓对于近端肺动脉内的血栓栓塞非常有效,血栓被吸出或者破碎后随血流到达远端肺动脉分支后肺动脉压力很快下降,可以挽救那些严重或者濒死的患者,可同时行肺动脉内溶栓。

CTEPH 的陈旧栓子位于近端或者中心肺动脉者,应在有条件的医院或中心行肺动脉血栓内膜剥脱术,手术前应放置腔静脉滤网,术后华法林终身抗凝。

### 3.3.4 腔静脉滤网

VTE 发生后腔静脉滤网置放应该严格掌握适应证,不加选择放置滤网虽能降低非致死性 PE 的发生率,但增加的却是致死性 PE,即反而增加死亡,另外,滤网置放还可增加静脉内的血栓负荷,加重血栓后综合征。腔静脉滤网置放主要适用于下肢静脉近端血栓,抗凝治疗禁忌或有并发症者;经充分抗凝治疗仍反复发生 PE 者;行肺动脉血栓切除术或肺动脉血栓内膜剥脱术的患者。滤网置放后仍建议常规华法林抗凝治疗。

## 4 抗栓药物研究进展

现有抗血栓药物也许还不能完全满足临床抗栓的需要,针对血小板和凝血酶的抗血栓药物一刻也没有停止其发展的脚步。新的抗栓药物要求抗栓效果更好,安全性更高,使用更为方便以及便于长期应用等。如果同时开发相应的拮抗剂或其药效能够被快速可控地中和,那是更为理想的抗栓药物。另外,药物间相互作用和肝肾功能对药物代谢和效果的影响也是药物开发主要考虑的因素。

### 4.1 抗血小板药物

新的抗血小板药物包括血栓素受体拮抗剂 S18886,新型口服的血小板 ADP 受体 P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂普拉格雷和 AZD6140,以及非口服的 P2Y<sub>12</sub> 拮抗剂坎格瑞洛。评估普拉格雷优化抗血小板治疗改进治疗效果研究——心肌梗死溶栓治疗(TRITON-TIMI 38)试验显示,普拉格雷组临床终点事件较氯吡格雷组明显下降,减少支架后血栓形成的发生率约为 50%,但普拉格雷组严重出血的发生率也相应增加。与氯吡格雷和普拉格雷两者不同的是,坎格瑞洛和 AZD6140 不是原药,不需要经过肝脏代谢就能直接发挥作用,起效更快,甚至不需要负荷剂量。

凝血酶受体也称为蛋白酶活化的受体(protease-activated receptor, PAR),为含有七个跨膜区的 G-蛋白耦联的受体,在血小板表面主要为 PAR-1 和 PAR-4。PAR 的激活方式非常特别,凝血酶将受体细胞外一部分切除,剩余部分作为配体激活自身受体。PAR-1 参与凝血酶介导的血小板聚集、炎症反应和细胞增殖过程,因此凝血酶及其受体参与血管成形术后再狭窄过程。至少有两种 PAR-1 受体拮抗剂正在研发当中,即 SCH-530348 和 E5555。

## 4.2 抗凝药物

抗凝药物研发历程几乎走的是同一个发展模式,即首先是用于 VTE 的预防(关节置换者成为研究模型),接着是 VTE 的急性治疗、长期治疗或者二级预防,再就是房颤患者预防心源性动脉栓塞,如果都成功了,接着进军 ACS 的治疗。

### 4.2.1 因子 Xa 抑制剂

因子 Xa 是凝血瀑布反应中内源和外源系统的共同通路,灭活因子 Xa 可以有效抑制凝血酶的产生,但对已经形成的凝血酶没有直接灭活作用。①间接因子 Xa 抑制剂:戊糖是人工合成间接的非口服因子 Xa 抑制剂,其半衰期长达 15 小时,可以一天 1 次给药,每日 2.5mg 皮下注射,不需要监测和调整剂量,预防和治疗可以采用同一个剂量。研究显示,骨科大手术 VTE 的发生率约为 50%,预防性 LMWH 降低 VTE 发生率约为 50%,相比 LMWH,戊糖给药 1 周 VTE 的发生率又可减少 50%;如果给药 4 周,则 VTE 的发生率甚至可以降低 96%。对于 VTE 的治疗,戊糖的效果与 LMWH 相当。根据评估缺血性综合征治疗策略组织先导研究-5(organization to assess strategies for ischemic syndromes, OASIS-5)和 OASIS-6 研究,戊糖相对于普通肝素用于 ACS 患者更为安全,效果也更好,但对于介入干预的患者,推荐干预术中追加一次含有抗 IIa 活性的抗凝药物,如肝素、LMWH 或者比伐卢定,以免增加鞘内血栓形成的风险。不推荐戊糖用于 ST 段抬高心肌梗死行直接经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)者。Idraparinux、SR126517E 和 SR123781A 分别为第二代和第三代的间接因子 Xa 抑制剂。②直接因子 Xa 抑制剂:非口服制剂有 DX9065a 和 otamixaban,口服制剂包括 Razaxaban、Apixaban、Rivaroxaban、LY-517717、YM-150、DU-176b 和 PRT054021。其中利伐沙班(rivaroxaban)用于 VTE 预防、急性期治疗和长期治疗,预防房颤患者发生血栓栓塞的试验已经部分结束。

### 4.2.2 因子 IIa 抑制剂(凝血酶抑制剂)

因子 IIa 抑制剂通过灭活已经形成的凝血酶抑制纤维蛋白血栓的形成。直接凝血酶抑制剂的作用不依赖于抗凝血酶,在血液中不被血浆蛋白结合和灭活,不被血小板第 IV 因子灭活,不仅灭活血液中游离的凝血酶,还能灭活已经与纤维蛋白结合了的凝血酶,但凝血酶抑制剂没有直接抑制凝血酶产生的作用,只是在产生后将其灭活。

间接抑制剂 Odiparcil 通过激活肝素辅因子 II 发挥抗凝作用。直接抑制剂除非口服制剂水蛭素、阿加曲班和比伐卢定等以外,还包括口服的达比加群和希美加群,初步研究显示,两类药物可以代替华法林用于 VTE 的预防和房颤患者预防发生脑卒中和外周动脉栓塞,希美加群因肝毒性已经退出市场,达比加群正在继续研究当中。

### 4.2.3 VIIa/TF 抑制剂

迄今干预 VIIa/组织因子复合物的药物多为非口服制剂,这些药物包括重组组织因子途径抑制物、重组线虫抗凝肽和活性部位受到抑制的因子 VIIa(因子 VIIai),这些通过影响外源性凝血系统的始动环节发挥抗凝作用。

### 4.2.4 因子 IXa 抑制剂

因子 IXa 是内源系统重要的凝血因子,与因子 VIII 一起,在血小板表面和  $Ca^{2+}$  的参与下激活因子 X。因子 IXa 由内源性凝血系统的因子 XIa 激活,同时 VIIa/TF 通过激活因子 XI 对凝血瀑布反应起放大作用。非口服的因子 IXa 抑制剂称为 RNA 适体(aptamer)(RB006),RB006 有一配对的快速中和寡糖称为 RB007。正在研发中的口服制剂称为 TTP889。

#### 4.2.5 因子 V a 抑制剂

因子 V a 与 X a 一起激活凝血酶原变成凝血酶,因子 V a 由凝血酶激活,其灭活物为活化的蛋白 C(activated protein C, APC)。凝血酶在产生之后与内皮细胞表面的凝血酶调节蛋白结合激活蛋白 C,蛋白 C 在蛋白 S 的辅助下灭活因子 V 和 VIII。drotrecogin alfa 是一种重组形式的 APC,能直接降解和灭活因子 V a。ART-123 是一种重组的凝血酶结合蛋白细胞外区类似物,能够加强 APC 灭活因子 V a 的能力。

### 5 抗凝药物展望

华法林是迄今上市唯一口服抗凝药物,可以长期使用,其抗凝效果确切,价格低廉。华法林虽然是个好药,但不容易用好,以至于许多医师没有真正掌握华法林的使用,使得许多应该使用华法林抗凝的患者没有用上华法林或者即便用了也没有从华法林获益。

新型口服抗凝药物包括因子 X a 和 II a 抑制剂,具有起效更快;剂效关系良好和效果可以预测;剂量固定,每日 1 次给药;更少受药物和食物影响;常规应用不需要监测等特点。

新型口服制剂的适应证可能包括 VTE 的预防,作为 LMWH、戊糖等非口服制剂的替代;VTE 的急性治疗,作为 LMWH 和华法林的替代;在 VTE 的长期治疗方面,取代华法林;作为 NVAf 患者预防脑卒中和外周动脉栓塞的长期药物,取代华法林。对于 ACS 急性期甚至长期治疗,相信也会有研究进行探讨,一旦有所突破,必将对抗凝治疗产生更为深远的影响。

抗凝药物的研制即将取得重大突破,已经进入了高速发展的黄金时期。在过去的几十年里一直是华法林的时代,而今可以说人类已经进入了后华法林时代,相信不久的将来,我们即将迎来华法林后时代。新型口服抗凝药物,相对于华法林,让医师更容易掌握其使用方法,将惠及更多患者。

(许俊堂)

## 第六节 再谈动脉硬化闭塞症的治疗

随着我国人民生活水平的日益提高和人口老龄化趋势的逐渐明显,动脉粥样硬化性疾病的发生率和诊断率逐年升高,其造成的心脑血管疾病已经成为我国人群死亡的主要原因。动脉硬化闭塞症(ASO)是全身性动脉硬化性疾病在周围血管的表现,是血管外科最常见的疾病之一。目前统计,在 60 岁以上的人群发病率 12%,70 岁以上人群发病率在 20%以上。此病近年呈明显的增长势头。因其本身造成的致残率和全身系统性动脉硬化导致的死亡率已经引起我们的高度重视。

本病是由动脉粥样硬化导致动脉狭窄、闭塞而引发的缺血性疾病,常见于主髂动脉、下肢动脉、颈动脉、锁骨下动脉及肾动脉等,其中下肢动脉硬化闭塞症发病率高,危害严重,可以引起肢体溃疡和坏疽,最终导致截肢。动脉粥样硬化的确切发病机制仍不明确,目前的治疗方式主要包括外科手术,血管腔内治疗和药物治疗。自体血管移植的应用和人工血管移植物的问世,为血管外科发展奠定了坚实的基础,曾经是治疗动脉硬化闭塞症的最重要和最

有效的方式。近年来,随着血管腔内技术的不断发展和相应器械的不断改进,血管腔内技术逐渐成为了血管外科治疗动脉硬化闭塞症的又一有力工具,并得到了大力的推广和蓬勃的发展。但不能忽视的是,上述两种治疗仅限于改善局部缺血状态,都不能控制和逆转动脉粥样硬化的发生和进展,因此患者治疗的效果和远期预后受多种因素的影响。对于合并其他系统慢性疾病,如冠心病,脑动脉硬化,糖尿病等的大多数患者的治疗效果差强人意。因此,我们认为在利用外科手术和腔内技术各有的特点和优势互相补充时,更要强调药物治疗的重要性。动脉硬化闭塞症作为一种全身性疾病,药物治疗是一种必不可少的方法,它不仅可以使患者缓解局部缺血症状、改善侧支循环,也能延长手术及腔内治疗的通畅率,而且可以降低心肌梗死、脑卒中、血管源性死亡等主要血管事件的发生率。在临床工作中,外科医师应熟知疾病的发展规律,全面掌握3种方法,立足实践,坚持循证,灵活运用这三种武器,有针对性地制订个体化治疗方案。

### 1 腔内技术发展迅速,应用前景广阔

血管腔内治疗近年内有了迅猛的发展,它是血管外科继血管旁路移植术之后的又一个里程碑。血管腔内治疗与传统的开放手术相比,有诸多优势,如创伤小,在局麻下可完成,降低了麻醉风险,围术期病死率和并发症发生率低,住院时间短等。腔内治疗的优势主要表现在大中型动脉的短段狭窄、闭塞型病变的治疗中,如颈动脉、髂动脉、肾动脉及下肢动脉。对于颈动脉狭窄,腔内治疗和动脉内膜剥脱术孰优孰劣各家争论不一,而 Brott BG 等对 2502 例两种术式的随机对照试验中显示,两种术式的首次阻塞率分别为 7.2% 及 6.8%, 差异无统计学意义。另外颈动脉腔内治疗的优势在于,一侧颈内动脉完全闭塞,另一侧又有大于 75% 的狭窄,此时腔内治疗可以避免手术阻断狭窄侧颈内动脉导致的重度脑缺氧。对于主髂动脉病变, Murphy 等对 365 例共 505 处主髂动脉狭窄或闭塞性病变[平均治疗长度(5.9 ± 3.3)cm]的腔内治疗结果表明,整体血流动力学改善率达到 98%, 踝臂指数从 0.53 ± 0.25 上升至 0.79 ± 0.23, 30 天内的病死率为 0.5%, 并发症发生率为 7%, 8 年后的通畅率达到了 84%。小球囊扩张导管的发明使血管腔内技术向更细更远的小动脉发展,开通了以往不能开通的血管,挽救了不少肢体,但是远期通畅率仍有待观察。2000 年美国 and 欧洲等血管外科协会共同制订颁布了外周动脉疾病泛大西洋协会内共识(Transatlantic Inter-Society Consensus, TASC I)。该共识建议 A 型病变腔内治疗, D 型病变建议手术治疗, 对于 B、C 型病变应根据患者的情况、操作者的经验和技术的个体化考虑。目前随着腔内治疗器械及技术的发展,以前无法开通的长段闭塞的髂动脉、股浅动脉及膝下 3 分叉以下动脉都可以在新器械下进行开通,但由于目前临床相关的资料还较少,其风险与疗效等问题还有待于更多病例和经验的积累,及设计良好的对比性临床试验和长期随访来解决。2007 年又颁布了 TASC II, 与第一版比较,最大的变化是扩大了腔内治疗的适应证。国内血管外科专家也对更为复杂的 C 型和 D 型病变进行腔内治疗的尝试,并在一些病例中取得了成功。在 Piffaretti 等的研究中,43 例主髂动脉闭塞患者(C 型 34 例, D 型 9 例)行球囊扩张支架术,平均随访 32.4 个月,1 年,2 年,5 年通畅率分别为 92%, 85.7%, 80.7%, 认为主髂动脉的腔内治疗收益与基于 TASC 分型的病变复杂程度无关,绝大多数主髂动脉闭塞性疾病应首选腔内治疗。在主髂动脉的腔内治疗远期通畅率和安全性得到广泛共识的同时,国内外学者继续向股腘动脉以及远端动脉(TASC C、D 型病变)的腔内治疗进行探索,一些单中心的研究显

示了较好的一期开通率,但与大隐静脉原位转流术相比 2 年通畅率(57.1% : 72.9%)和保肢率(53.6% : 83.5%),腔内治疗效果明显差于旁路手术。因此在股腘动脉以及膝下动脉病变中,虽然腔内治疗有微创的优势和良好的可重复性,但其远期通畅率低以及由此而带来的低效价比等因素仍是其目前无法替代大隐静脉原位转流术的重要原因。应该肯定大隐静脉原位转流术还是 C、D 型病变的一种主要的治疗方法,提示我们应当继续扩大腔内治疗的临床实践,总结经验更好地掌握手术适应证。当然也期待腔内治疗有着更可喜治疗突破。

## 2 手术技术在 ASO 的治疗中不可替代

手术方法治疗动脉硬化闭塞症主要包括内膜剥脱术,各种类型的动脉转流手术,血管成形术等。有些术式如腹主动脉-双股动脉人工血管转流术、股-腘动脉人工血管转流术、自体大隐静脉翻转或原位转流术、颈动脉内膜剥脱术等术式经过了近 60 年的实践与改进已经成为治疗动脉硬化闭塞症的标准术式,其疗效,治疗的耐久性,远期通畅率等方面的优势得到公认。即使在腔内技术广泛应用的今天,手术方法和手术技术仍起到不可替代的作用,具体体现在以下方面:①手术搭桥仍是治疗长段动脉闭塞的首选方法。腹主动脉-双股动脉人工血管转流术治疗重症下肢缺血的 5 年和 10 年的通畅率分别达到 80% 和 72%,股-腘动脉自体大隐静脉转流术的 5 年通畅率可以达到 74%~76%,股-腘动脉人工血管转流术的 5 年通畅率也可达到 39%~52%。相比之下,腔内治疗的结果还不能满意。尤其是膝下动脉病变中大隐静脉原位转流术的地位仍不可替代,其 2 年通畅率明显高于腔内治疗。Setacci 等 2009 年报告的一组 145 例腔内治疗的 TASC C/D 型病变,1 年和 3 年初次通畅率分别为 70% 和 34%,二次干预通畅率分别为 74% 和 43%,同期的保肢率为 88% 和 49%。因此,在鼓励采用内膜下成形术等方法开通长段髂动脉、股腘动脉的前提下,我们也应注意到目前病例量较少并仍缺乏多中心及长期观察结果的现实。②外科手术在杂交技术中广泛应用。对于多节段病变可采用联合腔内治疗和外科搭桥的方法进行处理。这种方法尤其适用于年老体弱手术耐受力差的患者,减少了手术并发症和死亡率,为高危患者提供了治疗机会。③外科技术是其他治疗技术的基础,扎实的血管外科基本功是开展腔内治疗、细胞移植等其他治疗方法的保障。随着腔内治疗的大量增加,其带来的血管破裂、导丝折断、移植物移位、断裂等诸多并发症也明显增多,手术方法是处理这些并发症的主要手段之一。另外,在某些病例,腔内治疗的同时要结合内膜剥脱术或局部补片成形等外科手段以获得更好的治疗效果。④移植物再狭窄的处理。支架或移植血管由于血栓形成或者内膜增生后的再狭窄问题需要借助外科手术。在腔内治疗如火如荼开展的今天,外科治疗以其花费少,远期通畅率高的优势仍然被多数学者作为治疗动脉硬化闭塞症的首选。总之,外科手术方法和技术在今后治疗下肢动脉闭塞症的临床工作中仍将发挥不可替代的作用。

## 3 不能忽视药物治疗的重要作用

动脉硬化闭塞症是全身系统动脉硬化在外周血管的表现,药物治疗是动脉硬化闭塞症治疗的重要组成部分,优势在于治疗局部缺血的同时做到对全身系统性疾病的控制,绝大多数患者通过药物治疗可以取得长期稳定的疗效。值得注意的是动脉硬化闭塞症患者中仅

10%~30%有间歇跛行症状,无症状者,未经手术治疗,在5~10年后有70%~80%的患者病情无变化,或出现改善,20%~30%进展为有症状的患者、需要干预治疗,目前只有出现静息痛、溃疡的慢性严重肢体缺血的患者才考虑积极外科血管重建或介入等治疗,以防止截肢和肢体功能的丧失,多数间歇性跛行的患者通过药物治疗完全可以达到满意的效果。TASC II推荐使用西洛他唑可同时改善踏车运动和生活质量,其3~6个月疗程可作为缓解跛行症状的一线药物治疗方法。同样对于颈动脉狭窄的引起头晕等脑缺氧表现的不宜做或不需做手术及腔内治疗的患者,药物治疗也可以很大程度的改善脑缺氧症状。但对于严重缺血的肢体,不推荐单纯药物治疗。

对危险因素的控制是药物治疗的重要目的。可干预的危险因素与冠心病相同,主要包括高血压、高脂血症、糖尿病、肥胖、吸烟等。一个研究回顾了195个试验,编入135 640名患者。应用阿司匹林和氯吡格雷的抗血小板治疗可使非致死性心肌梗死比率下降34%,死亡率下降26%,非致死性卒中比率下降25%,严重血管事件比率下降25%,血管源性死亡率下降15%。我们的降压治疗目标是 $<140/90\text{mmHg}$ , (合并糖尿病时 $<130/80\text{mmHg}$ ),因为降压药物可有效预防心血管事件,其效果大小主要取决于降压程度。我们的降糖目标是:糖化血红蛋白 $<6.5\%$  (合并糖尿病时 $<7\%$ ),因为配合药物等措施将血糖控制越好,糖尿病的肾脏、眼底、肢体末梢等部位的小血管并发症发生就越少,而且可以使颈动脉内膜中层增厚进展减慢。我们的降脂目标是:LDL $<1\text{g/L}$ , HDL $>0.4\text{g/L}$  (女性 $>0.5\text{g/L}$ ),因为服用他汀类药物使LDL-C每降低 $1.0\text{mmol/L}$ ,心肌梗死、脑卒中、血管源性死亡等主要血管事件的5年发生率约降低1/5。此外应用他汀类药物降血脂具有意想不到的效果,Abbruzzese等回顾性研究了172例行腹股沟水平下的血管重建术的患者,将他们分成两组,一组术后服用他汀类药物,一组对照,并将其年龄、手术指征、动脉硬化危险因素作了很好的匹配。结果发现,2年内服用他汀类药物的患者的血管一期及二期通畅率均要高于对照组(94% : 83%,  $P<0.02$ ; 97% : 87%,  $P<0.02$ )。心血管病患者如果合并高同型半胱氨酸血症应给予叶酸和维生素 $B_{12}$ 等治疗;如果合并嗜酸细胞增多症,可以进行小剂量皮质类固醇的短期试验性治疗;如果纤维蛋白原升高可考虑降纤酶、巴曲酶注射液等治疗;如果C-反应蛋白高可选择他汀类药物;如果合并免疫性疾病,一定要进行激素、免疫抑制剂等治疗。

同时药物治疗也是外科手术和腔内治疗取得良好疗效的基础和保证。ACCP/AHA下肢动脉疾病治疗指南已明确推荐,所有血管重建患者术后均应接受抗血小板治疗,如:阿司匹林加氯吡格雷的联合用药至少用药1年。国内学者在药物治疗方面总体来说重视不够。治疗的重心过多偏向于腔内治疗或手术治疗,与心脑血管疾病相比,药物治疗明显不足。尤其在降脂治疗和危险因素控制方面最明显。2008年JACC发表的一项研究中,对比分析了2730例进行血管外科手术(包括颈动脉狭窄、下肢动脉搭桥、腹主动脉瘤、破裂的腹主动脉瘤)患者和风险程度匹配的2730个单纯冠心病介入治疗的患者,时间跨度13年,结果发现血管外科手术组的远期生存率显著低于冠心病组,主要死亡原因是心脑血管疾病(占46%),比较这两组患者在心血管方面的用药(包括他汀类、 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI类、钙离子阻断剂、阿司匹林及硝酸酯类)外周动脉疾病显著少于冠心病。因此我们呼吁血管外科同道们要高度重视药物的应用。

动脉硬化闭塞性疾病的复杂性决定了治疗的复杂性和多样性。现阶段在缺少足够的循

证医学证据的情况下,某些类型的动脉硬化闭塞症的治疗存在争议是正常的。目前我们不是抛弃某种治疗方法的时候,应当积极实践,认真总结,科学地把握手术和腔内治疗的正确方法,并重视与药物治疗的有机结合,将动脉硬化闭塞症外科治疗提高到一个新的水平。

(吴庆华 杨 培)

## 第七节 肢体动脉硬化闭塞症腔内治疗的解读与展望

肢体动脉硬化闭塞性疾病(peripheral arterial occlusive disease, PAOD)是常见的周围血管疾病,近年来在世界范围内以其高发生率和广泛累及率严重危及人们的身心健康和生存质量。何谓高发生率?目前在全世界人口中约 2.4%患有 PAOD,其中 40~50 岁为 5%、>50~70 岁为 10%、>70 岁为 30%,甚至有学者预测 2030 年以后,德国将有近 34%的人会受到 PAOD 影响。尽管目前在我国没有具体数据统计,但其高发病率在临床实践中已被关注。何谓高危害性?因为 PAOD 可能导致的肢体溃疡、坏疽以及最终的肢体丧失和死亡是对人类健康的最大威胁。在当今世界人口中每过 30 秒将有一个肢体因缺血性疾病而丧失,而一组对 PAOD 患者随访表明:一年死亡率为 19.1%、截肢率为 12%,5 年保肢率仅为 68%。更为严重的是约 5%的 PAOD 患者会发展成重症肢体缺血(critical limb ischaemia, CLI),而 CLI 患者每年的死亡率为 25%。在总人口为 5600 万的英国每年约有 2 万人被确诊为 CLI,在美国每年 CLI 治疗中需要投入 10 亿~20 亿美元,而通过积极的治疗可以将此费用减少 30%。因此积极诊治 PAOD 是当前我们面临的主要课题。作为 PAOD 治疗的主要手段之一,腔内介入方法现已有很大发展,本文通过文献复习结合作者的临床经验就 PAOD 腔内介入治疗的一些体会进行如下论述。

### 1 从 PAOD 临床治疗历程体会传统观念的转变

众所周知:PAOD 治疗方法主要有药物、传统手术和介入腔内治疗三种方式。自从 1759 年 Sushruta 开展的血管外科工作得到世人注意以来,人们就开始对 PAOD,特别是 CLI 的治疗进行了不断的努力和研究。20 世纪初期 Alfred 首次应用尸体静脉做动脉重建,1901 年 Carrel 首次应用自体静脉做动脉重建。从 50 年代出现的自体大隐静脉倒置转流术和 60 年代出现的自体大隐静脉原位转流术以及 80 年代在我国流行的大网膜移植术、静脉动脉化、交感神经切除术、人造血管转流术和 2000 年初开始的自体干细胞移植术等无不渗透着我们的追求和探索。虽然这些方法用于肢体缺血和 CLI 的治疗取得了一定的成绩,但尚无最理想的治疗方法被确认,尤为棘手的是难于很好地处理膝下动脉流出道不良的病例。1964 年 Dotter and Judkins 在世界上首先报道了 9 例无法进行传统手术治疗并受到截肢威胁的病例,通过经皮穿刺应用介入方法做血管腔内成形获得成功,由此建立了腔内血管治疗的雏形和新概念,虽然当初引起很多学者的关注并将此研究持续和发展,但在临床工作中一直没有得到重视。早在 90 年代初期国外开始尝试应用血管腔内球囊扩张和支架置入方法治疗肢体缺血和 CLI。90 年代末期该项技术被引入我国。但由于难于进行观念转变、缺少临床经验、操作技术不成熟以及介入材料尚待改进等问题,迫使我们在应用该技术时非常慎重和局限。然而光阴荏苒,伴随发展和各种问题的逐一解决,血管腔内技术在诊治疾病中的可行性、先进性和优越性逐步展现在

我们面前。与传统的手术相比,PAOD腔内介入治疗有两点优势是毋庸置疑的:①通过介入腔内处理开通的下肢动脉真正做到了解剖原位恢复血液供应,而传统的血管转流手术没有做到;②介入腔内处理创伤小、可以反复应用,特别是对膝下动脉病变、再狭窄和不能耐受手术的病例有着良好的效果。一组来自英国 27 家医院 452 例患者的研究表明:以传统手术为第一选择组和介入腔内治疗为第一选择组相比;治疗结果相同,但并发症、死亡率和医疗耗费后者明显低于前者。另一组来自意大利 1999—2003 年对 CLI 993 例介入腔内治疗研究表明:手术成功率为 90%以上、并发症 3.4%、5 年生存率 74%,优于传统手术。Vincent 分析了美国 1996—2005 年期间登记入院的 PAOD 各类患者共 42.85 万人表明:住院例数每年减少 4.3%,血管转流手术减少 6.6%,截肢术减少 6.4%,而介入腔内治疗病例每年增加 4.8%。在我们的临床实践中,上述观点已被验证,而以介入腔内治疗为第一选择治疗 PAOD 已被明确并行有效。尽管有关问题目前尚存争论,但 PAOD 治疗观念已从既往的传统手术为主,药物与介入治疗为辅转变成为以介入腔内治疗为主,药物与传统手术为辅,这已是无可争议的事实。

## 2 从介入技术发展观念更新体会血管腔内治疗的最新策略

### 2.1 介入手术指征的变革

作为一名工作二十余年的血管外科医师,作者目睹了近代介入腔内治疗 PAOD 的发展与变革。早年介入技术更多应用于 PAOD 的诊断,在治疗上却非常谨慎。治疗指征控制在血管狭窄病变长度在 2~3cm 之内而无闭塞。其主要原因除技术因素外,更重要的是观念滞后和介入材料不理想。1977 年 Fritz olbent 将改进后的不同类型球囊应用于临床,这些类型的球囊被精心地塑形在导管上,同时导管被制成双腔结构,这无疑是一个伟大的进步和发展。随后经过几代人的不断努力研究与探索,各种不同类型、不同性能的球囊、导管、导丝相继诞生,PTA 治疗技术得到了高速发展,手术指征得到了进一步扩大。特别是 2000 年意大利米兰的血管外科医师从冠脉成形技术获得启发,精心研制和开发了一种新型的可以应用于膝下动脉扩张成形的小球囊(Amphirion Deep),这种小球囊有直径 1.5~4.0mm,长度由 4~200mm 多种型号,其顺行性和柔顺性极好,输送导管近端直径 3.3F,远端直径 2.8F。能在导丝引导下,通过膝下病变的小动脉,甚至可以到达足背动脉,从而较好地治疗因膝下动脉流出道不良所导致的 CLI。今日的介入手术指征并没有非常严格界限,只要导引导丝可以通过的血管病变部位,介入腔内治疗技术都可以尝试。

### 2.2 如何解读 TASC 分型

TASC 分型是泛大西洋卫生协作组通过综合大量的循证医学证据后制订并于 2000 年发布的,对 PAOD 的治疗有着重要的指导意义。但有两点值得商榷:①TASC 分型的依据主要来源于影像学检查,而它不能完全反映病变血管的真实情况。②伴随着岁月的洗礼,科技的发展,腔内介入治疗水平在不断提高。一些过去看似无法解决的问题,现在变成简单可行。正因如此,2007 年改进后的 TASC II 分型得以公布。尽管在 TASC II 分型中 C、D 型仍然被推荐外科手术,但腔内介入治疗指征在不断拓宽。国际上现已有报道,腔内介入治疗



的 C、D 型同样可以获得良好效果。我们知道:PAOD 的发生原因是多元素的,如:高血压、糖尿病、高脂血症等。在临床实践中,上述问题无法彻底解决,只能通过治疗缓解,因此彻底根治 PAOD 是不可能的,正因如此:通过最小的创伤纠正 PAOD 带来的肢体缺血是明智之举。其实我们发现完全因动脉粥样硬化造成的长段血管闭塞在临床上是不常见的,多数情况下是短段的狭窄合并血栓,此时尽管在影像学上表现出 TASC II C、D 型的形态,但通过置管溶栓或手术取栓后可以转变成 A 或 B 型,此时再进行腔内介入治疗是完全可以获得成功的,这一点在临床上已被验证。因此伴随着各个领域的进一步发展,我们相信新的 TASC III、IV 分型即将出现,腔内介入治疗指征将进一步被拓宽扩大。

### 2.3 在 PAOD 的腔内治疗中,如何把握单纯 PTA 及支架的应用

在早期的腔内介入治疗中,PTA 被推荐而支架应用被限制,即使要植入也推荐短段支架。其道理很简单,担心血栓形成、在担心支架刺激血管内膜增生造成血管闭塞的同时,也担心肢体运动后支架发生折断,因为这样会降低肢体血管的远期通畅率。然而近年来的临床实践告诉我们:PAOD 的治疗关键在于挽救因缺血濒于坏死的肢体(limb salvage),相比之下远期通畅率不是第一重要。当肢体通过腔内介入处理度过血液循环衰竭期后,伴随岁月推移,抗血小板、抗凝、抗血脂的治疗以及血管病变部位的近远端侧支循环的建立,即使 PTA 和支架部位的血管再出现闭塞,患者通常也不会出现严重缺血现象,甚至有时不需要再次外科处理。因此首次的腔内介入处理非常重要,为了保证血管近期和中远期通畅率,对于 PTA 后的支架植入应该积极,特别是对长段的血管闭塞段通过内膜下被打通后更应该植入长段支架(表 5-7-1,表 5-7-2)。

表 5-7-1 单纯 PTA 与 PTA+ 支架腔内治疗 PAOD 疗效比较

	血管病变	一年通畅率 (平均值%)	二年通畅率 (平均值%)	三年通畅率 (平均值%)
PTA	狭窄	77(78~80)	61(55~68)	55(52~62)
PTA	闭塞	65(55~71)	48(40~55)	42(33~51)
PTA+ 支架	狭窄	75(73~79)	66(64~70)	
PTA+ 支架	闭塞	73(69~75)	64(59~67)	

表 5-7-2 单纯 PTA 与 PTA+ 支架腔内治疗 PAOD 的研究

作者	时间	研究类型	结果
Bachoo	2003 年	回顾性分析	无区别
Rand	2006 年	前瞻性随机研究	PTA+ 支架效果好
Schillinger	2006 年	前瞻性随机研究	PTA+ 支架效果好
Sabeti	2007 年	前瞻性随机研究	PTA+ 支架效果好
Schmieder	2008 年	回顾性分析	选择性支架应用效果好

### 3 展望

腔内介入治疗 PAOD 具有广泛的发展前景,因为:①我们应该明确 PAOD 是不能彻底根治的,纠正和缓解 PAOD 带来的重症肢体缺血、挽救肢体是主要治疗目的,因此选择微创、有效、可以反复应用的治疗手段是合理的,而腔内介入方法符合上述要求。②腔内血管治疗技术代表着高科技,它有着无限的发展潜力和空间。近年来伴随着科技进步和各国学者的努力,各种 PAOD 腔内介入技术和设备不断涌现,如:除了小口径低压球囊外,还有内膜下血管成形术(subintimal angioplasty, SIA)、K 型技术(kissing-technique)、低温冷凝成形术(cryo plasty)、切割球囊(cutting balloons)、准分子激光旋切术(excimer laser atherectomy)、切割旋切术(excisional atherectomy)、旋磨术(rotational atherectomy)、经皮血栓切除术(percutaneous thrombectomy)、药物洗脱支架(drug-eluting Stents)、抗折跨关节支架(nitinol stent)等。在 PAOD 治疗中以介入腔内治疗作为第一选择的概念在国际上已被建立。虽然如此,但不等于历经沧桑所建立的传统手术技术将被放弃。在临床上对于一些复杂病例,通过介入与传统手术结合的方法(杂交手术)已被广泛应用并获得良好效果。伴随着新的概念建立,仍然存在着一些问题:①在 PAOD 治疗中,腔内介入治疗只是一个医疗单元,系统和长期科学管理观念尚未建立,特别是如何把握抗凝、抗血小板、抗血脂的程度和时间。②为了保证腔内介入治疗效果和处理可能发生的并发症,需要血管外科做技术支持,而在临床工作中如何制订医师培养曲线,建立科学合理的现代医疗团队尚需进一步讨论。③如何解决介入材料费用过高,让更多的患者能够接受合理治疗的问题。虽然如此,但我们仍然坚信:伴随着人类文明社会的进步和高科技的快速发展,介入腔内血管治疗技术将会给我们带来更多的惊喜。

(张福先)

## 第八节 老年周围动脉硬化性疾病的诊治现状

老年周围动脉硬化性疾病(PAD)指冠状动脉和颅内动脉以外其他动脉的疾病,如下肢动脉硬化性疾病(LEAD)和颈动脉硬化性疾病(CAD)、动脉粥样硬化性肾动脉狭窄(ARAS)、缺血性肠病(IBD)等。

### 1 患病率情况(表 5-8-1)

表 5-8-1 我国 LEAD 患病率的流行病学调查结果

人群(调查发表年份)	调查人数	年龄(岁)	患病率(%)	
			男性	女性
浙江舟山渔民(2005 年)	2668	35~	3.0	1.2
MUCA 研究人群(2007 年)	18 140	35~	5.4	9.3
北京万寿路地区老年居民(2003 年)	2124	60~95	12.7	18.1
糖尿病患者(2007 年)	1347	50~	18.3	20.4
代谢综合征人群(2006 年)	2115	32~91	21.7	23.4
高血压人群	3047	>50	27.5	27.5
社区自然人群(2009 年)	21 152	8~	1.8	4.3

颈动脉硬化性疾病:北京石景山区自然人群 1198 例农村居民颈动脉斑块检出率和平均 IMT 与血压、脉压及高血压病程的关系(表 5-8-2)。

表 5-8-2 颈动脉斑块检出率和平均 IMT 与血压、脉压及高血压病程的关系

项目	斑块检出率(%),男	斑块检出率(%),女	IMT(mm),男	IMT(mm),女
理想血压	29.2	22.1	0.70	0.67
I 期高血压	50.4	38.5	0.74	0.71
III 期高血压	55.6	66.7	0.80	0.72
脉压<45.3mmHg	32.9	15.8	0.71	0.68
脉压 45.3~59.3mmHg	47.5	28.5	0.73	0.70
脉压>59.3mmHg	66.1	46.8	0.76	0.72
无高血压病史	40.7	15.8	0.71	0.68
高血压 0.1~5 年	50.0	28.5	0.73	0.70
高血压≥6 年	62.1	46.8	0.76	0.72

动脉粥样硬化性肾动脉狭窄(ARAS)的患病率:现有资料均以高危人群为研究对象,ARAS 患病率在 65 岁以上老年人群中至少有 7%,在疑为冠心病患者中为 14%~17%,在确诊的冠心病患者中为 12.7%~27.9%,在脑血管疾病患者中的检出率为 30%,在下肢血管血栓栓塞性疾病患者中的检出率为 40%。尸检资料发现,糖尿病合并 ARAS 的比例为 8.3%,其中 43%为双侧病变,合并高血压的糖尿病患者中,ARAS 的发生率为 10.1%。在合并下肢血管病变的糖尿病患者中,ARAS 的检出率可高达 50%。

缺血性肠病(IBD)患病率:目前缺乏缺血性肠病患病率的大宗流行病学确切资料,有研究表明,急诊监护病房每 1000 名患者中就有 1 名患急性肠系膜缺血;缺血性结肠发病总人数的 90%为老年患者(>60 岁)。

## 2 LEAD 的诊治原则

### 2.1 诊断标准

(1)有下肢症状(间歇性跛行、下肢静息痛、足温低、毛发少或足部皮肤发绀)、股动脉闻及杂音、足背动脉或胫后动脉搏动减弱或消失。

(2)静息 ABI<0.90, TBI<0.60, 运动后下降 20%。

(3)超声多普勒检查与其他影像学检查(CTA、MRA、血管造影)显示下肢动脉硬化狭窄或闭塞性病变。

急性肢体缺血(ALI)的诊断标准:包括提示肢体危险的 5“P”——疼痛、麻痹、感觉异常、无脉和苍白(pain, paralysis, paresthesias, pulselessness and pallor)。临床诊断动脉栓子的根据:①突然发病或症状突然加重;②明确的栓子来源(包括心房纤维颤动、严重的扩

张性心肌病、室壁瘤、大动脉或邻近动脉的动脉粥样硬化斑块、大动脉或动脉瘤血管壁血栓);③先前无跛行或其他动脉闭塞症状;④正常动脉搏动和双侧肢体多普勒收缩压存在。

## 2.2 治疗程序

(1)LEAD的非药物治疗:患者教育、改善生活方式(如饮食习惯、戒烟)、步行锻炼、保健按摩及体疗。

(2)LEAD的药物治疗:控制危险因素(血压、血脂、血糖)、抗血小板药物、改善跛行症状的药物、治疗肢体缺血的药物。

(3)LEAD的血管重建治疗:介入治疗——球囊扩张、支架置入、斑块旋磨或旋切、溶栓与导管取栓。

(4)LEAD的血管重建治疗:外科手术——取栓、内膜剥离、旁路搭桥术。

(5)血管生长因子和干细胞移植治疗。

## 3 ARAS 的诊治原则

### 3.1 ARAS 的诊断

3.1.1 出现下列临床线索时高度提示有 ARAS 的可能

(1)55岁以后开始出现高血压,且无高血压家族史者。

(2)发生急进性高血压、顽固性高血压和恶性高血压者,或以往得以控制良好的高血压突然加重并持续恶化者。

(3)经血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(ARB)治疗后,发生肾功能恶化(特别是血肌酐升高幅度大于30%)者。

(4)出现无法解释的肾脏萎缩或双肾长径差异超过1.5cm者。

(5)出现无法解释的突然加重和(或)难治性肺水肿者。

(6)伴有冠状动脉多支血管病变、脑血管病变或周围动脉粥样硬化性疾病者。

3.1.2 ARAS 的诊断方法

目前临床诊断 ARAS 常用彩色多普勒超声、磁共振血管成像(MRA)、螺旋CT血管造影(CTA)、肾动脉造影等方法。卡托普利肾脏闪烁成像术、选择性的肾血管肾素检测、血浆肾素活性及卡托普利试验(服用卡托普利后测量血浆肾素活性)等方法由于其诊断的可靠性较差,目前已不推荐为诊断 ARAS 的方法。

### 3.2 ARAS 的治疗原则

3.2.1 ARAS 的药物治疗

(1)控制血压:单侧 ARAS,ACEI、ARB、长效二氢吡啶类钙拮抗剂、 $\beta$ 受体阻滞剂和小剂量利尿剂等降压药物均可以使用或联合使用;双侧 ARAS、孤立肾 ARAS 或伴有失代偿性的充血性心力衰竭时采用长效二氢吡啶类钙拮抗剂更为安全、有效。

(2)降低心脑血管终点事件的发生:调脂降糖,戒烟,抗血小板治疗。

(3)防止肾功能恶化:不使用肾毒性药物、避免发生对比剂肾病、及时纠正有效血容量不足和血压水平过低等因素,积极纠正心功能衰竭等。

### 3.2.2 ARAS 的介入治疗

#### 3.2.2.1 适应证

血管直径狭窄 $\geq 70\%$ ,跨狭窄收缩压差 $> 20\text{mmHg}$ 时有血运重建指征,尤其是双侧或单功能肾肾动脉血管直径狭窄 $\geq 70\%$ 为血运重建的强力指征。除了有血流动力学异常的肾动脉狭窄外,还需要伴有以下一项以上的临床情况,才考虑行介入治疗:高血压Ⅲ级;突发/进行性的肾功能恶化,无法用其他原因解释;短期内患侧肾脏出现萎缩;使用降压药,尤其是应用 ACEI 或 ARB 类药物后肾功能出现恶化;伴不稳定心绞痛;反复发作的急性肺水肿与左室收缩功能不匹配。

#### 3.2.2.2 介入治疗方法的选择

经皮肾动脉球囊扩张成形术(PTRA)和支架置入术(PTRAS)是目前最常用的肾动脉血运重建的方法。

#### 3.2.3 外科手术治疗

(1)适应证:肾动脉狭窄病变严重但肾动脉解剖学特征不适合行血管介入治疗者;介入治疗失败或产生严重并发症者;肾动脉狭窄伴发的腹主动脉病变需行开放手术治疗者。

(2)手术方式的选择:主动脉-肾动脉旁路重建术;肾动脉再植术;非解剖位动脉重建手术;自体肾移植术;肾动脉内膜剥脱术;肾切除手术。

## 4 IBD 的诊治原则

缺血性肠病分为急性肠系膜缺血(acute mesenteric ischemia,AMI)、慢性肠系膜缺血(chronic mesenteric ischemia,CMI)和缺血性结肠炎(ischemic colitis,CI)。

### 4.1 IBD 的诊断

#### 4.1.1 急性肠系膜缺血

表现为急性严重腹痛,症状和体征严重程度不呈比例,体征常不明显;如有腹部压痛逐渐加重,有反跳痛及肌紧张等,则为肠缺血进行性加重的表现,强烈提示已发生肠坏死;腹部平片可见“拇指印”征、黏膜下肌层或浆膜下气囊征;CT 检查可见 SMA 不显影、腔内充盈缺损;动脉造影有助于鉴别诊断。

#### 4.1.2 慢性肠系膜缺血

反复发作性腹痛,常在餐后 10~30 分钟出现,进餐后脐周或上腹部钝痛或绞痛,1~3 小时后消散;少数可伴脂肪泻;查体有慢性病容,消瘦,腹软无压痛,叩诊呈鼓音,上腹部可闻及收缩期血管杂音;动脉造影、肠系膜上动脉 MRI、超声检查有助于诊断。

缺血性结肠炎:老年人出现不明原因的腹痛、血便、腹泻、或腹部急腹症表现者应警惕结肠缺血的可能。根据病情选择肠镜检查,必要时行血管造影。

### 4.2 IBD 的治疗原则

#### 4.2.1 IBD 的临床处理流程(图 5-8-1)

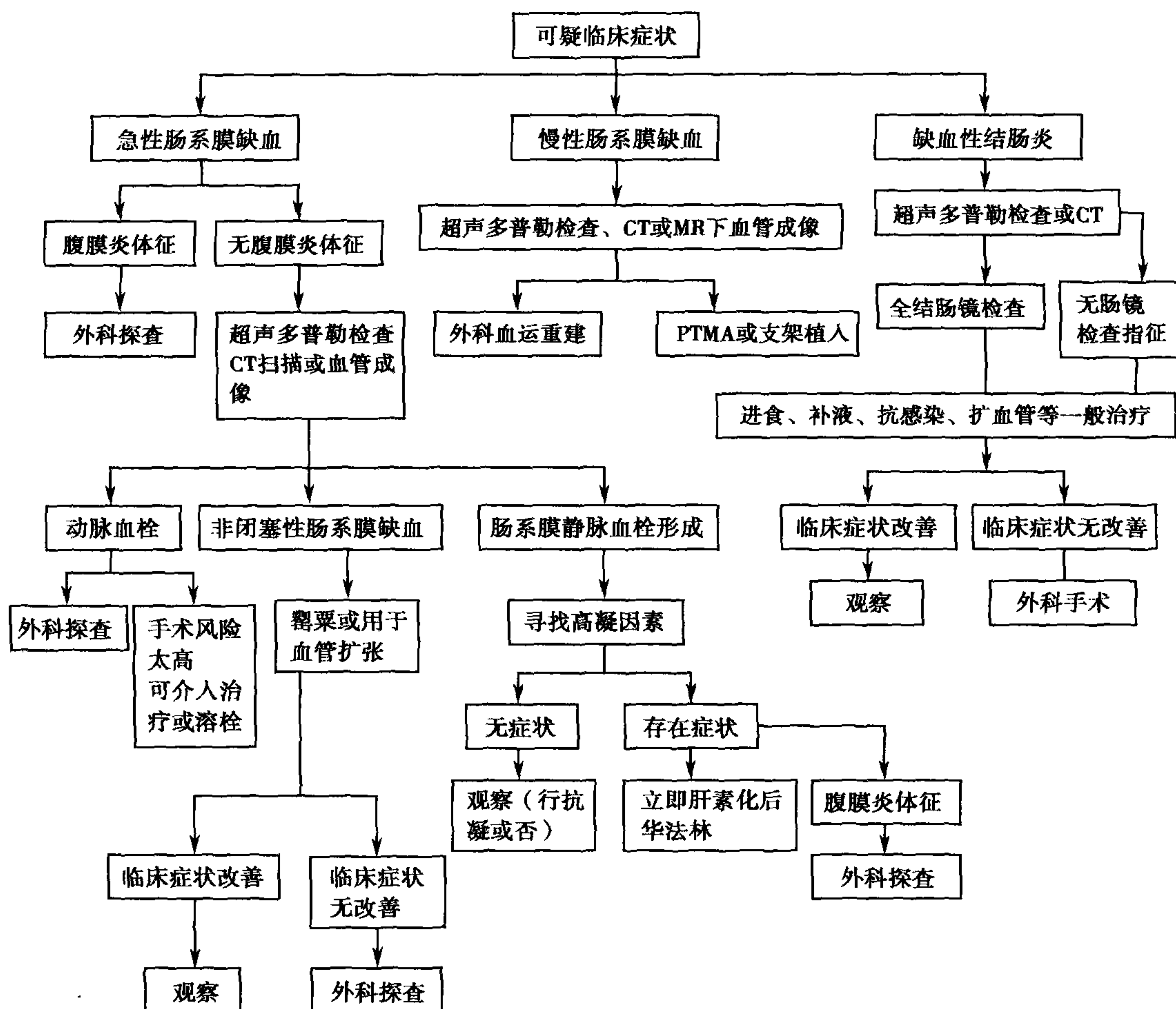


图 5-8-1 IBD 的临床处理流程

#### 4.2.2 IBD 的药物治

(1) 急性肠系膜缺血: 病因处理, 早期应用广谱抗生素, 应用血管扩张剂(罂粟碱)与抗栓治疗(阿司匹林或氯吡格雷, 尿激酶, 肝素)。

(2) 慢性肠系膜缺血: 少食多餐重者禁食, 血管扩张剂。

(3) 缺血性结肠炎: 禁食与静脉营养, 应用广谱抗生素, 应用血管扩张剂(罂粟碱及丹参等), 肛管排气缓解结肠扩张。

#### 4.2.3 IBD 的介入治

##### 4.2.3.1 急性肠系膜动脉性缺血

(1) 适应证: ①SMA 主干阻塞、无明确肠管坏死证据、血管造影能够找见 SMA 开口者; ②存在外科治疗的高风险因素(如心脏病、慢性阻塞性肺气肿、动脉夹层等)、确诊时无肠管坏死证据; ③外科治疗后再发血栓、无再次手术机会者、有进一步治疗价值者。

(2) 方法: ①溶栓治疗: 可经导管选择性注入尿激酶(UK)20 万 U、罂粟碱 30~120mg, 同时配合全身抗凝及扩张血管药物的应用; ②机械性清除栓子: 可用导管抽吸栓子和血栓, 或者用器械清除栓子/血栓; ③其他: 术中给予解痉剂、用血管内保护器、置入支架等。

#### 4.2.3.2 慢性肠系膜动脉阻塞性疾病

(1)适应证:①腹腔动脉或肠系膜上动脉狭窄 $>70\%$ ,且有症状者;②两支及两支以上系膜动脉(腹腔动脉、肠系膜上动脉、肠系膜下动脉)病变,狭窄程度 $>50\%$ 者;③肠系膜动脉狭窄或阻塞,外科治疗后发生再狭窄;④无症状的腹腔动脉或肠系膜上动脉狭窄,存在胰十二指肠动脉瘤或瘤样扩张者;⑤肠系膜上动脉主干夹层造成管腔狭窄,具有血流动力学意义,无外科治疗指征者;⑥主动脉夹层内膜片或假腔累及肠系膜动脉开口,有肠缺血症状者;⑦对无症状的腹腔动脉狭窄多不需要处理,而对无症状的 SMA 狭窄、特别是狭窄程度 $>50\%$ ,则应给予积极治疗。

(2)方法:①单纯球囊扩张术:疗效有限,术后6个月内复发狭窄率达 $60\% \sim 70\%$ ;②置入支架:治疗 CA、SMA 开口处狭窄宜首选球囊扩张式支架。

#### 4.2.4 IBD 的手术治疗

(1)手术适应证:①急性肠系膜动脉栓塞;②急性肠系膜动脉血栓形成;③慢性肠系膜动脉闭塞性疾病,内科保守治疗无效;④出现剧烈腹痛、腹肌压痛、腹肌紧张、腹腔抽出血性液体者均应急诊手术;⑤具有典型的症状和动脉造影确定肠系膜上动脉或腹腔干显著狭窄或闭塞者;⑥主动脉造影明确肾动脉和肠系膜上动脉狭窄病变同时存在,而施行肾动脉重建时,为预防肠梗死的发生,可考虑预防性主动脉肠系膜上动脉旁路术。

(2)手术方法:①肠系膜上动脉切开取栓术;②肠系膜上动脉近端血栓内膜切除术;③肠系膜上动脉远端与右髂总动脉侧侧吻合术;④血管移植动脉搭桥手术;⑤动脉移位手术。

(李小鹰)

## 第九节 依折麦布/辛伐他汀可降低 慢性肾病患者心血管风险

高胆固醇血症是最重要的心血管危险因素之一。以斯堪的纳维亚辛伐他汀存活试验(4S 研究)为代表的一系列大型临床试验显示,应用他汀类药物降低胆固醇水平可以显著减少不良心血管事件的发生。然而在临床实践中,许多血脂异常患者不能耐受他汀治疗,或虽经较大剂量他汀治疗后其胆固醇水平仍不能达标。这一现象成为提高整个人群血脂异常防治水平的严重羁绊。胆固醇吸收抑制剂依折麦布的问世为高胆固醇血症的治疗提供了新手段。该药主要通过减少肠道内胆固醇的吸收发挥作用,能够使小肠吸收胆固醇的数量降低 $50\%$ 以上。初步研究显示,与安慰剂相比,单独应用依折麦布可使 LDL-C 降低 $17\% \sim 23\%$ ,使 TC 水平降低 $15\%$ 以上,而其不良反应发生率与安慰剂相似。同时,依折麦布还可以对 Apo B、HDL-C、TG 以及 C-反应蛋白产生有益影响。对于应用他汀血脂不能达标的患者,加用依折麦布具有更为理想的疗效,这主要表现在以下 4 个方面:①与单独应用他汀类药物相比,加用依折麦布可以更为有效的降低 TC 与 LDL-C 水平;②接受他汀治疗的患者,与增加他汀剂量相比,加用依折麦布具有更显著的降胆固醇作用;③联合应用二类药物还可对 TG、HDL-C、apo-B 甚至 C-反应蛋白发挥更为显著的有益影响;④联合应用依折麦布与他汀的安全性和耐受性与单用他汀治疗时相似,联合用药不增加不良反应事件的发生率。

由于依折麦布临床应用时间尚短,现有研究主要集中于对血脂参数的影响,关于依折麦

布治疗对血脂异常患者以及其他心血管高危患者临床预后影响的研究尚少。依折麦布与辛伐他汀逆转高胆固醇血症患者动脉粥样硬化进程试验(ENHANCE 研究)显示,与单独应用辛伐他汀(80mg)相比,为杂合子型家族性高胆固醇血症患者应用依折麦布/辛伐他汀(10/80mg)联合治疗未对颈动脉内膜中层厚度(IMT)产生显著影响。这一研究结果使部分学者对于依折麦布改善患者预后的作用产生质疑。然而,由于此研究以 IMT 这一替代终点为主要观察指标,且其设计存在诸多不足之处,因而不能为依折麦布对于患者预后的影响提供有价值的依据。刚刚揭晓的心脏与肾脏保护研究(SHARP 试验)是专门针对依折麦布所进行的第一项以临床事件为终点的随机化对照试验。其结果表明,为肾脏疾病患者联合应用依折麦布与辛伐他汀可以显著降低主要动脉粥样硬化事件与主要血管事件危险性。

SHARP 研究共入选 9438 例慢性肾病患者(男性血肌酐 $\geq 1.7\text{mg/dl}$ ,女性血肌酐 $\geq 1.5\text{mg/dl}$ ),平均年龄 61 岁,其中 3056 例患者正在接受透析治疗。所有患者均无明确的心肌梗死病史或冠状动脉血运重建史。将其按照 4:4:1 的比例随机分为三组,分别给予以下治疗:①依折麦布 10mg/d 联合辛伐他汀 20mg/d;②安慰剂;③辛伐他汀 20mg/d(本组患者在研究进行 1 年后纳入依折麦布 10mg/d 联合辛伐他汀 20mg/d 对安慰剂的比较)。中位数随访时间为 4.9 年。研究终点为严重动脉粥样硬化事件(心肌梗死、冠心病死亡、缺血性卒中以及任何血运重建所组成的复合终点)。结果发现,与安慰剂组相比,依折麦布/辛伐他汀治疗组患者主要动脉粥样硬化事件发生率降低 17%( $P=0.0022$ )。活性药物治疗组患者任何血管事件发生率较安慰剂组降低 15.3%( $P=0.0012$ )。活性药物治疗组与安慰剂组之间肝损害、肌损害以及胆系不良事件发生率无显著差异。

慢性肾病患者被视为心血管疾病的高危人群,如何有效降低此类患者的心血管事件风险始终是国内外学者所广泛关注的话题。SHARP 研究提示,为慢性肾病患者联合应用依折麦布/辛伐他汀可以显著降低不良心血管事件发生率,对于改善此类患者的心血管预后具有重要意义。此研究的意义不仅在于论证了依折麦布或依折麦布联合辛伐他汀治疗在减少临床终点事件方面的有效性,还在于再次论证了依折麦布的安全性。这一研究结果有助于我们进一步认识胆固醇吸收抑制剂的临床应用价值。

(郭艺芳)

## 第十节 白介素及 C-反应蛋白与下肢 深静脉血栓炎症反应的研究

### 摘要

**目的** 探讨炎症因子白介素-6、白介素-10、C-反应蛋白及纤维蛋白原在急性下肢深静脉血栓中的表现及作用。

**方法** 对我院收治的 30 例急性下肢静脉血栓患者及相比较的 30 例正常对照人群,测定病例组治疗前后及对照组血清白介素-6、白介素-10、C-反应蛋白与纤维蛋白原水平,进行统计分析。

**结果** 下肢深静脉血栓患者血清白介素-6、白介素-10、C-反应蛋白和纤维蛋白原浓度



明显高于正常对照组( $n=60, P<0.001$ );治疗后血栓组白介素-6、C-反应蛋白和纤维蛋白原浓度水平则显著低于治疗前( $n=60, P<0.001$ ),而白介素-10 浓度则高于治疗前( $n=60, P=0.0008$ );治疗后血栓组血清纤维蛋白原浓度与正常对照无明显差别( $n=60, P=0.267$ );而血清白介素-6、白介素-10、C-反应蛋白较正常比较仍偏高( $n=60, P<0.05$ )。

**结论** 炎症因子参与下肢深静脉血栓的发生发展,其中白介素-6、C-反应蛋白及纤维蛋白原可能在血栓急性期起重要作用,而白介素-10 则可能起抗炎作用,对研究血栓形成及早期诊断和判断预后有重要意义。

下肢深静脉血栓(lower limb deep vein thrombosis, DVT)及其并发的肺动脉栓塞(pulmonary embolism, PE)是血管外科常见重症疾病之一,常引起严重的后果,其发病率近年呈上升趋势。下肢 DVT 形成的经典理论是“血流缓慢、血管内皮损伤和高凝状态”,目前研究显示,下肢 DVT 与创伤、手术、肿瘤、老龄、妊娠等多种病理生理状态有关。近来有人提出,炎症因子可能在下肢 DVT 发病中起了重要作用,为了探讨炎症相关因子在下肢 DVT 中的表现及作用,将我院普外科 2007 年 6 月至 2008 年 5 月收治的 30 例下肢 DVT 患者作为实验组,一般资料相比较的 30 例健康志愿者为正常对照组,检测两组血清白介素-6(interleukin-6, IL-6)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和纤维蛋白原(fibrin, FIB)的改变以及血栓组治疗前后相关炎症因子的变化,探讨炎症因子与下肢 DVT 的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择及排除标准

入选标准:①所有患者均经下肢静脉造影确诊;②发病均在 7 天以内;③患者自愿原则。排除标准:①发病时间大于 7 天;②有心脑血管疾病者;③有肝肾等脏器功能障碍者;④对照近期有炎症创伤者;⑤对照有恶性肿瘤者。

### 1.2 一般资料

按照上述标准,对我院普外科 2007 年 6 月至 2008 年 5 月期间收治的下肢 DVT 患者进行选择,共有实验组 30 例,同期健康对照 30 例,来自我院体检中心的健康体检者。下肢 DVT 组男 12 例,女 18 例,年龄最大者 72 岁,最小 22 岁,平均 53.7 岁;对照组选男 14 例,女 16 例,年龄最大者 74 岁,最小 24 岁,平均 48.9 岁。两组一般资料无明显差异(表 5-10-1)。

表 5-10-1 DVT 组与对照组一般资料比较( $n=60, \bar{x} \pm s$ )

	性别 *	年龄(岁) #	体重(Kg) #
DVT 组	男(12)/女(18)	53.65±13.01	62.07±10.01
对照组	男(14)/女(16)	48.87±13.82	64.42±13.56
P 值	0.60	0.17	0.57

\* 应用卡方检验, # 应用双样本  $t$  检验。

### 1.3 临床表现

下肢 DVT 组中,男 12 例(12 条肢体),女 18 例(18 条肢体),左下肢 21 条肢体,右下肢者 9

条肢体,所有患者均为单肢患病。其中周围型血栓 8 条肢体,中央型血栓 13 条肢体,全肢型 9 条肢体。临床均表现为下肢肿胀、疼痛,患肢压痛者 26 条肢体,所有患肢均有皮温增高,其中 3 条肢体表现为股青肿,患肢皮肤发紫,表浅毛细血管扩张,侧支循环形成。DVT 组中外科手术 14 条肢体,外伤 2 条肢体,其他系统血管病变 4 条肢体,其他及原因不明者 10 条肢体。发病时间最短于术后 10 小时发现肢体肿胀就诊,最长者 7 天,平均发病时间 4.2 天。所有患者均经下肢静脉彩色多普勒超声确诊,对于超声不能确诊者行下肢静脉造影确诊。

#### 1.4 监测指标及方法

所有患者均于入院当日以及治疗一个疗程后采静脉血 5ml,并用自动化分析仪测定其炎症因子纤维蛋白原浓度,正常对照于体检中心采血送检。所有对象均采血 5ml,注入含有枸橼酸钠溶液的试管内以 4000 转/分的高速离心后取血浆置  $-30^{\circ}\text{C}$  冰箱保存,集中检测,应用酶联免疫法测定血清 C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)浓度。

#### 1.5 治疗方法

30 例下肢 DVT 患者确诊后均给尿激酶 25 万 U,患肢踝上 10cm 处扎止血带静推,25 万 U 全身静脉滴入,8 小时滴完。并给予低分子肝素皮下注射,2 次/天,以及抗血小板凝聚药物,活血化瘀中药,并应用抗生素,10 天一个疗程,其中 17 例放置下腔静脉滤器,30 例患者(30 条肢体)无一例发生肺栓塞。

#### 1.6 统计学处理

计数资料应用卡方检验,计量资料应用双样本 t 检验,数据均用  $\bar{x} \pm s$  表示,所有数据均经 SPSS13.0 统计软件分析,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 DVT 组和对照组 CRP 及 FIB 比较

如表 5-10-2 所示下肢深静脉血栓患者血清纤维蛋白原和血清 CRP 明显高于正常对照组( $n=60, P<0.001$ );经过一个疗程治疗后,下肢 DVT 组 CRP 及 FIB 浓度较治疗前明显降低( $n=60, P<0.001$ ),但 CRP 浓度仍较正常对照组偏高( $n=60, P=0.03$ ),纤维蛋白原浓度则基本回归至正常水平,与正常对照相比无显著性差异( $n=60, P=0.27$ )。

### 2.2 DVT 组和对照组 IL-6 及 IL-10 结果

如表 5-10-2 所示下肢 DVT 患者血浆 IL-6 浓度和正常对照组其浓度相比,下肢 DVT 组明显高于正常对照组( $n=60, P<0.001$ )。经治疗后,IL-6 浓度较前明显降低( $n=60, P<0.001$ ),但其血浆浓度仍较正常对照偏高( $n=60, P<0.001$ )。DVT 组 IL-10 浓度在治疗前和治疗后均高于正常对照组 IL-10 浓度( $n=60, P<0.001$ ),治疗后 DVT 组 IL-10 浓度较治疗前有所升高( $n=60, P=0.0008$ )。

## 3 讨论

随着对 DVT 认识的扩展,对 DVT 的形成发展有了更多的新理论、新观点。近年来的

国外研究报道认为静脉血栓与炎症反应有关,炎症可以导致静脉壁损伤,最终导致血栓形成,血栓亦可刺激静脉壁发生显著炎症反应,炎症反应部分地受细胞因子的激发和调节,血液中炎症蛋白水平的升高是静脉血栓形成的危险因素。但我国关于下肢 DVT 与炎症反应、炎症细胞因子关系的研究报道则较少,因此我们初步探讨了国人下肢深静脉血栓与 CRP、IL-6、IL-10 及 FIB 等炎症因子之间的关系。本实验结果初步显示了在下肢 DVT 患者中存在着炎症反应以及血浆炎症因子水平的升高,炎症因子 CRP、IL-6、IL-10 及 FIB 浓度水平均明显高于正常对照组(结果见表 5-10-2),这与国外报道相一致。CRP 在 DVT 组经过治疗后其浓度降低,但仍较正常对照组偏高。CRP 作为一种炎症反应蛋白,其水平增高常预示着体内存在炎症反应机制的激活,Roumen-Klappe EM 研究发现在急性下肢 DVT 患者血浆存在 CRP 和白介素等炎症因子的显著提高,这可能说明在急性下肢 DVT 形成中炎症因子起到了重要作用;同样 Fox EA 发现在急性静脉血栓患者血浆 CRP 水平可升高 2~6 倍,说明急性静脉血栓形成过程中伴有机体炎症反应机制的激活。炎症细胞在血栓形成中的作用可能是通过白细胞及中性粒细胞分泌的多种细胞因子和炎症介质作用于内、外源性凝血系统的一些环节而引起血栓形成,如其分泌的白介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)可促使纤维蛋白原凝集,并抑制纤溶,TNF 可抑制内皮细胞血栓调节素的表达,使内皮细胞从抗凝状态转化为凝血前状态。

CRP 作为一种急性期蛋白,在下肢 DVT 血浆水平的提高,可通过刺激诱导机体单核细胞分泌组织因子(tissue factor, TF)从而启动机体凝血瀑布反应产生血栓,并可刺激单核细胞对氧化。

表-5-10-2 DVT 组和对照组炎症因子比较( $n=60, \bar{x} \pm s$ )

组别	CRP(mg/L)	FIB(g/L)	IL-6(pg/ml)	IL-10(pg/ml)
DVT(前)	31.83±25.43 *	5.37±1.56 *	27.35±16.01 *	2.19±1.30 *
DVT(后)	4.77±3.32 *	3.35±0.77 #	9.60±5.73 #	3.64±1.82 #
对照组	3.27±1.58	3.14±0.71	3.07±1.72	0.94±0.66
$P^{**}$	0.03	0.27	<0.001	<0.001

\*  $P < 0.001$  DVT(治疗前)对对照组; \*\*  $P$  DVT(治疗后)对对照组

#  $P < 0.001$  DVT(治疗后)对 DVT(治疗前)

修饰的低密度脂蛋白(ox-LDL)的吸收的增加而产生细胞因子,并表达基质金属蛋白酶-1(MMP-1)。Pandolfi A 研究了下肢 DVT 与炎症介质的关系认为,CRP 可引起人体内皮细胞合成炎症介质及凝血因子,从而引起血栓形成。本组病例经对症处理后 CRP 及炎症相关因子均下降,但血清 CRP 治疗后虽下降,但与正常对比仍有轻微差别,这可能是血栓由急性期转为慢性期的一种变化,血栓在血管壁局部组织引起的炎症反应尚未完全消失,而转化为一种慢性状态。这种变化与 DVT 的病理生理状态以及临床病理变化也是相符合的。因此,CRP 升高及炎症反应可能只是血栓的一种表现和结果而非原因。Bucek RA 认为 CRP 等炎症因子在下肢深静脉血栓血浆水平增高,不但与炎症肿瘤有关,还与血栓的临床表现密切相关,因此,CRP 尚不能用于鉴别下肢静脉血栓与其他炎症性疾病。下肢深静脉血栓患者血浆 CRP 水平高低与下肢深静脉血栓后综合征的发生也存在明显关联,CRP 水平越高则血栓后并发慢性深静脉功能不全的几率也较大。

本实验也显示白介素(IL)及 FIB 在下肢 DVT 形成中有重要作用,IL-6 及 FIB 在 DVT

组明显高于对照组,治疗后其浓度则较治疗前显著下降。但 IL-10 治疗后其浓度则较治疗前显著升高。IL-6 是多种细胞分泌的作用于血管系统的细胞因子,具有多种生物活性,在应激反应、免疫调节中起重要作用,是炎症反应的重要介质,IL-6 刺激肝脏产生纤溶酶原激活物抑制剂(PAI),PAI 和纤溶酶原激活物(tPA)结合并使其失去活性,导致纤溶功能低下,促进血小板聚集和血栓形成,还可以诱导肝脏产生急性期蛋白和血浆纤维蛋白原,促进血栓形成。血栓能激活多种炎症途径,刺激炎症因子高表达,包括 IL-6、CRP 的产生,此外,已有动物实验证实 IL-6 的峰值浓度出现在 DVT 形成的两天后,并且与血栓的范围大小有关。本实验中 IL-10 的表现,IL-10 是由单核细胞/巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、肥大细胞和上皮细胞在静脉血栓时所分泌的一种抗炎因子。在淤血血栓鼠模型,中和内源性白介素的组,中性粒细胞和其他炎症细胞较对照组明显升高,而且该组血栓重量亦增加了 8%。而在注入了 rIL-10 的组,中性粒细胞和炎症细胞均明显减少,这说明 IL-10 有抗炎作用。这也与本实验中 IL-10 的变化相符合,在 DVT 早期 CRP、IL-6、FIB 等炎症因子增加,随着治疗的进行,其值逐渐恢复正常,而 IL-10 在治疗中存在先低后高的过程,说明了血栓炎症中存在抗炎因子 IL-10 的增加。此外,还有研究报道 DVT 形成与 IL-2、IL-12、TNF 等多种炎症因子密切相关。

多种炎症介质不仅直接损伤血管内皮细胞,启动凝血反应,同时还能诱导内皮细胞和单核细胞表达 TF,合成释放各种黏附分子、炎症介质、趋化因子,扩大炎症反应和促进血栓形成。单核-吞噬细胞在各种炎症因子刺激下诱发 TF 表达,并分泌 IL-6、IL-8 和 MCP-1、CRP 等启动凝血途径,促进血栓形成。这些炎症因子通过启动内外源性凝血机制、诱导白细胞与内皮细胞黏附和诱导细胞黏附聚集、膜磷脂翻转等作用促进凝血过程。有研究表明炎症反应过程中存在凝血系统的激活,且炎症反应越重,凝血活化越明显,预后越差。但对于炎症反应、炎症介质与深静脉血栓形成的关系仍需进一步研究,以揭示下肢 DVT 形成中炎症反应的变化情况和规律,炎症反应中促炎因子 IL-1、IL-6、IL-8、TNF、CRP 和抗炎因子 IL-10 的变化及炎症与血栓相互作用的机制,相关炎症因子的辅助诊断作用对预后的指导作用也需进一步研究,尤其是大样本随机对照实验的研究。

(祁光裕)

## 第十一节 颈动脉颅外段狭窄治疗方法的合理选择—— 应该是 CEA 还是 CAS

颅外段颈动脉硬化狭窄或闭塞是造成脑血管事件,如:短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)、脑卒中(stroke)发生的主要病因之一。Peter 报道:在美国脑卒中是造成患者死亡的第三位,每年约有 70 万人发生,其中 80% 来自脑缺血,20%~30% 是由颈动脉粥样硬化闭塞引起的。而通过积极早期的干预可以有效降低缺血性脑卒中发生。1951 年 DeBakey 在世界上成功地完成了首例颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA),随后通过 50 余年的临床实践,特别是 20 世纪 90 年代后以北美症状性颈动脉内膜剥脱试验(NASCET)和欧洲无症状性颈动脉狭窄试验(ACAS)为代表的多中心、大样本临床研究证实了 CEA 预防脑卒中有积极的意义,从而使 CEA 成为治疗颅外段颈动脉狭窄或闭塞的一种安全、有效的标准术式。然而随着近些年来介入腔内血管治疗技术的飞

速发展和创新,颈动脉扩张成形和支架置入术(carotid artery stenting,CAS)开始于临床应用并取得了良好成绩。由于CAS对患者侵袭小,操作相对简单,很受青睐并大有取代CEA的趋势。于是国际上围绕着CEA和CAS的选择与讨论以及相关的多中心临床研究在广泛进行。那么在临床工作中,我们应该如何合理的选择CEA和CAS?目前国际上通过多中心的临床试验研究后提出的最新观念是什么?为此我们进行了如下概述。

## 1 CEA与CAS短期疗效的比较

人们从20世纪末就开始尝试去探索CEA与CAS的优劣,从目前的结果来看,并没有证明CAS在短期效果上优于CEA。

1998年Leicester的研究是第一个报道评价CAS与CEA优劣的前瞻性随机对照试验,其纳入患者为症状性颈动脉狭窄且狭窄度大于70%,试验只纳入了23名患者就被迫停止了(被迫停止的原因?),其中有17名接受了治疗。在30天的结果中,10例行CEA的患者无并发症出现,而7例行CAS的患者中,有5例出现了卒中,此次试验因其为单中心试验且纳入例数过少而使其结果的科学性受到质疑。

2001年的CAVATAS研究是第一个比较CEA与CAS优劣的多中心随机对照试验,试验随机纳入了24个中心的504名患者,其中CEA组253例,CAS组251例(本组的支架使用率为26%),术中未使用脑保护装置,30天的卒中/死亡的发生率在CEA组为9.9%,CAS组为10%,两种治疗方法效果无明显差异。

2001年报道的WALLSTENT研究是美国进行的第一项比较CEA与CAS的试验,纳入了219名有症状且狭窄大于60%的患者,试验中同样未应用脑保护装置,CAS组30天的卒中/死亡的发生率明显高于CEA组(12.1%和4.5%; $P=0.049$ )。

SAPPHIRE研究是第一个比较CEA与脑保护下的CAS的前瞻性多中心随机对照试验,其试图证明:对于手术高风险患者,脑保护下的CAS不劣于CEA。试验中共有334名患者接受了CEA/CAS治疗,每组167例,30天主要不良事件(卒中/死亡/心肌梗死发生率)在CAS组为4.8%,CEA组为9.8%,( $P=0.09$ )。试验中30天卒中/死亡率,CAS组为4.8%,CEA组5.6%。两者之间没有差异。在并发症 $<6\%$ 准入标准下,对CEA高危患者的治疗,CAS并没有显示出比CEA更多的优势。

不同于SAPPHIRE研究,SPACE研究的目的是要证明低手术风险,有症状且颈内动脉狭窄大于50%的患者行CAS不劣于CEA,试验共纳入了35个中心的1200名患者,CAS中有27%的患者应用了脑保护装置。30天缺血性卒中/死亡率:CAS组为6.84%,CEA组为6.34%。该实验因缺乏资金难以招募更多的患者而被迫终止,试验并没能证明CAS不劣于CEA。

2006年公布结果的EVA-3S研究与SPACE研究目的相似,其目的是要证明在低风险,有症状且狭窄大于60%的患者中行CAS的优越性,试验由于无效及安全性的原因被指导委员会提前终止:30天卒中/死亡率CEA组3.9%,CAS组9.6%,治疗后6个月内CAS组患者的卒中或死亡率也较CEA组高(11.7%:6.1%),试验还证实应用和不应用脑保护装置之间有显著差异( $P=0.003$ ):两者之间30天卒中/死亡率分别为7.7%和25%。尽管有这些局限性,EVA-3S实验仍提示:在相同风险时,对于有症状的高度颈动脉狭窄患者,有经

验的 CEA 术者治疗优于符合本试验中技巧要求的 CAS 术者的治疗。

## 2 CEA 与 CAS 中远期疗效的比较

从 2001 年起已经陆续有试验公布了其中远期的随访结果,CAVATAS 研究 1 年的卒中/死亡的发生率及 3 年同侧卒中的发生率在两组中没有显著差异,而在 WALLSTENT 研究 1 年的随访中,同侧卒中及血管相关性死亡的发生率在 CEA 组为 3.6%,而在 CAS 组达 12.1%( $P=0.022$ );随着试验的进展与随访的继续,多项大宗的病例研究都于 2008 年公布了其试验的中远期结果。

SAPPHIRE 研究 3 年共进行有效随访 260 例(77.8%),其中包括 85.6%的支架组患者及 70.1%的内膜剥脱组患者。随访期间,主要的次级并发症的发生率在支架组为 41 例(累积发生率为 24.6%),内膜剥脱组为 45 例(累积发生率为 26.9%)。死亡的发生率较其他研究为多,1~3 年的死亡患者在支架组与剥脱组分别为 19 例和 14 例,但是与神经系统原因相关的死亡在两组分别为 1.8%(3/167)和 2.4%(4/167),绝大多数为其他原因的死亡。两组各有 15 例发生卒中,其中支架置入术组的 11 例,动脉内膜切除术组的 9 例为同侧卒中。两组 3 年的随访未显示有显著差异。

2008 年,SPACE 研究公布了其两年的随访结果,两组在长期随访中,其死亡及同侧卒中的发生率没有显著差别。但值得注意的是:支架组再狭窄的发生率却明显高于剥脱组(10.7%:4.6%; $P=0.0009$ ),并且多数的再狭窄发生在术后的 6 个月内。如此早期的再狭窄被认为可能是支架置入后的内膜增生所致,而非动脉粥样硬化的进展;并且研究提示:单一运用超声进行狭窄的评估可能造成对狭窄率的过高评估,建议结合其他检查,如;MRI,CTA 等可能更为准确。在亚组分析上,以 68 岁为界,<68 岁组并发症的发生率支架组明显小于内膜剥脱组(9.0%:5.0%,[HR:0.54,95% CI:0.28~1.03]),而在 $\geq 68$  岁组却恰好相反(支架组:内膜剥脱组=13.7%:8.6%,[HR:1.80,95% CI:0.96~3.40])。

EVA-3S 研究四年的随访结果显示:同侧卒中的发生率在支架组为 1.26%,内膜剥脱组为 1.97%,危害比为 0.75,所有卒中的发生率为 4.49%和 4.94%,危害比为 1.02;最常见的终点事件是死亡,支架组的死亡率为 16.1%,内膜剥脱组为 16.0%,危害比为 1.07,死亡中绝大多数为非卒中相关性。亚组分析中,存在以下因素的患者行支架治疗会有比内膜剥脱更大的风险:男性,年龄 $\geq 75$  岁,先前有过卒中病史。研究认为:对于症状性颈动脉狭窄患者,颈动脉支架术与颈动脉内膜剥脱术中期预防同侧卒中上是没有区别的,但因颈动脉支架术 30 天内的并发症的发生率明显高于内膜剥脱术,故要使颈动脉支架术代替颈动脉内膜剥脱术,还迫切需要提高 CAS 的安全性。

## 3 影响 CAS 效果的因素

从以上公布的结果来看,颈动脉支架术在效果上并不优于内膜剥脱术,再狭窄问题,年龄,药物治疗情况及术中是否进行了脑保护措施等成为影响其效果的因素。

### 3.1 CEA 与 CAS 的再狭窄问题

近年来,颈动脉支架术后再狭窄的问题已经越来越引起人们的重视,2001 年的 CAVATAS

研究结果显示支架治疗组患者术后1年内再狭窄程度大于70%的发生率(17.7%)要显著高于剥脱组(5.2%);其中支架组出现再狭窄的患者多有临床症状,大部分表现为TIA发作,无致残性或致死性卒中;而剥脱组再狭窄患者无一例出现临床症状。诸多试验的结果均与SPACE研究类似,即再狭窄大多发生于术后的6~12个月内。目前的研究认为主要与细胞因子、单核细胞趋化蛋白21、c2反应蛋白、血小板颗粒膜蛋白、高同型半胱氨酸血症等因素共同作用下的一个复杂的病理生理过程有关,其实质是动脉损伤后的愈合反应,是动脉内膜损伤后修复过程稳态失衡的结果。在CAS组预防再狭窄方法中研究最多的是药物涂层血管支架,即在支架上涂以抗组织增生的药物如雷帕霉素、紫杉醇以及放线菌素D等来阻止细胞因子转移及抑制细胞循环来阻止平滑肌细胞的增殖,另外,已经有人在研究放射性涂膜支架,内皮细胞或内皮祖细胞种植支架来防止支架的再狭窄,众多方法的出现有望使术后再狭窄问题得到解决。

### 3.2 年龄及药物治疗情况

SPACE研究及EVA-3S研究均认为,高龄患者行颈动脉支架术会比行内膜剥脱术有更大的危险性,高龄患者常有多发性动脉硬化,血管顺应性差,尤其是合并高血压病、糖尿病患者,血管迂曲严重,可能给支架置入带来难以克服的困难而导致手术失败。即使在手术成功的患者,由于动脉粥样硬化病变进展较快,加之现有的大宗试验均未对术后合并服用抗动脉粥样硬化及降血脂药做出明确的规定,缺乏相应的研究而使现有结果存在局限性。由美国国立卫生院发起的CREST试验有望弥补以上缺陷,此试验计划纳入2500名患者,并进行4年的随访,所有的患者无论分在支架组还是内膜剥脱组,围术期及随访期间均严格地进行抗血小板治疗,以及治疗高血压及其他卒中危险因素,至2007年2月,已纳入了1506例患者,我们期待有令人兴奋的结果出现。

### 3.3 颈动脉支架术中脑保护的应用

自从Theron于1996年首先报道颈动脉支架术中脑保护装置的临床应用以来,多项关于术中使用与不使用脑保护的对照研究均肯定了脑保护措施的效果。2003年Kastrup等对2537例未使用脑保护装置和896例使用脑保护装置的颈动脉支架术进行了对比分析,结果显示,未使用脑保护装置者卒中或死亡的发生率为5.5%,而采用脑保护装置者为1.8% ( $P < 0.001$ )。Wholey等报道6753例CAS未使用脑保护装置者,卒中和过程相关性事件发生率5.29%,而在4221例应用者的发生率为2.23%。在以往比较CEA与CAS的研究中,脑保护的使用率普遍较低,提高脑保护装置的使用率及放置脑保护装置时的熟练程度,将有望提高CAS的整体效果,近期仍在进行的一些大宗试验也都已经把脑保护装置作为了CAS术中的常规进行放置。

## 4 展望

颈动脉狭窄手术方式的选择,究竟是支架还是内膜剥脱,争论还在继续,除以上探讨的问题以外,诸如手术医师经验差别的问题,医师的学习曲线问题,以及术前症状有无对预后影响的差别问题等,均是下一步试验正在努力克服的方面,正在进行的ICSS研究明确规定,将不同病变程度的患者随机分配至各组中,所有的CAS手术医师均要接受统一

的训练, CAS 经验不足的中心只能处于试用的状态, 以及所有的 CAS 患者均要使用脑保护; 另外一项 TACIT 研究则将患者分成了三组, 即单纯药物组(抗血小板, 降血脂, 降血压, 控制糖尿病, 停止吸烟), 药物+CEA 组, 药物+CAS 组, 其计划纳入 3700 名患者, 观察终点包括 5 年内的死亡及卒中, TIA, 心肌梗死, 另外还包括经济花费情况, 生存质量分析, 神经认知功能及再狭窄情况。相信随着试验方案的改进, 手术及材料技术的进步, 我们会得到更加客观的结果, 而在此之前, 目前国际上普遍认为, CAS 的使用仍需谨慎, 并需严格控制应用指征。

(张福先)

## 第十二节 他汀类治疗糖尿病微血管病变研究进展

近年来, 他汀类已成为糖尿病心血管并发症一、二级预防的关键药物。对 14 个随机他汀类试验 18 686 名糖尿病患者进行的最新荟萃分析表明, 每降低 1mmol/L 的 LDL-C 就能显著降低 21% 的大血管病变的发生。越来越多的试验支持他汀类药物能降低微血管并发症的形成。本文总结了他汀类药物预防 1 型及 2 型糖尿病微血管和大血管并发症的最新研究结果。

糖尿病由于其并发动脉粥样硬化而成为世界范围内的杀手。全球现有 2.46 亿人患糖尿病。由于 2 型糖尿病发病率的激增, 到 2025 年这个数字有可能达到 3.80 亿人。2 型糖尿病的特征是高甘油三酯血症、高小而致密的 LDL 颗粒、低高密度脂蛋白(HDL)血症, 这增加了患心血管疾病(CVD)的风险。糖尿病患者相对于未患糖尿病的人患 CVD 的风险增大了两倍, 而且 80% 的糖尿病患者死于 CVD。

### 1 他汀类药物对于 2 型糖尿病大血管并发症的治疗

糖尿病是心血管疾病的等危性疾病。斯泰诺-2 研究及后来的 13.3 年的随访研究表明他汀类治疗对降低血管并发症和死亡率起到持久有益的作用。这个研究提供了支持早期强化联合干预的有利证据, 如针对最佳靶点的多种药物联合和行为改善等干预措施。

目前的研究表明, 他汀类治疗对于糖尿病的一级预防和二级预防都有效。对于 18 686 名糖尿病患者进行的 14 个随机他汀类实验的荟萃分析表明, 每降低 1mmol/L 的 LDL 胆固醇就能显著降低 21% 的大血管并发症的发生, 无论患者有无血管疾病史。而且, 这种危险系数降低的程度在两型糖尿病中很接近。

对于 2 型糖尿病患者, 无论其血脂水平基线高低, 只要已确诊 CVD, 就应在改善生活方式同时进行他汀类治疗。对于没有 CVD, 但年龄大于 40 岁或有其他 CVD 危险因素的患者也应进行他汀类治疗。对于低危险因素(年龄小于 40 岁并且没有 CVD)的患者, 若 LDL 大于 2.6mmol/L, 也应在生活方式改变的基础上进行他汀类治疗。但是当进行最大耐受量的他汀类治疗后, 脂肪酸水平仍没有达到预定值, 可以考虑与其他降脂药的联合治疗。



## 2 他汀类对于 1 型糖尿病微血管并发症的治疗

流行病学资料显示 1 型糖尿病的 CVD 危险系数增加 2~20 倍,而且 CVD 危险因素多集中在儿童和青少年 1 型糖尿病患者早期。糖尿病肾病的发生被认为是 CVD 的高风险标志。关于 1 型糖尿病患者何时开始他汀类治疗的研究很有限,大量他汀类的试验是针对 2 型糖尿病的。在心脏保护协会有一个专门的研究分析(总共包括 5963 名糖尿病患者,仅有 615 名 1 型糖尿病患者)表明:辛伐他汀治疗 2 型糖尿病,在大血管事件的发生率方面没有明显的统计学差异。最近的试验分析为我们提供了关于 1 型糖尿病他汀类治疗的重要数据。对 1466 名 1 型糖尿病患者 LDL 降低 1.0mmol//L 的益处进行衡量评估,证实了临床预后获益。研究表明,患者 LDL 每降低 1mmol/L,大血管事件的发生率就降低 21%(RR: 0.79, CI:0.72~0.86;  $P<0.0001$ )。重要的是,对于 1 型糖尿病的研究表明在同样 RR: 0.79(CI:0.62~1.01)的条件下与 2 型糖尿病相比他汀类治疗没有显著性差异。作者认为“他汀类治疗只有在特殊情况下是不合适的,比如考虑到药物的安全性(比如妊娠妇女)或者短期的低心血管疾病风险(儿童 1 型糖尿病患者)。

## 3 周围血管病

糖尿病足起因于糖尿病微血管病变,或者糖尿病神经病变,或两者共同的作用。他汀类药物能够减缓周围血管病、缺血性溃疡及截肢手术的进展速度,而且和降低糖尿病足溃疡患者的死亡率相关。

## 4 他汀类治疗和糖尿病微血管并发症

预防及治疗糖尿病微血管并发症的方法有限,所以进行他汀类治疗就显得很重要。

他汀类药物在特定组织包括视网膜,肾脏和神经系统的特有作用仍然不很清楚。除了糖尿病血脂异常,血糖过高,血管功能失调和轻度炎症反应外,微血管并发症的发生可能部分是因为血糖作用加剧了血管损害。糖尿病病程长短以及微血管损害的可逆性均能影响到治疗效果。他汀类药物对于微血管并发症的疗效与直接脂肪酸的降低相关,也和他汀类治疗的多向性、间接性作用有关,这些作用包括改善血管内皮功能及动脉粥样硬化斑块的稳定性,改善氧化应激和炎症反应,阻止血栓形成等。

斯泰诺-2 研究了 160 名有持续微量白蛋白尿的 2 型糖尿病患者,比较采用强化多因素治疗和传统治疗的疗效。在强化治疗组,85%用过他汀类治疗,而传统治疗组只有 22%。在 7.8 年的治疗期间以及 5.5 年的随访期间,他汀类强化治疗降低了微血管并发症(包括肾病和终末期肾病)发生的风险。同样,也会降低糖尿病肾病的进展,激光治疗以及黄斑水肿的风险。尽管他汀类强化治疗能减缓自主神经病进展过程,但对周围神经病进展无作用。有一项为期两年的针对 1 型糖尿病的研究,分为辛伐他汀/饮食控制和单纯饮食控制两组,结果显示辛伐他汀/饮食控制组更倾向于降低白蛋白尿,延缓肾病和视网膜病变的进展。然而,针对两种类型糖尿病预防和治疗微血管病变的前瞻性研究目前还很少。

#### 4.1 视网膜病

他汀类预防和治疗视网膜病的作用仍然不明确。导致糖尿病视网膜病变的病理过程包括血脂异常和其他因素,如血管内皮生长因子(VEGF)过度表达和活性氧(ROS)生成过多等。最近一项对视网膜微血管内皮细胞的体外实验结果表明低剂量的辛伐他汀能通过减少缺血和防止视网膜血管变性引发血管源性修复。另一个关于链佐星-糖尿病老鼠的研究表明辛伐他汀能够阻止高血糖引起的 VEGF、细胞黏附分子-1 及 ROS 的增多,从而保护视网膜免受损害。这些结果表明他汀类的多效性对于预防和治疗糖尿病视网膜病变非常重要。

两个病例对照研究均发现他汀类(辛伐他汀、阿托伐他汀)对患者是有益的。但 CARDS 研究(阿托伐他汀治疗糖尿病的研究)在 3.9 年的随访中观察到在降低激光治疗的趋势方面两组没有差异。FIELD 研究表明贝特类治疗可能对 2 型糖尿病视网膜病变有效,在 5 年的贝特类治疗期中,能够降低 31% 的第一次视网膜激光治疗的需要。然而,无论是在非诺贝特组( $n=163$ )还是安慰剂组( $n=238$ ),真正发生视网膜病变的数目都比预计值要低。因为对照组用过他汀类和非诺贝特治疗的人数增多,导致了上述结果。因此,单独应用他汀类治疗可能不足以使糖尿病患者免于眼底病变。最近正在进行的 ACCORD-眼实验有希望能够解释清楚在预防糖尿病视网膜病变中他汀类治疗和非诺贝特治疗作用的比较。

#### 4.2 肾病

从 HPS 到 CTT 大量试验表明他汀类药物能够降低糖尿病肾病的致病率和致死率。然而,治疗效果似乎是依赖于血管损伤程度。在患糖尿病并进行血液透析的患者分别进行了 4 年 20mg 阿托伐他汀和安慰剂对照治疗,结果显示阿托伐他汀能够显著降低 18% 的心血管病变发生率。对肾病患者的研究表明至少在慢性肾病早期他汀类治疗能够暂停肾功能恶化的趋势。因此,应该在糖尿病肾病早期就给予他汀类治疗来降低心血管疾病的风险。

他汀类治疗能否阻止或逆转早期微量白蛋白尿的实验数据仍然很有限。他汀类药物能够通过提高高密度脂蛋白、降低肾小球硬化来保护糖尿病肾病患者的肾功能,同时也能通过血脂非依赖性的机制保护肾功能,如降低炎症反应,提高血管内皮功能和肾血流量。

#### 4.3 神经系统疾病

有关糖尿病神经系统疾病的复杂病理机制仍然没有搞清楚,这些机制包括血管和神经缺血,激活醛糖还原途径和氧化应激等。流行病学研究表明,他汀类和贝特类都能够保护机体不患糖尿病周围感觉神经系统疾病。他汀类对治疗糖尿病神经系统疾病的作用是基于有限的动物实验数据。有代谢紊乱症状的 Zucker 大鼠经瑞舒伐他汀治疗能够改善神经的传导速度和对热刺激的痛觉反应,具体机制可能是通过降低超氧化物和硝化酪氨酸水平,也可能是通过降低脂肪酸水平而起作用的。另一个研究也报道了瑞舒伐他汀对于糖尿病老鼠模型的神经系统疾病的作用,发现坐骨神经功能和神经滋养血管通过非脂肪酸途径,即主要通过神经元一氧化氮合成酶表达来恢复。斯望细胞体外表达研究表明瑞舒伐他汀能够阻止神经元一氧化氮合成酶的下调,保持 Akt 磷酸化状态。目前还不能得出结论说明他汀类治疗对于糖尿病神经系统损害的作用。

## 5 他汀类治疗和血管内皮功能障碍

他汀类治疗,微血管的血管内皮功能会有改善。但 Fegan 等人研究了西立伐他汀和非诺贝特联合或单独应用对 2 型糖尿病的作用后,得出了相反的结论。同样一个为期两年的他汀类试验报告显示,在 250 例 2 型糖尿病患者中他汀类治疗对血流介导的血管扩张并无作用。此外,在 30 周的安慰剂对照试验中,无论应用 10mg 还是 80mg 阿托伐他汀都不能逆转 2 型糖尿病患者肱动脉血管内皮细胞的功能障碍,尽管血脂分析有所改善。

对于 1 型糖尿病患者,无论有无微量白蛋白尿,阿托伐他汀治疗都能够增大肱动脉的血管直径,这可能是通过降低氧化应激和提高一氧化氮而实现的。另一方面,普伐他汀治疗 1 型糖尿病可以降低 LDL 的氧化作用,但是通过 PET 扫描发现不能提高心肌灌注。

## 6 他汀类作为免疫调节器的作用

H~CoA 还原酶在几乎所有的组织中都有表达,也包括淋巴细胞。他汀类除了能降低胆固醇外,还通过 H~CoA 依赖和非依赖两种方式来发挥免疫调节的特性。研究表明,他汀类能够抑制各种自身免疫性疾病,如 1 型糖尿病,而且在胰岛移植以后能够保存  $\beta$  细胞的功能。有趣的是,阿托伐他汀能够对抗 T 细胞介导的大鼠胰岛  $\beta$  细胞的破坏作用,而且能够延迟双转基因老鼠自身免疫糖尿病的进展。

最近的研究表明辛伐他汀可降低 1 型糖尿病的炎症标志分子。与安慰剂相比,辛伐司汀 20mg 的治疗能够降低炎症标记分子,如 hsCRP,可溶性 DC40 配体和单细胞核因子- $\kappa$ B p65 的活性,还能够使释放活性脂多糖及白细胞介素-6 的单核细胞作用减少。研究表明 1 型糖尿病患者,他汀类治疗能够早期降低炎症标志分子,该研究以平均年龄 23 岁没有大血管病变或微量白蛋白尿的 1 型糖尿病患者为研究对象。同样,阿托伐他汀能够降低 2 型糖尿病的 CRP 水平。

## 7 ACCORD 血脂试验:他汀类和贝特类的联合治疗

2010 年 3 月份刚刚结束的美国 ACC 会议,报道了 Accord 试验结果。Accord 研究是北美(美国和加拿大)77 家医疗机构进行的旨在独立检验 3 种内科治疗策略减少糖尿病患者 CVD 事件效果的随机多中心临床试验。ACCORD 血脂试验,对 5518 例糖尿病患者在他汀类药物基础上加用非诺贝特或安慰剂,观察了他汀类和贝特类降血脂药物联合治疗能否给患者带来更多的临床获益。结果发现,总甘油三酯(TG)的中位水平为 162mg/dl 的患者,平均随访 4.7 年没有获益;但那些  $TG > 204$  和  $HDL < 35$  的血脂异常患者可能获益 ( $P < 0.06$ )。该试验表明并不是所有的糖尿病患者都需要降 TG 治疗。

## 8 他汀类的副作用和临床探索

尽管他汀类治疗的益处已经得到公认,但临床大夫必须清楚该药的耐受性,尤其是对肌肉和肝脏的副作用。他汀类导致的心肌病发病率很低但可能会导致横纹肌溶解这样的严重并发症。现在,基因分析和血脂分析能够为确定大剂量应用他汀类导致的肌肉病变提供新的工具。最近有研究表明 SLCO1B1 基因型在他汀类药物所致的肌肉疾病中非常重要。纯合的 CC 基因型携带者的辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀的血浆浓度分别比 TT 基因携

带者高出 3.2 倍、2.4 倍、1.9 倍、1.7 倍。脂溶性氟伐他汀的药代动力学在不同基因型之间并没有不同。另外一个令人感兴趣的方法是应用血脂分析来预测他汀类相关的肌肉病变,因为肌肉中花生四烯酸-5-脂肪氧化酶激活蛋白的表达与血浆肌酸激酶及肌肉症状相关。

目前对于有典型心血管危险因素的 1 型糖尿病患者的治疗原则很简单。但关于他汀类治疗和微血管并发症之间知之甚少。而关于着重研究 1 型糖尿病患者他汀类治疗和 CVD 关系的研究则几乎没有。对于 1 型糖尿病患者中的妇女和老人,由于缺少随机对照试验,开始或停用他汀类药物治疗仍然没有临床证据。每个临床大夫都必须考虑到患者长期治疗的顺应性。最近一项回顾性研究表明长期依赖于他汀类治疗并不是问题,因为有 65% 的研究对象一直进行他汀类治疗已超过 13 年。这不仅强调了他汀类药物治疗人群所依赖的证据,还强调了医患关系和定期随访的重要性。

在他汀类被证实能够降低糖尿病心血管疾病风险的同时,我们仍面临着治疗患者的大量未知的风险。因此,我们以后需要着重注意,他汀类应该在所有诊断为糖尿病的成年人开始治疗,还是在微血管并发症信号出现时开始?

(雷力成 唐建春 杨水祥)

### 第十三节 静脉血栓栓塞症的二级预防:争论热点和新的治疗

静脉血栓栓塞症(VTE)常引起严重的并发症并导致死亡。首次发生 VTE 的患者,其后复发的风险明显增高,但是不同患者再次发病的风险存在差异。虽然目前使用的抗凝治疗对降低 VTE 方面有效,但易引起出血并发症。因此,当评估 VTE 的二级预防及抗凝持续时间时,需权衡 VTE 复发和出血的风险。评估 VTE 复发和出血的危险因素可能有助于指导患者选择合适的二级预防治疗。华法令是目前广泛使用的口服抗凝剂,但长期预防治疗繁琐,由于需要频繁监测和剂量调整。新型开发的口服抗凝剂可以以固定的剂量服用,无需抗凝监测,可方便用于 VTE 的二级预防治疗,具有良好的应用前景。本文阐述 VTE 复发的预测因素,目前使用抗凝剂的局限性,以及新型开发的口服抗凝剂的临床疗效和安全性。

#### 1 静脉血栓栓塞症发病现状及二级预防必要性

VTE 是一种常见而且可预防的疾病,包括深静脉血栓(DVT)及肺栓塞(PE)。基于人口学的研究估测,发达国家每年发病率为 0.1%~0.2%。预计美国每年 90 万人患 VTE,但是这些估测很可能低估了该病的发病率,因为 VTE 的症状和临床体征并不特异,而且各项筛选检查也并不具有高的敏感性,因而不易检出无症状的患者。VTE 的患者死亡率极高并可导致严重并发症。确诊后的 1 个月内,约 6% 的深静脉血栓患者和 12% 的肺栓塞患者死亡。美国每年 30 万肺栓塞患者死亡。发生过一次静脉血栓栓塞症的患者,使用适当的抗凝治疗多数患者可完全恢复。然而血栓的不完全溶解可致长期严重的并发症,如肺动脉高压和下肢静脉血栓后遗症(PTS)。肺栓塞发生后,低于 5% 的患者发生肺动脉高压,并可能导致右室心力衰竭和死亡。低于 50% 的深静脉血栓患者发生下肢静脉血栓后遗症,表现为慢性疼痛、水肿,严重病例出现静脉性溃疡。

抗凝治疗进行血栓预防可降低住院患者的死亡率及并发症发病率。VTE 抗凝治疗一级预防的益处无可争议;但是确诊为 VTE 的患者,使用抗凝治疗症状消失后,血栓的二级预防治

疗持续时间存在争议。流行病学研究资料显示,初次发生 VTE 事件患者其后复发的风险明显增高。VTE 事件后复发的风险随着时间的迁移而不同,一般第一次事件后 6~12 月复发的风险最高,即 6 个月内的累积事件发生率为 10%,1 年内为 12%,5 年 25%,10 年 30%。

与急性 VTE 相同,复发性 VTE 也可引起严重的并发症和死亡。复发性深静脉血栓易致静脉血栓后遗症而非急性深静脉血栓事件,4%~9%的复发性肺栓塞患者致命,复发性静脉血栓栓塞症患者易产生慢性肺动脉高压。复发性 VTE 增加经济负担,5%~14%的 VTE 复发患者住院,其中一半患者于 90 天内再次入院。2004 年,VTE 或 PE 复发患者再次住院的平均费用分别为 11862 美元和 14722 美元。

通常 VTE 复发的风险明显升高,但是经历过初次静脉血栓栓塞症的患者,大部分并不发生第二次血栓栓塞事件。从现有资料可推测总体复发率,首次 VTE 的患者,随后 10 年 70%似乎并不发生第二次事件。那么,预防复发的挑战就是确定复发高危患者,高危患者延长二级预防治疗时间获益最大。增高 VTE 复发风险的一系列危险因素已经明确;值得注意的是长期随访资料显示,某些危险因素随着时间的迁移风险程度降低,而同时另一些则风险程度逐渐增加。

## 2 静脉血栓栓塞症复发的危险因素

抗凝治疗(华法令)患者 VTE 复发的风险约为 1%,中断抗凝治疗后复发的风险差异较大,由于诱发血栓事件的危险因素不同,血栓事件的类型不同,以及流行病学特点和临床特征的不同,复发风险不同。口服抗凝剂中断后,临床和实验室检查指标对 VTE 的复发风险也具有预测价值。

### 2.1 诱发 VTE 的危险因素(VTE-Associated Risk Factors)

可诱发 VTE 的因素中,部分因素是短暂性的或可逆转的,如手术、外伤、制动、卧床、长时间乘坐、雌激素替代治疗、以及怀孕;而持续或不可逆危险因素如,恶性肿瘤、偏瘫、抗磷脂综合征(APS)(如表 5-13-1)。根据这些危险因素的特性,诱发 VTE 的相关危险因素分为 3 组:短暂性危险因素、持续性危险因素,或不明原因(原发性或原因不清)。1/4~1/2 的首发 VTE 患者是原发性的。

表 5-13-1 VTE 复发的预测因素:诱发 VTE 相关危险因素

VTE 复发的预测因素		
诱发 VTE 相关危险因素(危险因素)		
短暂性危险因素	持续性危险因素	原发性
手术	恶性肿瘤	
外伤	偏瘫	
制动	抗磷脂综合征(APS)	
卧床		
长时间乘坐		
雌激素替代治疗		
怀孕		

多项研究显示,当 VTE 的诱发因素不明或为持续性因素时,VTE 复发的风险高。总体而言,诱发的因素越短暂,中断抗凝治疗后复发的风险越低。Baglin 等报道,首发 VTE 患者随后 2 年的随访中,手术相关 VTE 的复发率为 0%,不明原因的 VTE 复发率为 19.4%,非手术因素的复发率为 8.8%(骨折、病患、制动、旅游、或雌激素替代治疗),试验中已排除了恶性疾病和抗磷脂综合征患者,以及明确的复发风险高的患者。

恶性肿瘤患者伴发的 VTE,VTE 复发的风险较非恶性肿瘤患者高 2~4 倍,无论抗凝治疗期间还是抗凝之后均如此。随着肿瘤恶性程度的增加以及化疗的使用,风险进一步增加。VTE 患者合并抗磷脂综合征与不合并者相比,复发的风险增至 2.3~8.5 倍。这些患者每年复发的风险高至 50%~67%,尤其在停用抗凝治疗的最初几个月内。

## 2.2 血栓栓塞症事件的特征(Characteristics of Index VTE Event)

首次深静脉血栓发生的部位不同,VTE 复发的风险不同;深静脉近端的血栓复发风险高,近端深静脉血栓复发风险较远端高 2 倍。然而,在近端深静脉管腔内的血栓,首次血栓的头端越靠近心脏复发的风险越高。髂股深静脉血栓的患者较股静脉或腘静脉血栓复发的风险高 2 倍。

停用抗凝治疗的最初几个月,肺栓塞患者较近端深静脉血栓的患者,VTE 复发的风险显著高;但此两种不同临床类型 VTE 的复发风险差异,随着时间的迁移而变小,10 年随访的复发率相似。然而首次 VTE 事件表现的临床类型,复发时易于发生同样类型的临床事件。起初发生肺栓塞的患者,肺栓塞复发的风险较深静脉血栓患者肺栓塞的复发率高 4 倍;而起初深静脉血栓的患者,深静脉血栓复发的风险较肺栓塞患者深静脉血栓的复发率高 4 倍。肺栓塞患者复发致命性肺栓塞的风险较深静脉血栓患者发生率高 4 倍。

## 2.3 流行病学特点和临床特征(Patients' Demographic and Clinical Features)

流行病学特点、性别、种族、年龄的不同 VTE 复发的风险不同。

包括 15000 多例患者的 15 个研究荟萃分析显示,无论起初 VTE 事件是原发性还是继发性,血栓的部位,或发生事件的次数,男性 VTE 事件复发率较女性高 50%。复发率的性别差异机制不清,但单纯雌激素的作用不能解释这种结果。

由于高加索人(23/100,000)和非洲裔美国人(29/100,000)VTE 的年发生率较拉丁美洲人(14/100,000)和亚洲太平洋岛国人(6/100,000)高,预计高加索人复发的风险也高。但是,据报道拉丁美洲女性和非洲裔女性的复发率较高加索女性复发风险明显高(3.1%/年对 1.8%/年)。男性不同种族复发率相似。

高龄是首发 VTE 的强危险因素,年龄每增加 10 年肺栓塞的风险增加 22%。然而高龄对 VTE 复发的风险的影响无一致的结论,基于流行病学的研究显示每 10 年复发的风险增加 17%,而随机试验并未显示随着年龄的增加复发风险增加。5 个随机试验的荟萃分析发现,70 岁以前复发的风险随年龄增加而增加,70 岁以后增龄对 VTE 复发风险无显著影响。

遗传性易栓症是由于天然抗凝剂缺陷(抗凝血酶缺陷、蛋白 C 缺陷、蛋白 S 缺陷)和基因多态性如凝血因子 V 莱顿突变(FVL)和凝血酶原 G20210A 突变引起,此类疾病患者首发

VTE 的风险增加,但对复发风险的影响存在争议。天然抗凝剂缺陷患者 VTE 的复发难以评价,由于这些缺陷疾病的患病率较低。

一项家族性回顾研究资料发现,遗传性易发 VTE 家族的复发率第一年为 10%,5 年内复发率增为 23%,与普通人群无差异。2 项大规模前瞻性 VTE 患者随访研究发现,易栓症患者复发的风险并无显著增加。FVL 和凝血酶原 G20210A 突变引起的易栓症在高加索人群发病常见,FVL 和凝血酶原 G20210A 杂合子携带者较无突变基因携带者 VTE 复发风险高。既往一项研究显示 FVL 和凝血酶原 G20210A 杂合子复发的风险分别为非突变者的 1.41 和 1.72 倍(OR),另一项研究显示相对风险为 1.39 和 1.2 倍。

心血管疾病的危险因素可增加 VTE 的发病率。目前的证据显示,肥胖(体重指数增加)是 VTE 复发的一个独立预测因素。一项前瞻性研究发现,超重者校正的复发风险比为 1.3(95% CI,0.9~1.9),而肥胖者为 1.6(95% CI,1.1~2.4)。

#### 2.4 停用抗凝剂后临床/实验室指标(Clinical/Laboratory Parameters After Anticoagulant Withdrawal)

为了指导抗凝剂停用后患者的治疗,许多临床/实验室检查用作评价的指标,进行 VTE 复发的危险分层,如 D-二聚体(D-dimer),静脉残留血栓,凝血酶生成试验等。

D-二聚体为交联纤维蛋白的主要降解产物,多数进行性血栓的患者血浆水平升高。D-二聚体具有强的阴性预测价值,用于 VTE 的排除诊断。D-二聚体异常升高也是抗凝剂停用患者 VTE 复发的强预测因子,尤其首次 VTE 为原发性的患者。D-二聚体正常者 VTE 每年复发率为 3.5%,异常增高者每年复发率为 8.9%。

停用抗凝剂之前,超声波检查评价静脉残余血栓可作为 VTE 复发的有效预测因子。先前研究显示,深静脉残余血栓增加 VTE 复发的风险,3~6 个月后的风险为正常者的 2.1 倍(HR)和 5.6 倍(OR)。一项前瞻性研究,评价 D-二聚体和静脉残余血栓对原发性近端深静脉血栓患者 VTE 复发的预测价值,结果停用抗凝剂后 1 个月 D-二聚体为 VTE 复发的独立预测因素而非静脉残留血栓。复发风险多变量对比显示,D-二聚体升高的复发风险为正常者的 3.32 倍(95% CI,1.78~6.75),有残余血栓者的风险为无残余血栓者的 1.2 倍(95% CI,0.72~2.07)。

初步的研究显示,凝血酶生成是血肿和血栓形成的关键步骤,凝血酶生成试验可能对 VTE 复发风险的评价具有预测价值。该检查的进一步研究需要检查各步骤的标准化。

#### 2.5 VTE 复发风险评估规则(Algorithm for Assessing Risk for VTE Recurrence)

根据复发风险的预测因素,推荐二步评估法则指导 VTE 血栓二级预防治疗的需要(图 5-13-1)。第一步评估 VTE 事件复发的风险(诱发血栓相关风险、血栓部位以及患者特征),第二步评估停用抗凝剂时复发的风险(临床/实验室检查指标)。一旦确定需要血栓二级预防,需要确定二级预防治疗持续的时间。

#### 2.6 VTE 二级预防治疗持续时间(Duration of Secondary Prophylaxis)

对二级预防抗凝治疗持续的时间存在争议,应该权衡 2 种风险的发生,即 VTE 复发风险和抗凝治疗带来的出血风险,以及患者便利情况(表 5-13-2)。

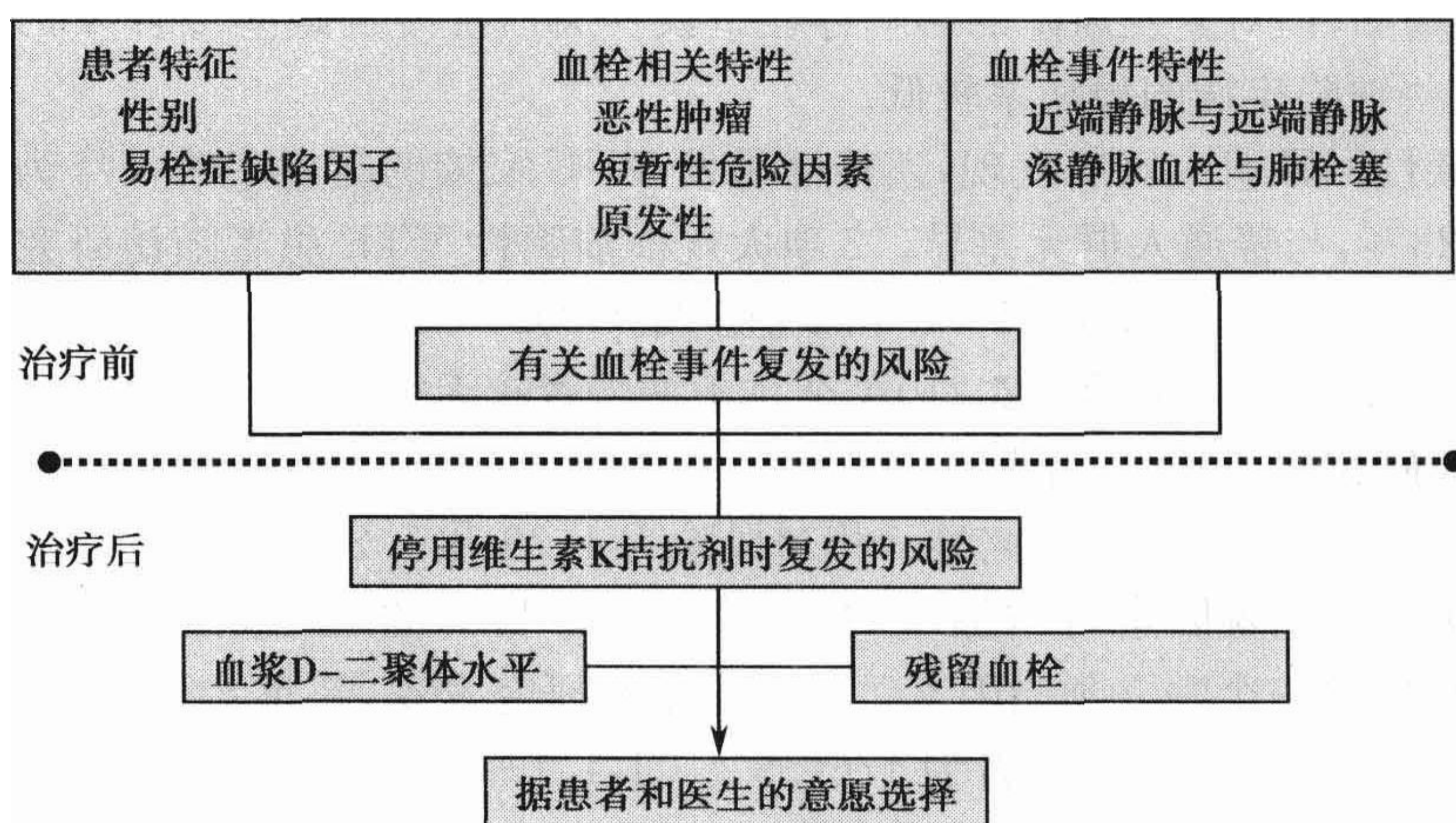


图 5-13-1 VTE 复发风险分层评估法

图出自: Agnelli G. Thrombo Thrombolysis, 2008, 25:37-44

表 5-13-2 VTE 二级预防持续的时间: ACCP8 临床循证指南推荐

VTE 二级预防持续的时间: ACCP8 临床循证指南推荐	
持续时间	适应证
3 个月	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 短暂性(可变性)危险因素导致的 VTE(1A 级)</li> <li>● 首次局限性,原发性远端深静脉血栓(2B 级)</li> </ul>
至少 3 个月	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 原发性 VTE(1A 级)【3 个月以后,应评价长期治疗的获益风险情况(1C 级)】</li> </ul>
长期	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 首次原发性近端静脉 VTE,无出血的危险因素,并可获得良好的抗凝监测(1A 级)</li> <li>● 第二次原发性 VTE(1A 级)</li> <li>● 深静脉血栓和恶性肿瘤:起初 3-6 个月使用低分子肝素(1A 级),随后维生素 K 拮抗剂或低分子肝素长期抗凝治疗或直至肿瘤消除(1C 级)</li> </ul>

来自: Kearon C, et al. Chest, 2008, 133:4545-5455

依据大量的临床证据,有关抗凝治疗持续的时间,ACCP 作出了如下的建议。远端深静脉血栓和短暂危险因素诱发的 VTE(如,手术后小腿静脉血栓)患者,其复发的风险低,故二级预防抗凝治疗持续 6 个月可能已经充分,这些患者 6 年内每年复发的风险大约 1%。

值得注意的是,指南中 ACCP 认为具有一项短暂继发性危险因素、原发性 VTE、以及恶性肿瘤是停用抗凝治疗后 VTE 复发的最重要危险因素。但是大部分患者无这些危险因素,并不需按推荐标准进行二级预防治疗,抗凝治疗持续的时间依然根据临床决策和医生的经验。而且要按照患者特征和血栓事件的不同,VTE 后抗凝治疗持续的时间应尽量个体化。分析患者的依存性、伴发疾病、出血事件,定期进行抗凝治疗的获益风险比评价,尤其长期抗凝治疗的患者。

### 3 抗凝治疗出血的风险

所有抗凝剂都有出血的风险,并受许多因素的影响,如抗凝治疗持续的时间,患者年龄



以及伴发疾病。

抗凝治疗持续的时间影响出血的风险,抗凝治疗的第一个月出血风险最高,最初出血风险高的原因可能是已有的组织损伤导致。最初几个月抗凝治疗后,随着治疗时间的延长出血风险降低,有关抗凝治疗3个多月后VTE患者的一项荟萃分析结果显示,该研究所有患者脑出血发生率为每年1.15%(95% CI,1.14%~1.16%每年),而严重出血的致死率为13.4%(95% CI,9.4%~17.4%);然而抗凝治疗3个多月后的患者,脑出血率和严重出血致死率分别降至每年0.65%(95% CI,0.63%~0.68%每年)和9.1%(95% CI,2.5%~21.7%)。

年龄影响抗凝治疗过程中的出血风险,荟萃多项随机对照试验的分析结果显示,出血风险从20岁的1%增加到70岁的2%,进一步到90岁的3.5%。出血风险也随着临床并存疾病情况的出现而增加,包括高血压、脑血管疾病、缺血性卒中、肾功能不全、严重心脏病、消化性溃疡、以及恶性肿瘤。恶性肿瘤使出血的风险增加4倍,部分归因于肿瘤本身损伤血管而易于出血,另外肿瘤患者可能易出现血小板减少和/或消耗性凝血功能障碍,从而增加出血的风险。

为了帮助评估口服抗凝药物期间出血的风险,开发了一种出血风险计分法,并用于临床实践。RIETE出血风险计分法是基于20000例连续的急性VTE患者的临床结果,开发的一种计分法则,用于预测抗凝治疗3个月内严重出血的风险(如表5-13-3)。

表 5-13-3 RIETE 出血风险计分法

RIETE 注册出血风险计分法	
危险因素	计分
近期的严重出血	2
血浆肌酐水平 > 1.2mg/dL (110 μmol/L)	1.5
贫血 男性:血红蛋白 < 13g/dL 女性:血红蛋白 < 12g/dL	1.5
恶性肿瘤	1
临床症状明显的肺栓塞	1
年龄 > 75 岁	1

出自:Ruiz-Gimenez N, et al. Thrombo Haemost, 2008, 100:26-31.

应用多变量分析发现,大于75岁、近期的出血、恶性肿瘤、血肌酐水平大于1.2mg/dL、贫血、基线时肺栓塞为增加严重出血的独立危险因素,这些危险因素用于开发RIETE计分法并用于临床实践,0、1-4、>4分分别表示严重出血的低、中、高风险。在其一个分支样本使用发现,计分为0、0-4和>4的患者严重出血率分别为0.3%、2.6%和7.3%,而在临床实践使用中患者严重出血率为0.1%、2.8%和6.2%。该计分法基于6个变量计算,有助于确定VTE患者最初抗凝3个月期间严重出血的低、中、高风险。

#### 4 二级预防治疗常用的抗凝剂

VTE患者长期抗凝治疗的目的是,急性期抗凝治疗后(如肝素、低分子肝素、磺达肝癸钠),VTE复发的预防。使用维生素K拮抗剂和低分子肝素是目前预防VTE复发的治疗手段,然而两种治疗选择对长期治疗均存在局限性。

#### 4.1 维生素 K 拮抗剂(Vitamin K Antagonists)

维生素 K 拮抗剂阻滞维生素 K 依赖的凝血因子合成,凝血酶原或 II 因子、VII 因子、IX 因子、X 因子。维生素 K 拮抗剂包括短半衰期药物(硝苳丙酮香豆素)、中等半衰期药物(华法令和氟茛二酮)以及长半衰期药物(苯丙羟基香豆素)。华法令是广泛使用的维生素 K 拮抗剂,有 60 年的应用历史,以及多数患者有效(恶性肿瘤患者效果稍差)。华法令最大的优点是口服给药,缺点是个体不同时间及不同个体之间剂量反应差别过大、治疗安全窗窄、药效作用慢、以及与许多食物和药物的相互作用。因此,华法令治疗期间需要严密的监测和频繁的剂量调整,确保其抗凝效果在治疗安全窗口范围。华法令治疗最大的挑战在于恶性肿瘤患者,化疗药物和其他药物的反复使用可能影响华法令的抗凝效果,影响 INR 值,增加出血的风险(图 5-13-2)。

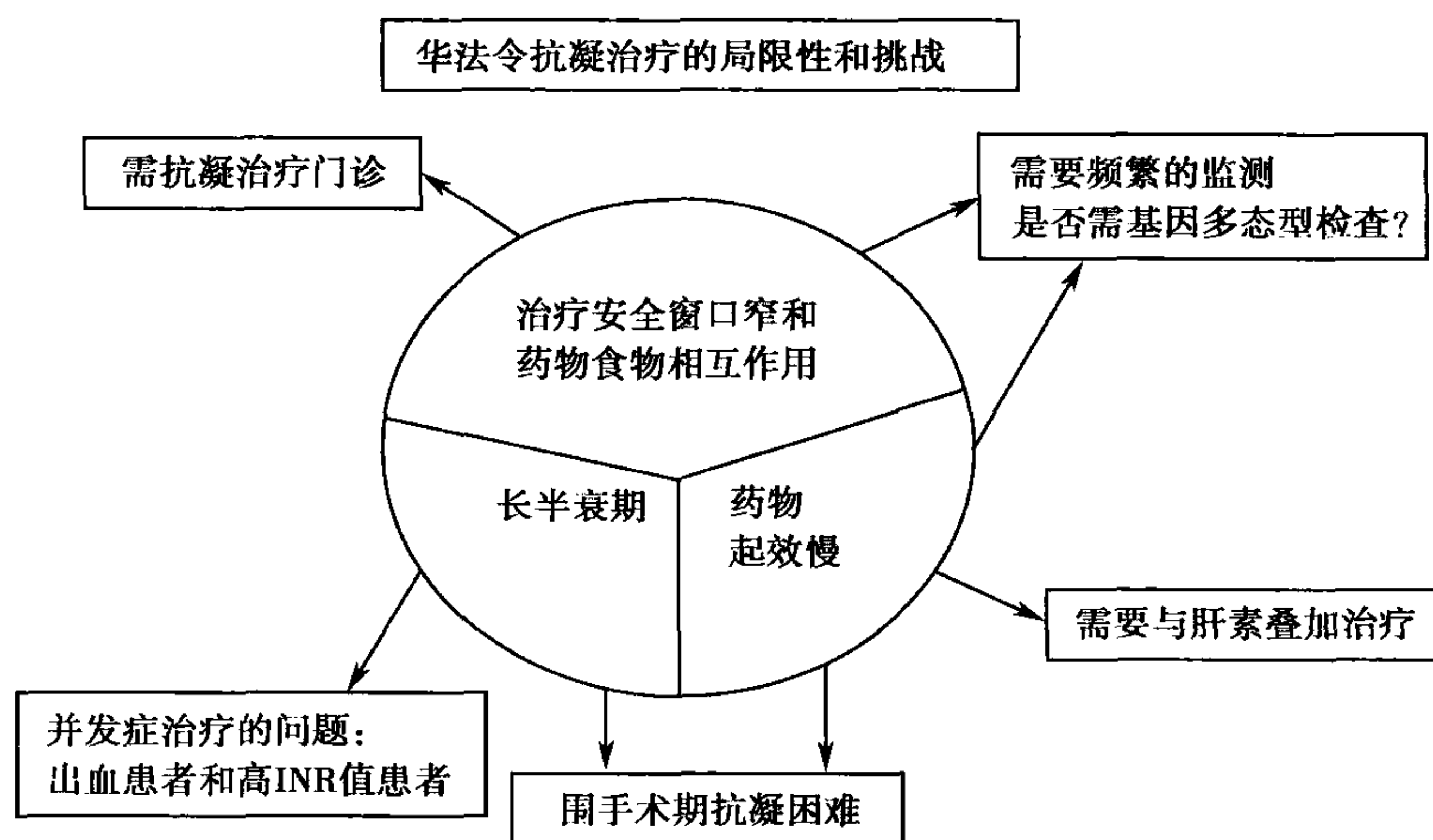


图 5-13-2 华法令治疗的局限性和挑战

出自:Garcia D. Thromb Res, 2009, 123(suppl4):s50-s55.

另外,胃肠道疾病、营养不良、恶性肿瘤导致的肝功能衰竭对华法令抗凝作用产生无法预料的影响;化疗引起的血小板减少或有创操作而使华法令治疗中断,可能导致间断性治疗不佳的 INR 值。华法令相对长的半衰期同样也妨碍肿瘤患者的快速治疗干预。最后,频繁的监测和随后华法令的剂量调整成为一种影响患者生活质量的问题,常常由于静脉通路的出血使病情更加变差,因此华法令作为肿瘤患者长期预防 VTE 复发的治疗手段不是最佳的选择。

#### 4.2 低分子肝素(LMWHs)

低分子肝素如依诺肝素、达肝素和亭扎肝素,通过与抗凝血酶结合而间接抑制凝血酶。低分子肝素-抗凝血酶复合物主要催化 Xa 因子的灭活,对 IIa 因子的灭活程度低(凝血酶)。与华法令相比低分子肝素具有稳定的抗凝效果,具有可预测的剂量-效应关系,可预测的药物之间相互作用,起效快和抵消药物抗凝作用快,不需对抗凝效果进行常规监测。

然而,由于缺乏对肾功能不全或肥胖患者的明确剂量推荐,接受低分子肝素治疗的这些

患者需要测定抗 X a 因子水平,但是抗 X a 因子的检查需要较长的时间,不能满足调整剂量的及时需要。

由于华法令对肿瘤患者抗凝治疗的缺陷,导致了评价低分子肝素作为其替代治疗的研究,多数研究显示,对恶性肿瘤患者 VTE 复发的预防治疗低分子肝素较维生素 K 拮抗剂更有效。基于目前的证据 ACCP 指南推荐,深静脉血栓和恶性肿瘤患者长期抗凝治疗的最初 3-6 个月用低分子肝素(1A 级),随后华法令或低分子肝素长期抗凝或直至肿瘤消除(1C 级)。除恶性肿瘤患者外,遇到维生素 K 拮抗剂使用受限的少数几种临床情形时,也可考虑用低分子肝素进行二级预防治疗(表 5-13-4)。

用低分子肝素长期抗凝治疗的主要缺陷在于其非口服途径使用;另外虽然较普通肝素发生率明显低,但低分子肝素仍可导致肝素诱导的血小板减少症。

表 5-13-4 低分子肝素进行二级预防治疗优于维生素 K 拮抗剂的几种临床情况

作为二级预防低分子肝素优于维生素 K 拮抗剂的几种临床情况	
诱发 VTE 发生的临床情况	使用低分子肝素的合理性
恶性肿瘤	改善临床疗效
红斑狼疮的抗凝治疗,基线 INR 升高	使用维生素 K 拮抗剂,INR 假性达标 低分子肝素不需频繁监测
怀孕	避免怀孕前 3 个月的致畸作用 降低早产时的出血并发症
计划短期抗凝治疗	避免维生素 K 拮抗剂使用初期频繁的血液监测
肠道疾病导致的吸收功能降低	维生素 K 拮抗剂治疗效果不稳定

出自:Schulman S. Ann Med, 2008, 40: 352-359.

## 5 新型开发的口服抗凝剂

华法令和低分子肝素的缺陷促进了新型口服抗凝剂的开发,其直接作用于单个活化的凝血因子,如凝血酶或 X a 因子。虽然许多抗凝剂在开发之中,但仅 3 种制剂正在进行或完成了 3 期临床试验,达比加群酯(dabigatran etexilate)、阿哌沙班(Apixaban)、利伐沙班(Rivaroxaban)。

### 5.1 达比加群酯(Dabigatran Etexilate)

达比加群酯是达比加群的前体药物,是直接、特异性和可逆转的凝血酶抑制剂。口服使用后,达比加群酯快速、完全转化成其活性成分。血药浓度 3 个小时达到高峰,半衰期 12~14 小时。如果与同时合用的药物相互作用低以及无相互作用的食物,其具有可预测和恒定的抗凝效果,不需常规抗凝监测,药物起效快并可快速抵消药物作用,达比加群酯(80%以内)主要经肾脏排泄。

达比加群酯作为骨科手术后预防性抗凝药物,进行了 3 项大规模 III 期临床试验-RENOVATE、RE-MOBILIZE、和 RE-MODEL。这些试验比较了达比加群酯 150mg 或 220mg 每日 1 次与依诺肝素皮下注射 40mg 每日 1 次或 30mg 每日 2 次的疗效和安全性,3 个试验的主要疗效终点均为深静脉血栓、肺栓塞和全因死亡率的复合终点事件发生率。RE-NOVATE 和 RE-MODEL 试验显示在预防深静脉血栓、肺栓塞和全因死亡率方面达比加群酯

并不劣于依诺肝素,而 RE-MOBILIZE 试验未达到非劣势的检验标准。而 3 项试验显示两种药物出血率相似。

达比加群酯也进行了急性 VTE 长期预防治疗的 III 期临床试验(RE-COVER 试验)。RE-COVER 试验比较了达比加群酯 150mg 每日 2 次与华法令(调整华法令剂量使 INR 达 2.0~3.0)的疗效和安全性,入选者为急性 VTE 患者最初接受了非口服抗凝剂治疗 9 天,主要临床预后终点为有症状、客观检查确诊 VTE 的复发率和相关死亡率。结果显示达比加群酯在预防 VTE 复发或致命性 VTE 方面不劣于良好对照使用的华法令,而出血率低于或与华法令相似。与华法令相比,达比加群酯能使严重出血或临床相关的非严重出血减少 37%( $P=0.002$ ),严重出血具有可比性,所有出血的发生率减少 29%( $P=0.0002$ )。

RE-LY 试验比较达比加群酯与华法令(INR 目标值 2.0-3.0)对房颤患者的治疗效果,达比加群酯 150mg 每日 2 次较华法令显著降低卒中的发生风险,严重出血风险总体相似。达比加群酯 110mg 每日 2 次和华法令降低卒中风险相似,而严重出血的发生率显著减少(2.71%对 3.36%; $P=0.003$ )。RE-LY 试验是一项预防卒中的开放研究,追踪随访非瓣膜病房颤 18000 患者平均 2 年,为非劣势试验,主要临床预后的一个指标是卒中或体循环栓塞。两种剂量的达比加群酯均不劣于华法令;而达比加群酯 150mg 每日 2 次优于华法令,主要临床预后的相对风险比为 0.66(95% CI,0.53~0.82;优势的  $P$  值 $<0.001$ )。

在加拿大、欧洲、亚洲和拉丁美洲的许多国家,达比加群酯批准用于全髋关节置换术和全膝关节置换术患者 VTE 的预防治疗。达比加群酯对 VTE 二级预防的两项 III 期临床试验正在进行(RE-MEDY 和 RE-SONATE)。RE-MEDY 试验入选有症状并确诊的急性 VTE 患者,这些患者已用标准剂量临床常用的抗凝剂治疗 3~6 个月,评价达比加群酯和华法令对 VTE 临床事件复发的二级预防和长期治疗的疗效和安全性,主要临床终点是治疗期间症状性 VTE(深静脉血栓和肺栓塞)复发和相关死亡的复合终点。RE-SONATE 试验入选有症状的深静脉血栓或肺栓塞患者,并已接受了 6-18 个月的维生素 K 拮抗剂治疗,评价达比加群酯对症状性 VTE 复发的长期预防是否优于安慰剂。

## 5.2 阿哌沙班(Apixaban)

阿哌沙班是 Xa 因子的直接抑制剂,选择性及可逆性抑制活化的 Xa 因子和凝血酶原酶的活化,使用阿哌沙班后 3 小时内达血浆峰值浓度,半衰期为 8~15 小时,与其他药物的相互作用几率低。虽然约 25%经肾脏排出,但主要通过代谢途径排泄而非肾脏排泄。

阿哌沙班对骨科大手术患者 VTE 一级预防的疗效和安全性,已进行了 2 个 III 期临床试验,即 ADVANCE-1 和 ADVANCE-2。ADVANCE-1 试验比较了阿哌沙班 2.5mg 每日两次和依诺肝素 30mg 每日 2 次的效果,ADVANCE-2 试验比较了阿哌沙班 2.5mg 每日两次和依诺肝素 40mg 每日 1 次。主要临床终点为治疗期间有症状和无症状性深静脉血栓、非致命性肺栓塞、以及全因死亡的复合发生率。在预防一级终点发生方面,ADVANCE-1 试验没能显示出阿哌沙班不劣于依诺肝素,发生率分别为 9.0%和 8.9%。而 ADVANCE-2 试验显示出了阿哌沙班不劣于依诺肝素,主要临床复合终点阿哌沙班治疗组为 15.1%,依诺肝素组为 24.4%。两个试验均显示阿哌沙班的出血率低。

AMPLIFY-EXT 是一项正在进行的 III 期大规模临床试验,入选的所有患者已完成症状性深静脉血栓或肺栓塞的预定抗凝治疗计划,评价阿哌沙班和安慰剂对 VTE 复发二级预

防的疗效和安全性。设计的主要和次要临床预后指标分别是 VTE 复发率、死亡率和出血率。

### 5.3 利伐沙班(Rivaroxaban)

利伐沙班是 Xa 因子的直接抑制剂,选择性及可逆性抑制游离和血栓结合的 Xa 因子活化,以及凝血酶原酶的活化。口服具有高的生物利用率,起效快,口服 2~4 小时达到峰值血药浓度,健康年轻者体内半衰期 9 小时以内,健康老年者半衰期为 12~13 小时。健康者体内的药代动力学和药效具有与剂量成比例的可预测性,多次口服使用后无体内蓄积,与其他药物相互作用的几率低。利伐沙班 66%经肾脏排泄(36%原型)和 28%经胃肠排泄。

RECORD 汇总研究,包括 4 个大规模 III 期临床试验共 12500 多患者,评价骨科大手术后利伐沙班预防 VTE 的疗效和安全性。RECORD1-3 是利伐沙班 10mg 每日 1 次与依诺肝素 40mg 每日 1 次的比较,RECORD-4 是利伐沙班 10mg 每日 1 次与依诺肝素 30mg 每日 2 次的比较。4 个试验的主要疗效终点均是深静脉血栓、非致命性肺栓塞和全因死亡的复合事件发生率,主要二级疗效终点是近端深静脉血栓、非致命性肺栓塞和 VTE 相关死亡的发生率,主要安全性终点是严重出血的发生率。所有 4 个试验,主要疗效终点利伐沙班显著优于依诺肝素,两治疗组严重出血的发生率无显著性差异。依据这些结果,加拿大、欧洲和世界许多其他国家已批准利伐沙班用于全髋关节置换术和全膝关节置换术后患者 VTE 的预防治疗。

EINSTEIN-EXT 试验评价了利伐沙班对 VTE 二级预防的疗效和安全性,是一项双盲、安慰剂对照、优势设计研究,VTE 患者急性事件发作后接受了维生素 K 拮抗剂 6~12 月,利伐沙班 20mg 每日 1 次继续给予 6 或 12 个月,如果患者有明确的适应证需继续抗凝治疗者则排除。主要疗效终点是症状性 VTE 的复发率(深静脉血栓的复发、非致死性肺栓塞和致死性肺栓塞的复合终点发生率),主要安全终点为严重出血发生率,次要安全终点为临床非严重出血的发生率(如,鼻出血、大的皮肤血肿、肉眼血尿)。平均 190 天治疗后,症状性 VTE 事件复发率利伐沙班治疗组为 1.3%,安慰剂组为 7.1%(HR, 0.18; 95% CI, 0.09~0.39;  $P < 0.0001$ ),表明利伐沙班显著降低 VTE 复发风险 82%。

根据计算的累积事件发生率,大约每 15 例需治疗患者则可预防 1 例 VTE 事件复发,出血发生率在利伐沙班治疗组数量较多,严重出血发生率利伐沙班组为 0.7%而安慰剂组为 0%( $P = 0.106$ ),但无 1 例严重出血事件为致命性的或发生在重要部位。临床非严重出血的发生率利伐沙班和安慰剂组分别为 5.4%和 1.2%。

### 5.4 新型口服抗凝剂的潜在优势和不足(Potential Advantages/Disadvantages of New Oral Anticoagulant Agents)

与华法令相比,新型口服抗凝剂的主要优点是可预测的量效关系和与其他药物食物相互作用的几率低,故可以一种固定的剂量给药每日 1 或 2 次,无需监测。口服后至最大的吸收时间段,这些抗凝剂使用时不需与注射性抗凝剂重叠使用,即不需要口服抗凝剂起效前的过渡治疗。如用作长期治疗的抗凝剂,抗凝治疗期间需要进行有创性操作的患者可随时停用和重新再使用,而在有创操作之前后不需用普通肝素/低分子肝素作为替代治疗过渡。因此,这些抗凝剂可能降低抗凝治疗的经济负担,对患者和医疗工作者更方便。所有 3 种抗凝

剂不同程度经肾脏排泄,中重度肾功能不全的患者使用受限。虽然与其他药物的相互作用几率低,但与其他抗凝或抗血小板药物合用时可增加出血的风险,故这种情况可能禁忌使用。

## 6 结论

VTE 的复发引起显著的发病和死亡率,虽然目前使用的抗凝剂(华法令和低分子肝素)降低复发事件有效,但并非首次发生 VTE 的所有患者复发的风险均高,而且抗凝治疗可导致出血的风险。因此二级预防治疗应权衡每个患者复发的风险和抗凝治疗出血的风险,需要进行个体化治疗。目前抗凝剂的治疗缺陷导致了新型口服抗凝剂的开发,包括达比加群酯、阿哌沙班和利伐沙班。这些药物效果更特异,均有可预测的剂量-效应关系,可以固定的剂量用药,不需常规监测调整剂量。这些药物的疗效和安全性支持其用于骨科手术患者 VTE 的预防治疗,而且其中的两种药物已在欧洲国家批准应用于此种适应证。对 VTE 二级预防的获益-风险情况和效果仍然需要等待正在进行的临床试验提供更多证据做出抉择。

(梁 峰 胡大一)

## 第六章

# 基础研究

### 第一节 替罗非班在急性 ST 段抬高心肌梗死 急诊介入治疗中的应用

冠状动脉粥样斑块破裂或蚀损及继发性血栓形成是导致急性心肌梗死(AMI)的主要发病机制。近年来随着 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)直接经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的广泛开展,及多重抗血小板药物的联合治疗,明显降低了 AMI 患者的死亡率及再梗死率等不良心血管事件。国内外众多研究已证实糖蛋白(GP) II b/III a 受体拮抗剂的应用可以提供有效的抗血小板作用,减少血栓负荷和继发的远端微循环栓塞,有助于真正恢复冠脉血流和心肌组织水平灌注,使 PCI 前后获益。

众多证据均已证实,对急性冠脉综合征(ACS)行经皮冠脉介入治疗(PCI)的患者,血小板糖蛋白(GP) II b/III a 受体拮抗剂的应用能有效地减少主要心血管不良事件(包括 PCI 后的死亡、心肌梗死、靶血管血运重建)。其中替罗非班作为一种小分子非肽类的血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂,较阿昔单抗具有成本低的优势,且众多的临床研究亦证实其临床获益性,因此也越来越受到关注。替罗非班通过阻止纤维蛋白原与血小板 GP II b/III a 受体结合,从而阻断血小板的交联和血小板的聚集,静脉持续点滴替罗非班 1 小时后血浆浓度达稳定状态,且血浆浓度与药物剂量呈正相关,其半衰期约为 2 小时,停药后 4 小时内 50%的血小板功能即可恢复,故需持续静滴以维持临床疗效。现就其在急性 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)急诊 PCI 中的新进展作一综述。

#### 1 替罗非班在 STEMI 急诊 PCI 中的应用现状

目前 AHA/ACC 指南和 ESC 指南均指出替罗非班在非(N) STEACS 中的应用属于 I 类推荐,而在 STEMI 2PCI 中则分别为 II a、II b 类。PRISM-2PLUS 等几项较大规模的关于替罗非班在 ACS 应用中的研究,研究结果均提示应用替罗非班的临床获益性,但这三大研究主要是针对 NSTEMI。而在 STEMI 急诊 PCI 术中应用替罗非班的研究均为小规模初步临床应用结果和回顾性分析,部分研究还采用了血流、心电图 ST 段回落程度等替代终点,而不是真正反映临床效果的心血管事件作为研究终点,缺乏大规模临床试验研究。RESTORE 研究是一项替罗非班在冠心病介入治疗中应用的大规模临床试验,在试验的应用剂量下,临床获益性较为明显,因此,依据上述试验指南推荐替罗非班在 ACS(UA/NSTEMI/STEMI)的 PCI 的应用剂量为:替罗非班负荷量  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ , 3 分钟以上静脉推注;维持量  $0.15\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  静脉滴注 36 小时。然而,有研究表明,应用上述标准剂量

的替罗非班,早期并不能获得与阿昔单抗相似的血小板抑制作用。COMPARE 研究比较了 ACS 行 PCI 患者应用标准剂量的阿昔单抗、依替巴肽以及替罗非班 PRISM-PLUS 剂量组和替罗非班 RESTORE 剂量组对血小板聚集功能的抑制程度,结果显示,应用 15 分钟和 30 分钟后,替罗非班 RE2STORE 剂量组的 ADP 诱导的血小板聚集抑制率均明显低于阿昔单抗组( $P < 0.05$ )。TARGET 研究亦比较了标准剂量组替罗非班和阿昔单抗对血小板的抑制程度,结果显示,20 $\mu\text{mol}$  的 ADP 诱导的血小板聚集的抑制率在替罗非班组为 60%~66%,而阿昔单抗组为 90%~95%( $P < 0.05$ ),且 30 天的复合终点事件(死亡、再梗死、靶血管血运重建)阿昔单抗组明显低于标准剂量的替罗非班组。一些实验室的研究(采用比浊法测血小板聚集率)亦指出当前替罗非班的应用剂量偏低。由于缺乏大规模的多中心研究和前瞻性的随机临床试验,而部分临床报道还表明急性 STEMI 患者应用替罗非班并不能进一步提高急诊 PCI 的疗效,因此为了进一步提高替罗非班在 STEMI 急诊 PCI 中的作用,临床从替罗非班应用的剂量、时机及给药途径上有了更新的研究。

## 2 替罗非班在 STEMI 急诊 PCI 中应用的方式

### 2.1 替罗非班更早期的应用

以往有关替罗非班早期应用(上游治疗)是指 ACS 患者进入导管室开始介入治疗之前,众多临床研究已经证实早期应用临床获益性更为明显,还有学者探讨更早的用药时机能否进一步提高替罗非班的作用。TIGER-PA 研究入选 100 例接受急诊 PCI 治疗的 AMI 患者,其中 50 例在急诊室开始应用替罗非班,为早期使用组,从注射到 PCI 的时间为 33 分钟(19~45 分钟)。其余 50 例在导管室应用为晚期组。急诊造影结果显示,早期使用组的干预前血流 TIMI 3 级比率、TMPG 3 级比率和 CTFC 数分别为 32%、32%和(44 $\pm$ 20)帧,均明显优于晚期组[分别为 10%、6%和(66 $\pm$ 23)帧, $P$  均 $< 0.01$ ],但是两组术后的 TIMI3 级比率、TMPG3 级比率和 CTFC 数及 CK 峰值浓度、30 天心血管事件发生率均未获得明显差异。ON2TIME 研究是有关 AMI 患者 PCI 急诊治疗中提前应用血小板 GP II b/III a 受体拮抗剂的一项大规模的临床试验,一共入选 507 例 AMI 的患者,其中 251 例患者在入院前应用替罗非班,为早期组,256 例在导管室应用为晚期组,两组比较,早期组应用替罗非班提早了 59 分钟(11~178 分钟),研究结果与 TIGER-PA 研究相同,两组术后的 TIMI3 级比率、TMPG 3 级比率和 CTFC 数及 CK 峰值浓度、30 天心血管事件发生率均未获得明显差异。然而随后进行的 ON2TIME2 研究是当前有关替罗非班在 AMI 急诊 PCI 治疗中提前应用的最大规模的临床试验,共入选了 984 例患者,早期组为在救护车或转诊中心应用替罗非班,晚期组为冠脉造影后应用。两组比较临床主要终点 PCI 术后 1 小时心电图 ST 段的回落,早期组明显低于晚期组( $P < 0.01$ ),虽然临床次要终点 30 天心血管事件(死亡,再梗,靶血管重建、卒中)两组比较无明显差异,但无事件生存率早期组高于晚期组且有明显差异( $P = 0.013$ ),两组比较探索终点 PCI 术后 72~96 小时或者 18~24 小时的 NT2 前 B 型利钠肽,早期组较晚期组低,差异具有统计学意义[两组分别为 891 $\mu\text{g}/\text{L}$ (424~1671),1066 $\mu\text{g}/\text{L}$ (485~2664), $P = 0.02$ ],1 年的全因性死亡两组比较虽无显著统计学差异,但早期组明显低于晚期组,对于急诊 PCI 的患者 1 年的存活率早期组明显高于晚期组,差异有统计学意义( $P = 0.007$ )。Beeres 等认为,提前应用 GP II b/III a 受体拮抗剂可能通过两方



面机制发挥作用:首先,早期应用可能会促使动脉粥样斑块更早更好地趋于稳定;其次,更重要的是,早期应用可以提高术前的血管血流恢复。以往的众多研究表明,急诊 PCI 术前的梗死相关动脉(IRA)血流情况与术后预后相关,急诊 PCI 前 IRA 的前向血流达 TIMI 2~3 级者可以明显改善预后。因此,与常规应用时机比较,更为早期的应用时机(如急救车上、转诊中心的应用),短期随访未明确显示提前应用替罗非班可以减少临床事件发生,但无事件生存率呈现升高趋势,故需要继续扩大样本量,改进试验的设计,并进行长期随访。

## 2.2 替罗非班冠脉内应用

有关阿昔单抗的研究表明,在静脉应用的基础上,增加冠脉内给药,可以显著减少主要心血管事件的发生。然而对于 STEMI 急诊 PCI 时冠脉内应用替罗非班的研究国外尚未见报道,仅有个案报道,但有关阿昔单抗的研究报道可供我们借鉴,为进一步提高替罗非班的疗效提供了新的思路,值得进一步深入研究。目前国内针对替罗非班冠脉内的应用已做了相应的研究,杨新春等比较了 STEMI 急诊 PCI 患者静脉内应用与冠脉内应用替罗非班介入治疗后心肌灌注和临床预后的情况。共入选了 60 例患者,随机分为静脉组和冠脉组,静脉组在造影前静推替罗非班  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ,继之  $0.15\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  静脉滴注 36 小时,冠脉组为造影后 PCI 开始时冠脉内推注,剂量、时间同静脉组。两组比较术后 TIMI 血流分级,心肌 TMP 分级、心电图 ST 段回落、IRA 远端末梢栓塞以及治疗后 5~7 天的心脏彩色超声射血分数(EF)值、左心室舒张末内径、左心室收缩末内径等方面冠脉组均显著优于静脉组。两组院内主要不良心脏事件(MACE)发生率差异无统计学意义,但是 30~90 天随访期间冠脉组总的 MACE 发生率显著少于静脉组(分别为 7.1%对 30.8%, $P=0.04$ ),差异有统计学意义。且两组在出血并发症、血小板减少症两方面均无统计学差异。栾波等对急诊介入治疗术中冠脉无复流者给予冠脉内注射替罗非班,并对其疗效进行分析。试验组为冠脉内应用替罗非班,对照组则冠脉内给予硝酸甘油注射。两组比较,用药后 20 分钟,造影结果显示:血流恢复 TIMI 2~3 级率替罗非班组为 88.9%,对照组为 43.2%, $P=0.05$ ,虽无显著统计学差异,但冠脉内应用替罗非班对冠脉血流有明显改善作用。术后 90 分钟替罗非班组心电图亦有明显改善( $P<0.05$ ),术后 1 周两组的 MACE,替罗非班组亦明显低于对照组。上述研究均提示冠脉内应用替罗非班临床获益并且安全,但毕竟是小样本的研究,因此替罗非班冠脉内应用的真实临床疗效及安全性,尚需大规模的临床研究进一步验证。

## 2.3 大剂量替罗非班的应用

Wayne 等和 TARGET 研究均得出结论为,当前标准剂量的替罗非班早期对血小板聚集功能的抑制低于阿昔单抗,且 30 天的 MACEs 替罗非班组高于阿昔单抗组。随后 Gian 等的研究比较了阿昔单抗、依替巴肽及大剂量( $25\mu\text{g}/\text{kg}$  静推)替罗非班对血小板聚集抑制程度,结果显示 10 分钟和 8 小时的血小板聚集的抑制率替罗非班组均高于阿昔单抗组( $P<0.05$ )。且三组出血事件及 30 天的 MACEs 无显著差异。Ernst 等对行直接 PCI 的 STEMI 应用不同的抗血小板药物对血小板聚集的抑制率的研究,得出的结论为仅大剂量替罗非班组对围术期血小板聚集的抑制率超过了 80%,进一步支持了大剂量替罗非班在 PCI 患者中应用的可行性。Danzi 等比较了在 PCI 过程中应用阿昔单抗和大剂量替罗非班的临

床结果,替罗非班的静推剂量为  $25\mu\text{g}/\text{kg}$ 。大剂量替罗非班组入选了 274 例,阿昔单抗组入选了 280 例,两组比较出血事件发生率没有显著差异。两组的 MACE 发生率亦没有显著差异(两组分别为 7.1%和 5.8%, $P=0.65$ )。Danzi 等还比较了 AMI 行直接 PCI 的患者应用大剂量替罗非班和阿昔单抗对左心室功能恢复情况,共入选 100 例 AMI 患者随机分为大剂量替罗非班组和阿昔单抗组,分别对两组 PCI 前后梗死相关血管血流的 TIMI 3 级率、TMPG 3 级率和 CTFC 数(校正的 TIMI 记帧数),及 30 天的左心室功能恢复做比较,结果发现两组上述指标均无显著统计学差异。作者认为,较大剂量替罗非班可以获得与阿昔单抗相似的临床效果,而不增加严重出血并发症的发生率。Bil sel 等则直接比较了大剂量替罗非班和常规剂量替罗非班在 STEMI 急诊 PCI 中的作用,其中大剂量采用静推替罗非班  $25\mu\text{g}/\text{kg}$ ,常规剂量为静推  $10\mu\text{g}/\text{kg}$ ,两组比较大剂量组的术前 TIMI 3 级血流率高于常规剂量组(分别为 24%和 8%, $P=0.029$ ),但两组术后的 TIMI 血流、CTFC 数和 ST 段回落的程度,LVEF 均无差异。大剂量组的再梗发生率有低于常规剂量组的趋势(两组分别为 2%和 8%, $P>0.05$ ),且大剂量组用药后 10 分钟的血小板功能抑制较常规组明显。以及 ON-TIMI2 研究进一步验证了大剂量替罗非班早期应用临床具有一定获益性。

2009 年最新公布的有关小分子 GP II b/III  $\alpha$  受体拮抗剂同阿昔单抗在 STEMI 行 PCI 患者中的对比研究的两大临床荟萃分析,结果均显示对于 STEMI 行 PCI 患者小分子 GP II b/III  $\alpha$  受体拮抗剂作用等同于阿昔单抗。De Luca 等对六项随机试验进行临床荟萃分析,共入选了 2197 例 STEMI 行 PCI 的患者,其中五项试验是替罗非班同阿昔单抗的对比,一项是依替巴肽与阿昔单抗的对比。替罗非班的应用剂量均为大剂量  $25\mu\text{g}/\text{kg}$  静推。结果显示:小分子 GP II b/III  $\alpha$  受体拮抗剂与阿昔单抗组相比 30 天死亡率(分别为 2.0%对 2.2%, $P=0.66$ ),再梗死率(分别为 1.2%对 1.2%, $P=0.88$ )、术后血流 TIMI 3 级率(分别为 89.1%对 89.8%, $P=0.72$ )、主要出血事件发生率(1.9%对 1.3%, $P=0.27$ )均无统计学差异。Gurm 等亦对五项随机试验进行了临床荟萃分析,其中替罗非班组的剂量亦均为大剂量  $25\mu\text{g}/\text{kg}$  静推,两组 30 天的死亡率、再梗死率及主要出血事件发生率均无统计学差异,且随访 8 个月的死亡率(两组分别为 3.9%对 4.0%, $P=0.43$ )、再梗死率(4.8%对 4.6%, $P=0.86$ )亦无统计学差异。两大临床荟萃分析的结果,进一步证实大剂量替罗非班在临床的应用价值等同于阿昔单抗,且不增加出血风险,同时具有节约医疗成本的优势。

### 3 安全性

GP II b/III  $\alpha$  受体阻断剂具有高度抗血小板聚集的作用,其最主要的不良反应是出血并发症,对于早期常规剂量替罗非班应用的安全性问题,众多的临床试验均已证实,其临床出血事件的发生率及血小板减少的发生率极低,临床应用安全。随着对替罗非班的研究,改变应用时机、途径及增大剂量的众多研究,也显示了替罗非班应用的安全性,出血事件的发生率及血小板、血红蛋白减少的发生率较常规应用均无增加。

### 4 结语

替罗非班作为小分子非肽类的血小板 GP II b/III  $\alpha$  受体拮抗剂,较之阿昔单抗具有成本低的优势,且当前有关替罗非班研究的新进展,进一步证实无论增大剂量还是改变应用途径

及时机,其临床应用与阿昔单抗相比,安全性和疗效性相当。ACCP28PCI 抗栓治疗建议:对于将要接受直接 PCI 的急性 STEMI 患者,建议在冠脉造影前给予 GP II b/ III a 抑制剂(II b),其中替罗非班的推荐剂量为  $25\mu\text{g}/\text{kg}$  快速静注,继之以  $0.15\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  持续静点 24 小时。相信在不久的将来,更早期应用、冠脉内应用、大剂量替罗非班应用的建议将写进 ACC/A HA、ESC 指南,替罗非班在临床的应用将进一步推广。

(徐 立)

## 第二节 遗传性心肌病的临床与基因学研究进展

2006 年国际上将心肌病分为原发性和继发性心肌病两大类,原发性心肌病是指心肌为主要或唯一的受累脏器,分为基因型、获得型和混合型。基因型心肌病又称遗传性心肌病,主要包括肥厚型心肌病(HCM)、致心律失常性右室心肌病(ARVC/D)、左室心肌致密化不全(LVNC)、心脏离子通道疾病和遗传性心肌淀粉样变。心脏离子通道疾病包括长 QT 间期综合征(LQTS)、Brugada 综合征(BrS)、儿茶酚胺敏感的多形性室速(CPVT)和短 QT 间期综合征(SQTS)。本文主要对遗传性心肌病的研究进展进行综述。

### 1 肥厚型心肌病(HCM)

HCM 发病率约 1/500,是最常见的遗传性心肌病,为青年人(包括运动员)心源性猝死(SCD)的最常见原因。临床表现从无症状、憋气、心绞痛,直至猝死。基因突变的 HCM 患者预后更差。

#### 1.1 临床诊断

依据心脏超声(ECHO)示左室肥厚且左室无扩张,室间隔与左室后壁厚度比值 $\geq 1.3$ ,除外其他导致左室肥厚的心脏或系统性疾病(如高血压或主动脉瓣狭窄等),左室任何部位测得的最大厚度代表最大的室壁厚度。不同 ECHO 表现的 HCM 患者,基因突变阳性率不同。

#### 1.2 基因学研究

目前已知 11 个基因的突变与 HCM 相关,肌丝(肌节)介导基因突变最常见,其影响功能更严重,临床表现明显,因为基因导致心肌起关键功能的结构蛋白改变,从而影响心脏功能,尤其影响心肌的结构很早发生基本结构改变,并随着严重程度而加重心脏负荷,使病情更为严重。其中 9 个基因编码肌丝蛋白中存在数百个相关的基因突变,这 9 个基因编码的蛋白是指  $\beta$  肌凝蛋白重链(beta-myosin heavy chain, MYH7)、调节因子(regulatory, MYL2)、必需的肌凝蛋白轻链(essential myosin light chains, MYL3)、肌凝蛋白捆绑蛋白 C(myosin binding protein C, MYBPC3)、心脏肌钙蛋白 T(cardiac troponin T, TNNT2)、 $\alpha$  原肌球蛋白(alpha-tropomyosin, TPM1)、心脏肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, TNNI3)、心脏肌钙蛋白 C(cardiac troponin C, TNNC1)和肌动蛋白(actin, ACTC)。

## 2 致心律失常性右室心肌病(ARVC/D)

### 2.1 临床诊断

依据 2006 年修订 ARVC/D 诊断标准,具备 2 条主要标准,或 1 条主要标准和 2 条次要标准,或 4 条次要标准。

### 2.2 基因学研究

ARVC/D 多数为常染色体显性遗传,四个常见的突变基因:编码利罗丁受体(cardiac ryanodine receptor, RyR2)基因、desmoplakin(DSP)、plakophilin-2(PKP2)和编码 beta-转化生长因子调节序列的基因。ARVC/D 患者家族成员中存在 PKP2 基因突变者,无其他 ARVC/D 相关指标时,不能诊断 ARVC/D,但要定期随访,因为 PKP2 基因突变并非 100% 外显率。通过这几种受体基因的检查,能将这一组患者又分为不同组别,从而寻找临床表现相同但不同病理病因改变的相关性。

## 3 左室致密化不全(LVNC)

LVNC 是由于正常心内膜心肌形态分化停止所致。1990 年首次描述了孤立心肌致密化不全,左室可单独受累,亦有双室受累,但右室受累者不超过半数。没有特异的组织学改变。LVNC 患者家族成员患病率高达 18%~50%。男性多见,占 56%~82%。临床表现可从无症状至重度心衰。心衰、心律失常和栓塞为三个主要临床特征。半数患者死于 SCD。LVNC 属家族遗传性疾病,推荐 ECHO 筛查一级亲属。由于合并神经肌肉疾病的高发生率,推荐常规进行神经系统和骨骼肌肉系统评价。

### 3.1 临床诊断

有两个 ECHO 诊断标准,Jenni 标准强调存在 2 层心肌结构,Chin 标准强调隐窝的深度(与肌小梁高度比较)。ECHO 方法包括二维 ECHO(目前最常用的方法之一)、彩色多普勒(优势在于可明确左室腔血流与小梁间隐窝的交通)、三维 ECHO 和造影剂增强 ECHO。

ECHO 诊断标准包括:

- (1)具备 2 层心肌结构。
- (2)大量(>3 个)肌小梁。
- (3)小梁间隐窝只与左室腔相交通。
- (4)除外其他的心脏异常(先天性心脏病)。
- (5)收缩末期胸骨旁短轴切面,左室非致密化层与致密化层厚度比值>2。

### 3.2 基因学研究

LVNC 与很多基因突变相关,包括  $\alpha$ -dystrobrevin, G4.5(编码 tafazzin)和 FK 捆绑蛋白 12(FK Binding Protein 12, FKBP12),染色体 11p15。有学者报道了 63 个不相关成人 LVNC 家系基因分析结果,11 个家系发现了杂合的基因突变,包括编码  $\beta$ -肌凝蛋白重链( $\beta$ -myosin heavy chain, MYH7)、 $\alpha$ -心脏肌动蛋白( $\alpha$ -cardiac actin, ACTC)和心脏肌钙蛋白 T

(cardiac troponin T, TNNT2)的基因突变。其中9名明确基因突变包括7个 MYH7, 1个 ACTC, 以及1个 TNNT2。

## 4 心脏离子通道疾病

### 4.1 长QT间期综合征(LQTS)

先天性LQTS为家族性疾病,主要机制为心肌复极延迟,ECG表现为QT间期延长,发生晕厥、间断扭转室速(Tdp)和SCD的倾向性较高。QT间期延长可能是复极钾离子电流的减弱或钠离子电流增强所致。多数LQTS是由于编码离子通道的基因突变所致。LQTS经常是由于外向钾离子电流的降低IKs(LQT1, LQT5)或IKr(LQT2, LQT6),或相应地向钠离子电流增强(LQT3)引起复极过程延长,进而导致QT间期延长。多数属常染色体显性遗传。编码钾通道 $\alpha$ 亚单位的基因突变,引起LQT1(KCNQ1)和LQT2(KCNH2),分别由Iks和Ikr功能丧失所致,占离子通道疾病的绝大多数。编码钾通道附属亚单位的基因突变,引起LQT5(KCNE1)和LQT6(KCNE2),两者发生率均 $<1\%$ 。SCN5A基因突变,引起内向钠离子电流增强产生LQT3。

常见三种LQTS为LQT1, LQT2, LQT3, 特点如下:

LQT1:多数发生在运动或交感神经受刺激时,游泳为典型促发因素,倾向于运动时发生晕厥或猝死,经典ECG示宽基底的T波。

LQT2:通常在突然的声音刺激或剧烈情绪应激下诱发晕厥或猝死,ECG可见多数T波幅度较低,或有顿挫。

LQT3:倾向于发生异常的心动过缓,以及睡眠时猝死的高发生率,ECG呈长、平坦ST段和延迟的点样T波。

#### 4.1.1 临床诊断

主要依据ECG和临床病史。晕厥史且QTc间期延长,则诊断明确。

测量QTc间期要领:至少测量3~5个间期取其均值,从QRS波最起始点至T波终末,以II、V5或V6导联测量为佳,以最长QTc间期为准。

#### 肾上腺素QT激发试验

临床怀疑LQTS,但QTc间期没有明显延长者,主要用于LQT1,其次LQT2,对LQT3无意义。试验方案以Mayo常用(如果患者正服用beta受体阻滞剂,试验前至少停用2~3天),如果肾上腺素期间QT间期增加 $\geq 30\text{ms}$ ,即阳性。诊断LQT1敏感性92%、特异性86%、阳性预测值75%和阴性预测值96%(如此高的阴性预测值,表明试验阴性基本可除外LQT1)。

对于诊断仍不明确者,可使用1993年Schwartz评分表, $\geq 4$ 分为高度可能,2~3分为中度可能, $\leq 1$ 分为低度可能。

#### 4.1.2 危险分层

最主要指标为QTc间期。

(1)极高危组:既往心肺复苏(CPR)或自发Tdp史,5年流产的心搏骤停(ACA)或SCD发生率14%,建议植入ICD二级预防。

(2)高危组:QTc $> 500\text{ms}$ 和(或)晕厥史,5年ACA或SCD发生率3%,建议植入ICD一级预防。

(3)低危组:QTc $\leq$ 500ms且没有晕厥史,5年ACA或SCD发生率0.5%。

#### 4.1.3 处理

(1)避免QT间期延长的药物和高强度的运动。

(2)大剂量 $\beta$ 受体阻滞剂,主要用于LQT1和LQT2,可选择药物包括nadolol[0.5~1mg/(kg·d)]、普萘洛尔[2~4mg/(kg·d)]和美托洛尔[0.5~1mg/(kg·d)],避免选用阿替洛尔。对LQT3无效,甚至有害,应慎用。

(3)抗交感神经治疗,beta受体阻滞剂无效者可考虑左侧颈交感干切除术,对部分LQTS患者非常有效,可降低晕厥或猝死风险。

(4)LQT3患者,钠通道阻滞剂(如氟卡尼和美西律)可明显缩短QT间期,降低这部分患者心脏事件发生率,但尚处于实验阶段,未明确基因型患者避免使用。猝死常为首发症状,建议ICD植入。

(5) $\beta$ 受体阻滞剂使用期间仍发生ACA、记录的Tdp或晕厥,应植入ICD。

(6)频发和近期发生的晕厥,QT间期明显延长( $>550$ ms),以及LQT2女性且QT间期 $>500$ ms者发生SCD风险增加,建议植入ICD。

(7)补钾和保钾药物有利于维持血钾水平,可能有助于缩短QT间期。

#### 4.1.4 基因学研究

临床诊断明确LQTS患者,基因检测阳性率60%~70%。基因检测有助于明确亚型和筛查家族成员。目前已经明确的基因型共14个,前12型为常染色显性异常,后2型为常染色体隐性遗传。快钾通道阻滞药物可引起继发LQTS,称为药物诱发LQTS(dLQTS)。当快钾通道阻滞药物引起dLQTS,应考虑到可能的基因背景,dLQTS应认为LQTS隐匿型。

## 4.2 Brugada 综合征(BrS)

Brugada 综合征(BrS)为心脏结构正常年轻人常见的遗传性心血管疾病,可导致恶性室性心律失常和SCD,通常与起始的缓慢性心律失常相关,猝死时平均年龄为(41 $\pm$ 15)岁。男性发病率是女性的8~10倍。典型ECG特点为自发或继发(药物、发热或电解质紊乱)的右胸导联(V1~V3)ST段抬高。BrS分为三型:①1型,J点上抬 $\geq 2$ mm,右胸导联ST段弓背向下(穹窿样)抬高 $\geq 2$ mm,T波倒置,机制为右室心外膜早除极所致,而非右束支传导阻滞所致,又称为经典型;②2型,J点上抬 $\geq 2$ mm,右胸导联ST段弓背向下(马鞍样)抬高 $\geq 1$ mm,T波直立或双向;③3型,J点上抬 $\geq 2$ mm,右胸导联ST段弓背向下(马鞍样)抬高 $< 1$ mm,T波直立。但仅1型ECG改变有诊断价值,将V1导联由第3肋间隙上移至第2肋间隙可提高ECG的敏感性。

### 4.2.1 临床诊断

1型BrS患者ECG特点为ST段穹窿样抬高 $\geq 2$ mm(0.2mV),随后继发T波倒置。无论是否使用钠通道阻滞剂, $>1$ 个右胸导联(V1~V3)存在上述ECG(1型)改变,且具备以下任一点可明确诊断:

- (1)记录的室颤。
- (2)记录到多形性室速。
- (3)家族中有 $<45$ 岁SCD者。
- (4)家族成员中存在穹窿样ECG改变者。

(5)电生理检查可诱发室速。

(6)复发的晕厥。

(7)夜间濒死样呼吸。

诊断注意事项:

(1)ECG 特征不明显时,可使用钠通道阻滞剂使其变得明显;发热或服用促进迷走神经敏感的药物也可使 ECG 特征变得明显。

(2)要除外以下疾病:不典型 RBBB、左室肥厚、早后复极、急性心包炎、急性心肌梗死或缺血、肺栓塞、变异型心绞痛、主动脉夹层动脉瘤、中枢或外周神经系统功能异常、维生素 B<sub>1</sub> 缺乏、高钾血症、高钙血症、ARVC/D、漏斗胸、低体温和 RVOT 受到机械外压。

(3)将右胸导联位置上移肋间隙,可能使得 ST 段抬高变得明显。

(4)除外药物所致 Brugada 样 ECG 改变。

(5)2 型和 3 型 ECG 改变对诊断 BrS 的意义有限;但基础状态下 >1 个右胸导联呈典型 2 或 3 型改变,使用钠通道阻滞剂后转变为 1 型 ECG 改变(ST 段抬高 $\geq 2\text{mm}$ )可明确诊断,同时要具备以上任何一条。

(6)激发试验:可将 V<sub>1</sub>~V<sub>3</sub> 导联 ST 段变化看得更清楚,主要使用钠通道阻滞剂如氟卡尼,阿马林,普鲁卡因,丙吡胺,普罗帕酮和吡西卡尼。研究表明氟卡尼激发试验的可重复性为 100%。

#### 4.2.2 危险分层:

(1)既往流产 SCD 或晕厥史以及自发 1 型 ECG 改变患者。

(2)电生理检查(3 个额外刺激)可诱发室性心律失常患者。

(3)仅激发试验诱发的 ST 段抬高,无危险分层价值。

(4)男性患者猝死危险大于女性。

#### 4.2.3 处理

(1)尚缺乏有效的药物治疗手段。外向电流(I<sub>to</sub>)抑制剂奎尼丁和增加钙离子电流的药物异丙肾上腺素对于 BrS 有效,即使低剂量奎尼丁(300~600mg/d)和极小剂量异丙肾[0.003~0.006 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]也有效。胺碘酮和 $\beta$ 受体阻滞剂无效。其他 I<sub>a</sub> 和 I<sub>c</sub> 类抗心律失常药物属禁忌。

(2)心搏骤停幸存者、晕厥、自发或钠通道阻滞剂诱发的 I 型 Brugada 样 ECG 改变者,以及电生理检查诱发室速或室颤者,属于高危人群,应植入 ICD。

#### 4.2.4 基因学研究

BrS 为不完全外显的常染色体显性遗传,已发现 Brugada 综合征相关的数个基因,最常见者为编码心脏钠通道 $\alpha$ 亚单位的 SCN5A 基因;较少见的基因突变为 GPD1L42 或 SCN1B, CACNA1C 和 CACNB2b。20%~30% BrS 患者为 SCN5A 基因突变所致。

### 4.3 短 QT 间期综合征(SQTS)

SQTS 是指 QT 间期明显缩短的一类疾病,有研究表明 SQTS 患者发生症状(晕厥、猝死或心搏骤停)的平均年龄为(35 $\pm$ 25)岁(中位数 39 岁),70%患者合并阵发或持续房颤,首次症状性房颤发生的平均年龄为(41 $\pm$ 19)岁。年轻人“孤立性”房颤要考虑到 SQTS 可能性。任何年龄阶段(包括新生儿)均可发生晕厥和猝死。电生理检查发现心房和心室不应期

明显缩短,两者有效不应期多数在 120~180ms。关于 SQTs 定义目前没有统一,Brugada 等指出 QT 间期<330ms 应高度怀疑 SQTs 可能性,文献报道个案或家系,其 QT 间期均<300ms。研究表明正常人群 QTc 间期<320ms 者仅 0.1%,而 QTc 间期<340ms 者仅 0.4%,可作为判断 QTc 间期是否正常依据。SQTs 患者最大特点为 QT 间期不能随心率的变化而相应地变化。SQTs 患者 T 波多数为高尖、对称,常合并房颤。

#### 4.3.1 临床诊断

Bjerregaard 等指出 SQTs 判断以 QT 间期为准,而非 QTc 间期。要除外可能引起 QT 间期缩短的继发因素,包括高钾血症、高钙血症、体温过高、酸中毒和(或)地高辛过量。

#### 4.3.2 处理

(1)有症状或高危患者,ICD 为最有效的治疗方法。由于 T 波的感知过度,经常发生 ICD 误放电,应注意合理程控 ICD。

(2)药物方面只有奎尼丁证实能使 QT 间期正常化,且使得 QT 间期随心率变化而变化,服用奎尼丁后室性心律失常不能被诱发,应该作为 ICD 的辅助治疗方法或拒绝 ICD 植入患者的备选方法。其他的药物均未证实有效。

#### 4.3.3 基因学研究

可由 KCNH2(IK<sub>r</sub> 功能增强),KCNQ1(IK<sub>s</sub> 功能增强)或 KCNJ2(IK<sub>1</sub> 功能增强)基因突变引起,也可由 CACNA1C 或 CACNB2 基因突变(Brugada 综合征样改变)导致心脏 L 型钙离子通道功能降低所致。KCNH2 和 KCNQ1 突变,引起钾离子通道功能增强,分别产生 SQT1 和 SQT2。编码 Ik<sub>1</sub> 通道 KCNJ2 基因突变,功能增强产生 SQT3[12]。SQTs 基因型共 5 种,包括 3 种编码钾离子通道基因功能增强和 2 种编码 L 型钙离子通道基因功能的丧失。

## 5 儿茶酚胺敏感的多形性室速(CPVT)

CPVT 为罕见的致心律失常性疾病,1975 年首次报道,肾上腺介导室性心律失常,引起心脏结构正常年轻个体的晕厥、心搏骤停和 SCD,症状起始的平均年龄 8 岁,首发症状也可发生在成年。30%患者 40 岁前发生 SCD。家族成员发生率大约 30%。典型心律失常为双向 VT(BVT),即相邻 2 跳 QRS 电轴发生 180°旋转,只有 35%CPVT 患者表现出典型 BVT,部分患者表现为多形性 VT(PVT)。CPVT 为基因遗传性疾病:①常染色体显性遗传,位于染色体 1q42-q43 编码 RyR2 的基因突变;②常染色体隐性遗传,位于染色体 1p31-21 编码 CASQ2 的基因突变。

### 5.1 临床诊断

基于症状、家族史以及对运动或异丙肾上腺素输注的反应。患者心脏结构通常正常,静息时 ECG 通常正常,随着运动量或异丙肾上腺素输入增加,室性期前收缩逐渐增多至 BVT,继续增加运动量或异丙肾上腺素剂量[0.1~0.3μg/(kg·min)],则出现 PVT,甚至发生晕厥。停止运动或异丙肾上腺素输入,心率逐渐下降,心律失常逐渐消失。情绪诱发典型者,可 Holter 检查。EPS 无特异性发现,程序刺激诱发 PVT 可能性较小,诊断价值不大。儿童运动或精神因素诱发 PVT 相关晕厥,高度提示 CPVT,应与 LQTS 进行鉴别。BVT 为 CPVT 较为特异的一种心律失常,但 Andersen 综合征(LQT7)亦可见。



## 5.2 处理

(1)  $\beta$ 受体阻滞剂为首选,非常有效,但不能完全预防 VT 发作。长效 beta 受体阻滞剂(nadolol)效果较好。但漏服一次  $\beta$ 受体阻滞剂即可导致致命性心律失常。建议患者服用能耐受的最大剂量  $\beta$ 受体阻滞剂,一方面可预防 VT 发作,另一方面可降低 ICD 放电率。近期研究表明即使服用  $\beta$ 受体阻滞剂,致死性心脏事件的发生率仍较高。

(2) ICD 可终止 VT,联合能耐受最大剂量  $\beta$ 受体阻滞剂为理想的治疗方案。

(3) 无症状基因突变携带者可给予  $\beta$ 受体阻滞剂。

(4) 症状反复发作患者,可考虑左侧颈交感干切除术。

## 5.3 基因学研究

心脏利罗丁受体(RyR2)通过动作电位平台期 L 型通道,控制钙离子从横纹肌纤维肉质网(sarcoplasmic reticulum, SR)释放至细胞溶质。2001 年报道 RyR2 编码基因突变与 CPVT 相关,属常染色体显性型,55%~60% CPVT 患者存在 RyR2 编码基因突变,现已报道超过 70 个不同的突变位点。同年在染色体隐性型 CPVT 家族发现 CASQ2 基因(编码隐钙素)错义突变与 CPVT 相关,隐钙素为 SR 重要的钙离子缓冲蛋白,与接头蛋白和三合蛋白结合,调节 RyR2 至管腔钙离子的释放。

## 6 遗传性心肌淀粉样变

心肌淀粉样变(cardiac amyloidosis, CA)为淀粉样物质沉积在心脏引起的一类疾病,临床上分为 5 种类型,原发型(轻链型)、继发型、老年性、遗传性和  $\beta$ 2 微球蛋白相关,不同分型预后差别大,因此,临床分型至关重要。

### 6.1 临床诊断

心肌活检病理诊断为“金标准”。继发型 CA 为 AA 样物质沉积所致,常合并有慢性炎症、恶性肿瘤或自身免疫性疾病等,可通过 AA 样物质染色确诊。 $\beta$ 2 微球蛋白相关 CA 见于尿毒症长期透析患者,血清或尿  $\beta$ 2 微球蛋白明显升高为其特点。原发型(轻链型)伴血清和(或)尿单克隆轻链的异常增高,部分合并多发性骨髓瘤。老年性和遗传性均与转运甲状腺素球蛋白(TTR)相关,存在 TTR 编码基因突变者为遗传性 CA,否则为老年性 CA。

### 6.2 基因学研究

遗传性 CA 患者心肌的淀粉样原纤维来自 TTR 变异体。编码 TTR 基因突变可导致 TTR 变异体异常增多,沉积在心脏引起,这一类型临床并非罕见。目前研究证实有 100 个以上 TTR 基因突变相关的位点。

TTR 编码基因突变累及心脏较常见突变位点包括 Asp18Glu, Ser23Asn, Glu42Asp, Glu 42Gly, Ala45Ser, Ala45Thr, Gly47Ala, Thr49Pro, Ser50Ile, Glu51Gly, His56Arg, Ile68Leu, Ser77Tyr, Gln92Lys, Ala97Gly, Arg103Ser 和 TTR Val122Ile 等,其中 TTR Val122Ile 变异体临床较常见。

(程中伟)

### 第三节 凝血机制与抗凝治疗新观念

随着基础研究和临床实践的不断深入,近几年人们对凝血与抗凝机制及抗凝药物在心血管疾病中的应用有了更深入的了解,针对传统凝血理论也产生了许多新观点。这些新观点为更恰当使用抗凝药物提供了新的理论依据。

#### 1 血栓的形成

人体凝血系统和抗凝系统两者间的动态平衡是机体维持体内血液流动状态和防止血液丢失的关键。广义的血栓形成是指在机体的心脏或血管腔内,血液发生凝固或血液中的某些成分互相黏附和聚集,形成固体质块的过程。在体内,无论是生理性止血还是动脉粥样硬化斑块破裂后形成的病理性血栓,本质上都是机体的一种防护性反应:利用形成的血栓团块封堵破损的内皮创口而保持血液系统内环境的稳定。

当内皮破裂后就会暴露出胶原和组织因子,胶原可激活血小板体系使其凝聚,组织因子可激活凝血体系,经过一系列反应使纤维蛋白原变为纤维蛋白。血小板为实现上述功能提供了一个平台。斑块破裂或内皮损伤后暴露出胶原纤维等物质,血小板可以黏附在胶原上,随后活化并释放二磷酸腺苷(ADP)、血栓素 $A_2$ ( $TXA_2$ )等物质促使更多的血小板黏附和聚集。血小板黏附于破损内皮表面,而凝血因子则在血小板表面上进行一系列反应使纤维蛋白原变为纤维蛋白,之后结成网并网络红细胞使血栓团块迅速增大,最终与血小板紧密结合形成一个牢固的血栓。

#### 2 血栓的分类

根据部位的不同,我们可把机体形成的血栓分为三种类型:动脉血栓、静脉血栓和心脏附壁血栓。动脉系统血流速度非常快,高速流动的凝血因子无法直接黏附在内皮破损处。但血小板具有在高速血流中黏附于内皮破损处的能力,血小板黏附后很快发生活化并暴露出有大量凝血因子受体的磷脂表面,凝血因子可以黏附在血小板磷脂表面而相互作用。没有血小板黏附和聚集所形成的反应平台,动脉血栓很难形成。因此抗血小板治疗是动脉系统血栓预防和治疗重要手段。静脉系统血流速度非常缓慢,理论上讲静脉血栓形成对血小板的依赖程度很低,而临床实践也证实抗血小板治疗并不能带来明确的益处,因此静脉系统血栓的防治以抗凝治疗为主。心脏腔室内附壁血栓的形成比较复杂,其血流对心脏壁的冲刷力介于动脉系统和静脉系统之间,血栓形成对血小板的依赖也介于动脉系统和静脉系统之间,总体而言更倾向于依赖于凝血系统的活化。因此,心脏附壁血栓的预防和治疗以抗凝治疗为主,但对一些低危患者血栓的预防也可以单用抗血小板治疗。

#### 3 修订的凝血模式

目前认为Ⅺ因子对体内血栓形成作用不大,无论是动脉系统血栓还是静脉系统血栓均起始于内皮损伤,内皮损伤后暴露的组织因子启动了外源性凝血途径,随后生成了少量的凝血酶(Ⅱa因子),这些早期生成的Ⅱa因子由于局部浓度低,并不直接激活纤维蛋白原成纤维蛋白,而是首先大量激活了血小板,为进一步血栓形成提供了更多的平台,随后又激活了

V因子、Ⅷ因子,最后激活了Ⅺ因子。以血小板的磷脂表面为反应平台,Ⅺa因子进一步激活Ⅸ因子生成Ⅸa,Ⅸa因子在Ⅷa因子的辅助下大量激活Ⅹ因子生成Ⅹa,而Ⅹa在Ⅷa的辅助下大量激活凝血酶原生成凝血酶(Ⅱa),这样早期生成的微量的Ⅱa经过几级放大产生了数量庞大的Ⅱa,迅速大量激活纤维蛋白原为纤维蛋白,最终形成血栓。

#### 4 自身性血栓与接触性血栓

按照新的凝血理论,机体所形成的血栓可以按新的方式进行分类:自身性血栓和接触性血栓。自身性血栓包括生理性止血血栓、动脉和静脉系统的病理性血栓,而接触性血栓是指血液与身体以外的异物接触后在异物表面上所形成的血栓,例如体外循环时血液与管路接触时所形成的微血栓、介入治疗中鞘管与血液接触所形成的鞘管血栓等。

无论是动脉还是静脉系统的自身性血栓,其形成的触发点均来自于内皮的损伤,内皮损伤后暴露出组织因子(又称Ⅲ因子),组织因子与血液循环中的Ⅶa因子结合形成组织因子-Ⅶa因子复合物,可激活凝血系统最终形成血栓,我们把该途径称为组织因子途径(自身性血栓途径)。

接触性血栓是从Ⅻ因子激活开始的,与自身性血栓形成机制不同。Ⅻ因子又称为接触激活因子,由该因子所启动的血栓形成过程,我们称之为接触性血栓途径。Ⅻ因子不参与人体自身性血栓形成,只参与接触性血栓的形成,因此Ⅻ因子缺乏的患者生理性止血功能不会受到影响,不会出现出血倾向。

#### 5 对抗凝治疗的新认识

既然血栓分为两大类,当我们分析一种抗凝药物的抗凝特性时,也要从两个角度分析,一是这种药物预防和治疗自身性血栓的能力,另一个是这种药物预防和治疗接触性血栓的能力,不要把这两种能力混在一起。目前临床上常用的静脉抗凝药物,如普通肝素、低分子量肝素、戊糖与比伐卢定都具有很好的预防治疗自身性血栓的能力,但它们预防接触性血栓的能力却有巨大的差异,比如戊糖是一种非常优秀的预防自身性血栓的药物,无论是预防髋关节或膝关节置换术后VTE事件,还是用于ACS患者,戊糖都显示出明显的优势,但戊糖预防鞘管血栓等接触性血栓的能力却较弱。普通肝素、低分子量肝素、戊糖都是通过加快抗凝血酶Ⅲ灭活凝血因子的速度而起抗凝作用的,该三类药物预防接触性血栓的能力取决于它们抑制Ⅱa因子(凝血酶)的能力,普通肝素具有很强的抑制Ⅱa因子的能力,因此具有很强的预防接触性血栓的能力,可以用在体外循环等强促凝(接触性血栓)操作中;低分子量肝素抑制Ⅱa因子的能力较普通肝素明显降低,预防接触性血栓的能力也显著降低,因此不适用于体外循环等强接触性促凝操作中,但可用于冠心病介入治疗等低促凝(接触性血栓)操作中,低分子量肝素用于PCI时适当加用少量普通肝素是否较不加更优尚无临床研究验证;戊糖由于完全失去抑制Ⅱa因子的能力,因此即使在冠心病介入治疗等低接触性操作中也需要补充Ⅱa因子(普通肝素50~60U/kg),以弥补其抑制接触性血栓(鞘管血栓)能力的不足。但需要强调的是介入治疗过程中支架部位的血栓形成并不是接触性血栓,是由斑块毁损后内皮损伤暴露出大量组织因子所致的自身性血栓,接触活化在支架部位所占比例很小,因此支架部位血栓的防治应该遵从自身性血栓的防治策略。

(史旭波)

## 第四节 吸烟与心血管疾病

香烟是最受欢迎的商品之一,是日常交流和沟通的最常见媒介。在日常活动中,有人“敬烟”时,人们常回答:谢谢。但吸烟每年夺去 500 万人的生命,相当于结核、艾滋病和疟疾的总和。预计在 2030 年,这一数字将升至 800 万/年。如不采取有效的措施,本世纪将会有 10 亿人死于吸烟。根据国外相关资料,由吸烟引起死亡的前三位疾病依次为慢性阻塞性肺疾病(COPD)、冠心病和肺癌,而国内则为 COPD、肺癌和冠心病。吸烟对健康的损害大多要在数年甚至数十年后方能显现。所以,对于近年来增加的新吸烟者,目前吸烟造成的危害才刚刚开始。但吸烟是当今世界最可预防的死亡原因之一,戒烟可使心血管死亡风险下降 36%。

### 1 吸烟流行状况

虽然吸烟是人类疾病和死亡的重要原因,但烟草仍是世界上最受欢迎的商品之一。我国是烟草生产和销售的第一大国,目前已拥有 3 亿多的吸烟者。香烟有如鸦片一样,正在侵蚀着人们的身体健康和经济财富,并将深深影响下一代。据调查,我国 70%以上的吸烟者,开始吸烟的年龄都在 15~20 岁之间。美国的数据显示,约有 4500 万成年人吸烟,这一数字占了美国成年人的 21%。根据 2002 年的全国调查结果,我国 15 岁以上人群的吸烟率为 35.8%,其中男性为 35.8%,女性为 3.1%。国人开始吸烟的平均年龄在 1984 年为 22.4 岁,至 2002 年则降至 19.7 岁,其中男性由 22 岁降至 18 岁,女性从 25 岁提前到 20 岁。而且,我国男性的吸烟率尤为突出。2002 年,我国男性平均每天吸烟约 17 支。而在这些男性吸烟者中,在 24 岁之前开始吸烟者占了约 80%,在 15~19 岁之间开始吸烟者占约 30.4%。这提示,在青少年中防止吸烟至关重要。和其他国家相比,我国吸烟者的另一特点是医师吸烟率较高。我国男性医师的吸烟率长期高达一半以上,目前这一数据已有所降低,但仍高达 40.7%。除此之外,我国非吸烟者遭受被动吸烟暴露比例极高,达 51.9%。约半数儿童遭受被动吸烟。

### 2 吸烟与心血管疾病的关系

#### 2.1 吸烟与动脉硬化

如今多数人已知吸烟与肺癌的密切关系,但却对吸烟与心血管疾病的联系关注不够。许多心肌梗死的患者和支架植入的患者仍不能彻底戒烟。前瞻性追踪尸检研究和回顾性吸烟调查尸检研究表明:吸烟与动脉粥样硬化有着相当密切的关系。吸烟能促进动脉壁粥样斑块的形成和使之加剧。有人研究了吸烟与心肌内小动脉损伤的关系,发现其动脉壁病变、纤维化增厚、粥样化、钙化、玻璃样增厚与吸烟密切相关。美国医师达贝尔最近的研究结果认为,烟草中的烟碱是造成危害的祸根。烟碱进入人体血液后,可促使心跳加快、血压上升(过量吸烟又可使血压下降)、心脏氧耗量增加、血管痉挛、血液流动异常以及血小板的黏附性增加。此外,吸烟时产生的一氧化碳,先于氧在血红蛋白分子上结合,从而可使红细胞携带和传递氧的能力降低 20%左右。由于上述种种不良影响,使年龄在 30~49 岁之间的男

性,吸烟者比非吸烟者,冠心病的发病率高出 3 倍,而且吸烟还是造成心绞痛发作和突然死亡的重要原因。另外,吸烟又可导致剧烈的肢体疼痛,即所谓的“间歇性跛行症”(脉管炎),这是因肢体缺血的结果。同样的病变如果发生在脑部血管,将会引起卒中和半身不遂。

## 2.2 吸烟与冠心病

吸烟对冠心病的重要性仅次于高龄。50 年来的一系列研究证实,每天吸烟 20 支以上可使冠心病风险增加 2~3 倍。在美国,吸烟相关的死亡中有 35%~40% 为缺血性心脏病所致,另有 8% 来自于被动吸烟。而且,如前所述,吸烟同时也是冠心病危险因素中最可预防的一个。

吸烟可促进动脉粥样斑块的形成和进展。Water 等的研究显示:冠状动脉造影存在粥样斑块且胆固醇水平增高在 220~300mg/dl 的患者,2 年后复查冠脉造影发现,吸烟者粥样斑块进展的比例(57% vs 37%, $P=0.002$ )和出现新发粥样斑块的比例(36% vs 20%, $P=0.007$ )均显著高于不吸烟者。吸烟促进动脉硬化的发生发展。

吸烟和冠心病风险的增加存在量效关系。Willett 等对 119 404 例女性护士队列中的冠心病发病率进行了前瞻性的评估。以问卷形式调查参与者的基线吸烟状态,分为吸烟 1~14 支/天、15~24 支/天、25 支以上/天和不吸烟 4 组,随访 6 年以上,分析致命性冠心病(定义为致命性 MI 或死于冠心病)的发生率。发现与不吸烟者相比,吸烟者发生致命性冠心病的风险显著升高,并随每日吸烟量而增加,分别增加 1.7 倍、3.7 倍和 5.4 倍。

我国的研究数据也提示,吸烟是急性冠心病事件的独立危险因素,吸烟者发生急性冠心病事件的风险是不吸烟者的 1.75 倍。我国 35~59 岁人群中 31.9% 的缺血性心血管病与吸烟有关。吸烟增加冠心病风险的机制可能包括多个方面,包括:①血管内皮功能紊乱:一些研究显示,吸烟可使一氧化氮生物合成减少,从而影响血管内皮的舒张功能;②促进血栓形成:吸烟可促进血小板聚集,另外吸烟患者组织因子活性明显高于不吸烟者,而组织因子在血栓形成的过程中起着重要作用;③增加炎症反应:部分吸烟者可有白细胞计数和其他炎症指标升高;④增加氧化修饰:吸烟可促进体内脂质的过氧化反应,促使粥样斑块进展。

## 2.3 被动吸烟和心血管疾病

被动吸烟同样能增加患心血管疾病的风险。Barnoya 等对有关被动吸烟对心血管系统影响的研究进行了系统性回顾,发现被动吸烟可使冠心病风险增加约 30%。和主动吸烟一样,被动吸烟与血小板和内皮功能、动脉壁僵硬程度、粥样斑块、氧化应激、炎症、心率变异性、能量代谢和 MI 面积均有关系。即使短暂的被动吸烟(数分钟至数小时)也能产生和长期主动吸烟相似的危害。Whincup 等也认为,重度被动吸烟和轻度主动吸烟者发生冠心病的风险相近。

我国的研究也提示,被动吸烟增加心血管病死亡风险(RR 1.37,95%CI 1.06~1.78),对儿童而言亦是如此(RR 1.26,95%CI 0.94~1.69)。另一项来自香港的研究也发现,被动吸烟的女性患冠心病的风险增至 1.6 倍,被动吸烟时间越长,患冠心病的风险越高。

## 2.4 吸烟的其他危害

吸烟引起肾上腺体释放肾上腺素和去甲肾上腺素,注射尼古丁也有类似作用。吸烟对

心脏及血管的主要作用很有可能就是因为这种激素的释放所致。此外,尼古丁可经由交感神经系统控制血压、心率、心血量输出,使它们短时上升。尼古丁可使心血量输出和收缩性减小,同时血管缩小,而且可引起心律失常。

尼古丁引起血液中脂肪酸浓度上升,增加了血液中血小板相互间的黏附及与血管壁黏附的倾向,这一作用可在血栓形成的早期观察到,并且与动脉中形成动脉粥样硬化相关。尼古丁在形成动脉粥样硬化过程中的作用与它引起肾上腺素的释放相关联,这种激素能增进血小板活性。

尼古丁还使血浆中纤维蛋白上升,因此增加了患局部缺血性心脏病的危险性。当然若不考虑烟气中一氧化碳的成分,就不能就尼古丁对心血管病的作用做出全面评价,所以必须考虑两者的协同作用。尼古丁与一氧化碳对心血管系统联合作用的最后结果,是在供应有限的情况下,增加心肌中的需血量,促使心肌缺血。

### 3 戒烟的心血管获益

戒烟对心血管系统的益处在短时间内即有表现。从吸最后一支烟起,20分钟内血压下降,体温、心率恢复到正常;24小时内MI风险即可降低;1年内冠心病风险已降低50%。而随着戒烟时间的增加,心血管系统获益也逐渐增加。戒烟5年内脑卒中风险可降至和不吸烟者相似的水平,而戒烟15年内冠心病风险可降至与不吸烟者相似水平。与其他冠心病危险因素相比,戒烟降低全因死亡和心血管疾病死亡风险的程度相近,然而,其花费却远小于血压、血糖或血脂的控制。从这个意义上说,戒烟是最经济的干预方式。

### 4 小结

目前,心血管疾病是人类的主要杀手之一。要重在预防。中华医学会心血管专业委员会主任委员胡大一教授、心血管流行病学专家赵冬教授呼吁:戒烟不仅仅是政府的责任,要全民动员,医师要充当戒烟的生力军。尤其在我国,未来数十年中心血管疾病的发病率可能仍将呈上升趋势,将为患者个人和社会带来巨大的危害。戒烟开始越早,心血管疾病收益越明显。远离烟草,健康使生活更美好。

(高传玉 胡大一)

## 第五节 心电图 T 波形成机制的研究现状

心电图先驱 Einthoven 将心电图应用于临床已逾百年,虽然临床上 T 波的形态学变化对于许多疾病已经有了特征性的指导意义,但是对于 T 波自身形成的基础心脏电生理机制仍然不完全清楚。从 T 波形成的机制研究进展中,逐渐形成了几个基本理解,而几种形成机制的理解当中几个学说之间又有着一定的争议。

### 1 传统心电图学关于 T 波形成的理解

正常心电图 T 波和 QRS 主波方向一致是由于心室除极和复极向量一致。限于研究方法的限制,传统心电图学认为心内膜下心室肌由于受到射血的反作用力,压力较大,所以虽然除极最早,但复极最晚;而心外膜下心室肌由于周围受脂肪包围,温度较高,所以虽然除极

开始最晚,复极却最早。这样,就形成了心室的复极和除极向量一致。这样的假设也是基于心脏是一个合体细胞的概念,认为心内膜下和心外膜下心室肌复极的不同是由于心脏外的原因引起。但这一理论限于当时方法学的限制,缺乏客观的实验证据。

20世纪70年代末期,Noble等发现心室不同区域心肌细胞的动作电位时程有差异,右心室长于左心室,心尖长于心底。后来Franz等应用单向动作电位研究记录心室不同部位几点的激动时间和动作电位时程的关系,发现单向动作电位时程与激动传导的时间成反比,似乎也支持除极早的部位复极结束晚这一概念。这些研究都试图用这种心室复极离散度来解释心电图T波的形成,但未引起广泛关注。

## 2 心室跨壁复极离散与T波形成

随着玻璃微电极、细胞膜片钳等技术的逐渐开展,心肌单个细胞与不同层次心肌细胞电生理特性的差异逐渐得到认识。20世纪90年代初,Antzelevitch等发现在狗左心室壁中,除了有心内膜下和心外膜下心室肌细胞外,还有电生理特性与它们不同的心室壁中层M细胞,从而提出了心肌细胞不均一性的概念,取代了传统观念心脏是一个合体细胞的概念,这在认识上对于心室复极研究具有里程碑式的意义。其后,M细胞被发现存在于多种哺乳类动物包括人类的心脏中,并与心内膜和心外膜区别具有独特的电生理特性。在此基础上,跨壁复极离散度的概念广泛应用,并对各种室性心律失常机制的研究和理解帮助极大。为研究跨壁复极离散度和心电图T波形成之间的关系,1998年Yan等将一块狗楔形左心室壁放在槽中离体灌流,同时记录三类心室肌细胞的动作电位和这块心室壁的心电图,以观察动作电位与心电图T波的关系。研究发现,如果心电图记录电极放在标本的首尾两端,记录不到T波,如果将记录电极分别放在近心内膜下和心外膜下心室肌处(后者为正),则可以记录到很好的T波。与此同时,他们用浮置细胞内电极分别插入沿心电图记录轴三类细胞中,在记录心电图的同时,记录三类细胞的动作电位,发现三类心肌细胞动作电位之间存在电位差,M细胞的平台电位最高(最正),由于M细胞在中层,所以它和心内膜下、心外膜下心室肌之间的电位差方向相反。M细胞和心外膜下心室肌细胞之间的电位差形成一个正向波,而M细胞和心内膜下心室肌细胞之间的电位差形成一个负向波。这两个波之差是一个正向波,与记录到的心电图T波吻合。再对比三类细胞复极过程的差异与T波之间的关系发现,当心外膜心室肌细胞平台和M细胞平台间出现电位差时,T波开始;当上述两种细胞都在复极时,两者的电位差逐步加大,反映为T波的上升支;当前者复极完毕,后者尚在进行复极,两者的电位差最大时,T波达到顶峰( $T_{peak}$ );心内膜下心室肌细胞和M细胞的电位差由于方向与M细胞和心外膜下细胞的电位差相反,所以心内膜下心室肌的复极限制了T波幅值的高度;由于心内膜下心室肌细胞的动作电位时程长于心外膜下心室肌细胞,其复极也参与了T波降支的初期;当M细胞复极完毕,T波也结束( $T_{end}$ )。其中普肯耶纤维复极电活动虽然结束晚,但是由于普肯耶纤维在心肌细胞中所占的比例较小,很难引起心电图上的表现(部分学者将U波形成机制归因于普肯耶纤维)。进而,他们通过药物干预各层细胞动作电位的时程和幅度,上述现象仍然符合这一规律。因此,他们认为T波的形成机制主要依赖跨壁复极离散。

但是,把在一块楔形心室壁上研究T波形成原理的结果引申到整个心室显然具有较强的局限性。首先,心室本身为三维的空腔器官,心室前壁、后壁、心尖、心底以及间隔部心肌

细胞的动作电位差异对于 T 波形成的影响显然无法在这一模型中体现出来;其次,心室的传导具有一定的时间性,自 His 束激动间隔部到最后激动心室的后外侧基底部需要约 100ms 左右的时间,而有限的心室组织块无法反映传导时间对最终心室复极离散的影响;第三,该心室组织块的研究建立在较慢的起搏频率基础上(40 次/分),而在较快频率起搏时(100 次/分)跨壁离散度会明显缩短,远远短于同频率下正常心电图时的 T 波终末时间。第四,楔形心室组织块上的动作电位记录时缺少组织和细胞间相互电张力作用以及电偶联影响,而使得局部的动作电位记录结果不能完全反映在体的复极离散变化。基于以上原因,该理论也引起了众多学者的广泛争论,进而开始尝试进行心室的在体复极离散研究。

### 3 在体研究心室整体复极离散与 T 波形成的关系

鉴于应用离体组织块等进行心电图研究的局限性,一些学者努力尝试进行在体的 T 波形成机制研究。Xia 等结合单向动作电位和三维电磁标测系统(CARTO 系统),对猪的心内膜和心外膜进行高密度在体三维动作电位标测,并在 120 次/分的心房起搏频率下同步记录体表心电图。发现所有记录的单向动作电位中,当记录局限在心室内外膜对应位置时,心内膜电位大多长于心外膜电位。但是对于所有记录的单向动作电位,虽然复极结束最晚部位多为心外膜,但是复极结束最早也发现记录于心内膜。这一结果显然与离体心室组织块的研究结果不一致。进一步研究发现,心室整体的复极离散度要远远大于同等频率条件下心室组织块的跨壁离散度,而这一离散度与  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  数值接近,即最早的复极结束与  $T_{\text{peak}}$  一致,而最晚的复极结束与  $T_{\text{end}}$  一致。提示 T 波的形成应该不仅仅与跨壁离散相关,而且与心室整体的离散相关, $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  间期可能反映更多的是心室整体离散。但是,该系列研究仍缺少心室壁内电位的记录,而且没有病理情况干预下的相关研究。进而,Opthof 等进行了狗的在体研究,该研究不仅应用单极心电图高密度记录了整体心室内膜和外膜的复极特点,而且还进行了心室壁内的电位纪录。同时还进行了 T 波变化的干预——起搏刺激心室电重构。发现心室跨壁复极离散虽然存在,但远远小于心室的整体复极离散度,而整体复极离散度与  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  相近,尤其是左右心室间的复极离散在 T 波形成中起着重要的作用。在心室电重构后,跨壁复极离散度虽然增加,但是  $T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$  间期并没有出现明显变化。结合既往许多在体研究几乎一致性的记录到有限的跨壁复极离散度这一结果,以及在体心肌细胞间电张力作用以及电偶联作用,其结果进一步证实了 T 波形成并不仅仅取决于跨壁复极离散本身的变化,而是与心室整体的复极离散密切相关的。

### 4 两种 T 波形成理论的争论对心室组织块研究的影响

需要提出的是,在体的心室整体复极离散对于 T 波形成的研究结果绝不意味着对利用心室组织块对跨壁复极离散研究的否定。心室复极离散对于诱发室性恶性心律失常作用的本身,取决于在较短距离上产生较大的复极离散,从而易于诱发早期后除极以及折返的发生。而心室组织块为这种较短距离形成较大复极离散度本身提供了一个完美的基础研究模型。换言之,即使在在体情况下,如果能在如此短的距离产生如此巨大的复极离散度,无论是这种复极离散发生在跨壁方向,还是这种离散仅仅局限于心内膜或者心外膜单一层面(如发生局部心肌缺血等影响时),都会由于相同的机制诱发室性恶性心律失常。

综上,目前的 T 波形成机制仍然存在较大的争议,进一步的研究有待在体三维复极离



散,尤其是包括跨壁复极离散研究以及相关 T 波影响因素的干预下进一步进行,来帮助我们更加深刻地理解 T 波形成机制。但是从目前的研究结果提示,T 波的形成既有跨壁复极离散本身的作用,也有心室整体复极离散的作用。而在哪些导联,在哪些病理情况下,跨壁复极离散还是整体复极在 T 波成分中所占作用分别如何,以及哪一导联反应更多的跨壁复极离散等,还需要更多的研究来证实。

(杨天伦)

## 第六节 现代影像与电生理技术在心律失常介入治疗中的应用现状

从 20 世纪 80 年代末至今,在心脏射频消融诊断治疗领域,射频消融治疗快速心律失常迅速发展,并在临床上广泛应用。成功进行导管射频消融最重要的先决条件是对局部和折返性心律失常的精确定位和在电生理检查中靶位的定位。传统的标测依赖于 X 线透视,由于其长时间的射线暴露,低空间分辨率和无法对预定义位点导航的缺点而应用受限。近年来,多种三维标测系统开始应用,从而推动了图像引导下多道电生理检测的发展,所以应用计算机技术把放射影像与手术中构建的三维模拟图像进行融合,就能清楚地显示心脏各个结构的图像。在患者解剖图像的指导下进行消融,可提高消融位点的精确性,缩短手术时间和 X 线曝光时间,减少了手术的相关并发症。

概括起来,医学影像通常可分为形态学影像和功能性影像两大类,形态学影像是目前在临床上应用的最为广泛的各种医学影像,例如 CT, MRI, B 型超声等,而功能性影像一般公认的是功能性磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography, PET)。目前影像技术已经发展到相当成熟的时期,其目的都是为了实现器官的可视化。心脏的可视化又为微创的心导管手术提供了基础,可以引导导管电极到指定的心腔位置,进行心电的定位检查诊断和心律失常的治疗工作。

现代心脏电生理过程包括基于导管的心律失常消融和经静脉装置的植入。导管射频消融手术是目前治疗心律失常实用、快速而有效的方法,依赖于精确、实时的心脏成像。同样,在器械植入的过程中,电极成功的放置取决于实时图像引导及将其经静脉植入合适的胸内位置的操作。传统的标测依赖于 X 线透视,由于其长时间的射线暴露,低空间分辨率和无法对预定义位点导航的缺点而应用受限。在射频消融治疗和电生理标测过程中,导管的定位是至关重要的,图像的引导可以很好地对导管进行定位,在很大程度上提高了手术的可靠性和有效性。

### 1 Carto-MSCT Merge, Carto-MRI Merge 的应用

肺静脉是触发房颤最主要的诱因,导管消融可以成功去除触发原因。不同的消融策略被提出。其中肺静脉口节段隔离和建立于解剖关系的大环消融最常用,在终止房颤的应用中被证明有效果,由于策略的使用,肺静脉解剖及左心房和肺静脉连接部位的确切位置对消融的成功是必需的。然而肺静脉的数量和解剖特点是多变的,尤其是小的右中肺静脉与房颤的触发有关。只有 70% 房颤消融的患者有标准的解剖学定位,而其余的 30% 则有各种各

样的解剖变异。

新近出现的三维电解剖图像融合 Carto-Merge 技术是在电解剖标测图像的基础上,引入心脏 CT/MR 三维重建图像,然后将两者整合产生新的电解剖图像。由于 CT/MR 扫描对心脏的采样点密集无死角,三维重建后的图像更接近真实解剖,故可帮助术者校正和弥补电解剖图像的不足,指导环肺静脉线性消融。由于左房内存在一些解剖学变异较大的特殊结构如左心耳与左肺静脉之间的“嵴部”,单纯在 Carto 电解剖标测图像上不能显示其解剖特征,多余的或者是小的肺静脉很难辨认。会出现导管不易贴靠、稳定性差,易进入左心耳消融等情况,因此在此部位消融有一定的风险,利用 CT 三维重建图像与电解剖标测整合技术 Merge 可解决这些问题。MSCT 的扫描速度快,可在 10 秒内完成扫描,多数患者都能在扫描时间内屏气完成,因此呼吸伪影少,能够非创伤性地提供解剖细节。术前行肺静脉 MSCT 成像有助于了解肺静脉入口部位、分支特征和走行以及有无发育畸形,同时还能用于评价左心房是否有附壁血栓等,从而对射频消融术的顺利实施提供帮助,从而减少射频消融的时间。MSCT 可以很好重建左房和食管的解剖关系,从而避免在消融术中损伤食管。因此,MSCT 可作为房颤射频消融肺静脉电隔离术前的常规影像学检查手段。综上,预先进行心脏 CT/MRI 的优势在于:①消融前对左房和肺静脉进行显像;②评价解剖变异;③房间隔进行详细研究;④展示左房、食管和附近血管结构的解剖关系;⑤左房的三位影像与电解剖标测数据融合;⑥显示肺静脉和左房的形态重构的程度;⑦发现和随访术后并发症。MSCT 的劣势在于辐射和需要碘造影剂注入,但可以提供一个比 MRI 更为精确的左房和肺静脉内部形态。高速螺旋 CT 扫描可将所有心脏结构进行精细重建之后用图像处理应用程序将 CT 的原始数据分割成心腔或感兴趣的结构(SOI)如左心房和肺静脉,即将 1.5~3.0T 的 MRI 或 32/64 排 CT 扫描的左心房和肺静脉的影像数据导入 Carto 系统,用软件处理后,建立三维的左心房和肺静脉的图像。在手术中将建立好的左心房和肺静脉的图像与 Carto 标测时建立的左心房和肺静脉的电解剖图像进行数据整合,再通过配准技术,如路标点配准及表面配准,将其与电解剖标测图像精确整合,可精确显示肺静脉口部的位置及走行,不仅避免了肺静脉造影,同时也减少了消融时由于消融导管贴壁不良造成消融环漏点而达不到完全电隔离的情况,减少肺静脉内补点消融的机会,从而减少了复发率。同时还避免了导管误入左心耳导致心脏穿孔等并发症的发生。消融过程中,CARTO-MERGE 技术指导下可较为可靠地实时显示消融导管头端与整合图像的心内膜间的距离,有利于判断导管与心内膜是否确实接触或在可允许的距离范围内接触。与单纯依靠电解剖标测图像相比,避免了电解剖标测图像中由于可能存在的标测误区所导致的“假接触”,从而提高消融的有效性。术中常规显示消融点和其在心内膜的投影点,使消融投影点在整合图像上呈线性连接,以帮助导管选择下一个消融点,并有助于判断消融漏电和“补漏消融”。消融完毕后,切面观也可清晰显示消融径线是否连续、完整,避免遗留裂隙(gap)。现在对 CT 与电解剖标测技术的融合知道房颤消融的研究的主要发现有:①透视时间减少;②心律失常复发率降低;③平均随访 25 周临床成功率提高。

在对室速进行消融的过程中,术前进行对比增强 CT 能够提供左室在亚毫米分辨率上的解剖信息,PET 能够提供对瘢痕心肌的代谢评价,它的边缘带和冬眠区域,延迟增强心脏 MRI 能够显示透壁程度和瘢痕区域的三维解剖形态。实时心脏超声能够在术中确认基质信息和对导管头和心脏接触策略进行评价。由于 MRI 能够提供正常和受损心肌组织的详

细解剖和生理信息,它能够易化电生理的过程。MRI 是非侵入性的,非电离化的,能产生高空间分辨率的图像。与室速的导管消融有特殊关系的延迟增强对比 MRI 最近发展起来,在以毫米为单位的空间分辨率上区分正常组织和慢性梗死心肌组织。MRI 增强显像在注射与血管灌注有关的 MRI 对比剂钆后观察相对快,而延迟增强是选择性的观察瘢痕组织,由于相对大的细胞外空间,因此在这些组织内钆大面积分布。在临床上,这项技术已经在心肌梗死后定义瘢痕形态中应用。在一个合适的方案中,三维心脏 MRI 成像与电解剖标测融合,实时的指导导管对梗死边缘的标测。Reddy 等的研究中发现:因为左室在长轴上呈现一定的相似性,仅仅使用心室腔内点(来源于电标测系统)对这部分室腔注册是通过限制左室在其长轴上旋转来增强注册过程的准确性。在电生理标测的体积与 MRI 显示的数据有着明显的差异,但是注册过程足够精细以指导对瘢痕心肌边缘进行消融。

所有的 MSCT 和 MRI 扫描均能显示诊断性影像的质量。MSCT 的限制之处在于,其辐射暴露及需要碘对比剂。然而 MSCT 能提供一个比 MRI 扫描更为精确的左房和肺静脉内部形态的精确显示。对于 Carto-MRI 来说,一个主要的缺点是 MRI 影像与导管标测过程不是同步的,任何融合过程中的错误都能转化为确定导管位置时的错误。因此精确影像融合对精确导管定位是必需的,这种精确影像融合与施加 MRI 影像以确定消融手术安全性和有效性有关。行影像学检查时,最好于呼气末屏气时进行扫描,因左心房/肺静脉的几何结构于呼气末屏气时受呼吸运动的影响最小。行 MRI 检查时,建议使用心电门控,以心动周期的 80% 作为标志,以减轻心脏搏动对左心房/肺静脉的几何结构的影响。

综上所述,Carto-Merge 能够在术中提供真实的心脏结构并指导完成导管消融术。Schwartzman 等认为应用图像整合技术的最大优点是明确心脏各腔室的几何结构和解剖变异,从而有很好的指导手术的作用。

## 2 Ensite-MSCT Merge, Ensite-MRI Merge 的应用

非接触式心内膜标测系统(EndoacdriaiSofutions, nIc. ESI) 1995 年该系统首次应用于临床获得成功,1998 年获得美国 FDA 批准。该系统运用先进的数学方法可将某一心腔心房或心室在一个心动周期中整个心内膜的激动进行详细的标测并以不同的色彩动态显示出来,其独特的导航系统可指引消融电极到达靶点部位。运用先进的数学方法可将任一心腔在一个心动周期中整个心内膜的激动进行详细的标测,并以不同的色彩动态显示出来,其独特的导航系统可指引消融电极到达靶点消融。与常规电生理标测方法和其他标测系统不同,Ensite 3000 系统具有许多独特的功能:①显示三维心腔;②单次心搏完成标测;③动态记录心内膜的电位变化和传导特点;④对消融电极进行导航和记忆。由于它可以实时连续记录心内膜的电位变化并进行动态回放,因此可以从四维的角度(空间+时间)分析心内膜电位的激动变化和传导特点,指导消融。新型的 EnSite 3000 标测系统可构建出心房的电解剖图,可以清楚显示心房电解剖结构、房性期前收缩的确切起源部位、激动顺序等,该标测系统主要由 EnSite Array 和 EnSite NavX 组成,前者主要用于动态等电势图的建立和确定心律失常的起源部位,后者主要是电极导航和构建心房电解剖图。

由于 Ensite 3000 标测系统可作多位点同步记录,故可用于标测持续时间短和血流动力学不稳定的心律失常,甚至可通过一个波形相同的室性期前收缩来标测室性心动过速,Ensite 3000 标测系统特别适用于室性心动过速尤其是器质性心脏病的室速的标测和消融。临

床上器质性室速主要为心肌梗死(简称心梗)后室速,也包括了部分心肌病室速及外科术后的室速等,多与瘢痕有关。器质性室速的导管消融一直是电生理界的一个挑战,EnSite 3000 标测系统能准确标测到常规方法无法标测的室速相关性低电压区或瘢痕区域,确定瘢痕相关性室速的机制和关键位点,并精确导航,有助于提高瘢痕相关性室速的消融成功率,为此类室速的消融提供了较好的标测手段。Strickberger 等运用 EnSite 3000 系统对 15 例器质性心脏病室速患者进行标测,其中 13 例有心肌梗死病史、2 例为扩张型心肌病。该系统标测到全部 19 种室速的出口和孤立的舒张期电位及 1 种室速的完整折返环。

对于心房扑动,无论是顺钟向型还是逆钟向型房扑,EnSite 3000 系统可完整地标测到折返激动环,直观地显示出折返激动最窄且最缓慢的区域(峡部)位于下腔静脉和三尖瓣环之间,部分患者在冠状窦口分成两部分激动前行,后部前传与前部汇合传至峡部,之后迅速激动整个右房。由于可以三维显示消融线路与 His 束及冠状窦口的关系,运用该系统消融房扑可明显降低房室阻滞等并发症,减少放电次数,并可确定峡部线性消融后双向阻滞是否有残余传导,可明显提高手术的成功率,降低并发症。

环肺静脉线性消融是目前房颤经导管消融的主要策略。对于心房颤动性消融时在 EnSite 3000 三维标测系统引导下,可实时显示消融电极、心腔内的其他标测电极及其电位图,保证了消融经线不在肺静脉内,避免了肺静脉狭窄的发生,既保证了消融点的连续性,又避免了某一点的过度消融而引发并发症,缩短了线曝光时间。

## 2.1 Ensite NavX

EnSite NavX 三维电生理标测系于 2003 年进入临床使用,近年来得到了极大的发展。EnSite NavX 系统通过处于 X、Y、Z 轴的 3 对皮肤电极片发放 5.6kHz 电场进行三维结构重建。系统每秒采集 96 个点,允许显示 8 支导管空间位置,且标测和消融不需要采用特殊导管,采用 3.5mm 盐水灌注消融导管。

系统利用电场进行导管的空间定位,准确性 $<1\text{mm}$ ,不需要特殊导管,特别是不需要 X 线透视即可直接判断消融导管与肺静脉环状标测导管的位置关系,为电位指导的消融带来了极大的方便。NavX 有一些优势:①系统使手术过程中使用的全部导管可视化,并不仅仅是消融导管。②任何电生理或者消融导管都能够使用,因此手术可选择冷冻消融或者射频。冷冻消融提供处理起源于儿童房间隔部的心动过速的安全方式。因此,NavX 允许不使用透视而在这些部位进行消融。由于导管能够放置入希氏束和冠状窦,且在 NavX 系统持续可见,能够轻而易举定义 Koch 三角,密切控制病变释放的精确定位。NavX 几何构型和 CT 形态之间最后的错误表明了产生不完美几何图形是不可避免的,以及 CT 模型不可能完全代表术中的左房形态。CT 影像融合并不仅仅限于 EnSite NavX 融合。心房标测导管的可视化的完善保证了与心房壁的紧密接触。心房构象的很好的评价能够提供精确的损伤定位,保证符合患者自己的复杂解剖的持续线性消融。尽管在随机对照试验中没有被证实,但是这些因素可能对产生跨壁传导阻滞有重要作用,而跨壁阻滞则对于改善临床结局以及减少房性心律失常复发的发生率有关。尽管 CT 影像融合的原则在 EnSite NavX 以及 CARTO-MERGE 是很普通的,但是在注册的完成上有着一定的差别。Ensite 系统使用动态注册过程(有 4 层或者多层标准),使 NavX 几何图形表面优化,旋转或者拉伸以与 CT 配对。而 Carto-merge 系统,这个整体注册过程,很僵硬地旋转而与 CT 匹配以减小其产生的解剖

模型表面与 CT 模型之间的距离,但是模型自身没有拉伸。尽管有这些差别,但是 Laura 等研究发现两种技术的注册误差是相似的(Carto merge $2.3\text{mm}\pm 1.8\text{mm}$ 对 EnSite NavX Fusion $3.2\text{mm}\pm 0.9\text{mm}$ )。

CARTO 系统和 EnSite NavX 系统原理不同,前者根据磁场变化实现三维重建和导航,后者根据电场的变化实现三维重建和导航,决定在某些方面存在差异和各自的优势。例如 CARTO 系统采点重建三维结构的同时也计算局部激动时间,因而可显示三维激动时序图,并可动态显示激动的传导过程,对显示折返性心律失常非常有利;同时也能够显示三维电压图,可以识别低电压的瘢痕区。新版本的 EnSite NavX 系统虽也可以显示局部激动时间和局部电压,但需要再次采点,EnSite NavX 系统不能显示动态激动传导图,不利识别折返环的关键部位。EnSite NavX 系统采集点的速率高达 96 点/秒,远远快于 CARTO 系统的采点速率,同样时间内采集的点远多于后者,所以 EnSite NavX 系统重建的三维结构模型分辨率较高。另外,EnSite NavX 系统能实时显示 8 支导管的空间位置,而 CARTO 系统无此功能。显示环状电极可以及时发现是否移位,可以作为节段性消融的三维“路标”,避免无效放电,减少 X 线透视时间。尽管各有利弊,但刘旭等通过 Carto-merge 与 EnSite NavX 系统引导对心房颤动环肺静脉消融术的比较,发现三维标测系统引导下的房颤环肺静脉消融术临床效果相似。

## 2.2 Ensite Array

非接触标测技术试图在一个心动周期中完成对心脏激动的记录与分析,适用于复杂心律失常的标测,而 EnSite Array 是其中较为成熟的一种方法。EnSite Array 系统由 Array 导管、放大器及工作站组成,Array 导管顶端有一多电极阵列,有 64 个电极,覆于一可充盈的球囊上。利用 64 个电极感知信号的强弱和角度进行导管电极定位、三维建模和电生理标测。Ensite 标测系统使得 X 线下标测困难的位点很容易被标测,并能在三维空间中表示和定位相关的结构(例如 His 束和瓣环),消融导管可精确、反复指引消融导管到心腔内事先测定的部位。而且,由于在电生理实验室中,高密度平行数据的获得允许在短暂的心动过速中进行标测,甚至在无明显异常时,由心脏结构进行定位。一旦几何结构被界定,多种心律失常起源能被迅速确定。洪浪等报道 Array 标测指导不适当窦速的消融 1 例,患者术中 Ensite Array 标测发现心动过速最早激动点位于窦房结区域,从窦房结上部逐步移至中下部消融,消融直至心率稳定在 60~70 次/分,结束消融。作者认为位于起源于窦房结附近的房性心动过速,多次消融难以成功,要考虑不适当窦性心动过速的可能,采用三维标测系统进行标测和消融是一种极好的治疗方法。Segal 等报道了 1 例多源性房速患者,房速的体表心电图有 4 种形态,Array 将其一一标出并指导消融成功。在房颤的临床诊治中,Array 系统可迅速定位阵发性房颤的异位触发灶并指导消融,对于右房房颤的消融也有很好的指导价值。

## 3 快速旋转血管造影成像与电生理融合技术及应用

三维旋转 X 线血管造影(three-dimensional rotational X-ray angiography, 3DRA)先作常规正位 DSA 检查,对可疑病变部位再做旋转 DSA 检查,旋转 DSA 是将 C 形臂支架围绕患者做 2 次快速旋转运动。

3DRA 使用一个标准的 C 形臂透视,不必三维重建就能够评价冠脉结构,对患者和术者来说,减少辐射时间和造影剂的用量。当需要三维体积数据时,只需使用 Feldkamp 等发现的公式对 C 形臂产生的锥形投射加以计算就能够对扫描的三维体积进行重建。旋转血管成像由于对三维重建有着良好感知,也应用于构建冠状动脉的血管形态影像。旋转血管造影的本质是与 CT 相似的,也就是说从不同角度获得的影像在三维空间内重建。但 3DRA 受心脏运动的影响,而且与骨结构相比减少组织对比度。精确旋转心脏血管成像的重要因素是快速精确的相机的运动以代偿运动矢量和改善对比细节的分辨率。

双平面透视可以在两个垂直的平面成像。右前斜位可以让术者看到右房及右室长轴,而左前斜则投射从心尖延伸到头颅方向的短轴影像。拥有了这两个垂直轴的影像,术者通过三维重建而放置导管。一些在透视下无法分辨的组织可以在灌注对比剂后清晰。例如,在房颤的消融中,在逆行入每个肺静脉时常规打碘油对比剂,这能够使术者明确静脉引流入左心房的解剖关系。这使导管能够更加精确地放置在肺静脉及其周围,也能够使术者避免对肺静脉口附近的消融,这能够导致诸如肺静脉狭窄等术后并发症。左心房后壁邻近食管,在此消融能够导致食管的损伤从而产生心房食管瘘。吞咽钡餐能够使术者在透视下看到食管和心房的关系,避免术者产生食管的深部损伤。

左房三维图像的旋转式成像技术可以实时、快速地重建出左房的三维图像,并且三维图像可以自动融合到 X 线影像中,随着造影机 C 形臂探头同步移动,并将左房的腔内图多角度、清晰地显示给术者,对心房内导管移动进行导航,从而极大地方便了术者完成房颤消融的手术操作。在 Ector 等进行的房颤射频消融手术中,使用 3DRA 对左房成像已经取代了术前的心脏 CT,在他们的研究中发现 3DRA 的最主要的优势就是使三维心脏结构实时自动高清晰地融合到 X 线透视影像中,该项技术的进一步发展方向是将电解剖标测系统与重建的三维图像直接融合,避免与在手术中通过移动导管获得的三维图像注册。

与传统 CT/MRI 相比旋转血管成像有以下优势:首先,成像能够在消融前快速获得,如果需要的话可以重复成像,由于体积状态的变化和不同生理状态能够在成像的时间和手术的时间之间产生解剖变异,因此,与术前 CT 相比,术中螺旋 DSA 能够提供一个更加准确的解剖信息。其次,因为显像和透视联合使用一个相同的仪器,因此在螺旋 DSA 显像获得后如果原始 X 线能够合理定位则不需要进行影像注册,而 CT 需要注册,这是一个繁琐而且能导致误差的过程。第三,辐射暴露时间少于 CT,第四,快速旋转血管成像比 CT/MRI 便宜。

#### 4 超声与电生理融合技术及应用

在房颤射频消融术中,清楚细致地了解左心房的解剖学特点对手术的安全率和有效率是至关重要的。目前,三维电解剖和阻抗标测系统使左房解剖重建变得简单。这些系统需要预先获得的左房 CT、MRI 图像和获得的实时标测相融合以获得合适的导管定位。这项技术的一个突出限制点是在进行导管操作时心腔会变形,这将导致次优的图像融合。

现在所有对影响房颤消融影像融合精确性因素的研究中,有以下几个重要发现:①MRI 和 CT 对左房和主动脉电解剖点和表面融合的平均融合误差相对小,大多数患者 $<2\text{mm}$ ,所有的患者 $<5\text{mm}$ ;②对于左房体积大的患者,融合误差较大;③使用 CT 或者 MRI 影像,从影像检查到电解剖标测的时间内,以及左室射血分数或者房颤的类型对融合误差没有明显影响。在房颤的射频导管消融中,大多数的患者的影像融合都会有一些小的融合误差,但是

这些误差在左房大的患者中较为明显。尽管 MSCT 或者 MRI 对实现肺静脉和左房的可视化有一定帮助,但是其对引导消融过程有一些限制因素,比如影像获得与消融手术的时间间隔,这将导致患者心率,心脏节律和容量状况的差异,潜在的能够产生不准确的注册过程。因为注册程序的质量取决于导航的精准性,这将会在射频消融手术中产生不太精确的病变部位的定位。最近,一项新的电解剖标测系统产生了,它允许三维标测系统和实时心腔内超声心动图(intracardiac echocardiography, ICE)融合。ICE 检查是将小型化的超声换能器置于导管顶端,再将导管经周围血管插管或开胸手术直接插入心腔内进行心脏扫查的一种检查方法。使用这个系统,心腔内超声多普勒显像技术能实时标测心脏传导系统解剖结构及心肌机械运动,判断异位起搏点位置及传导路径,指导消融电极放置,评价射频消融效果,较经胸超声多普勒显像技术具有更高的时空分辨率。

对于房颤的射频消融手术而言,左房和肺静脉的解剖能够在二维 ICE 的显像中显示,亦可以使用影像融合技术对一些心腔大的患者直接进行导管消融。现在的研究显示,与 MSCT 相比 ICE 可以略微低估肺静脉直径。这与 Jongbloed 等的研究观察一致,他发现 ICE 能够减少所有肺静脉的直径,可以在上下方向上减少约 3.5mm,在前后方向上减少 0.2mm。ICE 减少肺静脉左边缘的原因可能是因为事实上这些肺静脉在纵切面上可视,因此肺静脉的中部和最宽的部位被潜在忽略了。相比之下,肺静脉直径的右边缘被低估的原因可能是肺静脉-左房连接的扩展影响了其横切面的可视化。然而由于现在的射频消融靠近肺静脉的外部,这对消融过程的安全性将不会产生比较明显的影响。ICE 能够指导房间隔穿刺,能够很容易地对导管消融的肺静脉精确定位。而且,ICE 使手术和透视时间明显缩短,另外,ICE 使消融电极和组织良好接触。导管和组织接触良好的标志是垂直接触,没有侧面滑动和微气泡形成,最后,ICE 使用脉冲多普勒记录,能够发现和排除手术的并发症,例如肺静脉狭窄。

对于典型房扑的射频消融手术而言,逆钟向型心房扑动和顺钟向型心房扑动有共同的解剖屏障。Olgin 等采用电标测和常规拖带技术证实,心房扑动的后部屏障由全部终末嵴和欧氏嵴组成,前部屏障为三尖瓣环。折返激动在低位右心房有一共同出口,称为关键峡部,其位于三尖瓣瓣环、欧氏嵴、下腔静脉口后方之间。治愈心房扑动的关键是切断两个屏障间的折返环,因关键峡部相对狭窄易于分断,所以心房扑动消融治疗主要针对峡部。ICE 可明确在 X 线透视下无法看到的心内膜细节和解剖结构。Morton 等研究显示 ICE 能够清晰显示三尖瓣环至下腔静脉间的峡部的复杂解剖结构,使复杂的心内膜结构如囊窝,凹陷和小梁可视。另外 ICE 允许电行为和解剖直接相关,这是因为 ICE 能够建立相对稳定的消融导管位置。

心腔内超声成像是近来兴起的一项技术,在心脏疾病诊断以及指导介入治疗方面有着重要应用前景。随着 ICE 技术的不断完善,成像质量日益提高,已由最初的环扫旋转探头发展到目前最新的变频相控阵探头,并初步应用于临床。

## 5 PET 成像与电生理融合技术

折返性室性心动过速在电生理学中新出现的边界,目前的消融策略依赖于心内膜电压测量以明确心肌瘢痕,指导导管消融的过程。然而,这种电压标测方法有一些内在固有的缺点,有器质性心脏病的患者,PET/CT 可以通过代谢(通过 PET)和形态(通过 CT)的组织特异性信息来补充提供瘢痕的特征。三维瘢痕标测能够从影响数据库中产生,而这些数据库已经上传至临床标测系统中,能够帮助底物引导消融过程。这能够缩短手术时间,降低并发

症,改善手术成功率。

## 6 光学标测

这个技术使用对跨膜电位改变敏感的荧光染料。因此,信号强弱的改变反映着动作电位,能够从暴露的表面在光学的亚毫米的空间分辨率上和高的时间分辨率(1~3.7ms)上记录动作电位。这项技术的潜在缺陷是它使用电-机械分离以避免运动伪迹,这样在体内与生理值相比能够轻微地改变动作电位的时程。然而近期研究表明这些改变是微小的。尽管这项技术对于人体来说由于染料的毒性而使其应用受限,但是在一个国际协作研究中,结果提示了对正常传导和室速患者心脏的心内膜和心外膜进行光学标测是可行的。

由于使用传统标测技术的限制以及最近提出的局灶激动的发现,对室颤机制的研究仍然具有限制,目前所能获得的最高分辨率因为放置在与心肌接触的电极数量有限而受到限制。传统接触电极标测在标测激动顺序和明确室性心动过速机制上是成功的。室颤患者中,波解是分裂和互相碰撞的,复杂的电描记图记录的可能是单极电极导致的远场活动,分级反应,亚阈值电紧张的传导,以及局灶兴奋。根据傅立叶转换甚至是一次求导来设定复杂电记录图的局灶兴奋可能是会出错的。尽管双极电极标测能够提供局灶电活动的详细信息,但是在室颤患者中有着方向限制的缺陷,由于波解与双极记录轴垂直,因此而不能在电描记图上显示。光学标测能够测量局灶激动和去极化。这种技术能够改良运动伪影和造影剂毒性的问题。这种技术的实际应用能够把数据转换为标测电活动和明确室颤机制的阶段依赖性轨迹。

现在 Mihaela 等使用一种方法比较和调整健康猪心的微观的电生理模型和体外模型的测量,已经提供了初步的结果。他们通过使用光学荧光影像和 MRI 影像显示解剖以及纤维走向完成对动作电位的测量。他们将数学模型与直接测量的动作电位预先进行比较,验证基础模型。接着使用现有信息去调整模型参数以寻求更好的协调。动作电位的时程和传播通过光学显影的高时间和空间分辨率测量,这能让他们更加详细地观察动作电位波形,相同的心脏通过 MRI 解剖影像建立起电脑模型,与 MRI 测量处的纤维走向的结构各向异性信息融合。从这里,他们能够解决跨膜电位,能够分析动作电位的传导和等时图。

Shahriar Iravanian 等设计一个系统,使用光学标测技术和电刺激仪分别作为一个闭合实时系统的感受器和效应器。这个系统包括  $2048 \times 1042$  像素的线性扫描电压偶联相机,能够记录来自组织的光学信号。系统测试通过两种途径:①实时控制,刺激电交替的光学信号;②它使用精确定时,反馈控制的抗心动过速起搏的启动,以终止人工灌注电压敏感性染料入右心室的猪的折返性心律失常。他们指出系统能够提供对动作电位的精确重建进行密集标测,有大范围内测量动作电位时程的能力。更进一步,它能够短期,确定地延迟内处理光学信号和产生控制干预。然而这个杂交系统也有一些遗传与其基础技术的问题。和传统光学标测方法类似,光漂白和光毒性仍然是个问题。另外,使用光-机械分离的需要潜在干扰动作电位的图形和时程。实时控制算法和可用的软件限制的定时和处理负荷限制我们使用线性 CCD,而不是二维区域扫描相机。

## 7 总结

在心律失常介入治疗过程中,比较理想的影像工具应该至少具备以下特征:高度精确,最小创伤,实时,三维,与标准电生理仪器匹配并且没有辐射损害。电生理学家能够在介入手术



中床边进行简单方便的影像操作,如调整增益,图像质量以及看到穿透的角度和深度。影像技术以及图像处理技术应用于心内手术治疗,使得心脏定位从不可见到可见,从二维到三维,从粗略到精准,图像的引导,提高了心脏内手术的可靠性和准确性。多道电生理记录和图像引导的结合,更是为医师提供了充分的电生理信息和三维空间信息,使手术成功,能够减少消融后病灶电活动的残留或恢复,减少了心律失常复发的可能,具有广阔的发展前景。

(张树龙)

## 第七节 人类疾病中的高级基因组改变研究进展

基因组通过 DNA 折叠成染色质纤维、染色体域和最终的染色体组成高级复杂的结构。这种高级基因组对基因调节和基因表达的控制起着重要的作用。染色体在组成过程中的缺陷与生理和病理过程有关。一些基因组织的突变和转录的错误调节与人类疾病和染色质结构整体的改变是有一定关系的,染色质结构对基因稳定的维持、凋亡和癌细胞的转移起着关键作用。

基因组在原始状态下被折叠成更为高级复杂的结构。DNA 不同等级的折叠形成了染色质纤维、染色体域和最终的染色体,在最低级的水平,DNA 被包裹在八聚体和核心组蛋白的周围,它们是染色质形成核小体的重要结构成分。成倍核小体通过 DNA 的伸展连接在一起,并且经常被一种连接组蛋白占据,从而形成串珠状的直径大约 10nm 的纤维。这些初级的纤维通过进一步的相互压缩形成不同直径更为高级的纤维,虽然这些高级纤维在体内精确的几何结构仍不为人们所知。在更进一步的水平,染色质纤维折叠成大小约 1Mb 左右的亚染色体域,这些亚染色体域依次被折叠从而进入到染色体间期。在哺乳动物的细胞中,裸露的 DNA 压缩形成染色体纤维大概需要 10 000 次折叠。在细胞间期,染色体是以染色体域的形式存在的。一个染色体域被定义为特定染色体的 DNA 占据在核中心的区域。这里所谓的“域”指的是被占据的空间是紧凑的,有特点的,直径大约 2~3nm 的粗糙圆形区域。染色体域的内在结构虽然不太清楚,但它很可能是由环状染色质纤维之间形成的通路通过相互紧密连接和网状分叉组成的。这种相对开放的结构可以使基因调节因子进入到染色体域的内部。虽然染色体域在核仁内部是离散的结构,但相邻的染色体能大部分地重叠在一起,而且染色质环能从一个域很容易地进入到相邻的另一个域。

目前认为这种由更高级结构的基因形成的染色质纤维和染色体对基因的调节起着精密的作用。因此这些高级染色质和染色体的结构缺陷导致疾病并不值得惊讶。目前已经证实组蛋白修饰的改变可导致越来越多的疾病,虽然我们并不清楚这些改变究竟是疾病进程中的一个原因,还是仅仅其中的一个影响因素。而且,许多疾病相关的遗传改变被认为导致了高级染色质结构的改变,但这种显性疾病究竟是由于染色质结构的缺陷还是由于特定基因组蛋白修饰的改变引起基因表达的改变所导致,目前仍不太清楚。本文主要概述包括真正染色质结构缺陷在内疾病的发病机制进展。

### 1 疾病中结构染色质蛋白

染色质的高级结构是通过多数结构染色质蛋白调节的一些蛋白质,例如连接组蛋白、高迁移蛋白、异染色质蛋白 1,广泛修饰着染色质纤维,另一些蛋白质则仅仅与纤维部分相连并且参与染色质环的形成。成环是一种基因调节的显著和强大的机制,因为环可以使相距

很远的基因片段连接在一起,并通过这种方式导致调整序列和靶目标的自然相连。一些关键的结构染色质蛋白参与成环,并与许多疾病有关。

## 2 SATB1

SATB1(特殊富含 AT 的结合蛋白 1)是一种胸腺细胞分泌的特殊的 DNA 结合蛋白。它最初表现出这种特性是因为相对于超螺旋的张力它可以伸展的姿态拥有对富含 AT 序列结合的倾向(Dickinson, 1992),这种独特的结合特性已经提示 SATB1 在高级基因结构中可能的结构作用,并通过在胸腺细胞的核仁内找到 SATB1 的矩阵表现形式“cagelike”得以证实。这一特性对固定、环的形成和 T 细胞分化过程中许多基因的精密调节起着一定的作用。一些 T 细胞分化基因的调节是由 SATB1 决定的, SATB1 的缺失可导致巨大的分化缺陷。虽然一些效应很可能是因为 SATB1 补充组蛋白的修饰活动和染色质的复合物重塑,但 SATB1 的调节功能归因于它促进高级染色质环结构形成的能力。例如, T 辅助细胞细胞因子的激活在 T 细胞的分化过程中位于 2 号基因座,需要基因座控制区上游(LCR)的启动子控制区的叠加。环事件需要 SATB1,并且已发现 SATB1 与可能是环基点的基因座有关。SATB1 是充当这些环的结构支架还是作为基本的结构成分的连接物目前还没有定论。

SATB1 似乎在癌症中发挥着重要的作用。SATB1 的表达水平与乳腺癌的预后不良有关。在体外动物模型中, SATB1 的表达可以促进乳腺癌细胞的浸润生长,而它的损耗则阻碍了癌细胞的转移。在转移的乳腺癌细胞中, SATB1 调控着许多主要参与细胞黏附、细胞信号通路和细胞周期调节中的基因。SATB1 结合附近许多这些基因,而且它的损耗导致了这些基因遗传组成的改变。一个很具有吸引力但目前还未经证实的模型是 SATB1 作为一个结构平台可以为染色质环提供基地,并且指引着它的靶基因进入到共同的监管环境中。SATB1 在胸腺组织中只相对低水平的表达,测定该蛋白在其他癌组织中是否发挥着相同的作用和是否在其他癌组织中影响着一系列相同的基因,将是一项有趣的工作。目前没有报道说明癌症患者的 SATB1 发生了突变,它将对揭开 SATB1 在癌症中被错误调节的机制起着重要的作用。

## 3 CTCF

CTCF(CCCTC 结合因子)是一种锌指蛋白,它保留着重要的、高度进化的 DNA 结合域。这种蛋白被广泛表达,虽然它在细胞核中的水平和定位具有组织和细胞特异性。CTCF 的缺失和它的过度表达对基因表达谱起着普遍重要的作用,并可引起生长和分化过程中的生理缺陷。越来越多的证据表明,CTCF 作为一种绝缘体蛋白阻碍着基因靶向运动的增强子,也可以对相邻调控序列的基因起缓冲作用。各种各样的观察数据表明 CTCF 通过染色质成环发挥着绝缘体作用。CTCF 形成染色质的同型二聚体和多聚体,CTCF 介导的染色质环已经在各种各样的基因包括鼠的球蛋白 b,人的 MHC-II,基因印迹 H19/Igf2 中显露出来,因为它容易成环的特性和 CTCF 在基因组中广泛被介于 15 000~25 000 结合位点结合的原因,使它成为担任整体基因组组织者的强大的候选者,并且通过发现 CTCF 也可以介导染色体间的相互作用,强有力地支持了这一点。基因组广泛的研究表明,位于人类 11 号染色体上的基因印迹 H19/Igf2 与其他染色体上的调控元件相互作用,这些染色体间的相互作用是有效印记的关键。CTCF 优先与有 DNA 甲基化依赖性的母系抑制等位基因 H19/Igf2 联合,而且大多数染色体间的相互作用出现在母系等位基因并依赖于 CTCF,

这些提示该蛋白在抑制过程中发挥着关键的作用,也因此证明了 CTCF 在染色体外的成环作用和染色体内的相互作用中所发挥的整体基因组组织者的作用。

CTCF 与多种疾病有关。密码子重复扩增疾病包括亨廷顿病、脆性 X 智力低下和强直性肌营养不良症都是由微卫星重复序列的过度延长引起的。例如,一个健康人的 HTT 基因上只有不到 27 个 CAG 重复序列,而一个亨廷顿病患者却有超过 35 个,这种重复扩增的触发机制尚不明确。最近的证据表明 CTCF 在重复序列中有助于产生脆性位点,因此促进了它们的扩增。邻近重复序列的 CTCF 结合位点的突变导致基因组不稳定性的增加和重复长度的增加,就像我们在疾病中所看到的类似的情况。虽然没有测试,但它有可能干扰与 CTCF 的结合,目标位点的突变,或相互作用的两者之间的突变,都可以导致密码子重复疾病。CTCF 和其他基因组组织者的缺陷对其他密码子重复疾病中的微卫星重复序列的不稳定扩增发挥着关键的作用。

CTCF 已经被认为在 Silver-Russell 综合征 (SRS) 和 Beckwith-Wiedeman 综合征 (BWS) 这两种人类综合征中起着一定的作用。BWS 是一种临床症状随时间变化的发育障碍,包括发生肿瘤的频率增加、巨舌和生长过度,它是由 11 号染色体上的正常母系基因印迹 H19/Igf2 的异常活化引起的,在 H19/Igf2 区域上一些零星和家族的突变导致了 CTCF 结合位点的缺失,直接导致了疾病。同样,SRS 是一种以严重生长迟缓和身体不对称为特点的发育障碍,已经被证实是由父系等位基因 Igf2 的活化和 CTCF 结合位点的突变引起的。

CTCF 也与癌症有关。肿瘤抑制基因 p16 在癌细胞中往往起着正调节作用。这种正调节与位点周围活化的染色质边界缺失和邻近位点染色质结构的缺失一致。CTCF 与 p16 基因转录活性边界有关,而不是它的非活性形式,p16 基因的活性与 CTCF 结合有关。相反,CTCF 的减少几乎切断了 p16 基因的表达。有趣的是,癌细胞中 CTCF 结合的范围被它结合位点的甲基化物所调节,而且癌细胞也知道整个甲基化作用的缺陷。虽然这些研究有力地指出了 CTCF 在肿瘤抑制基因 p16 调节中的作用,但其他与肿瘤相关的基因看起来也以类似的方式调节,因为沉默的肿瘤抑制基因 RASSF1A 和 CDH1 也与 CTCF 结合有关。这些观察数据考虑到了这样一种可能性,那就是 CTCF 在 p16 基因和其他肿瘤抑制基因周围的高级染色质结构的建立和维持上起着关键作用,了解这种方式有助于肿瘤的预防,但 CTCF 的突变是否致癌仍不清楚。

#### 4 粘连蛋白

粘连蛋白是一种多蛋白复合体,参与建立和维持 DNA 复制和有丝分裂过程中姐妹染色单体的配对。这种进化上保守的复合体包括 4 个核心蛋白,可以在复制的染色单体周围形成圆环,并将它们结合在一起,一些辅助蛋白参与复合体的加载和维护。虽然粘连蛋白传统的角色是把染色单体结合在一起,但这一传统的角色正在改变。粘连蛋白在有丝分裂后期的细胞中有着高水平的表达,并且不再是染色单体结合在一起的必要条件。此外,一些物种的全基因组图谱研究显示粘连蛋白和基因组非随机结合,粘连蛋白的分布针对于正在进行的基因转录,这些都表明粘连蛋白参与着高级染色体组织构成。在酿酒酵母中,粘连蛋白主要与基因间区相关并且与附近比较集中的转录基因结合,就像它在裂殖酵母中所发挥的作用那样。在哺乳动物的细胞中,粘连蛋白与 CTCF 在绝缘子区域共同定位,并且在果蝇中,发现这种复合体位于基因高转录区域的附近。进一步的证据发现在基因组组织粘合作

用中,粘合亚基 Smc1 的突变导致酵母中沉默的交配型位点分界功能的缺失。Scc2/Nipped-B 亚基的突变导致果蝇中启动子增强缺陷。

粘连蛋白成分的突变是引起 Cornelia de Lange 综合征(CLS)和 Roberts 综合征(RS)这两种以多系统发育障碍为主的疾病的原因。CLS 是以严重的生长缺陷和智力低下为主的显性遗传病,RS 是一种以产前和产后生长不足和智力低下为特点的罕见的隐性遗传病。但患者的细胞不显示染色质粘连和隔离缺陷,提示这种疾病的症状与粘连蛋白的非粘连功能有关。一种可能的情况是粘连蛋白成分的突变削弱了复合体与整个基因组目标位点的联系,并且干扰了它通过与 CTCF 合作产生的边界和绝缘功能。未能正确定义的基因边界可能导致广泛基因的错误表达,人类细胞中粘连蛋白的损耗则确实可以改变几百个基因的表达。有趣的是,粘连蛋白在生长过程中越来越多地受到一些生长调节基因的控制,这也就解释了 CLS 和 RS 都是以产前和产后生长和发育不足为特点的疾病。

## 5 C-MYC

C-MYC 是一种典型的致癌基因。它编码一个基本的螺旋-环-螺旋拉链转录因子,在肿瘤的许多重要事件包括增殖、细胞周期的调控和细胞凋亡中扮演着重要的角色。一般认为 C-MYC 是靠一些选定的靶基因发挥作用的,它们的错误调节在很大程度上解释了致癌基因的危害作用。然而,C-MYC 结合位点的全基因组图谱显示 C-MYC 可与多达 15% 的人类基因结合,而不是与一些靶基因结合,并且可以和基因间的区域联系在一起,从而暗示 C-MYC 的其他一些功能。一些其他的观察资料也显示 C-MYC 在高级染色质结构中可能有更多的功能。在分离的细胞中,神经干细胞显示在核骨架和染色质组织中有着巨大的缺陷,包括细胞核的缩小、细胞核形态异常和染色质的广泛浓缩。重要的是,这些变化似乎与细胞增殖和凋亡的功能缺陷无关,表明它们并不是继发的,C-MYC 的严重破坏概括了染色质的缺陷并进一步支持了这个事实。在分子水平,C-MYC 的缺失导致了 H3 和 H4 组蛋白的乙酰化,但组蛋白 3 和赖氨酸 9 中三甲基的显著增长与这些细胞中异染色质的增长是一致的。这些资料强有力地证明 C-MYC 调节着整个染色质结构,并且有助于维持常染色质处于一个开放、易被诱导的状态。

C-MYC 在高级染色质组织中的作用机制还不是很清楚。一种模型是说这种蛋白质吸引组蛋白的修饰活动,染色质重塑机制使它的许多结合位点分布在整个基因组,因此,基因组的很大一部分都暴露其中,另外,C-MYC 的整体效应是由一个或几个染色质修饰者的错误调节介导的。这种模型的候选者是组蛋白乙酰转移酶 GCN5,它是一种已知的 C-MYC 的靶基因。它对 C-MYC 缺失的正调节可能有助于产生一些组蛋白修饰和染色质结构中的可以观察到的变化。C-MYC 在高级染色质结构中的参与,特别是它的组蛋白乙酰化作用具有潜在的临床意义,目前正在日益广泛地研究在一系列肿瘤细胞中 C-MYC 的误调节和组蛋白修饰的调节,以此作为潜在的抗癌药物。

## 6 HP1

异染色质蛋白 1(HP1)是异染色质最主要的结构成分 HP1 蛋白家族是进化上保守的家族,在高等真核细胞中存在 3 个亚型:HP1 $\alpha$ , $\beta$ ,和  $\gamma$ 。HP1 蛋白富含异染色质,通过其染色体域的组蛋白 H3 上的三甲基赖氨酸 9 特异性结合,但在基因组中仍然是相互分散的。这种蛋白质被认为是多种染色质纤维经过其染色体阴影域通过多聚化交联从而导致染色质

压缩。除了在异染色质中的结构性作用,HP1 蛋白能够同时激活和抑制基因的表达。作为沉默因子,它们被认为在靶基因的调控区,尤其是在启动的时候,压缩染色质,从而抑制转录的起始效率。作为催化剂,它们同样可以创造一个有利于转录的染色质环境。

HP1 与癌症有关,多种 HP1 亚型表达的降低已在包括乳腺癌、脑瘤、结肠癌和卵巢癌在内的多种癌症中报道。HP1 对癌症的发展尤其重要,HP1 缺失的程度与预后不良相关,增加 HP1 的水平可以降低肿瘤的转移。HP1 对癌症的直接影响已经在乳腺癌中得到了证实,实验性的在侵袭力弱的癌细胞中减少 HP1 $\alpha$  可以增加这些细胞的侵袭能力,相反,HP1 $\alpha$  在这些高侵袭力的细胞中的表达可以降低它们的侵袭力。这些观察表明,HP1 $\alpha$  是一种转移抑制因子,虽然 HP1 介导的这种效应并没有完全阐明,但它涉及整个基因组的错误调节,因为已知的许多与癌症和转移有关系的基因都与 HP1 的减少有关。

## 7 DNA 修复和异位中的高级染色质结构

细胞对抗基因损伤的第一道防线是 DNA 修复机制,它可以识别 DNA 的损伤,并且在发生 DNA 永久损伤之前得以纠正。越来越多的证据表明高级染色质结构对 DNA 的修复效率起着关键作用。其一,染色质重塑事件是 DNA 修复级联中最主要的一部分,在早期,双链断裂(DSB)发生之后,在断裂点周围的染色质快速地去凝缩,大概是为了方便修复机制接近断裂点。在后来的修复过程中,一些 ATP 依赖的染色质重塑机器,其中大部分是 SWI/SNF 家族,被征集到断裂处为染色质的切除和连接作准备。染色质重塑机器有效修复的要求暗示染色质的结构特性影响着修复过程的进展,也可能影响着染色质的易感性导致损伤,直接的证据来自于发现经放射诱导的 DSBs 在异染色质上断裂处的修复速度比同样在常染色质的修复速度慢很多。虽然迄今没有动力学研究报道,但这种延迟的原因可能是因为易结合位点的减少导致征集修复机器进入到高度压缩的染色质的效率很低。然而,也有一种可能是 DSBs 在常染色质和异染色质中有着完全不同的修复机制。这种情况得到了以下支持,DSB 在异染色质上的修复对主要 DNA 修复激酶 ATM 的活动明显更敏感而且修复得很慢,持久的 DSBs 更易在异染色质上发现而不是在常染色质上。一些结构染色质蛋白的移除,包括 HP1, KAP-1, HDAC1/2,降低了 ATM 介导的修复的延迟,说明这些异染色质成分阻碍了高效修复(图 6-7-1)。与这一解释一致的是,HP1 通过 Thr51 的特殊磷酸化从 DNA 损伤位点释放出来,只有它是在较晚的时间被征集,假定此时所有重要的修复因子都已经到达 DSB,则正常的染色质结构需要被重新建立一次。对 HMGN1 蛋白观察的进一步证据表明染色质结构影响着 DNA 的应答(Highmobility group protein 1)。HMGN1 是一种序列独立的球形 DNA 结合蛋白,与组蛋白修饰调节的转录调控有关。小鼠缺乏 HMGN1 可产生有缺陷的 DNA 损伤应答,包括 ATM、靶基因 CHK1 和 CHK2 的下游、2 个关键细胞周期检查点信号激酶的磷酸化活性的降低。HMGN1 虽然不是优先被征集到 DSB,但仍然发挥着重要的作用。该蛋白的缺失导致了染色质上 ATM 的过早堆积,尤其是在没有 DSB 的情况下。染色质上的 ATM 受 K14 上的组蛋白 H3 的整体乙酰化水平控制,这些都受 HMGN1 的影响。更进一步的证据:染色质结构在 DNA 损伤和修复的易感性中的关键作用来自于对胚胎干细胞中的 DNA 损伤应答的分析结果,它的独特性在于这些干细胞有一个很严格的规定来保持基因组处于原始条件下,因为任何基因缺陷都将被复制到干细胞,并且分化成不同的组织。ES 细胞缺乏连接组蛋白 H1,一种关键的染色质整体结构成分之一,它的特点是有较少的致密染色质,尤其可以增强

DNA 的损伤应答,并且在放射之后更快地修复 DSB。这种可能性是因为这些细胞中的染色质广泛地去凝缩,在此之前这种效应能通过对细胞组蛋白去乙酰化抑制因子曲古抑菌素 A 的处理被模仿,从而导致了染色质的去凝缩化。这些观察表明,染色质结构直接影响到基因组易感性的损害,不同的区域,比如异染色质和常染色质,在相同的基因组,DNA 的损伤反应不同。参与维持高级染色质结构的成分的缺陷,推动了突变和疾病的发生。

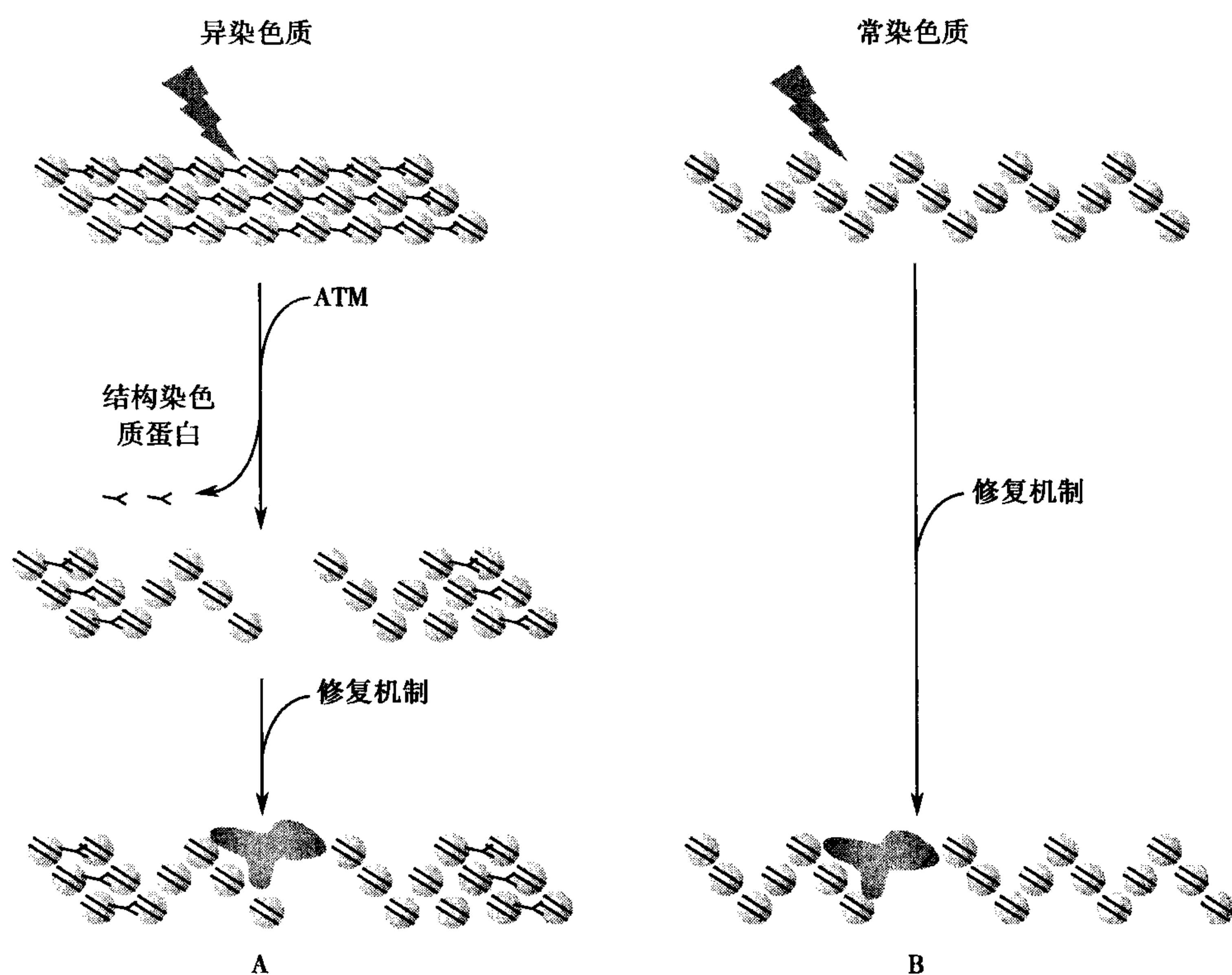


图 6-7-1 高级染色质结构和 DNA 修复。(A)染色质凝聚状态影响 DNA 修复。如果一个双链断裂发生在较密集的异染色质区域,与这些区域相关的结构蛋白(◀)例如 HP1、连结组蛋白 H1 或 HMG 蛋白质,可能通过 ATM 激酶的作用,阻止 DNA 修复机制(▶)的接近并被移除。当被移除的时候,DNA 修复机制可以更直接地接近 DSBs。(B)在不太密集的常染色质区域,修复机制可以更自由地接近 DSBs

高级染色质结构不仅对基因组 DNA 损伤的整体易感性十分重要,而且有助于特定染色体易位的形成,这可能发生在染色质结构的局部变化,这种变化可建立局部易脆位点,从而使它们对损伤区高度易感。一项有趣的研究结果支持了这一想法,分析表明,分子机制参与了染色体易位的形成,参与了 ALCL(间变性大细胞淋巴瘤)。许多 ALCL 患者都有 2 号染色体和 5 号染色体之间[t(2;5)(p23;q35)]的易位,导致了核仁磷酸蛋白和 ALK(间变性淋巴瘤激酶)之间的蛋白融合,组成激活激酶。有趣的是,有相当一部分 ALCL 患者没有相应的疾病症状是因为缺乏 t(2;5)的易位,清楚地说明蛋白融合并不是引起疾病的重要原因。通过分析 2 号染色体和 5 号染色体断裂区附近的基因,发现邻近核仁磷酸蛋白和 ALK 的一些基因即使在没有发生易位的患者体内也高度表达。虽然并没有用实验验证,但这些结果表明即使在没有发生易位的情况下,断裂区附近染色质结构也会发生改变。有趣的是,缺乏(2;5)易位的患者细胞比

有 t(2;5) 易位的细胞相对于对照细胞更高度易感,说明侧面基因的转录激活,可能改变这些区域的染色质结构,有利于易位细胞的形成。我们可以有趣地推测,断裂点近端区域的转录激活是由转录因子被不适当地征集到这些位点引起的,通过激活它们,改变局部染色质,增加它们对断裂和易位的易感性。在这个模型中,染色体易位的第一步是基因组区域的异常激活,导致了它们的去凝缩化。这一想法的直接依据是发现了前列腺癌的易位断点包含了雄激素受体 (AR) 结合位点,一个转录激活因子。雄激素治疗后,AR 与这些位点结合引起染色质重塑,可能增加了其对 DNA 损伤的易感性。这个模型也说明了有活性的等位基因,而不是静止的基因,容易在 MYC 和 IGH 位点发生易位,这种易位导致了 Burkitts 淋巴瘤,并且经常与每个细胞核中的三维(3D)空间相关,诱发它们的易位。进一步验证这个模型是很重要的,主要通过确定是否其他易位断点的特点也是高度转录和在这一系列事件中究竟是什么级联的分子机制。

## 8 肿瘤组织中的空间染色体组织

以易位和非整倍体的形式存在的染色体异常是肿瘤细胞普遍的特点。虽然非整倍体是由有丝分裂过程中染色体分离的不平等形成的,易位发生在细胞间期两个或多个染色体之间的非法连接,包括双链断裂(DSBs)在内的永久性 DNA 损伤。因为易位的形成需要参与的染色体之间自然的相互作用,染色体的空间排列等。它们的定位相互关联,在细胞核内有助于确定哪些染色体发生了易位。有人提出,易位优先发生在相邻的染色体之间,而不是发生在距离较远的染色体之间(图 6-7-2)。这是一个十分有趣、重要的可能。因为基因组非随机分布在细胞核内的细胞类型和组织特异形式目前已被公认。一系列相关的证据表明基因组组织的空间非随机分布有助于易位伙伴的确立。

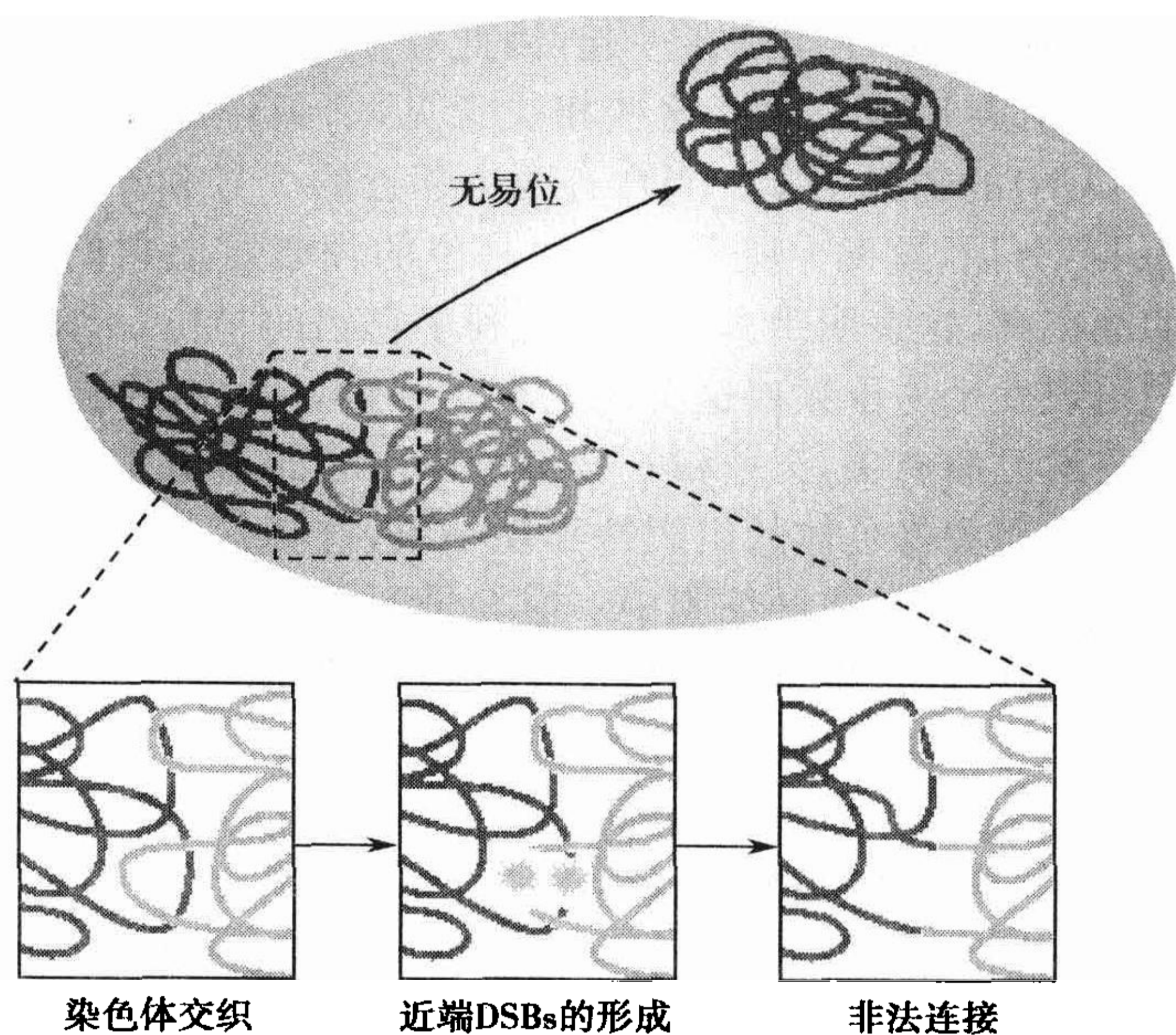


图 6-7-2 肿瘤易位形成过程中的染色体空间组织。易位优先发生在位置上最近的染色体之间,很少发生在距离较远的染色体之间。紧密并列在一起的双链断裂(星)发生在染色体之间的接口处,形成自由染色体末端,它们可能重组,并通过非法连接形成染色体易位

第一个提示空间基因组组织易位的形成来自于人类近端着丝粒染色体的发现,包括核仁组织区(NORs)和核仁集群,相对于其他染色体的易位,罗伯逊易位发生的频率更高。这大概是因为它们在核仁内的严密包装,增加了它们随时非法连接的可能性,两个或多个 DSBs 不能被快速地修复。同样的,核膜内层的染色体比位于中心的染色体易位的频率高。除了这些一般性的见解,许多例子说明自然距离和特定染色体的易位频率有着一定的相关性。小鼠染色体 MMU12,14,和 15 经常参与小鼠淋巴瘤中的染色体易位,在易位形成以前,这些染色体在超过 60% 的正常淋巴细胞中是成对或三重聚集的,它们在空间上相互接近,一旦永久的 DSBs 形成,诱发它们彼此之间发生易位。此外,染色体 MMU5 和 MMU6,经常参与肾的染色体易位,与超过 40% 的肝细胞是邻居人类染色体 HSA12 和 16,经常在脂肪细胞癌中发生易位,与脂肪细胞非常接近。易位经常发生在特定的区域之间或是两个相关染色体的基因之间,相关染色体断点定位研究进一步证实了空间距离的接近决定着发生易位的频率。BCR 和 ABL 两个基因,位于 9 号染色体和 22 号染色体上,它们的易位导致了蛋白融合的形成,引起慢性髓性白血病,它们在正常的造血细胞中彼此接近的频率比根据随机分布预测的频率还要高,而且也比在相同细胞核中各种其他基因位点所观察到的频率高。在 B 细胞中,PML 和 RAR $\alpha$  分别位于 15 号和 17 号染色体上,它们十分接近,其易位导致早幼粒细胞白血病,8 号染色体的 MYC 基因和 14 号染色体的 IGH 基因经常毗邻,它们的易位导致 Burkitts 淋巴瘤。重要的是,两个较少频繁发生 Burkitts 淋巴瘤易位的伙伴,11 号染色体的 Ig $\kappa$  和 22 号染色体的 Ig $\lambda$ ,与它们的易位伙伴 MYC 有较少频率的联系,但却对 MYC 有一定的易位倾向性。易位形成的邻近效应并不限制在不同染色体的基因位点,也适用于同一染色体的事件。RET 和 H4 基因是甲状腺肿瘤上经常发生易位的基因,它们均位于 10 号染色体并且相距 30MB,但在三维空间上通过染色质纤维成环连接在一起,因此它们之间相互毗邻,更易发生相互易位,导致染色体内部的可逆反应。除了这些相关意见,邻近作用的直接证据来自于间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)的辐射实验。当含有两个邻近的 2 号和 5 号染色体非随机对的细胞被放射诱导为 DSBs 后,这两个染色体发生易位的频率要比它们在细胞中彼此相距很远时发生易位的频率高,这表明距离的邻近有利于它们的易位。邻近效应对易位结果的决定作用与不同组织发生易位频率这个既定事实一致。例如,小鼠 12 号和 14 号染色体之间的易位经常与淋巴瘤有关,5 号和 6 号染色体之间的易位主要发生在肾癌中。这些易位的组织特异性和相关染色体的组织特异性一致,这就是为何 12 和 14 号染色体的易位发生在淋巴细胞中,而不是在肝细胞中。但 5 号和 6 号染色体的易位却发生在肝细胞中,而不是在淋巴细胞中。这似乎说明易位发生频率的高低反映了参与易位的染色体的组织特异性。

易位地区的相对位置对决定它们之间的相互作用十分重要,这一结论是依赖于一旦染色体形成 DSBs,生成的自由端十分稳定,无法在核空间自由移动去寻找其他断裂的染色体末端这一假设上的。一些证据表明,断裂的染色体末端在细胞核中是很稳定的。DSBs 在化学固定的活细胞中是可以看见的,这表明被放射过的基因区域可以在原地呆很长一段时间。此外,由限制性核酸内切酶特异性切割诱导产生的单个荧光标记的 DSBs 仍固定在细胞核中。这些实验表明 DSB 的运动半径被限制在大约 250nm 左右。DSB 稳定的主要机制仍未知但可能涉及从 DSBs 到 DNA 修复地点的范围。



图 6-7-2 显示,易位容易发生在位置很近的基因区域之间,并不包括多种染色体上的 DSBs 经核弥漫寻找其他 DSBs 这个广泛搜索的过程。如果两个 DSBs 发生在两个相邻的染色质上,而且有可能混合,那么易位将会发生,染色体相距不超过 500nm,并与两个 DSBs 的运动半径一致。这个模型与所得到的发现一致,那就是易位发生的频率不仅与染色体之间的相对位置有关,而且与相邻染色体上染色质的重叠度有关。

基因组不断暴露在外部的损害中,例如射线和化学物质,这些都能引起 DNA 损伤和 DSBs。DSBs 的固定很可能是一种保护机制,确保基因组的稳定性,也就解释了易位发生频率相对低的原因。据估计,基因组在单个细胞中每天遭受数千次 DNA 损害事件,包括 DSBs,然而,易位发生频率却为  $10^7$ 。如果 DSBs 在细胞核内流动性很大,那么易位发生的频率也会很大,因为随机的运动使 DSBs 在相同的基因组中更快地找到其他 DSBs,更易发生易位。DSBs 在细胞核中的内在固定性阻止了多个断裂染色体末端的靠近,并且在易位伙伴被找到之前完成了 DNA 修复机制的修复工作。在这个意义上说,染色体的高级组织和染色质纤维,以及它们的固定性,充当着基因组保护者的角色。

## 9 高级染色质结构的老化

老化的特点是染色质结构和功能的一些整体变化。在老化细胞中,一些关键结构染色质蛋白包括结构异染色质蛋白 HP1 的丢失是由于翻译后的退化所致。同样,早衰症 Hutchinson-Gilford 早衰综合征(HGPS)是由核纤层蛋白 A 的突变引起的,核纤层蛋白 A 是哺乳动物细胞核中主要的结构成分之一,同样的染色质蛋白丢失很可能是形态明显的异染色质块和周边的异染色质在 HGPS 患者细胞中大量缺失的结果。这些缺陷是因为核小体重塑和去乙酰化(NURD)的负调节,染色质重塑复合体(Pegoraro, 2009)。一些 NURD 的成分,包括催化组蛋白去乙酰化酶 I(HDAC 1),在正常的老化过程和 HGPS 患者细胞中丢失,并且把这种复合体从正常细胞中移除可以阐述大多数主要与老化相关的染色质缺陷。在老年小鼠体内发现一些组蛋白去乙酰化酶活性的降低就支持了这一观点。在酵母 *S. 啤酒酵母* 细胞中发现染色质上一些与老化相关的结构缺陷,其中的核仁内核糖体复制的不稳定性与老化有关,在线虫的老化过程中,其内部和外部的异染色质块同时丢失。

在染色质结构与老化相关的缺陷会产生多种后果。首先,老化基因组的特点是 DNA 损伤的增加和高水平的持续 DNA 断裂,这些很可能是由结构变化引起的,从而加大了对基因组易感性的破坏。其次,因为近着丝粒异染色质结构丢失,正常生理年龄和早衰的细胞中都表达正常静止的异染色质随体 III 重复序列。正常生理年龄和早衰的基因组在表观遗传修饰中也发生着广泛的变化。在许多衰老的哺乳动物组织中 DNA 甲基化物普遍减少,一些组蛋白修饰在老化过程中受到影响。尤其与染色质形态学变化一致的是,与异染色质相关的组蛋白 H3 赖氨酸 9 的三甲基化和组蛋白 H3 赖氨酸 27 三甲基化的转录抑制在衰老和早衰的细胞中大量丢失。相反,H4 赖氨酸 20 的普遍三甲基化增加了衰老。在 *S. 啤酒酵母* 细胞中,H4 赖氨酸 16 乙酰化随着年龄增加,H3 赖氨酸 56 乙酰化随着年龄减少,而一些其他的修饰则没变。这些乙酰化事件水平依赖于组蛋白去乙酰化 Sir2,并被乙酰转移酶 Sas2 中和。证据表明,在组蛋白修饰中的这些改变不仅仅是老化过程中的过客,而是积极推动着 H3 和 H4 的突变,从而干扰赖氨酸 16 和赖氨酸 56 的乙酰化,延长寿命。鉴于组蛋白修饰

中这些广泛的改变,衰老的细胞显示出普遍对基因表达的错误调节并不令人惊讶。虽然一些改变可能只是与老化有关的具体的基因表达程序中的一部分,包括炎症反应和细胞应激反应,大部分可能随机地发生是因为表观遗传修饰和染色质结构中的随机变化。

在衰老过程中促进染色质和遗传改变的机制目前还不清楚。有人提出,遗传的改变主要是由 DNA 损伤触发的。在这种情况下,随机发生的 DNA 损伤导致了基因组内染色质重塑和染色质修饰者的再分配,一些修饰者被征集到远离它们正常的位点,因此它们能参与 DNA 损伤的修复,另一些则被征集到了新提供的位点。组蛋白修饰者的重新分配导致了与老化相关的基因表达程序的激活,有助于整个基因的随机误调节(图 6-7-3)。组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 的重新分配,很早就与老化有关,它是对 DNA 损伤的反应,在老化过程中它和放松管制的基因相关,但这个模型并没有完全解释在正常衰老和过早衰老的细胞中观察到了遗传修饰者的丢失而不是基因组内部的重新分配这一现象。此外,至少在早衰综合征 HGPS 中,DNA 损伤是一个迟发的事件,并且不可能是表观遗传改变的触发机制,因为关键染色质蛋白的丢失,包括 NURD,发生在 DNA 损伤以前,其次是染色质结构和表观遗传修饰的变化最终出现 DNA 损伤。另一种模型是老化主要通过表观遗传修饰者的稳步丢失驱动的,这些丢失是连续、经常低水平的暴露在细胞的环境危害因子之中引起的(图 6-7-3)。表观遗传修饰者的丢失和异常作用改变了整个表观基因组的组成和整个染色质结构,包括异染色质区域的丢失。这种异染色质的丢失可以使基因组对 DNA 损伤更易感,并在反馈机制中,进一步触发整个表观遗传的改变,包括基因表达程序中与老化相关的变化和整个基因的随机误调节(图 6-7-3)。虽然有表观遗传修饰的参与,染色质结构和 DNA 损伤作为老化过程的重要组成部分目前已明确,但这些事件确切的相互依存关系仍有待阐明。

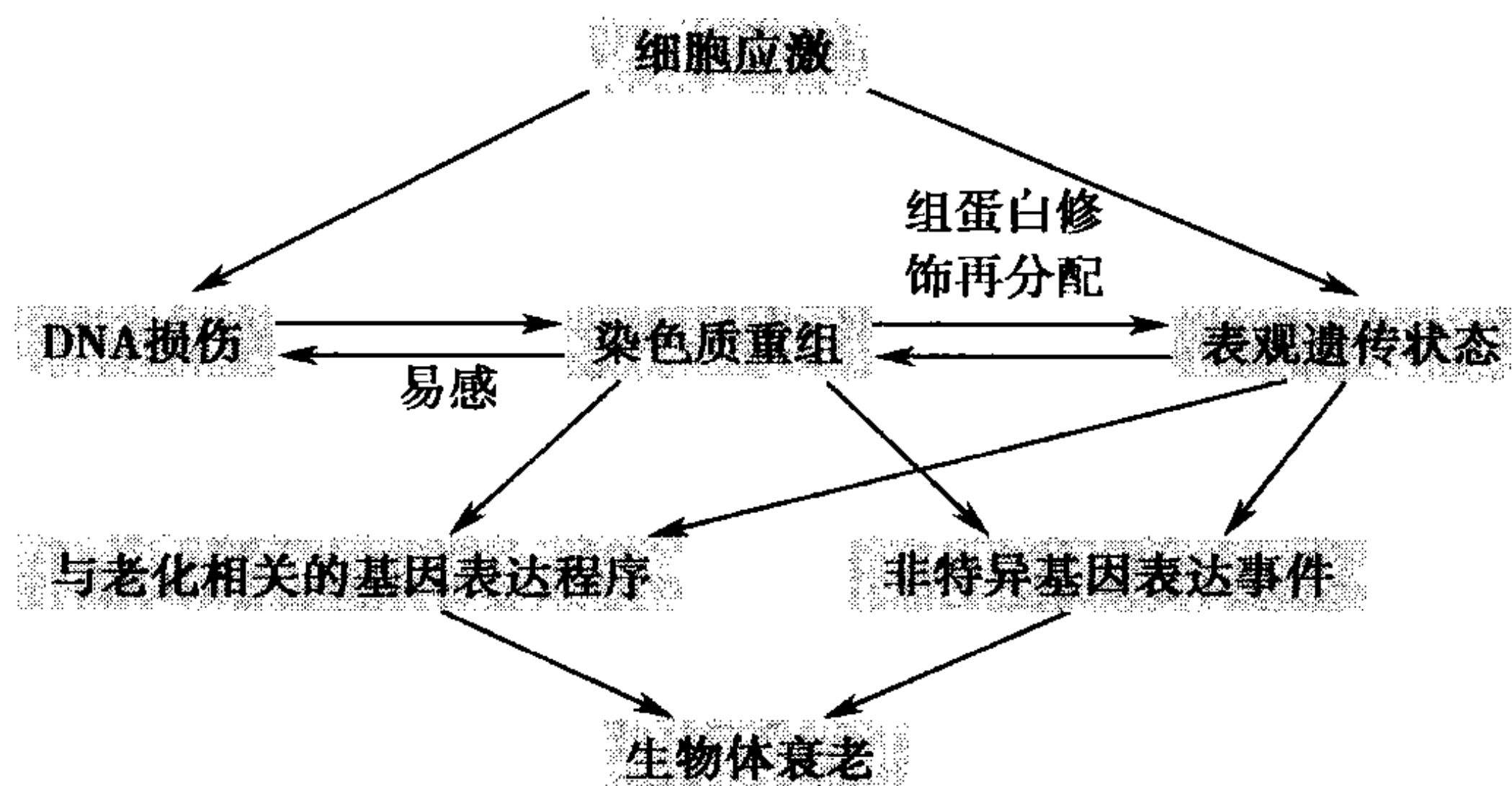


图 6-7-3 老化过程中的染色体效应。一个相互作用的复杂网络将染色质结构与老化连接在一起。细胞应激可直接引起基因组遗传状态的改变,导致局部和整体染色质重组,进而使基因组对 DNA 损伤更易感。细胞应激也可以引起 DNA 自身的损害。作为对这些损伤的细胞反应的一部分,染色质重组事件的发生可以导致表观遗传修饰基因的再分配,使它们远离正常的结合位点,并且向不适当的靶点接近,从而改变了基因组的表观遗传状态。整个染色质结构和遗传状态的改变引起基因表达程序的激活,包括与老化特异相关的程序,比如炎症的激活和细胞应激反应,但它们也可能有助于基因在整个基因组中的随机误调节。这些特异的和非特异的误调节事件可能对反馈回路起作用,从而进一步破坏基因组老化的遗传动态平衡

## 10 结论

高级染色质和染色体内的基因组组织是真核细胞的基本特征之一。毫无疑问,正确的基因组组织对基因组发挥真正的作用至关重要,而基因组组织的缺陷则导致疾病。结构染色体的缺陷可以直接由突变、结构染色质蛋白的错误表达或染色质的重塑活动引起。另外,组蛋白修饰活动功能的削弱,可能使染色质结构受到影响,从而导致结构染色质的改变。已知的由染色质结构异常参与的一些疾病将在未来几年中迅速增长。许多基因错误调控参与的疾病,往往认为是因为表观遗传修饰的改变,染色质结构未被分析,从而使许多“外在的”疾病事实上很有可能是染色质结构疾病。此外,单核苷酸多态性的全基因组绘图可能揭示出许多能够影响染色质结构的重要的新的突变。除了染色质结构的缺陷导致特定的疾病,整个高级结构染色质组织作为维护基因组完整性的保护机制,抵挡 DNA 损伤活动的连续攻击,其重要性已越来越明确。此功能作为一种完整的机制已在病理过程中显现出来,例如肿瘤转移和老化的形成。对参与维持染色质结构的分子机制及其作用的精确阐述对我们理解这些重要的事件至关重要。

疾病中高级染色质结构和一般核骨架结构的参与,强有力地说明了基本的细胞过程是如何与疾病有关的。我们经常把基本的细胞功能研究作为一门独立于临床研究的学科,但我们现在看到了这一基础研究与疾病研究戏剧性地集中在了一起,当我们正在分子水平上的基本细胞功能机制研究上取得进展时,经常出人意外的,与之相连的疾病被发现了。另一方面,基因工具导致了基因疾病发现率的急剧增加,加强了基本细胞机器与疾病之间的联系,因为每一个确定的致病基因,它发挥作用的基本机制必须阐明,从而才能真正了解疾病。把对基本生物学过程越来越详细的洞察力和致病基因的快速发现两者结合起来,为未来新的诊断和治疗策略的发展提供了一个强大的、很有希望的论坛。

(杨水祥 崔涪夏 贾凯英)

## 第八节 交感-肾轴:高血压和心衰治疗的新概念

过度交感神经兴奋是导致高血压和心衰病理生理改变的一个重要因素。过度交感神经兴奋与肾脏相关,导致钠潴留、肾素分泌增加和肾功能下降。通过躯体传入神经,肾脏在交感神经活动中起着增加传递的作用。因此,肾脏既是交感神经兴奋的对象又是兴奋的促进者。在持续高血压和严重心衰患者的治疗中,可以通过针对“交感-肾轴”直接干预肾脏交感传入和传出的信号进行治疗;还有包括持续刺激颈动脉窦可能会间接影响肾脏交感活性,提高肾的钠处理能力。这些技术方法展示了高血压、心衰治疗的良好前景。“交感-肾轴”将会被证明是上述病理生理改变的关键。

1984年,Drs Francis 和 Cohn 等提出神经体液不平衡可能是促进心衰的病理生理学基础。由于针对肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统治疗的成功,证明这个概念是正确的。针对该系统的治疗也在高血压的治疗中证明非常有效,特别是针对终末器官损伤的治疗。本文提到了另一个相关的概念:“交感-肾轴”,这个轴与高血压和心衰的病理生理改变息息相关,可能会成为未来治疗的新靶点。

## 1 肾脏的交感神经分布与支配

肾脏被广泛传出的肾上腺素能神经和躯体传入神经所支配(图 6-8-1)。传出神经终止在肾的各个部位,独立地影响肾小管钠重吸收、肾素分泌和肾血流量。低频率刺激时钠重吸收加强;高频率刺激时肾素释放、肾血流量下降。温和的交感神经活动时,钠的重吸收增加,血容量增加。强烈的交感神经活动时,由于血管紧张素 II 和醛固酮释放,钠重吸收被进一步加强;同时,由于去甲肾上腺素和血管紧张素 II 对血管的影响,使血管收缩。因此,肾脏传出交感神经活性导致血流量增加和动脉压增高,同时降低肾血流量。尽管低血压或低血容量时有这些代偿反应,但当这些反应持续或过度代偿时,会导致高血压和充血性心衰的病理生理改变,并且可能在心肾综合征中起重要的作用。心衰时持续的循环淤血往往与肾功能恶化同时发生。

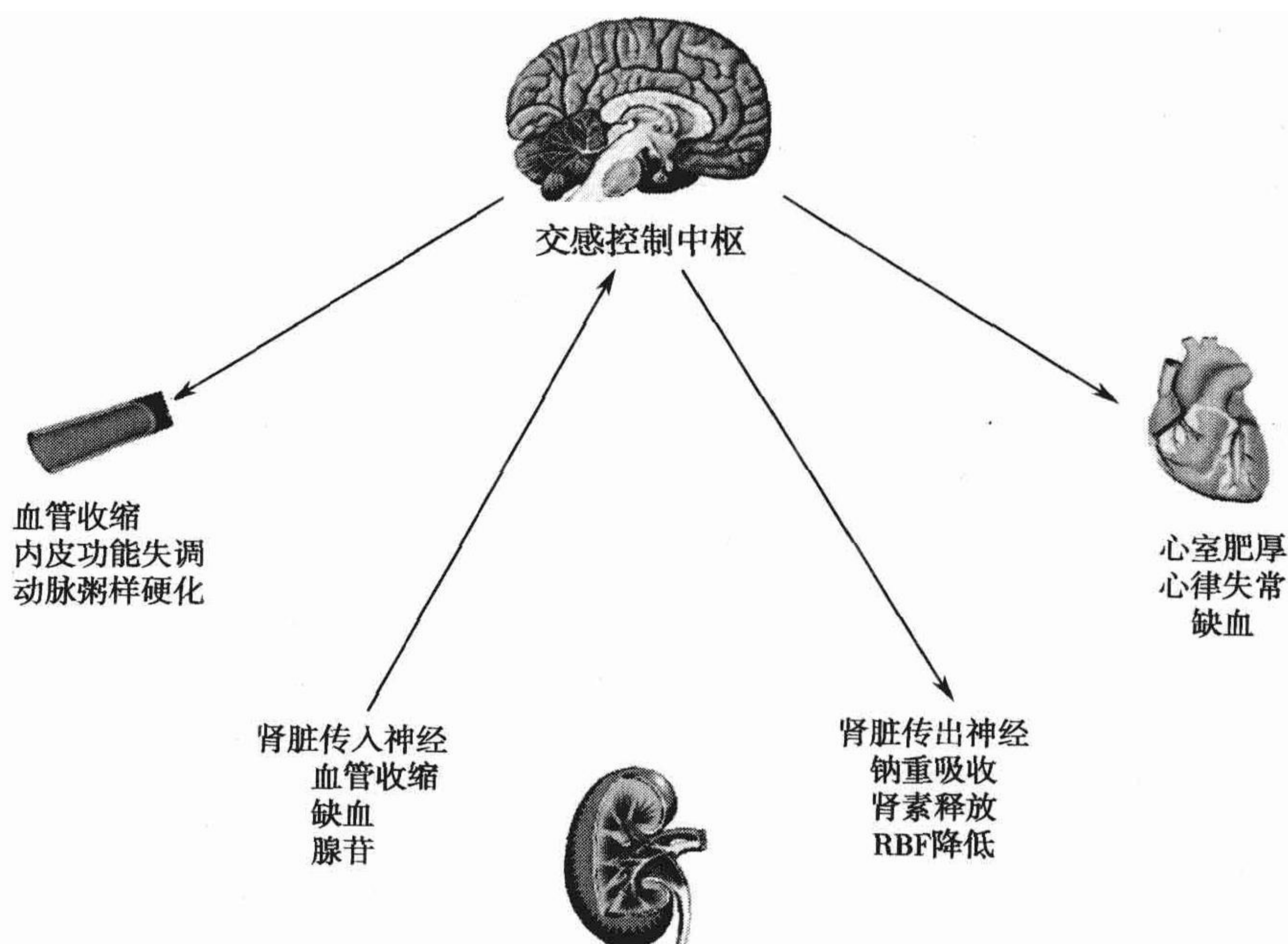


图 6-8-1 交感传入通路从肾传到中脑的神经调节中枢。这些通路的激活会使全身交感血管通路增多,这样会反过来影响血管活性,并导致不适当的心肌肥厚、心肌细胞损害和心律失常。肾脏交感信号增加刺激钠潴留、使血容量增加和肾血管收缩。肾交感传出通路增多会使传入通路增多,这样会对许多血管、心肌和肾脏的损害产生正反馈

尽管肾交感传出神经的兴奋很好被识别,但起源于肾的躯体传入神经与中脑的心血管中枢也许直接相连。其受体可以被缺血和腺苷释放及强烈的血管收缩所激发。Vito Campese 的部分肾切除老鼠实验确定了肾脏和下丘脑之间的神经联系。然而,在终末期肾病和肾移植术后患者中,肾切除能降低肌肉交感神经的活性。这可能是由于肾脏产生的肾素,通过血管紧张素 II 增强了中枢交感驱动,从而对广泛的交感活性产生影响。交感-肾脏传入或传出环活性的增加,理论上能使自身循环持续,并维持广泛的交感活性。当然,许多其他的反应和体液物质都能调整交感活性,所以任何这些因素都可能通过其控制的环节潜

在地调节肾-交感传入通路的作用。

## 2 高血压和心衰中肾-交感活性

### 2.1 高血压

过度的交感神经兴奋会引起明显的高血压和心衰的病理生理改变。过度交感神经活性对高血压的影响已经在各种实验模型中被证明,肾既是交感支配的对象又是启动和维持交感活性的器官。人们把这些临床模型与血浆去甲肾上腺素的增加、肌肉交感神经活性的增强,以及高血压患者全身和肾分泌的去甲肾上腺素做相关分析,认为交感神经活性对高血压的影响在交感神经抑制和肾上腺能拮抗剂治疗的效果中已经被证明。因为交感神经阻断术的效果很好,肾脏在交感神经兴奋中的作用被突出强调。在有效治疗高血压的药物产生之前,交感神经阻断术是有效治疗高血压的一种方法。目前,几乎所有的获益都来自于对交感-肾途径的干预,特别证明了人类肾交感传入神经对高血压的影响。但肌肉交感神经活性的减低,不能除外肾素释放减少和随后血管紧张素Ⅱ交感调节的减弱,引起肌肉交感神经活性减低和血压下降。Campese 和 Katholi 的临床试验证实:终末肾病和难治性高血压射频治疗后系统性交感活性的减低是由于肾传入神经活性的减低所致。

### 2.2 心衰

充血性心力衰竭患者血浆去甲肾上腺素(NE)升高,肌肉交感神经活性、全身、心脏和肾脏都会产生过多的去甲肾上腺素。几年前血浆 NE 就被认为是预后的一个指标。肾上腺素拮抗剂在提高心衰死亡率方面的成功说明:过度交感神经兴奋在心衰症状进展中起关键作用。心衰中交感活性下降的作用在突触前 $\alpha$ 受体激动剂可乐定使血浆 NE 急剧下降的研究中显示是有益的。然而,大规模临床研究发现莫索尼定的效果并不令人满意。莫索尼定和可乐定一样,通过阻止突触前 NE 释放使血浆中 NE 水平下降。心衰中莫索尼定 2 期剂量反应分析显示,3 期研究中的剂量可能会引起血浆 NE 水平的快速下降,这样可能会产生相反的结果。一个更高等级降低交感神经活性的方法是否还有用还有待研究。

肾脏交感活性在心衰中的具体作用,目前知之很少,但我们知道肾脏去甲肾上腺素过度增加与心脏 NE 过多同时存在,是交感驱动中促成全身过多的一个因素。近期研究发现,肾脏交感驱动是肾脏 NE 过多的一个预兆。并且,在心衰实验模型中肾脏去神经治疗提高了心肌梗死的预后。同样,心衰中支配肾脏交感传出信号的增强大概与它在高血压中有同样的作用(如,直接使钠潴留增加),并降低肾血流量。然而,心衰中这些作用的持续性影响可能更可怕,因为血容量增加和血压升高会加重心脏负担,与 NE、血管紧张素Ⅱ和醛固酮一起直接加剧心肌重塑。肾脏交感兴奋导致的钠潴留和肾血流动力学变化可能在心肾综合征中起着重要的作用,并且无论有无持续性血流动力学改变肾功能都会恶化。因为这些因素会直接或通过激动肾素-血管紧张素系统进一步刺激交感活性,特别在高血压袢利尿剂治疗时更是如此。来自肾脏增强的传出信号能使心衰中全身交感活性持续,使交感肾循环结束。在完整的动物或人身上明确这个传入神经途径的作用很困难,但肾脏躯体传入神经激动在心衰中的作用机制值得深入探讨。

### 3 交感-肾轴作为治疗对象

尽管莫索尼定治疗的经验告诉我们,心衰中任何调节交感活性的尝试都应该小心,但高血压和心衰治疗中用药物干预过度的交感神经活性是有益的。药物治疗主要集中在减弱交感神经的兴奋性或干扰它的作用。不像洋地黄类药物抑制肾交感活性,目前药物治疗并不直接针对肾交感机制,当然尽管控制神经体液治疗的益处来自于对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的干预,它部分受肾脏肾上腺素的控制。

尽管目前有先进的医疗设施,仍然有许多高血压患者对多种药物不敏感,慢性心衰患者仍然存在很高的死亡率,尤其近期处于失代偿期或有肾综合表现的患者是如此。直接针对交感-肾轴的非药物治疗方法可能会有带来很好的治疗前景,这种方法是通过肾动脉导管对肾交感神经进行射频消融,测量肾脏和全身去甲肾上腺素水平发现降低了交感-肾轴传入和传出神经的作用,并直接测量到肌肉交感神经系统活性的下降。最近涉及难治性高血压患者的系列病例报道发现通过肾交感去神经这种治疗方法明显降低难治性高血压患者的血压,并降低几个常用药物的治疗剂量,包括血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、利尿剂、血管扩张剂或 $\beta$ 受体阻滞剂(并不主要是抑制交感神经)。在这组试验中持续难治性高血压患者血压降低的水平、持续时间和安全性令人印象深刻。

正像前面讨论的,肾交感神经射频消融治疗心衰也有很大的潜力。心衰中过度交感神经活动可能引起血管收缩、水钠潴留、心脏负担增加,并直接对心脏产生危害,如产生不适当的肥厚、缺血和心律失常等。交感活性下降使心室进行性重塑等交感兴奋的影响下降。临床心衰患者针对肾交感神经的治疗尚未尝试,但鉴于交感传出传入神经在钠调节和全身血管收缩中的重要性,进行临床研究是合理和必要的。不像莫索尼定或其他全身作用的药物,肾交感去神经治疗只降低起源于肾脏的交感神经活性,这样更安全。

另一个正在进行的高血压和心衰的非药物治疗方法是颈动脉神经激动。这是通过一个植入的电激动器间断向颈动脉发出电冲动。它的生理机制复杂,但明显包括副交感激动和交感抑制。许多交感抑制无疑是对肾,正像动物实验中用这个技术研究钠和血压调节那样。正如肾脏交感神经射频消融,能对各种药物治疗困难的患者产生明显的降压效果。高血压治疗的这个技术对心衰也是有益的,因为加快心室率产生的心衰实验模型中,颈动脉刺激能提高生存率。

### 4 结论

交感神经系统活性的增强会引起高血压和心衰。在实验和临床研究中肾都被证明是交感活性增强的原因和对象。因为难治性高血压和严重心衰、心律失常很常见,所以针对交感神经系统的干预治疗会很有价值。通过肾脏介入去神经的方法,直接针对肾对交感神经活性干预,可以直接改善肾脏过度交感驱动的作用;控制颈动脉压力感受器也可以间接影响肾传入传出神经。因此,运用这些技术直接和间接地干预交感-肾轴,体现出治疗高血压和心衰的一个令人激动的新方法。它将比现有的治疗方法有更多的获益。这种治疗在过度交感驱动为主要病理生理改变的情况下证明是有效的,如终末期肾病和代谢综合征等。在未来的治疗试验中,对交感-肾轴干预的有效性和安全性会得到进一步证实,这也是对基本病理生理原理重要性的进一步肯定。

(王佐岩 陈丽丽 杨水祥)

## 第九节 慢性肾病冠心病:发病机制及治疗进展

慢性肾脏疾病影响着美国大约 13% 的人口,并且与心血管病的风险增加相关。前瞻性研究表明:无论一般人群或已出现动脉硬化人群,即使很轻的肾损伤也与更多的心血管事件相关。早期主要与加速的动脉硬化、高血压、高脂血症、炎症细胞因子和血糖增高相关。随着肾功能恶化,会出现贫血、缺血缺氧以及血流剪切应力对动脉壁及动脉粥样硬化斑块的损伤,导致血栓形成,进而促使血管硬化的形成。随着肾功能的进一步损害,代谢紊乱进一步加重,如贫血及甲状旁腺功能亢进症等,使心脏疾病的预后不良。本文就肾功能不全导致动脉硬化、冠心病及其治疗的研究进展予以综述。

### 1 流行病学

慢性肾病(CKD)日益增长的趋势令人惊异。美国目前 13% 的人口有慢性肾病,341 000 人依赖慢性透析,14 万人需要肾移植。慢性肾病的流行主要是糖尿病(DM)和高血压病增加的直接结果。糖尿病是冠心病的等危性疾病,新的证据显示严格控制血糖后冠心病事件缓慢减少。

研究表明,慢性肾病与心血管(CV)疾病的发病率和死亡率风险增加相关,且独立于糖尿病之外。终末期肾病(ESRD)患者更为明显,其中心血管死亡率占全因死亡率 45%。心脏猝死占终末期肾病心血管死亡率的 62%,或占全因死亡率的四分之一。据估计,接受透析的终末期肾病患者突发心脏病死亡一年增长约为 7%。虽然 CKD 患者继发于冠心病突然死亡的比例未知,但导致突然死亡风险增加是冠心病、心肌结构的变化、电解质平衡紊乱、自主神经功能障碍等所致。慢性肾病影响心肌结构和功能。ESRD 患者普遍出现左心室肥厚(LVH)和左室肥大,并导致心肌纤维化、左室收缩和舒张功能障碍,这些都可能增加猝死。肾小球滤过率(GFR)下降的另一个后果是增加冠状动脉和体循环动脉钙化,导致冠心病,主动脉并发症和心脏后负荷增加。心脏和肾脏之间的这种相互作用十分复杂,下面我们将概述慢性肾病与冠心病的关系。

### 2 冠心病危险因素

现在认为,慢性肾病患者心血管事件风险增高。慢性肾病患者在发展为终末期肾病前大部分因心血管疾病死亡。ESRD 前,心血管疾病死亡占有慢性肾病患者死亡的 50%~60%。随着肾小球滤过率低于  $60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ,死亡率和心血管事件均增加。难以理解的是,慢性肾病患者的死亡率较心肌梗死(MI),经皮冠状动脉介入治疗(PCI),冠状动脉旁路移植术(CABG),或植入式心脏转复除颤器的一般人群高。目前的方针是,慢性肾病作为冠心病的危险因素进行等同管理。几乎所有的传统危险因素(如高龄,男性,糖尿病,高血压,血脂异常,吸烟,肥胖,久坐的生活方式和冠心病家族史),在慢性肾病患者发病率均增加。美国终末期肾病患者肾脏系统数据表明,在收缩压大幅下跌超过 110mmHg 但后期相对平稳,其总体死亡率和心血管死亡率增加。在低胆固醇水平的患者死亡率高,不论是否使用降脂药物。这种矛盾现象的解释,目前认为是疾病的基线患病率(至少临床前期

疾病)所致。终末期肾病患者认为预后更差,他们营养不良、全身高水平炎症反应,体重不足、低胆固醇水平和低血压。最近慢性肾病患者降脂试验表明,他汀类药物强化降脂是安全的,慢性肾病患者比一般人群更有效。最近发现有些新的危险因素为该人群所特有,如炎症和 C-反应蛋白(CRP),氧化应激,一氧化氮反应性,同型半胱氨酸血症,高磷酸盐血症,血管钙化和硬化,左心室肥厚,贫血,血管内皮功能障碍,容量超负荷,电解质紊乱,透析等,调制这些因素有望改善慢性肾病患者的预后。

## 2.1 全身炎症

动脉粥样硬化目前认为是一种炎症反应。C-反应蛋白,在一般人群中已证明与冠心病事件的发展相关。在肾功能下降到终末期肾病时,C-反应蛋白水平明显增高,多达三分之一甚至一半的患者 CRP 水平非常高,C-反应蛋白仍然是该人群预后的预测指标。最近的一项前瞻性队列研究,包括超过 1000 名终末期肾病患者,观察 2.5 年,CRP 增高者心脏猝死风险增加 2 倍。在这项研究中,营养不良(降低的血清白蛋白)也与突发死亡相关,但传统的 Framingham 危险因素却不是这样。极端增高的 CRP 在终末期肾病是正常人群的 10 倍,机制不清,可能与透析过程本身及尿毒症直接有关,或氧化应激增加所致。最近,C-反应蛋白证明在透析前 CKD 患者已经升高,可能是该人群心血管事件的强大预测指标。白细胞介素 6 是肝脏释放的促进 C-反应蛋白增加的主要刺激因子,白细胞介素 6 由腹腔内脂肪细胞产生,慢性肾脏病、肥胖与炎症因子增加对 CRP 有协同刺激作用。CRP 的致病性质备受争议,缺乏临床直接因果关系的研究是主要原因,基因研究证明了 C-反应蛋白多态性的有害影响,体外和动物数据显示其直接参与血管疾病的进程。非特异性炎症抑制剂阿司匹林和他汀类药物,可能是治疗的选择。

由于炎症在慢性肾病患者冠心病中的核心作用,与其他危险因素可能存在相互作用。C-反应蛋白证明与贫血独立相关。炎性介质抑制红细胞成熟,导致肝铁调素生成增加,炎症也与 CKD 患者的血管钙化相关联。C-反应蛋白可能最终与 CKD 恶化相关,从而形成炎症、慢性肾病、动脉硬化之间的恶性循环。

## 2.2 慢性肾病组织矿化和骨代谢紊乱

慢性肾病患者其钙、磷动态平衡改变最终导致骨代谢紊乱以及软组织疾病和血管钙化,这一调查结果已被称为慢性肾病组织矿化和骨代谢紊乱。调节这些过程的复杂机制及其与肾功能关系已被广泛研究。由于肾功能障碍,高磷血症通过甲状旁腺激素动员骨钙代谢,甲状旁腺的慢性刺激作用扩大,最终独立于血钙水平。慢性肾病维生素 D 缺乏进一步放大该效应,从而形成增加甲状旁腺激素产生的独立的刺激因素。

1998 年 Block 等分析了二大组国家队列研究的数据,包括超过 6000 名终末期肾病患者,发现当血磷水平升高到 6.5mg/dl 时,其死亡风险大幅上升。他们还报告,与钙磷水平在 42~52mg/dl 相比,当钙磷生成增加超过 72mg/dl,死亡的危险增加 34%。因此,高水平的钙磷产生,与冠心病和猝死有更大的关系。此外,通过计算机电子束断层扫描量化冠状动脉钙化显示与冠心病,心肌梗死,心绞痛的患病率的直接相关性,超声发现动脉硬化的程度,与全因和心血管死亡强烈有关。重要的是,在终末期肾病患者生命的第二个十年,冠状动脉钙化几乎普遍存在,随着时间进展钙化更加迅速。这种快速进展还体现在尚未透析的 CKD



患者。

目前认为,慢性肾病患者动脉粥样硬化、钙化,与骨骼矿化相平行,且表现为多层次高度调控的方式。首先,尿毒症血管平滑肌细胞转化为成骨样细胞,表达磷运载体 Pit-1 和释放包含钙磷的细胞外基质,从而出现晶体核及其全部矿化。矿化进程依赖于促进或抑制钙化因素的平衡,促钙因素包括钙磷产生因子,甲状旁腺激素,骨形态产生蛋白 2,抑制因素包括蛋白-A、焦磷酸、骨桥素、护骨素, $\gamma$ -羧基酸蛋白。值得注意的是这些因素有些对血管作用而不同于它们在骨骼中的作用。例如,基因敲除小鼠的护骨素形成血管钙化时伴有严重的骨质疏松症。此外,由于蛋白-A 是一种消极的急性期反应物,其水平随着炎症下降并且与 C-反应蛋白成反比,这提供了炎症与血管钙化之间的联系。在肾脏磷调解中其他重要因素被认为在血管钙化中发挥作用,这些因素包括骨源性的成纤维细胞生长因子-23 和一种肾脏受体转换所必需的蛋白。

虽然慢性肾病患者动脉粥样硬化钙化在血管内膜,但他们也有涉及血管介质的钙化。这种钙化模式(Monckberg 硬化)也被证明是慢性肾病患者动脉粥样硬化加速的表现。动脉粥样硬化钙化与大容量弹性动脉血管硬度的增加相关,这导致发展为高血压和左心室肥厚。以脉搏波速度来衡量的越来越多的主动脉僵硬,已被证明是一项可独立预测心血管死亡率的因子。即使是血管僵硬度的简单评估,如脉冲压力,在超过 30 000 名终末期肾病患者的大型队列研究中,显示出与死亡率有很强的相关性(每增加 10mmHg 脉压,1 年死亡率增加 12%)。在这项研究中,虽然较低的收缩压患者有更糟糕的预后,但在每个血压级别中脉冲压力增加与高死亡率相关。

了解血管钙化病理生理机制及其危险因素有助于预防和终止其进展。目前的临床指导方针强调必须维持磷和甲状旁腺激素在一严格水平和使用非钙磷结合剂。控制终末期肾患者的血清磷水平通常需要限制食物磷摄入,充分透析以及使用磷酸盐粘结剂。钙磷酸盐粘结剂等如碳酸钙和醋酸钙,足以发挥控制血清磷水平,但是,由于他们提供高钙负荷(特别是碳酸盐),增加了钙磷生成和刺激血管钙化。

慢性肾病患者血管钙化明显,但其调控治疗很难。有研究表明,“磷能解”通过降低低密度脂蛋白胆固醇可减缓动脉粥样硬化钙化,但 McCullough 等在他汀类药物和磷能解的随机试验中发现,低密度脂蛋白胆固醇降低未能影响动脉粥样硬化钙化的进展。有证据表明,维生素 D 抑制过度升高的甲状旁腺激素可能有益,其他治疗如凝钙、二磷酸盐及非钙磷粘结剂(碳酸镧)认为是血管钙化潜在的治疗方法。

### 2.3 高同型半胱氨酸血症

由于肾脏代谢减少,几乎所有终末期肾病患者都有中度同型半胱氨酸水平升高。升高的同型半胱氨酸和纤维蛋白原水平能够解释 40% 增加的肾脏死亡风险。同型半胱氨酸小于  $10\mu\text{mol/L}$  的慢性肾病群体其死亡率接近正常肾功能人群。多项研究已经揭示了联合使用叶酸和维生素 B 降低同型半胱氨酸水平的潜在有利影响。试验是通过给予叶酸和(或)B 族维生素来降低同型半胱氨酸,但慢性肾衰患者降低冠脉事件并不成功,尽管一些试验显示对卒中有益。美国自 1998 年以来谷物产品已被叶酸强化,主要是因为叶酸已被证实降低新生儿神经管畸形的发生率,这导致了在整个人群中同型半胱氨酸浓度有 10%~15% 的下降。认为可能导致卒中发生率下降。

## 2.4 贫血

随着肾小球滤过率下降贫血患病率增加。贫血发病的机制为多因素,部分是铁缺乏和溶血,主要是促红细胞生成素不足的结果。贫血与死亡率增加、心肌梗死、冠状动脉血运重建相关,但促红细胞生成素缺乏症也可能预示着骨髓源性内皮祖细胞减少,因此贫血可能是慢性肾病患者血管修复降低的标记。早期研究已经表明促红细胞生成素治疗也许能够刺激人类祖细胞的再生,目前进行的随机试验正在调查心肌梗死后使用促红细胞生成素的益处。有趣的是,美国肾脏基金会肾脏早期评估的超过 37 000 人的大型队列研究中,贫血和 GFR 与心血管疾病和生存率独立相关。

促红细胞生成素及其衍生物首先被用于终末期肾病患者,目的是减少红细胞输血,但进一步观测,提出血红蛋白目标水平而不是简单校正贫血。Besarab 等将有冠心病或心脏衰竭的终末期肾病患者随机注射促红细胞生成素以实现和保持血细胞比容为 42%(正常血细胞比容)或 30%。经过 29 个月随访,由于安全性提早停止。主要终点死亡或非致命性心肌梗死在 2 组之间没有差异,但在血细胞比容较高组其损害趋势较高(相对危险度:1.3,95% 可信区间:0.9~1.9)。最近,2 个 3、4 期肾病的随机试验,部分或完全用促红细胞生成素以校正贫血。虽然两个试验未能显示出达到正常血细胞比容的益处,但主要死亡终点、心肌梗死、心力衰竭住院以及卒中的风险增高。降低了完全纠正慢性肾病患者贫血的热情。最近一项荟萃了所有随机试验的资料,证实除了不可控制的高血压和动脉血管内血栓风险增加外,高浓度血红蛋白患者有较高的死亡风险。目前赞同给予促红细胞生成素部分纠正慢性肾脏病贫血,血红蛋白的目标为 11~12g/d 而不大于 13g/d。几个正在进行的试验将扩大我们了解慢性肾病患者贫血的纠正程度,包括 TREAT(试行 Aranesp 治疗以减少心血管事件)研究,这是进行血红蛋白 13.0g/dl 与 9.0g/dl 2~4 期慢性肾病患者,全因死亡率和心血管发病率的比较研究。

## 3 慢性肾病患者心血管影像

慢性肾病患者内皮功能障碍、左室肥厚、容量和压力超负荷,可能会影响冠心病成像检测的准确性。在冠状动脉造影和计算机断层过程中对比剂引起急性肾损伤的风险增加。负荷心肌灌注显像(MPI)或二维超声心动图异常较正常的患者事件发生率较高。终末期肾病患者血流灌注模式异常较冠状动脉造影能提供更多的预后信息。Hakeem 等人发现负荷 MPI 正常的 CKD 患者比无 CKD 患者其心脏猝死率高 3 倍(2.7%比 0.8%)。异常 MPI 的 CKD 患者心脏猝死率更高(分别为 9.5%和 4%)。此外,MPI 异常灌注程度和 GFR 之间呈负相关。

Mark 等人在终末期肾病患者通过磁共振成像发现心内膜下离散和漫射。虽然这两个模式预示左心室肥厚,但只有心内膜下纤维化与冠心病危险因素、左室收缩功能障碍和血管造影严重的冠心病相关。

Nishimura 等人进行的研究,使用脂肪酸代谢灌注混合成像方法表明,终末期肾病患者和不匹配模式(比灌注更严重的代谢异常)比正常或匹配缺陷患者有更差的结果。这项研究表明,慢性肾病患者心内膜下缺血是普遍的(可能有 LVH)且与预后明显相关。

最后,CKD 患者高猝死发生率表明,心脏的交感神经成像可提供有用的信息。在狗模型,神经支配灌注不匹配可预测室性心动过速。人们希望能确定非成像的猝死预测指标,但

最近在心脏衰竭患者的研究表明,T波电交替不能预测突然死亡。最近,我们发现终末期肾病患者比正常肾脏灌注患者对腺苷有更低的心率反应性,迟钝反应的终末期肾病患者比高心率反应者有较高死亡率。心率对腺苷反应被认为是由于交感神经刺激所致。糖尿病患者对心率也有迟钝的反应,极可能是由于交感神经弱化所引起。

中度CKD患者左室结构性变化已经出现,在终末期肾病患者变得更普遍。左心室肥厚的出现是不良结果的强大预测指标,独立于传统的危险因素。在CKD患者比无CKD患者左心室射血分数(EF)是更重要的预测指标。有研究表明,即使调整并存条件,患者的左心室射血分数小于40%比正常左心室射血分数的死亡率高两倍(EF每减少1%,死亡风险上升2.7%)。

## 4 CKD患者再灌注治疗

慢性肾病患者通常排除在前瞻性随机对照试验外,且不常行冠状动脉造影和PCI以免加重肾功能恶化。接受血运重建术的慢性肾病患者发表的研究通常是小样本、单中心和回顾性的。

### 4.1 经皮冠状动脉血运重建

多项研究已评估了慢性肾病患者PCI后短期和长期的结果。一般来说,慢性肾病是PCI术中及术后死亡率和主要不良心脏事件的强预测指标,出血和血管并发症更高;合并的危险因素越多,预后越差,如左主干病变,静脉移植桥,或者多支病变、复杂病变、严重钙化、或开口病变;急性冠脉综合征、糖尿病、高血压,PCI或冠脉搭桥等易诱发术后急性肾衰竭。无论有无糖尿病,GFR对住院和长期死亡率都有预测价值。较新的PCI植入材料如药物涂层支架并没有对慢性肾病患者带来有利影响。

### 4.2 抗凝治疗的最佳策略

糖蛋白Ⅱb/Ⅲα受体拮抗剂在慢性肾病患者未被很好阐述。在ESPRIT(强化抑制血小板Ⅱb/Ⅲα受体与抗栓药物治疗受体)试验中,慢性肾病患者治疗效果良好而没有增加出血风险。PCI过程中对阿昔单抗研究,慢性肾病与PCI术后出血的风险增加相关,且呈剂量依赖性,但GFR和出血之间的相互作用具有微小的统计学意义(比率:1.18, $P=0.06$ )。一项3组随机试验的荟萃研究( $n=5035$ ),在PCI过程中比较比伐卢定与肝素,缺血性和出血事件随着GFR的降低而增加。在每个肾脏损害阶段,比伐卢定在降低缺血和出血并发症方面比肝素更有效。

CKD患者尤其是终末期肾病患者不管是裸支架还是药物涂层支架,其支架内再狭窄率更高。这是由于除了加强氧化应激和粒细胞活化外,糖尿病的发病率较高,弥漫性动脉粥样硬化和钙化,这些都增加了支架内再狭窄的危险。

总之,对支架的使用,虽然终末期肾病患者有更高的再狭窄率和主要不良心脏事件,但他们往往从药物涂层支架比裸金属支架中获得更多的益处。

### 4.3 血运重建手术

CKD患者具有PCI并发症的危险,在CABG中具有同样风险。此外,升主动脉钙化斑

块增加手术风险。接受 CABG 的慢性肾病患者增加出血和输血风险；低排综合征，要求手术后延长透析和重症监护治疗时间。

一项评估 CABG 术后终末期肾病预后的研究表明，增加 ESRD 死亡率。ESRD 患者 CABG 术后早期预后近来已有所改善，一项多中心回顾性研究，ESRD 患者 CABG 术后 30 天死亡率由 1989—1993 年的 28% 下降至 2000—2003 年的 7%，尽管并没有表明改善长期预后。

多项研究表明，即使轻度慢性肾病与更差的住院和长期预后相关。当近 50 万接受 CABG 患者预后分析，随着肾小球滤过率下降手术死亡率增加，正常肾功能患者为 1.3%，患有严重慢性肾病的患者为 9.3%。加强围术期透析可改善早期预后，广泛动脉移植的使用能改善远期预后。

虽然终末期肾病 CABG 后比正常 GFR 患者有更差的预后，但 CABG 改善患者心绞痛和功能状态，同样更多地改善患者的精神健康评分，尽管他们可能有更糟的身体功能分数。

#### 4.4 经皮血管重建术与外科手术

几项研究比较了慢性肾病患者 PCI 与外科血运重建。早先的研究显示，PCI 术后再狭窄率较高，CABG 有更长期的益处，存活率并没有显著差异。随着新技术的引进 PCI 的预后改善明显，但短期和长期结果显示这些患者仍然比无 CKD 的患者差。

#### 4.5 血运重建与药物治疗

几项研究进行了 CKD 患者药物治疗与 PCI 或 CABG 比较。Duke 数据库分析显示，与药物治疗相比，接受 CABG 对生存有益。与 PCI 比较，CABG 仅与严重的慢性肾病患者的存活相关。与药物治疗相比，PCI 在正常、轻度及中度的肾功能受损患者对生存有益，而在严重 CKD 患者则无益。另一项研究表明，与药物治疗相比 CABG 在所有级别的 GFR 都有更好的存活，而 PCI 在非肾脏疾病与 ESRD 患者中更好。在对 4758 例患者的研究中，单独的药物、PCI 或 CABG 对长期生存 CKD 患者出现急性冠状动脉综合征。严重肾脏疾病与未接受透析的患者生存更糟。在显著肾功能不全患者 PCI 证实比 CABG 或药物治疗更好。

无症状 CKD 患者血运重建价值不太清楚。肾移植(RT)的终末期肾病患者经过严格的评估，根据指南排除了严重冠心病。3698 例终末期肾病患者经过 4 年随访，评价了 RT 的价值。这些患者 60% 进行 MPI 检查，由于存在风险，冠状动脉造影只完成了 7%。在随访 (30±15) 个月，17% 的患者死亡。

### 5 肾脏移植

肾脏移植(RT)是终末期肾病患者的最终治疗。与透析相比肾脏移植具有更好的生存率、更好的生活质量和更低的费用。然而，心血管疾病仍是 RT 后主要的死亡原因，相比一般人群 RT 患者有更高的致命和非致命性心血管事件。

传统冠心病危险因素的影响在 RT 患者与一般人群类似，但是 RT 患者对这些危险因素有独特的负担。理论上，RT 后改进的 GFR 对血压有利，RT 患者高血压几乎是普遍的。2000 例 RT 患者他汀治疗的多中心、随机、双盲试验，经过 5 年随访，降低 LDL-C 和减少三

分之一的心脏死亡和非致命性心肌梗死,尽管心脏死亡、非致命性心肌梗死或冠脉血运重建等最终的结果在治疗组和对照组无显著差别。值得注意的是,使用氟伐他汀在该人群证明是安全的,其副作用、停药率与安慰剂相似均有显著差异。临床实践指南认为 RT 患者与冠心病具有等同的危险,因而推荐每年以及在任何状态改变后(如抑制药物的改变)评价目前出现的血脂异常。治疗推荐与一般人群相同,并且建议最初的药物治疗应该是他汀类药物,但是强调与免疫抑制药物的相互作用。考虑糖皮质激素与钙离子阻滞剂导致高血糖,因而移植后糖尿病也不奇怪。RT 患者因其普遍的肥胖令人惊奇,约 60% 的患者体重超标。此外,已证明 RT 后糖尿病明显增加冠心病事件和死亡率,并比一般人群中更多。

许多传统的危险因素使得 RT 后 CKD 和 ESRD 患者出现加速的心血管病危险,如移植肾功能不全,蛋白尿,贫血,慢性炎症,同型半胱氨酸血症,高凝状态,与左心室肥厚都被认为是 RT 后冠心病危险因素。不过,也有 RT 特定的与事件相关的因素。例如,RT 前长期透析治疗与移植后死亡率增加相关,因为长时间接触透析相关的条件而加速冠心病。此外,来自死者供体的 RT 患者死亡率和冠心病的发生率都比活体供体的 RT 患者高。最近的一项分析建议,这些移植特异的风险因素可能与传统的危险因素相互作用调控着冠心病事件的风险。

除了影响危险因素、发病率和死亡率,RT 也影响左心室形态和功能。ESRD 患者即使 RT 后射血分数降低也预测死亡率和心血管事件的发生。多个病例报告和至少 1 个系列病例记载了 RT 后 EF 的改善。Wali 等随访 103 例接受 RT 的 LVEF<40% 的患者,移植后 70% 的患者 EF 得到改善。

## 6 结论

CKD 是全球严重的健康问题,它使冠心病的患病率和死亡率增加。导致这些事件的机制多样且远比正常肾功能患者复杂。CKD 患者冠心病与普通人群不同,出现早、进展快,与钙化有密切的关系,增加血管硬度,对他汀类药物抵抗,经皮或外科再灌注治疗并发症及猝死率均很高。本文如果能引起读者的兴趣,即实现了我们的目标。

(杨水祥 赵楠楠 徐桂玉)

## 第十节 血脂异常和心肾疾病:机制及治疗策略进展

近年来,血脂异常与 CKD 的关系越来越受到重视。终末期肾病(ESRD)以及轻度肾衰竭的患者心血管病的患病率和死亡率均增加。研究表明,40% 透析患者中以及 23% 肾移植患者的死亡都由心肌梗死、心衰及心律失常等事件所致。与正常人群不同,ESRD 以及肾移植患者中,心律失常和尿毒症性心肌病等导致的心源性猝死风险也相应增加。本文将综述血脂异常和心肾疾病发生的机制、治疗策略和研究进展。

### 1 CDK 患者脂蛋白异常的病理机制

CKD 分期是依据 GFR 以及结构性损伤,排除肾病的病因,CKD 患者在血脂及脂蛋白代谢的质和量上都有复杂的改变。简言之,典型的尿毒症性血脂异常特点为甘油三酯升高、高密度脂蛋白降低和总胆固醇正常。在肾衰进展期(4 期及 5 期)、肾移植后及联合糖尿病

等疾病以及应用皮质类固醇、环孢素等药物时,上述异常更为显著。

### 1.1 慢性肾脏疾病

脂蛋白代谢是一个动态过程,CKD患者在脂蛋白代谢中存在脂蛋白、脂质转运蛋白、脂质分解酶以及脂蛋白受体的异常。当GFR下降至60ml/min以下(CKD3期),apoAI/apoCⅢ比值下降,尽管此时血浆中胆固醇及甘油三酯的浓度在正常范围。随着CKD患者肾功能恶化,甘油三酯浓度增加,HDL浓度下降,此时致动脉粥样硬化小颗粒的LDL增加。

在4期和5期CKD患者中,富含apoA的脂蛋白浓度下降,富含甘油三酯apoB的脂蛋白及血清蛋白增加。富含甘油三酯apoB的脂蛋白分解及清除下降,其结果是:①脂解酶(如LPL、HL)活性下降;②通过肝细胞LDL受体相关蛋白(LRP)及VLDL受体介导的摄取减少;③某些LPL抑制剂的聚集,如前 $\beta$ -HDL。富含甘油三酯的脂蛋白清除障碍,由于apoCⅡ及apoE的降低而变得更加复杂。CKD患者甲状旁腺增生(3~5期),导致二价离子代谢异常,也常常通过抑制LPL和HL活性影响脂蛋白代谢。CKD患者中餐后脂蛋白代谢也受损,导致CM颗粒及其残存体的聚集。尿毒症患者HL表达下降及LRP下调也导致脂蛋白残存体的聚集。血浆LCAT活性下降及其基因表达降低也导致HDLs成熟障碍。由于apoAI和apoAⅡ表达下降,尿毒症患者血浆HDL浓度降低。

CKD患者的血脂异常与代谢综合征有相似的特点。代谢综合征,包括2型糖尿病,目前已知是CKD的高危因素,CKD反过来加重胰岛素抵抗和加重血脂异常。胰岛素抵抗可使游离脂肪酸增加,肝细胞脂肪分解代谢增强,导致肝细胞分泌富含apoB100的脂蛋白尤其是大分子富含甘油三酯的VLDL颗粒分泌增加。骨骼肌和脂肪组织的胰岛素信号通路受损,导致所有富含甘油三酯的脂蛋白分解代谢降低,包括大分子的VLDL和CM颗粒。VLDL颗粒增加影响LDL和HDL在血管发育中的作用。

### 1.2 肾病综合征

肾病综合征(NS)的特点为大量蛋白尿[ $>3.5\text{g}/(1.73\text{m}^2 \cdot 24\text{h})$ ]、低蛋白血症、外周水肿、高脂血症以及脂质尿。各种肾脏特异性以及系统性的病因共同作用导致肾小球基底膜损伤。患有NS并GFR正常的患者表现为很高的动脉粥样硬化倾向,表现为血浆胆固醇及甘油三酯浓度升高以及VLDL、LDL、IDL、Lp(a)水平升高。血浆HDL-C浓度下降也伴随甘油三酯浓度升高。

NS患者脂蛋白浓度及成分的改变也是一些脂蛋白合成增加和分解减少综合作用的结果。高胆固醇血症是由于HMG-CoA还原酶上调以及继发的LDL受体缺陷所致。高甘油三酯血症的原因是由于肝细胞乙酰CoA DGAT上调导致肝细胞VLDL合成增加所致。富含甘油三酯的脂蛋白分解减低与LPL、HL及VLDL受体活性减低以及apoCⅡ循环受损有关。NS患者LDL和Lp(a)分泌增加,这不依赖于低蛋白血症的程度。LCAT酶活性减低导致HDL成熟受损,其机制是通过阻断反向胆固醇转运过程(reverse cholesterol transport)的最初步骤。NS患者中胆固醇酯转运蛋白(CETP)活性升高可导致HDL-C浓度减低,反过来导致HDL-甘油三酯浓度升高,从而使HDL颗粒发生重塑。

然而,尽管上述的脂蛋白变化,目前尚未研究证实,没有发生尿毒症的NS与CVD风险增加的持续联系。尽管NS的血脂异常单独增加CVD风险的显著性尚证据不足,但是合并

其他危险因素如内皮功能障碍、高血压、血液高凝以及应用皮质类固醇等均能够增加该人群的 CVD 风险。

### 1.3 血液透析(HD)

HD 患者血脂异常的特点是富含甘油三酯的 apoB 颗粒显著增加、HDL 浓度降低以及小密度 LDL 颗粒显著增加。LDL-C 浓度大多正常,但是血清 Lp(a)浓度增高。载脂蛋白比例持续异常,表现为 apoA I 和 apoA II 浓度降低以及 apoB、apoC III、apoE 浓度显著增加。

慢性 HD 增加肝细胞分泌 VLDLs,后者与胰岛素抵抗有关。VLDL 分解代谢延迟也可以由 apoC II /C III 比值减少以及 LPL 和 HL 活性降低导致。反复应用普通肝素也可以使内皮结合的 LPL 丢失,因此导致富含甘油三酯的脂蛋白清除障碍。

### 1.4 腹膜透析(PD)

PD 可以使特殊致粥样硬化的脂质降低,与 HD 比较其胆固醇、甘油三酯、IDL、VLDL、LDL 以及 Lp(a)浓度较高。然而,在这两种肾替代治疗中,含 apoA 的 HDL 颗粒可得到同样程度的减低。

血浆甘油三酯及富含胆固醇的 apoB 脂蛋白颗粒浓度升高,由 VLDL 颗粒的清除减少及小而致密的 LDL 颗粒形成增加共同导致。胰岛素抵抗和腹膜透析液的葡萄糖加载共同作用使 FFA 增加、脂质合成增加、促进 VLDL 分泌。与 NS 相比,PD 时通过腹膜滤过使脂蛋白清除增加,也可触发血脂异常的发生。与 NS 相比,PD 时脂蛋白透过腹膜被清除也可以触发进一步的血脂异常。

### 1.5 肾移植

20%~80%肾移植受者被报道有高脂血症并总胆固醇及甘油三酯浓度增加。血浆 LDL 胆固醇浓度通常正常,尽管 HDL 发生了质的变化。肾移植后患者血清 Lp(a)水平可以正常或升高。

免疫抑制剂在肾移植后血脂异常中起重要作用。环孢素(CsA)单独应用或联合硫唑嘌呤及泼尼松龙,可使血浆甘油三酯及富含 VLDL、LDL 及 Lp(a)的甘油三酯水平升高,并且使 HDL 胆固醇浓度下降。而另一种钙调磷酸酶抑制剂他克莫司(tacrolimus),并没有像 CsA 一样程度的升高 LDL 胆固醇以及血压,因此可能具有较低的致动脉粥样硬化性。雷帕霉素(mTOR)的分子靶向调节剂如西罗莫司及依维莫司,都是新一代的免疫抑制剂,他们是剂量依赖型药物,都能够加重高胆固醇血症及高甘油三酯血症,而且随时间延长,这种效应也在增加。

免疫抑制剂对血脂及脂蛋白影响的不良反应机制尚不清楚。皮质类固醇可以通过诱发胰岛素抵抗加重血脂异常。肝细胞通过增加乙酰辅酶(acetylcoenzyme)及 FFA 合成酶活性使 VLDL 合成增加,同时因为 LPL 活性被抑制,VLDL 分解代谢减低。类固醇所致的血脂异常也包括因 HMG-CoA 还原酶活性增加所致 LDL 受体下调以及医源性 ACTH 缺乏。CsA 通过抑制肝细胞胆固醇 7 $\alpha$ -羟化酶(7 $\alpha$ -hydroxylase)活性干扰 LDL 受体活性。CsA 通过抑制 LPL 活性增加 VLDL-甘油三酯浓度,通过降低 LCAT 活性破坏 HDL 成熟。同样,西罗莫司能够增加脂肪细胞激素敏感的脂肪酶活性以及脂肪酸转运入肝细胞,从而显著增

加肝细胞分泌 VLDL。它也能通过抑制 LPL 活性破坏 VLDL 的分解代谢,增加其抑制剂 apoⅢ 的血浆浓度。应用西罗莫司所致的高胆固醇血症与 LDL 分解代谢降低有关。

其他可增加肾移植后血脂异常的因素包括移植前高脂血症、移植年龄增加、应用降压药物如  $\beta$  受体阻滞剂以及利尿剂、肾功能异常的程度等。

## 1.6 总结

CKD3~5 期患者,以及透析及肾移植患者存在大量脂蛋白代谢缺陷。这些缺陷的原因是 apoB 脂蛋白产生过多及清除障碍联合作用的结果,由于脂质底物、酶学、脂质转运蛋白以及脂蛋白受体活性等多方面原因所致。总之,与代谢综合征比较,CKD 也有高度的致动脉粥样硬化性,只是程度不同。除了表现为尿毒症患者复杂的代谢过程,CKD 患者血脂异常也能反映胰岛素抵抗、糖尿病、透析发生率以及目前的医疗水平。

## 2 CKD 患者血脂异常的临床结果

### 2.1 心血管系统

#### 2.1.1 观察数据

与普通人群不同,在透析患者中降低血浆胆固醇与其高心血管病死率相关。不仅如此,治疗了营养不良和感染,血浆胆固醇升高与心血管死亡呈正相关,这与非肾病患者群相似。因此,“逆转病因”更倾向于反映营养不良和慢性感染,而非 CVD 患者高胆固醇的保护效应。

有些有关非 HDL 胆固醇、DHL 胆固醇以及 IDL 胆固醇与心血管疾病标志如颈动脉内膜中层厚度(CCA-IMT)以及主动脉僵硬度的关系研究结果支持血脂异常在尿毒症患者 CVD 发生发展中的作用。

#### 2.1.2 干预数据

对于非肾患者群的大规模一级和二级干预试验表明,他汀类药物降低心血管病的发生率和死亡率。不仅如此,最近的临床试验提示冠脉病变的高危患者强化降低 LDL 水平可达到明显的临床获益( $<70\text{mg/dl}$  或  $1.8\text{mmol/L}$ )。但 CKD 患者的血管粥样硬化的特点与上述他汀类药物试验组患者的情况是不一样的。

CKD 患者及肾移植患者中的一些临床试验,如事后调查研究的大型临床试验以及来自普伐他汀研究(pravastatin pooling project)的大量数据显示,调脂治疗减低 CKD1~3 期患者的全因死亡以及 CVD 风险。令人失望的是,他汀类的益处并没有在 CKD 进展期患者的前瞻性研究中被复制。DieDeutsche Diabetes Dialyse(4D)研究,有关 HD 患者联合 2 型糖尿病的随机安慰剂对照的临床试验,报道了 4 年里应用阿托伐他汀  $20\text{mg/d}$ ,患者初级复合终点事件(心血管死亡、致死性卒中、非致死性心肌梗死及非致死性卒中所致死亡)降低了 8%,差异无显著性。与这些发现相似,一个有关 CDK4-5 期及 HD 患者的小型但是执行良好的试验表明,强化控制多种危险因素,包括应用他汀类将 LDL 胆固醇减低 30%,与颈总动脉内膜增厚(CCA-IMT)及内皮功能的改善并无关联。

一项队列研究,对象是透析前和透析的患者,选择性胆固醇吸收抑制剂依折麦布联合辛伐他汀较辛伐他汀单独治疗组降低 LDL 胆固醇 21%。是否更强化降低 LDL 胆固醇对于 CKD 患者改善心血管病预后有益,正在进行的 SHARP 研究中将得到解答。



在 ALERT 试验中(assessment of lescol in renal transplantation),应用氟伐他汀可以显著减低心肌梗死风险达 35%,减低心源性死亡,并降低初级复合终点事件的发生率,包括主要不良心血管事件(MACE)、心源性猝死、心肌梗死或者冠脉介入治疗。在 ALERT 试验的一项事后调查研究中发现血脂水平预测非致死性心肌梗死风险而非心源性猝死风险。在 ALERT 后续试验中,平均随访 6.7 年,应用氟伐他汀患者组 MACE 事件发生率显著减低,提示肾移植后他汀治疗的迟发心血管益处。也有证据显示,在该类人群中早期积极应用氟伐他汀可以显著减低心血管事件发生。然而,CKD 患者和肾移植患者之全因死亡率和心血管病死率是否减低尚待证实。

高甘油三酯和低 HDL 是 CKD 患者脂蛋白代谢异常的主要表现。贝特类有效减低甘油三酯水平,升高 HDL 胆固醇水平,这种效应可以与他汀类药物的心血管益处相比,或者起到辅助作用。后期队列研究 VA-HIT 表明,肌酐清除率低于 75ml/min 的患者应用吉非贝齐减低心血管事件发生。须特别注意的是,非诺贝特可以升高血清肌酐,但这并不能反映真实的 GFR 减低。进一步的研究需要证实是否贝特类对肾衰竭患者有益。

## 2.2 CKD 进展

通过调脂治疗减慢肾衰竭的进展可以使该类人群 CVD 发生率减低。动物实验证实血脂异常可以加速 CKD 进展。两项荟萃分析平和一些大型干预试验的事后调查研究进一步证实他汀类可以减缓 GFR 的下降。GREACE 研究报道了肾功能正常下限的冠心病患者应用阿托伐他汀 3 年,能够预防 CrCl 减低。在 TNT 研究中,80mg 阿托伐他汀强化降脂 5 年较 10mg 组明显减慢肾功异常发生。然而,最近的系统回顾评估了 40 000 参与者,显示他汀类对减慢 GFR 下降作用很缓和,仅对于已知有 CVD 的患者作用显著。

他汀类对于肾移植后的高甘油三酯血症患者生存率有益,但是 ALERT 研究并没有显示氟伐他汀对肾移植术后患者的肾功保护作用。然而,最近的一项回顾分析报道了肾移植患者早期应用他汀类药物可以改善肾功及移植效果。这提示早期他汀治疗在肾移植患者的意义。

在一项小型动脉造影试验的后期队列研究中和 FIELD 研究中,非诺贝特被证实可以降低 2 型糖尿病患者尿蛋白。应用考来酰胺降低 LDL 并不能使高胆固醇血症患者的肾功受益。

### 2.2.1 总结

尽管上面提到的事后调查研究显示他汀类药物对早期 CKD 患者有益,但同样的益处并没有在肾功进一步恶化的患者(CKD4~5 期)以及透析患者中显现。他汀类对 CKD 的效果不好,可能与患者已经有很典型的钙化等动脉粥样硬化改变,而初始治疗延迟有关。调脂治疗可能并不能纠正尿毒症性心肌病,而该病在心律失常性死亡中起重要作用,也可能对其他共存的心血管危险因素如胰岛素抵抗、氧化应激以及高血压无效。

有研究证实他汀类而非其他的调脂药物,可以减缓 CKD 进程,从而减低 CVD 风险。他汀类药物减低胆固醇以及其他多方面作用如降低氧化应激、炎症反应以及血栓形成,并改善内皮功能等作用,为其在改善肾衰竭患者预后方面提供多重机制。

### 3 血脂异常治疗指南

CKD 及肾移植患者血脂异常的治疗已经有很多国际指南。血脂异常的定义、治疗目标、初始治疗以及药物治疗等,在指南中都有描述和总结。

#### 3.1 NKF-DOQI(美国肾脏病基金会-肾脏病预后质量指南)

K/DOQI 指南超越 NCEP-ATP III 指南推荐的血脂异常治疗标准。K/DOQI 涵盖了 CKD1~5 期以及将肾移植患者列为冠心病高危人群,为 CKD 患者 18~20 岁提供了治疗指南。其推荐他汀类作为高 LDL-C 患者降脂首选药物,贝特类作为 CKD5 期患者高甘油三酯(TG $>5.6$ mmol/L 或 500mg/dl)降脂治疗首选药物。尽管降 LDL 仍然是治疗的焦点,但是甘油三酯显著升高者( $>5.6$ mmol/L 或 500mg/dl)应该首先积极治疗,因为该类患者胰腺炎的风险增加。对于 HDL-C 尚无特殊治疗目标,但是 LDL-C 及非 HDL-C 降脂推荐目标与 NCEP-ATP III 中对高危人群的目标相同。

肾移植患者血脂异常的治疗给临床工作提出挑战。因为与免疫抑制剂同时服用,使得肾毒性以及药物相互作用增加,他汀类在该类人群中降脂达标很困难。其他调脂药物的安全性,如贝特类,烟酸类以及胆汁酸螯合树脂等,其应用存在争议,所以在进一步研究结果证实之前应该禁用。

#### 3.2 欧洲指南

最近的联合欧洲学会指南增加了治疗建议,包括预防所有形式的 CVD,但是并没有特别指出 CKD 患者。

欧洲肾脏病协会发表的欧洲最佳治疗指南(EBPG),将 ESRD 作为一种心血管等危症,需要适当的治疗策略。指南也提出应该有大型临床试验来评估是否治疗血脂异常可以降低 CKD 及 HD 患者的心血管预后。目前上述临床试验尚无定论,所以 HD 患者的降脂治疗应按照欧洲联合学会指南或者 NCEP 指南,使 LDL-C 达标 $<2.6$ mmol/L(100mg/dl)。与 NCEP-ATP III 相似,EBPG 建议治疗高甘油三酯的目标应 $>2.0\sim 5.6$ mmol/L 或 180~499mg/dl 而不伴有 HDL-C $<3.3$ mmol/L(130mg/dl)。在 K/DOQI 及 EBPG 推荐的应用吉非贝特达 600mg/d 对于 CKD 患者相对安全。不仅如此,这些指南不推荐在透析患者中应用贝特类及在 CKD 患者中联合应用他汀类和贝特类。同样,对于 HDL-C 治疗目标仍没有推荐的靶目标。

#### 3.3 澳大利亚指南

最近的澳大利亚国家心脏学会和新西兰降脂指南(NHFA/CSANZ)包括了所有阶段的高 CVD 风险的 CKD 患者。依据临床试验结果,指南建议 CKD 患者降脂治疗的个体化,避免高剂量他汀类应用使得心肌病的风险增加。与其他指南相似,降低 LDL-C 是治疗的焦点,治疗目标值为 $<2.0$ mmol/L(77mg/dl)。HDL-C $>1.0$ mmol/L(38.7mg/dl)以及 TG $<1.5$ mmol/L(133mg/dl)也被推荐,但是对于贝特类和烟酸类应用没有特殊推荐。

ANZSN(澳大利亚新西兰肾病学会)和 KHA(澳大利亚肾脏学会)制订的澳大利亚治疗肾衰竭协会指南(CARI)强调仍缺乏大量临床证据,这使得 CKD 患者的相关降脂治疗建

议无法进行。不仅如此,CARI指南提出轻度CKD(1~2期)患者以及确诊的CKD患者可以从降脂治疗中获益,而没有CKD病史者应该参与一项临床试验。与其他指南不同,CARI提出了推荐应用他汀类药物延缓肾衰进程。

#### 4 CKD患者他汀类治疗的临床试验

国际上有很多CKD患者血脂异常的治疗建议。强调了该类人群中应有降脂有效性研究的大型临床试验。两个双盲、安慰剂对照的随机实验在近期正在进行,旨在研究是否他汀类药物及降低胆固醇能够改善CKD患者的心血管预后。

SHARP研究是一项以9000例透析前及HD患者为研究对象,对比研究辛伐他汀加依折麦布对安慰剂的疗效。观察4年,其目标在于研究降低LDL对减低主要心血管事件发生的有效性,该试验也探索了药物对肾病进展的影响。依折麦布联合小剂量他汀可减低CKD患者心肌毒性。

AURORA研究目标在于评估慢性HD患者4年内应用瑞苏伐他汀10mg/d在减低心血管事件中的有效性。至今,2750例患者被列为研究对象。患者的随访直到620例患者发生主要心血管事件为止。

然而上述试验应用的药物主要是调节LDL-C水平。目前尚无前瞻性如下研究,即旨在研究贝特类、烟酸类或噻唑烷二酮类在治疗致动脉粥样硬化性血脂异常及相关危险因素如胰岛素抵抗有效性方面的临床试验。

#### 5 CKD患者调脂治疗的安全性

##### 5.1 HMG CoA 还原酶抑制剂

尽管他汀类药物被认为在CKD患者中应用是安全的,但其并发症尤其是心肌毒性和肌溶解的发生率增加,尤其经CYP3A4系统代谢的他汀类(如洛伐他汀、辛伐他汀及阿托伐他汀)与CYP3A4抑制剂联合应用时(如磷脂酶抑制剂、非二氢吡啶类钙拮抗剂以及抗生素如大环内酯类)。因此,他汀类与钙调磷酸酶抑制剂联合应用时应该严格从小剂量开始。氟伐他汀(由CYP2C9氧化)、普伐他汀(由硫酸化(sulfation)代谢)以及瑞苏伐他汀(由CYP2C9氧化),他们相对安全,所以应该在肾移植患者中首选,因为该类药物可以减低肌溶解及心肌病的风险。

##### 5.2 贝特类

贝特类主要通过肾脏排出,能升高血清肌酐。贝特类使血清肌酐升高并没有反映出CrCl的真实减低,而是增加肌肉肌酐的内源性肌酐生成,这一机制可以解释血清同型半胱氨酸水平的增加。贝特类与吉非贝特联合、与他汀类合用以及有肾衰竭者,其心肌病及肌溶解的风险增加。在CKD患者中,贝特类与他汀类合用的安全性没有被证实,目前看来,应该避免合用。

##### 5.3 胆固醇吸收抑制剂

因为依折麦布主要经葡萄糖苷酸化由粪便排出,所以对于肾衰竭患者剂量不需要调整。

在 CKD 患者及稳定的肾移植患者,依折麦布单一治疗或者与他汀类联合应耐受性好,并且不增加肝毒性、心肌病及肾衰竭的发生率。然而目前有关依折麦布单独应用或者联合他汀类治疗对心肌病的影响尚无满意结果。

#### 5.4 其他降脂药

与他汀类不同,烟酸对 CKD 患者血脂异常有显著益处,能够显著减低甘油三酯、LDL-apoB、Lp(a)以及升高 HDL-C。但 CKD 患者应用烟酸有限,这类人群用该药需要谨慎原因在于药物会产生面部潮红的药物耐受性,也与心肌毒性、高尿酸血症以及血糖异常风险增加有关。

胆汁酸螯合树脂能够有效减低 CKD 患者 LDL-C,并且全身毒性风险很低。但是他们的应用因为胃肠道副作用以及对其他药物吸收的干扰而受到限制。在非 CKD 人群中研究表明,植物固醇和甾烷醇(stanols)能够通过干扰胆固醇吸收减低胆固醇并增加他汀类的降脂疗效。很多在非肾患者群的流行病学研究和干预试验表明 omega-3 脂肪酸可以降低 CVD、CAD、致死和非致死性 MI、卒中、心源性猝死以及全因死亡率。除了其抗动脉粥样硬化作用、抗炎作用和抗血栓作用,omega-3 脂肪酸也能够降低甘油三酯水平、减低血压并改善内皮功能。尚需临床试验对 CKD 患者应用 omega-3 脂肪酸的益处进行研究。

### 6 总结和结论

血脂异常在 CKD 中常见,是该类人群中 CVD 的主要危险因素。CKD 各期均有脂蛋白代谢紊乱,是代谢综合征的前兆。血浆脂蛋白转运缺陷包括肝细胞分泌 apoB 增加以及 apoA I 生成减少,也包括富含甘油三酯的脂蛋白分解减低以及 HDLs 分解增加。这些缺陷导致脂蛋白、酶、受体以及脂质转运蛋白的尿毒症性紊乱,也导致胰岛素抵抗并存。

动脉粥样硬化前期、脂蛋白缺陷、富含甘油三酯的 LDL 和 HDL 以及富含胆固醇的 VLDL 和 IDL,均是 CKD 中常见的血脂异常。这些异常与脂蛋白成分异常并存,包括 apoE 及 apoC III/C II 比例增加。识别 CKD 患者中血脂异常和 CVD 紧密关系因为一些干扰因素变得难以辨认,比如营养不良、炎症以及内皮功能不全等。另一内在问题是在 CKD 人群中,传统认为的“脂质异常特点”并不能很好的预测真正的脂蛋白代谢异常致动脉粥样硬化风险。有些证据表明,除了胆固醇、残留脂蛋白、胰岛素抵抗及 Lp(a),可能有别的因素可以预测 CKD 患者的 CVD 风险。

一项大型临床试验的事后调查研究表明,在 CVD 的非肾衰竭人群,他汀类治疗能够降低心血管事件风险并减缓早期肾病患者(CKD1~3 期)肾衰竭的进展。

然而,这些结果还没有在肾移植患者及 HD 的糖尿病肾病患者中通过大型随机临床试验得到证实。看来,调脂治疗的有效性在 CKD1~4 期患者最确切,并且电解质代谢的调节特别是磷酸钙产物,在已经表现为尿毒性钙化血管病的晚期肾病患者中起重要作用。良好控制糖尿病、高血压以及治疗心衰、补充足够营养都是很重要的。脂蛋白改变可能仍然是导致早期 CKD 患者 CVD 风险增加的主要原因。由于 CKD 与高心血管疾病发生率有关,且降脂治疗在 CKD 患者中相对安全,所以,在 CKD 患者中强化血脂治疗是合理的,这也是大多数国际指南所建议的。然而,缺乏权威指南的一致意见反映出尚需要更多的有关 CKD 患者调脂治疗的进一步临床试验。

(杨水祥 关 付 任利辉)