

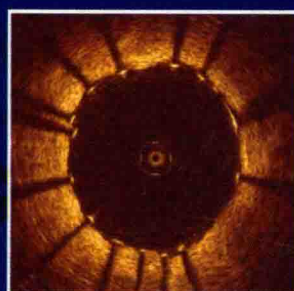
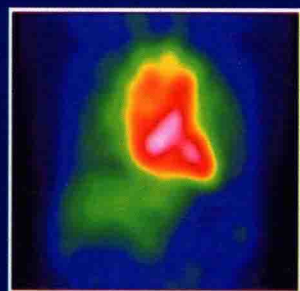


“十三五”国家重点出版物出版规划项目

国家出版基金项目
NATIONAL PUBLICATION FOUNDATION

冠心病规范化防治 ——从指南到实践

Standardized Prevention and Treatment
of Coronary Heart Disease
——From Guideline to Practice



丛书主编 霍 勇
主 编 高 炜
副 主 编 张永珍



北京大学医学出版社



“十三五”国家重点出版物出版规划项目

冠心病规范化防治 ——从指南到实践

Standardized Prevention and Treatment of Coronary Heart Disease
——From Guideline to Practice

丛书主编 霍 勇
主 编 高 炜
副主编 张永珍

北京大学医学出版社

GUANXINBING GUIFANHUA FANGZHI——CONG ZHINAN DAO SHIJIAN

图书在版编目 (CIP) 数据

冠心病规范化防治：从指南到实践/高炜主编. —

北京：北京大学医学出版社，2017.5

ISBN 978-7-5659-1590-1

I. ①冠… II. ①高… III. ①冠心病—规范化—防治

IV. ①R541.4-65

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 072168 号

冠心病规范化防治——从指南到实践

主 编：高 炜

出版发行：北京大学医学出版社

地 址：(100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话：发行部 010-82802230；图书邮购 010-82802495

网 址：<http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷：北京佳信达欣艺术印刷有限公司

经 销：新华书店

责任编辑：高 瑾 责任校对：金彤文 责任印制：李 啸

开 本：889mm×1194mm 1/16 印张：13 字数：358 千字

版 次：2017 年 5 月第 1 版 2017 年 5 月第 1 次印刷

书 号：ISBN 978-7-5659-1590-1

定 价：118.00 元

版权所有，违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

高炜简介



高炜（教授、主任医师、博士生导师）北京大学第三医院副院长、心脏中心主任、心内科兼大内科主任、血管医学研究所所长，卫生和计划生育委员会心血管分子生物学与调节肽重点实验室主任。

长期从事心血管疾病的临床、教学和科研工作，擅长冠心病介入治疗及心血管危重症的诊治。2004 年开始心脏康复的临床和基础研究。作为课题负责人先后主持多项国家及省部级科研课题和国际合作科研项目。已培养 60 余名博士和硕士研究生，出站博士后 2 人。主编主译心血管学术专著 6 部，参加编写专著或教材 40 余部。发表学术论文 300 余篇。

兼任中华医学会心血管病学分会常委及动脉粥样硬化与冠心病学组组长、中国康复医学会心血管病专业委员会副主任委员、中国研究型医院学会罕见病分会副主任委员、中国医疗保健国际交流促进会心血管病分会副主任委员、中国生物医学工程学会体外反搏分会副主任委员、中国医师协会康复医师分会心肺康复专业委员会副主任委员、中国医师协会心血管内科医师分会常委及转化医学工作委员会副主任委员；北京医学会心血管病专业委员会副主任委员、北京医师协会心血管病学分会常务副会长、北京心脏学会副会长，北京医学教育协会第五届理事会常务理事、中国卫生信息学会名医联盟理事会理事、北京康复医学会心肺康复专业委员会副主任委员等。为《北京大学（医学版）学报》《中国介入心脏病学杂志》及《中国医学前沿杂志（电子版）》副主编；《中华医学杂志》《中华内科杂志》《中华心血管病学杂志》等杂志编委。美国心脏学院专家会员（FACC），欧洲心脏病学会专家会员（FESC）。

编者名单

(按姓名汉语拼音排序)

- | | |
|------|---------------|
| 陈雯艾 | 浙江大学医学院附属第二医院 |
| 陈韵岱 | 解放军总医院 |
| 崔 鸣 | 北京大学第三医院 |
| 戴宇翔 | 复旦大学附属中山医院 |
| 范媛媛 | 北京大学第三医院 |
| 方唯一 | 上海市胸科医院 |
| 高 炜 | 北京大学第三医院 |
| 葛均波 | 复旦大学附属中山医院 |
| 关韶峰 | 上海市胸科医院 |
| 郭丽君 | 北京大学第三医院 |
| 韩雅玲 | 沈阳军区总医院 |
| 何立芸 | 北京大学第三医院 |
| 霍 勇 | 北京大学第一医院 |
| 李 洋 | 沈阳军区总医院 |
| 刘兆平 | 北京大学第一医院 |
| 王贵松 | 北京大学第三医院 |
| 王建安 | 浙江大学医学院附属第二医院 |
| 吴 炜 | 北京协和医院 |
| 杨跃进 | 中国医学科学院阜外医院 |
| 于 波 | 哈尔滨医科大学第二医院 |
| 张抒扬 | 北京协和医院 |
| 张永珍 | 北京大学第三医院 |
| 赵 威 | 北京大学第三医院 |
| 祖凌云 | 北京大学第三医院 |
| 学术秘书 | 范媛媛 |

序

2016年中国心血管病报告指出：目前全国心血管病患者数约达2.9亿，每年心肌梗死患者250万，因心血管死亡约350万人，约占总死亡原因的41.9%~44.8%，居各种疾病之首。据这个统计，大概每10秒钟左右就有一个患者因为心血管病死亡，需要进一步加强这方面的防治工作。中华医学会心血管病学分会牵头制定了心血管病的各种指南与专家共识，包括高血压、心力衰竭、冠心病介入等等。在国外，像美国几乎每年都有新的指南经实践后修订补充发布，根据每年发病的情况、临床的进展不断地更新指南，据此指导具体的临床医疗活动。所以，近年来，美国的病死率已经有所下降。在这方面，我国仍需要加强。

目前我国的传统医疗模式仍重治轻防，大量的财力物力和时间投入到已经得病患者的救治和疾病终末期治疗，所出版的书籍也大多针对某一治疗技术或方法的应用与进展。为改变这一现状，需要临床工作者重视预防，有浓厚的预防意识，推动政府的预防措施。我国目前缺乏成体系的高水平心血管防治一体的相关书籍，临床医生

迫切需要预防-治疗-康复的连贯知识体系和技能培训。国家出版基金项目、“十三五”国家重点出版物出版规划项目“心血管疾病规范化防治——从指南到实践”丛书的出版，将提高我国心血管病医生的整体防治意识与技能，并解决随个体经验及技术水平不同，治疗存在的随意性，缺乏规范化指导的现状，对于临床医生的决策提供一个来自指南的比较规范化的意见，在指南、专家共识与具体临床防治实践之间架起一座桥梁，从而提高指南的利用效力，对于当前我国心血管事业的发展来说，对于改善我国广大群众心血管疾病的高发病率、高死亡率的现状来说，都具有非常重要的意义。

本丛书的作者团队由我国心血管疾病防治领域的顶级专家组成，具有先进的防治理念与丰富的临床实践经验，在我国心血管疾病防治事业的发展中做出了卓越的贡献。本丛书将进一步对他们多年来的防治经验进行总结、升华，并传播于读者，将会成为推动我国心血管医生全面提高防治技能的一笔宝贵财富。



2016年6月

前言

冠状动脉疾病（冠心病）是一种常见病、多发病，是目前人类死亡的首位原因。20 世纪 90 年代西方国家的冠心病发生率和病死率出现拐点，总体呈下降态势，而我国则呈上升态势，尤其从 2005 年开始呈快速上升趋势。冠心病的负担日益加重，已成为重大的公共卫生问题。防治冠心病的目标是：一、降低“硬终点”：死亡和心肌梗死；二、改善“软终点”：症状和生活质量等；三、预防动脉粥样硬化及相关事件的发生。

随着生物-心理-社会医学模式的建立，应从整体论的角度防治冠心病，关注预防-治疗-心脏康复和解剖-功能的有机整合。本书与系列丛书中的《冠状动脉疾病规范化介入治疗——从指南到实践》为姊妹卷，侧重于规范化防治，两书相对独立，更相互联结。

循证医学研究证实冠心病是一种可预防和治疗的疾病，包括一级预防和二级预防。改变不良生活方式是一级预防的基石、二级预防的基础。危险因素的控制应当注重早期、坚持与达标。新的无创性（冠状动脉 CT 和心脏磁共振成像等）和有创性（血管内超声、光学相干断层显像、冠状动脉血流储备分数和微循环阻力指数等）技术及更敏感的生物标志物（高敏肌钙蛋白等）不断涌现，综合评估心外膜冠状动脉-微血管及心脏的结构与功能的时代已经到来。值得强调的是，病史、体格检查以及常规和经典检查仍是诊断的基本手段。

我们应树立指南导向（标准化）治疗与个体化治疗相统一的辩证理念，标准化治疗为理论基

础，个体化治疗为临床实践。指南导向治疗包括：①指南导向药物治疗：以改善预后的药物为基石，无禁忌证、可耐受均应使用；②指南导向再灌注治疗：ST 段抬高型心肌梗死的溶栓不是治疗的终点，而是治疗的开始，力争缩短心肌缺血总时间；③指南导向血运重建；④其他：包括指南导向急性冠状动脉综合征院前、并发症、特殊人群及特殊类型冠心病的处理等。建议采取分型、（风险）分层和分阶段的防治策略。随着公共卫生预防和临床医学紧密结合形成一体化的医疗模式的建立，对冠心病进行切实有效的慢病管理是当务之急。心外膜冠状动脉-微血管-心肌的结构和功能应被视为一个有机整体，同时重视微血管病变的防治。对于急危重、复杂或有多种共存疾病的冠心病患者，应充分发挥心脏团队或多学科团队的作用。

本书的特色是以循证医学为基础，充分结合我国的具体医疗实情和临床实践，对国内外重要的冠心病最新指南和专家共识等形成的建议进行综合、归纳、比较和精确解读；体现了“合并、提炼、简明、用活”；强调规范化及个体化防治观念，切实形成指南（共识）与临床实践之间的“桥梁”，指导不同层级的医疗实践；突出冠心病全程管理的预防-治疗-康复一体化理念。随着循证医学证据的积累，指南和共识将会不断更新，冠心病的规范化和个体化防治将进一步完善，本书只是提供目前最新的思维方式，读者应追踪新的知识，更新思维方式，给冠心病患者提供符合时代的个体化（精准）防治。

高 炜

2017 年 4 月

目 录

第一章 冠心病规范化防治的焦点和热点	1	中的循证医学证据	64
第二章 冠心病的诊断方法进展及临床应用	9	第三节 国内外指南或共识对抗血小板	
第一节 冠心病常见的诊断方法	9	药物使用的推荐	68
第二节 冠心病的诊断技术	10	第四节 我国冠心病患者抗血小板药物	
第三章 冠心病规范化一级预防实践	23	应用现状	76
第一节 冠心病的危险因素及危险评估		第八章 稳定性冠心病的治疗实践	84
方法	24	第一节 稳定性冠心病的概述	84
第二节 冠心病一级预防的主要措施	27	第二节 稳定性冠心病的发病机制和	
第四章 冠心病二级预防的药物治疗	33	病理学基础	84
第一节 抗血小板治疗	34	第三节 稳定性冠心病的诊断与评估	85
第二节 调脂稳定斑块治疗	35	第四节 稳定性冠心病的治疗	90
第三节 控制血压治疗	35	第五节 冠状动脉造影“正常”的稳定性	
第四节 控制血糖治疗	36	冠心病患者的诊断与治疗	102
第五节 关注高同型半胱氨酸	37	第六节 稳定性冠心病患者的随访	104
第六节 关注高尿酸血症	37	第九章 急性冠状动脉综合症的院前及	
第五章 冠心病改善症状的规范化治疗		早期规范化处理	108
实践	39	第一节 STEMI 的院前和早期规范化	
第一节 抗心肌缺血药物	39	处理	109
第二节 部分特殊形式心绞痛症状的		第二节 NSTEMI-ACS 的院前和早期规范化	
处理	43	处理	114
第六章 冠心病改善预后的规范化治疗		第十章 ST 段抬高型心肌梗死再灌注治疗的	
实践	47	决策实践	119
第一节 稳定性冠心病改善预后的规范化		第一节 再灌注治疗的理论基础	119
治疗实践	47	第二节 再灌注治疗的适应证与禁忌证	121
第二节 急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)		第三节 再灌注治疗策略的选择	123
改善预后的规范化治疗实践	51	第四节 缩短心肌缺血总时间的策略	126
第三节 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征		第五节 静脉溶栓治疗	128
(NSTEMI-ACS) 改善预后的规范化		第六节 经皮冠状动脉介入治疗	135
治疗实践	55	第七节 冠状动脉旁路移植术	140
第七章 抗血小板药物在冠心病治疗中的		第十一章 非 ST 段抬高型急性冠状动脉	
临床应用	61	综合征保守治疗的决策实践	143
第一节 常用抗血小板药物的基本特点	61	第一节 NSTEMI-ACS 概述	143
第二节 常用抗血小板药物在冠心病治疗		第二节 NSTEMI-ACS 的早期诊断	144

第三节	NSTE-ACS 的危险分层	145	第十四章	特殊人群冠心病的规范化防治	
第四节	NSTE-ACS 的治疗	146	实践		172
第五节	特殊人群和临床情况	149	第一节	高龄人群	172
第六节	出血并发症的处理	151	第二节	女性人群	173
第十二章	急性冠状动脉综合征并发症的 规范化防治实践	155	第三节	合并糖尿病人群	175
第一节	急性冠状动脉综合征的背景及 定义	155	第四节	合并慢性肾脏疾病人群	176
第二节	急性冠状动脉综合征的诊断与 治疗	156	第五节	合并心房颤动人群	177
第十三章	特殊类型冠心病的规范化防治 实践	166	第十五章	冠心病规范化（运动）心脏康复 实践	179
第一节	冠状动脉微血管性心绞痛	167	第一节	冠状动脉疾病规范化心脏康复的 意义	180
第二节	血管痉挛性心绞痛	169	第二节	冠状动脉疾病心脏康复的分期及 具体内容	180
			索引		192

第一章 冠心病规范化防治的 焦点和热点

要点

- 冠心病的相关危险因素控制对于一级预防和二级预防都非常重要。
- 目前指南推荐高血压的控制目标为 $<140/90$ mmHg。对于65岁以上的老年患者收缩压应控制在150 mmHg以下，如能耐受还可进一步降低。伴有肾脏疾病、糖尿病和稳定性冠心病的高血压患者治疗宜个体化，一般可以将血压降至130/80 mmHg以下，脑卒中后的高血压患者一般血压目标为 $<140/90$ mmHg。
- 对于难治性高血压患者应用去肾交感神经术控制血压问题，目前这一技术的效果及其对患者远期预后的影响缺乏有力的证据，还需要更多的研究。
- 建议的LDL-C目标值在高危（冠心病或其等危症，或10年风险10%~15%）患者为 <100 mg/dl，极高危[急性冠状动脉综合征（ACS）或冠心病合并糖尿病]患者为 <80 mg/dl。对于ACS患者LDL-C水平达到低于70 mg/dl（1.8 mmol/L）或降幅大于50%，目的是降低近、远期心血管事件和死亡，最终改善ACS患者的预后。
- 依折麦布和PCSK9抑制剂作为新型调脂药物在临床试验中显示了良好的应用前景，但是还需要更多研究的支持。
- 目前不推荐常规对血小板功能进行监测。对于血栓或者出血高危患者进行血小板功能检测可能会有帮助。
- 对于稳定性冠心病接受介入治疗置入药物洗脱支架（DES）的患者双重抗血小板治疗的时间

缩短到6个月，可能是合理的。但是目前我国相关指南还未进行相应的修订。

- 对于ACS接受介入治疗的患者，替格瑞洛相比氯吡格雷可进一步降低患者缺血事件的风险，目前已经获得欧美指南的优先推荐。临床应用中需要平衡出血和血栓的风险。出血风险高的ACS患者介入治疗围术期应用比伐卢定与应用肝素+血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂（GPI）相比可降低出血风险。
- 生物可吸收支架相关的临床研究获得了良好的结果。但是需要意识到这是一种与DES存在较大差异的器械，目前还无法应用于所有病变类型，此外从病变评估、病变预处理、支架置入技术到后扩张优化等方面都有其独特的要求。
- 急性ST段抬高型心肌梗死（STEMI）直接经皮冠状动脉介入治疗（PCI）常规进行血栓抽吸并不能使患者获益，选择病例和掌握技巧非常重要。
- 目前尽管有临床试验支持在急性STEMI进行直接PCI的同时处理非梗死相关血管，而且这一策略也获得了一些指南的推荐，但是在临床工作中需要仔细选择病例。

冠状动脉性心脏病（coronary heart disease, CHD），简称冠心病，从病因上而言主要是冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，同样可简写为CHD）。通常所讨论的冠心病，主要指冠状动脉粥样硬化性心脏病。目前冠心病与脑血管病一起成为我国的首要死因。冠心病的防治涉及一级预防、二级预防、不同临床类型冠心病的诊断和治疗等诸多方面，同时与糖尿病、肾脏疾病、脑血管病、外周血管病的诊

断治疗密切相关，因此具有相当的复杂性。此外，我国地域辽阔，不同地区的经济发展水平、社会环境因素、医疗发展水平千差万别，在这种情况下，强调冠心病防治的规范性尤为重要。

冠心病作为威胁人类健康的重要疾病，在全球范围内受到持续不断的关注，相关的研究不断涌现，极大地推动了冠心病的防治工作，同时也使冠心病防治的规范逐渐变迁。因此在理解当前规范的同时，对目前该领域的焦点和热点问题有所了解，也是必要的。本文将对这些问题做一简要介绍，本书的其他章节将对相应问题目前的指南以及诊治规范进行详尽而实用的阐述。

一、冠心病相关危险因素的控制

（一）高血压

高血压是包括冠心病在内的动脉粥样硬化性疾病的重要危险因素。未治疗的高血压患者发生心脑血管事件的风险是无高血压患者的3~5倍，即使经过治疗血压得到控制，其心脑血管事件的风险与无高血压患者相比仍然增加60%。

1. 降压治疗起始标准以及治疗目标

高血压的诊断标准、起始治疗的血压水平以及需要达到的治疗标准都是随着对高血压危害认识的深入而不断变迁的。以美国预防、检测、评估和治疗高血压委员会（JNC）系列指南为例，其最早期的版本甚至把舒张压 >105 mmHg诊断为高血压，并开始治疗。发展至JNC第7次报告，对无并发症高血压患者降压的目标值是 $<140/90$ mmHg，对于合并糖尿病和慢性肾脏病等心血管高危人群目标血压则为 $<130/80$ mmHg。对于高危患者强化血压控制从而降低风险似乎是合理的，但是这一观念在ACCORD等临床试验中未被证实从而受到挑战。2014年公布的JNC第8次报告（JNC8）基于随机对照研究的结果，将除老年（ ≥ 60 岁）患者以外的所有患者的降压目标均建议为 $<140/90$ mmHg，不再根据患者的危险分层设定不同的目标值。而对于老年患者则建议降压目标为 $<150/90$ mmHg。这一指南在降压目

标值上引起了较大争议，特别是我国专家指出，制定JNC8参考的临床试验大多仅纳入白人和黑人，针对我国卒中高发的情况，将60岁以上患者的降压治疗标准放宽到 $150/90$ mmHg可能并不恰当。2010年版《中国高血压防治指南》^[1]建议“一般高血压患者，应将血压降至 $140/90$ mmHg以下；65岁及以上老年人的收缩压应控制在 150 mmHg以下，如能耐受还可进一步降低；伴有肾脏疾病、糖尿病和稳定性冠心病的高血压患者治疗宜个体化，一般可以将血压降至 $130/80$ mmHg以下，脑卒中后的高血压患者一般血压目标为 $<140/90$ mmHg”。2013年公布的《欧洲高血压治疗指南》中，对于有糖尿病、慢性肾脏疾病以及靶器官损害的高危患者也同其他患者一样，降压目标均为 $<140/90$ mmHg，只是80岁以上的高龄患者建议开始药物治疗的血压标准为 $\geq 160/90$ mmHg^[2]。2015年底发布的SPRINT研究结果，再次把降压目标值的问题推到了风口浪尖。这项研究表明中到高危患者强化降压（目标收缩压 120 mmHg，实际收缩压 121.5 mmHg，对照组 134.6 mmHg）可使复合心血管终点事件降低25%，死亡风险降低27%。这一研究结果必将对未来指南的制定和临床实践带来影响。

2. 去肾交感神经术

去肾交感神经术（renal denervation, RDN）其治疗高血压的原理是基于肾在血压调节中的重要作用。去除或阻断肾动脉交感神经的传入和传出纤维，降低肾对交感神经的反应，同时抑制中枢神经系统接收肾传来的冲动，从而起到降低血压的作用。此技术应用于难治性高血压的患者，通过经皮介入导管消融的手段在早期的临床试验（Symlicity HTN-1和HTN-2）中显示出了振奋人心的效果，可使患者的血压比基线降低大约 $30/10$ mmHg，而且未出现严重并发症。考虑到这一降压幅度可能带来的心脑血管事件发生率的下降，这一结果无疑是令人振奋的。因此2013年发布《国际专家共识：经皮去肾交感神经术治疗难治性高血压》^[3]建议RDN用于联合应用生活方式调整和药物治疗后血压仍不达标的高血压患者，同时此共识指出在长期安全性和有效性、患者选

择等方面还需要继续研究。然而遗憾的是,在2014年初公布的随机对照设计的 Symplicity HTN-3 结果显示研究未能达到预设终点。研究应用的器械——Symplicity 是最早应用于临床研究的器械,在设计上存在一些缺陷,也许是 HTN-3 研究失败的原因。此外,虽然肾动脉交感神经消融技术在理论上是成立的,但是在具体操作中消融靶点难以确定,这可能也是研究失败的一个重要原因。当年11月发布的英国专家共识认为,尽管 HTN-3 得到的是阴性结果,但是目前断言这一技术无效为时尚早。HTN-3 研究本身设计存在着一定的缺陷,未来在器械、研究设计方面还需要进一步改进^[4]。因此对于这一新兴的领域进行更充分的机制研究以及新器械的研发和验证是未来重要的方向。

(二) 高脂血症

1. 目标值问题

高脂血症是动脉粥样硬化非常明确的危险因素,调脂治疗在冠心病的一级预防和二级预防中都非常重要,研究表明低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)每降低1 mmol/L,心血管死亡风险降低22%。调脂治疗的目标值虽然随着新证据的涌现不断调整,但是一个基本思路是根据患者心血管事件的危险分层来确定调脂治疗的强度及目标值,因此危险分层和目标值几乎是密不可分的。基于HPS、PROVE-IT等研究2003—2004年间的美国成人治疗专题小组(ATP)Ⅲ指南确定的高危患者(如稳定性冠心病患者)的LDL-C目标是100 mg/dl,极高危患者(如ACS患者)的目标值为70 mg/dl或者比基线降低40%。2007年《中国成人血脂异常防治指南》^[5]建议的LDL-C目标值在高危(冠心病或其等危症,或10年风险10%~15%)患者为<100 mg/dl,极高危(急性冠状动脉综合征或冠心病合并糖尿病)患者为<80 mg/dl。2011年欧洲心脏病学会和欧洲动脉粥样硬化学会发布的《血脂异常管理指南》应用在欧洲范围内开发的SCORE评分,扩大了极高危患者的范围,将既往心肌梗死、既往血运重建以及中到重度慢性肾脏疾病患者均包括在内,

对于极高危患者LDL-C的目标与ATPⅢ指南一致,均为70 mg/dl,幅度增加到比基线下降50%^[6]。2013年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)发布的《降低成人动脉粥样硬化性心血管风险胆固醇治疗指南》^[7]出人意料地取消了LDL-C的目标值,而是强调对于高危患者应用高强度他汀类药物,这一指南虽然便于操作,但是有“一刀切”之嫌。在这版指南中有两个关键点使其无法应用于亚裔人群,第一就是确定高危人群(ASCVD 10年风险超过7.5%)的评分系统并不一定适用于亚裔,第二是高强度他汀类药物治疗的有效性和安全性在亚裔人群中不明确。总之,调脂治疗目标值的确定是基于流行病学和临床研究的结果。由于饮食、人种差异的存在,中国显然需要有自己的研究来回答上述问题。在2014年发布的《急性冠状动脉综合征患者强化他汀治疗专家共识》^[8]中仍然强调“LDL-C水平达到低于70 mg/dl(1.8 mmol/L)或降幅大于50%,目的是降低近、远期心血管事件和死亡,最终改善ACS患者的预后”。

2. 新型调脂药物的作用和评价

随着LDL-C治疗目标值的降低,某些患者即使使用大剂量他汀类药物仍无法达标,或者由于不良反应,无法使用大剂量他汀类药物。在这种情况下联合用药成为必然的选择。有两类药物目前受到特别的关注。一类是胆固醇吸收抑制剂依折麦布,另一类是前蛋白枯草溶菌素转化酶9(PCSK9)抑制剂。

依折麦布是通过抑制胆固醇在肠道的吸收,与他汀类药物协同作用降低LDL-C。他汀类药物剂量倍增仅能使LDL-C水平进一步下降6%,而如果加用依折麦布,则可以使LDL-C进一步降低20%。IMPROVE-IT研究显示依折麦布与辛伐他汀联合应用与单用辛伐他汀相比,最终LDL-C水平分别为53.2 mg/dl和69.9 mg/dl,主要终点事件的相对风险进一步下降了6.4%。这提示联合依折麦布治疗降低LDL-C水平进一步降低了心血管事件的风险,而且对于高危患者LDL-C从70 mg/dl进一步降低到50 mg/dl仍然可以给患者带来获益。尽管由于IMPROVE-IT研究中依折麦布带来

的绝对风险的下降仅 2%，未能说服美国食品药品监督管理局（FDA）专家委员会将依折麦布的适应证扩展为联合他汀类药物降低 ACS 患者心血管事件的风险，然而这项研究为未来通过进一步降低 LDL-C 减低心血管事件的风险打开了一扇窗。

PCSK9 是新近发现的体内升高 LDL-C 的物质，其作用可能与降解肝细胞表面的 LDL 受体，抑制肝清除 LDL 有关。PCSK9 抑制剂目前研究较多的是 PCSK9 的单克隆抗体，可降低 LDL-C 50% 左右，安全性和耐受性良好。在降低心血管事件方面，ODYSSEY LONG-TERM 研究显示 Alirocumab 与安慰剂相比可减少 48%。由于此类药物价格昂贵，目前美国 FDA 批准在饮食治疗及大剂量他汀治疗的基础上，用于家族性高胆固醇血症或者需要进一步降低 LDL-C 的患者。

二、抗栓治疗相关问题

冠状动脉事件从根本上说是血栓事件，抗栓治疗无论是对于一级预防还是二级预防都非常重要，因此始终是关注的焦点。抗栓治疗在减少血栓事件的同时必然会增加出血事件的风险，因此这一焦点的实质是改善抗栓疗效的同时尽可能平衡出血事件的风险。

（一）血小板功能监测

在冠心病防治中所有患者采用同样的抗血小板治疗方案，但是有的患者更易发生血栓事件，而有的患者却发生了出血。除了局部因素以外，这些患者是否存在对抗血小板药物反应性的差异，如何应对以改善抗血小板治疗效果？这就涉及血小板功能监测问题。血小板的功能包括黏附、激活、释放、聚集等多方面，而且随其所处的环境不同，上述功能会发生变化。这些特点决定了很难有一个检查完全涵盖上述各种功能，很难在体外检测中还原体内的环境。但这并不表明这一问题完全无法解决。首先目前的一些检测方法可以比较准确地反映血小板的一项或几项功能；第二是检测结果必须与患者的临床情况相结合。目前临床上较为成熟的检测手段包括比浊法血小板聚

集率检测、VerifyNow 检测、PFA-100 检测以及血栓弹力图血小板功能检测等。每种检测方法有各自的血小板功能判断方法。目前国内外的指南不推荐对患者进行常规的血小板功能检测，仅对特定的高危患者（如接受了复杂的冠状动脉介入治疗的患者、已经发生过支架内血栓的患者、接受抗血小板治疗但是有出血或者出血倾向的患者）进行血小板功能检测可能会有帮助。对于血小板反应多样性（variability of platelet response, VPR），2013 年发布的《抗血小板治疗中国专家共识》^[9]的观点认为① VPR 由多因素决定，基因多态性所致血小板反应性差异对个体临床结果影响还不能肯定。CYP2C19 基因型检测临床应用价值有限，不推荐常规进行。② 可对存在高血栓风险的患者联合进行传统光电比浊法和新型快速血小板功能检测。③ 存在氯吡格雷低反应性时可增加氯吡格雷剂量，加用或换用抗栓药，需注意高出血风险：新型 P2Y₁₂ 受体抑制剂可能是治疗选择。

（二）双重抗血小板治疗的时程问题

接受了介入治疗或者急性冠状动脉综合征的冠心病患者需要接受阿司匹林加血小板腺苷二磷酸（ADP）受体拮抗剂的双重抗血小板治疗。与单独使用阿司匹林相比，双重抗血小板治疗可降低血栓事件的风险。特别是药物洗脱支架时代，早期停用双重抗血小板治疗是发生晚期支架内血栓的重要因素。因此指南推荐双重抗血小板治疗的时程在急性冠状动脉综合征或者置入 DES 的患者为至少 1 年。之后停用 ADP 受体拮抗剂，终身服用阿司匹林。双重抗血小板治疗时程问题的实质仍然是减少血栓事件和增加出血风险平衡的问题。缩短双重抗血小板治疗的时程有利于减少出血事件，但是血栓事件的风险可能增加；而延长时程则在减少血栓事件的同时需要承担出血风险的增加。与第一代 DES 相比，新一代的 DES 在支架平台、多聚物等多方面进行了改进。同时介入操作技术也在进步。这都有助于降低支架内血栓事件的风险。在应用新一代 DES 进行的临床试验中，3~6 个月的双重抗血小板治疗与常规 1 年的

双重抗血小板治疗相比,血栓事件的风险相当,而出血风险更低。问题的另一个方面是对于特定的患者,延长双重抗血小板治疗的时程是否可以进一步降低血栓事件的风险而出血风险并不显著增加。2015年公布的DAPT研究入选了血栓事件高危的9960例患者,比较了18个月双重抗血小板治疗和常规12个月双重抗血小板治疗两组,发现更长时间的双重抗血小板治疗显著降低了支架内血栓及其他主要心血管事件的风险。同时中到重度出血的发生率也显著增加。在2014年发布的欧洲心脏病学会《心肌血运重建指南》中建议在稳定性冠心病置入DES的患者,双重抗血小板治疗的时程为6个月,在ACS患者双重抗血小板治疗仍需维持12个月^[10]。我国2013年发布的《抗血小板治疗中国专家共识》^[9]推荐“双联(重)抗血小板治疗是预防支架围术期和术后血栓事件的常规方法”,如无禁忌证,PCI后75~150 mg/d长期维持。接受BMS置入的非ACS患者术后合用氯吡格雷75 mg/d双重抗血小板治疗至少1个月,最好持续12个月;接受DES置入的患者术后双重抗血小板治疗12个月。2016年ACC/AHA对2011年PCI指南中关于双重抗血小板治疗的部分进行了重点更新,建议的双重抗血小板治疗的时间与2014年欧洲《心肌血运重建指南》是一致的^[11]。

(三) 新型抗栓药物的地位

除优化治疗策略以外,开发新的药物是改善抗栓治疗效果的另一条途径。

替格瑞洛是新型的血小板ADP拮抗剂,与氯吡格雷相比具有不需要肝药酶活化、起效快、抗血小板作用个体差异小等优点。PLATO研究确立了替格瑞洛在ACS患者抗血小板治疗中的地位,与氯吡格雷相比,替格瑞洛使患者12个月随访期内的主要终点事件相对风险进一步下降16%。尽管替格瑞洛引起的非冠状动脉旁路移植术(CABG)主要出血事件较多,但是致死性出血的风险与氯吡格雷相比无差异。因此在欧洲2014年《心肌血运重建指南》^[10]和2016年ACC/AHA对2011年PCI指南中关于双重抗血小板部分的重点更新^[11]中都建议ACS患者优先

选择替格瑞洛与阿司匹林联合抗血小板治疗,在替格瑞洛有禁忌证时才选择氯吡格雷。目前在替格瑞洛的临床应用中必须考虑患者的出血风险,对于出血风险高的患者,特别是需要联合应用口服抗凝药的情况下,避免使用。

比伐卢定是注射用直接凝血酶抑制剂。ACUITY、REPLACE-2等研究发现,在接受PCI的ACS患者与肝素加血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂(GPI)相比,术中应用比伐卢定缺血事件风险相当而出血风险显著降低,但是1年死亡率无差异。HORIZONS-AMI研究则表明在接受直接PCI的STEMI患者,比伐卢定单药治疗与肝素加GPI相比出血事件和缺血事件的风险以及心脏性死亡的风险都更低,而且这种获益持续到随访2年时。EuroMax研究和HEAT-PCI研究均显示STEMI患者接受直接PCI应用比伐卢定与肝素加GPI的方案相比支架内血栓的风险显著增加,特别是在HEAT-PCI试验中显示比伐卢定组严重出血事件的风险与肝素组无差异,主要心脏事件的发生率甚至显著高于肝素组。虽然由于HEAT-PCI研究是单中心研究,而且不良事件未经独立的第三方判定,其结果受到了质疑,但是其与EuroMax研究都观察到了支架内血栓风险在比伐卢定组更高,这是值得关注的。在中国进行的BRIGHT研究同样关注的是STEMI接受直接PCI的患者,与前述研究不同的是比伐卢定并未在手术结束时就停用,而是继续应用30~240 min。此研究发现与肝素或者肝素加GPI的抗栓方案相比,比伐卢定的净获益更优,而且支架内血栓的发生率三组相当。支架内血栓的问题可能与研究中在直接PCI术前广泛应用氯吡格雷负荷量进行预处理有关,由于氯吡格雷起效较慢,比伐卢定的半衰期又比较短,如术后马上停用比伐卢定,氯吡格雷又尚未起效,血栓的风险就会增加,如按照BRIGHT研究的给药方案,比伐卢定在术后持续应用一段时间,在氯吡格雷起效后再停用,血栓事件的风险相对就会降低。在未来替格瑞洛应用会更加广泛,在这种起效更为迅速的抗血小板药物应用的情况下,何种抗凝方案更有优势值得进一步探讨。需要关心的是,替格瑞洛和比伐卢定

价格都比较昂贵,因此进行医学经济学的评价也是必要的。《中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012 (简本)》^[12]建议 ACS 患者接受 PCI 治疗时“对有高危出血风险的患者,可以考虑用比伐卢定替代肝素”。2013 年的 ACCF/AHA 的《STEMI 指南》^[13]和 2014 年的 ACCF/AHA《非 ST 段抬高型 ACS 指南》^[14]均把术中应用比伐卢定作为 I 类推荐 (B 级证据)。

三、冠心病介入治疗相关问题

(一) 生物可吸收支架的应用

支架的诞生来源于解决经皮冠状动脉成形术 (PTCA) 术中血管急性闭塞的需求,经过裸金属支架 (BMS) 和药物洗脱支架 (DES) 两个时代的发展,支架置入技术已经不仅仅是解决术中急性闭塞,而且可以降低介入术后再狭窄的发生,从而成为冠心病介入治疗的主流技术。然而金属支架还是存在着一定的先天缺陷,首先从针对治疗动脉粥样硬化病变的角度,始终存在的金属置入物是不必要的;其次,永久留存的金属置入物对血管的功能会造成影响;再者,会导致一些远期的问题如支架内血栓、支架后的血管段无法用于旁路移植 (搭桥) 手术等。因此早在 20 年前就开始了完全可降解支架的研发。目前应用最广泛的是雅培公司的依维莫司生物可吸收支架 (BRS)。在 ABSORB 系列研究中,BRS 与 DES 相比安全性、有效性相当,在 2~3 年的时间内支架梁逐渐降解消失。不过从这些研究尚不能得到 BRS 将取代 DES 的结论。首先,从支架的物理特性上 BRS 目前采用的是高分子聚合材料多聚乳酸 (PLLA),支架梁厚度 150 μm ,因此其柔顺性和通过性都逊于 DES,因此目前仅用于相对简单的病变。另外,在一些注册研究中如 GHOST-EU 发现其器械内血栓的发生率显著高于 DES 或 BMS。这些问题随着材料、工艺和技术的改进会逐步解决。就目前的 BRS 而言,应当认识到这是一种与 DES 存在较大差异的器械,从病变选择、病变评估、病变预处理、支架置入技术到后扩张

优化都有其独特的要求,这样才能在获得良好治疗效果的同时,降低血栓事件的风险。随着器械的进步和经验的积累,相信 BRS 的适应证会不断拓宽,临床效果会进一步改善。

(二) 急性心肌梗死血栓抽吸

直接 PCI 是 STEMI 患者最有力的救治手段,但是术中慢血流/无复流问题极大地影响即刻治疗效果和患者的近远期预后。无复流的发生机制尚不完全清楚,可能和缺血再灌注损伤、血栓栓塞、微栓子栓塞、微循环障碍有关系。因此通过移除罪犯血管内血栓,降低血栓负荷从而减少栓塞的发生,来降低无复流的发生率是一个合理的思路。然而术中常规应用手动或机械装置抽吸血栓的临床试验却未能一致显示有效,特别是机械抽吸装置操作复杂费时、花费高、效果不明确,目前各国指南均不推荐应用。手动抽吸装置,操作相对便捷,花费较少,更重要的是其获益得到了一定的临床研究支持。发表于 2008 年 TAPAS 研究表明与不进行抽吸相比,血栓抽吸组即刻效果更好,而且 1 年随访时心源性死亡或者非致死性心肌梗死的风险显著下降。一些 meta 分析也表明手动血栓抽吸与单纯 PCI 相比可能带来远期死亡率下降的获益。在《中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012 (简本)》^[12]中建议“STEMI 罪犯血管 PCI 术中应考虑用血栓抽吸导管”(IIa 类推荐, A 级证据)。

2015 年发表在 NEJM 上的 TOTAL 研究采用多中心随机对照设计,共入选了 10 732 例发病 12 h 内接受直接 PCI 的 STEMI 患者,随访至 180 天,发现与单纯 PCI 相比血栓抽吸未能减少心血管死亡、再发心肌梗死、心源性休克或者纽约心脏协会 (NYHA) IV 级的心力衰竭的发生率。虽然某些替代终点,如 ST 段回落、远端血栓栓塞发生率在血栓抽吸组更优,但是似乎并未能转化为实质性的临床获益。这一与之前不一致的结果引发了大量思考和讨论。尽管这项研究设计比较严谨,但是整体上也还存在一些缺陷,如从单纯 PCI 组转至血栓抽吸组的患者比例较高、不同的中心操作水平不一致等问题。

2015年AHA/美国心脏病学会基金会(ACCF)/美国心血管造影和介入学会(SCAI)对STEMI患者直接PCI指南进行了重点更新^[15]将2011/2013年指南中“对于接受直接PCI的患者进行手动血栓抽吸是合理的(Ⅱa类推荐, B级证据)”修改为“对于接受直接PCI的患者有选择地进行血栓抽吸的有效性尚不明确(Ⅱb类推荐, C级证据)”和“在直接PCI之前进行常规血栓抽吸是无益的(Ⅲ类推荐, A级证据)”。

如前所述, 直接PCI术中无复流的发生可能有多重机制的参与, 在不同的患者参与的因素可能不同。血栓抽吸仅解决其中的一个因素, 在某些患者可能获益有限。因此在STEMI患者直接PCI术中, 从策略层面血栓抽吸应选择性地用于血栓负荷重的病变, 从技术层面应反复抽吸确保抽吸效果, 同时注意避免导管上的血栓脱落导致系统栓塞或者其他冠状动脉血管的栓塞。

(三) 直接PCI仅处理梗死相关血管还是同期处理其他病变血管

对于STEMI患者, 直接PCI及时开通梗死相关血管(IRA)可明确改善患者的近远期预后, 是最重要的治疗手段。相当一部分患者除闭塞的IRA之外, 其他冠状动脉血管也存在严重狭窄病变。对于这些病变血管是在直接PCI开通IRA后同次手术进行介入治疗, 还是待患者稳定后择期治疗, 这是两种不同的策略选择。

同期处理非IRA有避免多次介入操作、节省费用、缩短住院时间的优势, 而且可以避免非IRA导致的再发缺血事件。但是处理非IRA时如果出现并发症, 则会增加手术的风险, 即使不出现并发症, 单次手术的时间、造影剂用量以及射线暴露量也会增加。

从证据的角度而言, APEX-AMI等研究表明同期处理非IRA与仅处理IRA相比, 住院期间以及出院后3~6个月的预后更差。因此在2013年以前STEMI指南中的表述均为对于血流动力学稳定的患者, 不应对非梗死动脉进行PCI(Ⅲ类推荐, B级证据)。

2013年发布的PRAMI和2015年发布的Cv-

LPRIT研究采用了随机对照设计。结果显示同期处理非罪犯血管与单纯处理罪犯血管相比, 复合终点的发生率更低。这可能与抗栓治疗的发展以及介入治疗技术整体提高有关。因此2014年欧洲《心肌血运重建指南》^[16]和2015年AHA/ACCF/SCAI对STEMI患者直接PCI指南进行的重点更新^[15]对于经选择的血流动力学稳定的STEMI患者可以考虑在直接PCI同时处理非罪犯血管(Ⅱb类推荐, B级证据)。因此目前对血流动力学稳定的STEMI患者进行直接PCI时同期进行非梗死相关血管的介入治疗已经不是禁区, 但是即使未来有更加充分的证据支持直接PCI时对患者的非IRA进行干预, 具体什么样的患者能够从中获益恐怕还是基于术者对每一个病例的每一个病变的判断。

冠心病的诊治是目前发展最为迅速的医学领域之一, 热点和焦点层出不穷, 因此本文难免挂一漏万。医学技术水平的提高是一个持续不间断的过程, 虽然充满艰辛, 但也会无时无刻体会到学习新知、不断进步的乐趣。

(霍 勇 刘兆平)

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010. 中华高血压杂志, 2011, 19: 701-742.
- [2] The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal, 2013, 34: 2159-2219.
- [3] Schlaich MP, Schmieder RE, Bakris G, et al. International expert consensus statement: Percutaneous transluminal renal denervation for the treatment of resistant hypertension. J Am Coll Cardiol, 2013, 62: 2031-45.
- [4] Lobo MD, de Belder MA, Cleveland T, et al. Joint UK societies' 2014 consensus statement on renal denervation for resistant hypertension. Heart, 2015, 101: 10-16.
- [5] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成

- 人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007, 35: 390-416.
- [6] The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia. European Heart Journal, 2011, 32: 1769-1818.
- [7] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2014, 63: 2889-2934.
- [8] 霍勇, 葛均波, 韩雅玲, 等. 急性冠状动脉综合征患者强化他汀治疗专家共识. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22: 4-6.
- [9] 中华医学会心血管病学分会中华心血管病杂志编辑委员会. 抗血小板治疗中国专家共识. 中华心血管病杂志, 2013, 41: 183-194.
- [10] The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J, 2014, 35: 2541-2619.
- [11] Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Non-cardiac Surgery. Circulation, 2016 Mar 29. pii: CIR.0000000000000404. [Epub ahead of print]
- [12] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012 (简本). 中华危重症医学杂志 (电子版), 2012, 5: 169-180.
- [13] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 2013, 127: e362-425.
- [14] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 2014, 64: e139-228.
- [15] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol, 2016, 67: 1235-1250.