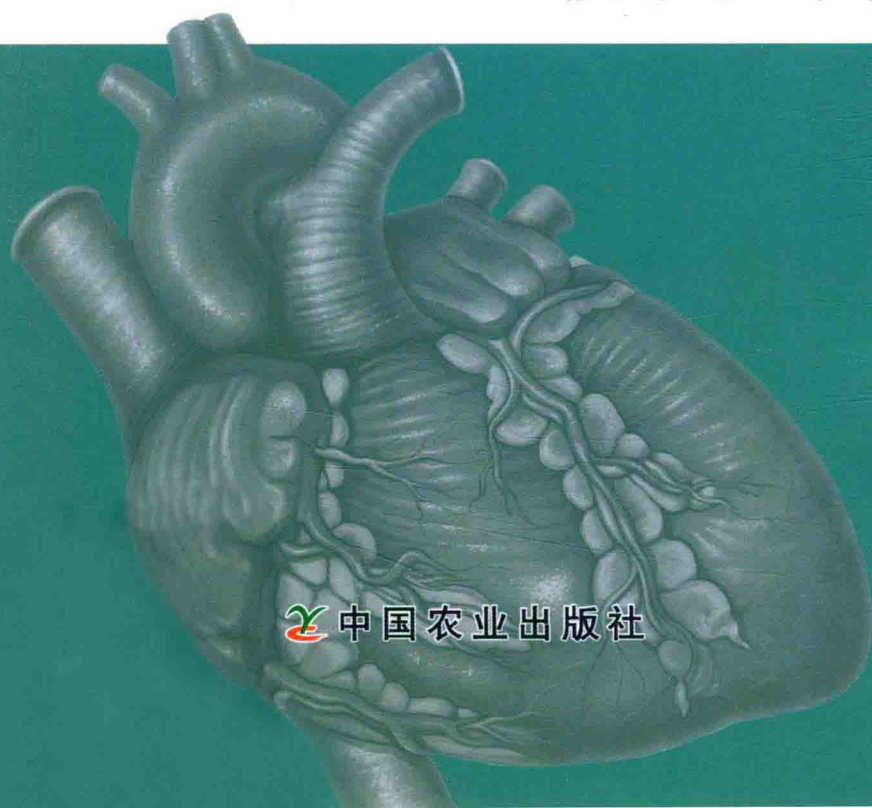


GUANZHUANG DONGMAI DAQIAOSHUHOUE DE
XUEGUAN YONGYAO

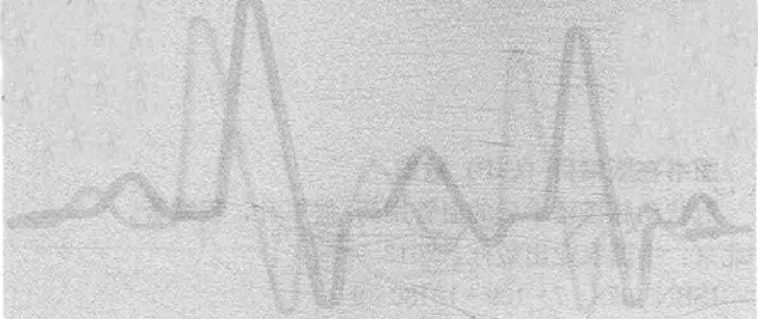
冠状动脉搭桥术后的

血管用药

穆军升 程 斌 著



 中国农业出版社



冠状动脉搭桥术后的 血管用药

穆军升 程 斌 著



中国农业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

冠状动脉搭桥术后的血管用药/穆军升, 程斌著.
—北京: 中国农业出版社, 2013. 9
ISBN 978-7-109-18180-9

I. ①冠… II. ①穆…②程… III. ①冠心病—心脏
外科手术—用药法 IV. ①R541.405

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 179200 号

基金项目资助:

2012 年度北京市朝阳区科技计划项目 (编号: SF1218)。

北京市卫生系统高层次人才培养基金 (编号: 2011-3-065)。

中国农业出版社出版

(北京市朝阳区农展馆北路 2 号)

(邮政编码 100125)

责任编辑 张丽四

中国农业出版社印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行

2013 年 10 月第 1 版 2013 年 10 月北京第 1 次印刷

开本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 3.375

字数: 88 千字

定价: 18.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)



前 言

冠心病是一种常见病，在西方发达国家，冠心病是人类死亡的第一杀手，特别是心肌梗死，占死亡原因的第一位。在我国，由于生活水平的提高和社会环境的改变，冠心病发病率有上升趋势。除了药物及时介入治疗外，20 世纪 60 年代出现的冠状动脉旁路移植术（coronary artery bypass graft, CABG），经过几十年的发展已成为治疗该病的重要手段。尤其对于那些多支病变和具有多个危险因素的高风险患者，CABG 术是目前认可的重建心肌血运的有效方法。冠状动脉搭桥手术能有效地缓解或者解除患者心绞痛的症状，改善患者心肌供血，提高生活质量和延长寿命，是一种公认有效的治疗方法。冠状动脉搭桥手术后的血管再狭窄问题始终是困扰临床医师和患者的一个突出而棘手的问题，由于血管再狭窄，部分患者的静脉桥在术后 3 个月即出现阻塞，并再次出现心绞痛，甚至发生心肌梗死的严重事件。心脏搭桥手术后如何药物治疗，从而降低血管再狭窄，一直是人们研究的课题。

血栓形成被认为是早期静脉桥狭窄或闭塞的主要机制，其与桥血管的吻合口质量、桥血管质量及其围术期的凝血功能等诸多因素相关，血小板的激活与聚集则是导致其发生的关键因素。阿司匹林作为目前 CABG 术后标准的抗血小板药物已被广泛应



用，但有文献报道，通过不同的实验室方法，部分患者存在“阿司匹林抵抗”。氯吡格雷能通过阿司匹林不同的途径抑制血小板激活，因此阿司匹林与氯吡格雷联合应用可能会降低 CABG 术后静脉血管桥狭窄的发生。他汀类药物除具有调脂的作用外，还具有抗炎、稳定粥样硬化斑块、延缓甚至逆转冠状动脉粥样硬化斑块进展的作用。各项大规模的临床实验也已证实，他汀类药物可以明显降低心血管事件的风险。除此之外，还有 β 受体拮抗剂、ACEI 与 ARB 类药物、钙离子拮抗剂等药物，都能在一定程度上降低对内皮细胞的损害，减少血栓形成或者扩血管、抗细胞增殖、调节细胞凋亡，从而防止桥血管再狭窄的治疗作用。CABG 搭桥术后患者的自身情况会影响血管病变进程，如高血糖，高血压等。控制患者相关疾病的各项血液指标相对正常平稳，对于延缓血管狭窄的发展也具有重要意义。

目前临床上，还没有统一的用药指南，所以最终的联合用药情况需要做进一步深入研究。进一步提高联合应用药物治疗降低搭桥术后桥血管再狭窄，为临床提供更好的用药指南，是不断研究的问题。这一书籍的出版希望成为广大搭桥患者术后预防血管再狭窄的科普读物。

——“春花无数，毕竟何如秋实。”选自宋朝陈亮《三都乐》

著 者

2013 年初夏于北京安贞医院心脏外科

目 录

前言

第一章 冠心病概述 1

- 一、冠心病的流行病学..... 1
- 二、冠心病的危险因素..... 2
- 三、冠心病发生机制学说和病理过程 10
- 四、冠心病的分类和临床表现 18
- 五、冠心病的治疗方式及合理选择 19
- 六、冠脉搭桥术简介 21

第二章 搭桥术后的抗血小板药物和抗凝药物治疗 25

第一节 抗血小板药物..... 25

- 一、阿司匹林 25
- 二、ADP 受体拮抗剂 33

第二节 抗凝药 42

- 一、肝素和低分子肝素的作用机制 42
- 二、普通肝素 43
- 三、低分子肝素 44
- 四、新型抗栓药物 48

第三章 搭桥术后的抗脂药物治疗 51

- 一、药物分类 51
- 二、药物代谢特点 52
- 三、药物机理 52
- 四、临床应用 55



五、药物副作用	56
六、药物不良反应的防治	58
七、药物互相作用	59
第四章 搭桥术后的血管扩张剂药物治疗	62
一、硝酸酯类药物	62
二、钙离子拮抗剂	70
第五章 搭桥术后的相关疾病药物治疗	74
第一节 高血压病	74
一、钙离子拮抗剂	74
二、 β 受体阻滞剂	79
三、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)	84
四、血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)	87
第二节 糖尿病	92
一、简述	92
二、药物分类	93
三、使用方法	94
四、不良反应	95
五、抗药性	96
第六章 搭桥术后血管用药存在的问题和展望	98
一、存在的问题	98
二、措施和展望	100
后记	101

“必须了解整个世界诗歌潮流的大方向” 164

“中国古典诗歌里有很多很先锋的东西” 176

“民歌精神是非常真实、非常淳朴的” 184

附 录 193

关于“彭燕郊访谈”的几点想法 193

“单纯就好!”：纪念诗人彭燕郊先生 205

后 记 215



第一章 冠心病概述

冠心病是指冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄或阻塞，或因冠状动脉功能性改变发生痉挛，导致心肌缺血缺氧坏死而引起的心脏病。又称缺血性心脏病。冠心病的发生与冠状动脉粥样硬化狭窄的程度和支数有密切关系，是心脏病的常见类型之一。

一、冠心病的流行病学

冠心病是影响中老年人生命健康的主要疾病之一。几项大规模的流行病学调查显示，我国冠心病的发生率和死亡率以上升为主。患冠心病死亡患者占患心脏病死亡患者的 20%。冠心病的发生有以下三方面特点：

（一）地理分布差异

冠心病的死亡率和发病率均是北方地区大于南方地区。例如：我国山东青岛男性急性冠心病的发病率和死亡率较高，安徽徐州男性急性冠心病的发病率和死亡率较低。

（二）性别差异

我国冠心病的发病率和死亡率均有明显的性别差异，男性普遍高于女性。女性绝经后发生冠心病的比例会相对提高。

（三）年龄差异

冠心病患者大多数在 40 岁以上。无论男性还是女性，青年人同中老年人的冠心病发病率和死亡率均有巨大差异。

在世界范围内，不同地区的冠心病的发病率和死亡率的流行



病学特点存在差异。例如：美国隐患冠心病死亡的人数占其总死亡人数的 $1/3 \sim 1/2$ ，是其患心脏患者数的 $50\% \sim 70\%$ 。在发达国家中，心血管疾病的发病率和死亡率已大幅度下降，但有些仍继续上升。而发展中国家的发病率和死亡率也在不断攀升。我国冠心病的发病率和死亡率与外国经济发达地区尤其是欧美一些国家比较仍处于较低水平。据调查表示，在 35 个国家中，我国冠心病患者死亡率农村男性排倒数第 3 位，城市男性排倒数第 5 位，农村女性和城市女性分别排倒数第 17 和第 8 位。

二、冠心病的危险因素

从我国心血管病危险流行趋势看，20 世纪 80 年代初到 90 年代末人群超重率、高胆固醇患病率、高血压患病率等影响冠心病的发病因素均呈上升趋势，这对我国过去存在的优势提出了严峻挑战，对人体的群体健康造成威胁。了解冠心病发病的危险因素对于预防冠心病有重要意义。总结多年冠心病临床经验，冠心病发病的危险因素有以下几种：

（一）血压水平

1. 原发性高血压

高血压是冠心病发病的独立危险因素 [收缩压 ≥ 18.665 帕 (140 毫米汞柱)，舒张压 ≥ 11.999 帕 (90 毫米汞柱)]，有效控制高血压可以降低冠心病发生。人群中 62% 的心血管病可归因于血压升高。

2. 单纯性收缩期高血压

单纯性收缩期高血压 [收缩压 ≥ 18.665 帕 (140 毫米汞柱)，舒张压 < 11.332 帕 (85 毫米汞柱)] 是老年人群中常见的血压类型，与大动脉弹性减弱和僵硬增加相关联，是动脉粥样硬化增高的标志。单纯收缩期高血压临床试验表明，治疗高血压可明显降低致命性冠心病和心血管病总死亡率。收缩压与总死亡正相关。舒张压与总死亡负相关，有效治疗老年单纯性收缩期高血压



可使总死亡下降 13%，心血管病死亡下降 18%，心血管并发症下降 26%。

3. 收缩压和舒张压

冠心病发病的危险程度与血压的关系是紧密相关的，随着血压水平的升高冠心病发病的危险程度也增加，年龄大的人这种关联更强。研究证明收缩压和舒张压对冠心病有预报作用（收缩压预报冠心病优于舒张压）。收缩压和舒张压均显示出独立的影响作用。将收缩压和舒张压按不同组合分组，以 $SBP > 18\ 665$ 帕（140 毫米汞柱）和 $DSP > 11\ 999$ 帕（90 毫米汞柱）为参照分析得出，在不同水平的舒张压组中，随收缩压的增高，冠心病的发病危险显著升高。而在不同水平的收缩压组中，随舒张压的升高，冠心病的发病危险则变化不大。

4. 脉压

脉压与动脉粥样硬化疾病的关注近来颇受关注，研究表明冠心病发病危险均随脉压的升高而增加。尤其在老年人群中最显著。在收缩压一致的条件下，舒张压低则脉压增大，冠心病危险明显增高。在不同的年龄段，脉压对心血管疾病发病的危险也存在差异。

综上所述，如果同时有效控制患者收缩压，舒张压，脉压，会大大降低冠心病的发生。

（二）血脂水平

脂质代谢异常与动脉粥样硬化密切相关，血清总胆固醇（TC）升高、低密度脂蛋白（LDL - C）升高和高密度脂蛋白（HDL - C）的降低均使冠心病发病的危险性增高。心血管疾病的危险性与胆固醇水平是紧密相关的，但是胆固醇降低到目标以下不一定完全排除其危险性。

临床工作中确定低密度脂蛋白（LDL - C） < 3.12 毫摩/升（130 毫克/分升），高密度脂蛋白（HDL - C） ≥ 1.04 毫摩/升（50 毫克/分升），血清总胆固醇（TC） < 5.20 毫摩/升（200 毫克/分升）为理想状态。研究证明，我国人群平均血清胆固醇水



平在逐步升高，高胆固醇血症患病率也在增加，且地域差异较大，经济发达地区高于经济不发达地区。目前我国的血脂水平虽然低于发达国家，但各种迹象表明我国的低胆固醇水平这一优势在逐渐消失。

我国研究表明冠心病的发病危险随血清总胆固醇（TC）和低密度脂蛋白（LDL-C）的升高而升高。血清总胆固醇（TC）水平与冠心病发病率紧密相连，是冠心病的重要预测因素，而血清总胆固醇（TC）水平与冠心病死亡率无显著联系。这可能与疾病的预后和转归影响因素有关。

高密度脂蛋白（HDL-C）被认为可直接对抗动脉粥样硬化的形成。它参与胆固醇转运，对血管起到保护作用，人体内高密度脂蛋白（HDL-C）水平低可能会导致心血管疾病的发生。影响人体内高密度脂蛋白（HDL-C）水平的因素很多，主要与胰岛素抵抗有关，其他因素如吸烟、糖类摄入量过高等也会对其产生不利影响。目前认为高密度脂蛋白（HDL-C）参与动脉粥样硬化的许多环节，具有抗氧化、抗炎和抗凝作用，有效保护血管内皮。因此调节高密度脂蛋白（HDL-C）水平不仅使脂质代谢达到生理最佳状态，还有助于改善血管内皮功能。

甘油三酯（TG）升高也是冠心病的独立危险因素，血浆甘油三酯（TG）浓度升高实际反映乳糜微粒（CM）和（或）极低密度脂蛋白（VLDL）浓度的升高，极低密度脂蛋白（VLDL）是低密度脂蛋白（LDL-C）的前体。甘油三酯（TG）被认为参与致动脉粥样硬化的过程，所以它的升高也被认为是冠心病发生的危险因素。甘油三酯（TG）的升高与许多生活因素和疾病有关，生活因素有饮酒过量，肥胖和超重、缺乏运动等。疾病有遗传性疾病（家族性高三酰甘油血症）、代谢性疾病（肾脏疾病、糖尿病等）。TG升高也是冠心病的独立危险因素。

（三）糖尿病

糖尿病是一组以血糖水平升高的代谢性疾病群。其病理生理



机制是胰岛素分泌缺陷及（或）胰岛素作用缺陷。临床表现可归纳为两个方面：糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱综合征。

糖尿病的诊断标准：糖尿病症状和任意时间血糖浓度 ≥ 11.1 毫摩/升（200毫克/分升）或空腹血糖浓度 ≥ 7.0 毫摩/升（126毫克/分升）或口服75g葡萄糖2小时后血糖浓度 ≥ 11.1 毫摩/升（200毫克/分升）。我国糖尿病患病率呈上升趋势。糖尿病的主要致死原因是心血管并发症。糖尿病患者约60%~75%死于心血管疾病。高血糖增强了冠心病的发病概率。研究表明，我国中年人群糖尿病是冠心病的独立危险因素，在女性中作用更显著，糖尿病对于冠心病的致病概率仅次于高血压，而高于高血清总胆固醇和吸烟。

糖尿病涵盖了冠心病的一般危险因素，如血脂代谢紊乱、高血压、吸烟、肥胖，尤其是腹型肥胖等，这些因素可促进冠心病患者发病。研究表明，2型糖尿病早期联合治疗可以有效控制血糖和高血压的升高，能够显著降低任何因糖尿病导致的死亡（主要是心血管疾病引起的死亡）。例如：同时患有冠心病和糖尿病患者，在有效治疗糖尿病之后，其心肌梗死发生率下降22%，因冠心病死亡人数下降比例37%，总死亡人数下降比例24%。

（四）代谢综合征

心血管病的一些危险因素均与脂肪和糖代谢密切相关，这些因素的聚集表现为一系列的代谢异常，互相促进，有很强的致动脉粥样硬化的作用，因此提出代谢综合征的概念。代谢综合征：一种合并有高血压以及葡萄糖与脂质代谢异常的综合征。伴有低密度脂蛋白升高和高密度脂蛋白胆固醇降低。主要包括糖耐量异常、腹型肥胖、高血压、致动脉粥样硬化的脂质代谢紊乱、高凝状态等。危险因素的聚集使得发生心血管病得风险显著增加。

代谢综合征的患病率随年龄的增长而上升，女性45岁以后明显上升，心血管病的发生率随危险因素在个体聚集的个数增多而成倍升高，危险因素有明显的致心血管病协同作用，其作用危



险度随危险因素的性质和组合的不同而不同。例如：当冠心病并存代谢综合征时，高血糖，高血压，三酰甘油代谢紊乱更常见，显著增加了发生动脉粥样硬化性心血管病的危险性。一方面，长时间高血糖导致胰岛素抵抗，空腹血浆三酰甘油升高是胰岛素抵抗的重要标志。高三酰甘油血症会造成脂蛋白代谢缺陷而产生致动脉粥样硬化的一种血管环境。胰岛素抵抗又通过改变脂肪组织对胰岛素的应答而造成肥胖；另一方面，高血压时血流产生的剪切力使得内皮细胞功能受损，平滑肌细胞增生以及血管舒张功能下降，促进了动脉粥样硬化的发生。

（五）吸烟

吸烟是冠心病的强独立因素，大量吸烟使心血管病的发病率和死亡率增加。烟草燃烧释放的烟雾中包括一氧化碳、尼古丁等生物碱、胺类、腈类、醇类、酚类、烷类、醛类、重金属元素等，与冠心病发病有关的主要成分是尼古丁和一氧化碳。其致病机制有：

1. 血流动力学改变

尼古丁有增加心率、升高血压和促进心肌收缩的作用，会导致心肌负荷增加。此外，烟雾中的一氧化碳与血红蛋白结合，形成碳氧血红蛋白，影响红细胞的携氧能力，造成组织缺氧，继而引起代偿性红细胞增多，血液黏稠度增高。

2. 损伤血管内皮细胞

吸烟和被动吸烟都能损伤内皮血管，影响血管舒张功能。

3. 引起血脂异常

长期吸烟者可升高总甘油三酯水平，并降低高密度脂蛋白胆固醇水平。

4. 引起血栓形成

烟雾中的有害成分可促进血液高凝状态，其中的氧化性物质和血小板激活有关。

5. 引起炎症

吸烟可引起慢性炎症状态，激活单核细胞，促进白细胞的募



集和粘附，引起血管炎症。

国外相关研究结果表明，男性中吸烟者的总死亡率、心血管病的发病率和死亡率比不吸烟者增加 1.5 倍，吸烟者致死性和非致死性心肌梗死的相对危险性较不吸烟者高 3 倍，吸烟者的冠心病发病率升高 20 倍以上，心绞痛发生率升高 30 倍以上。吸烟量越大发生冠心病的危险性越高，吸烟量与患冠心病的概率存在剂量反映关系。吸烟对动脉粥样硬化进展的作用在糖尿病和高血压患者更为突出，并表明吸烟的某些不良作用可能是可积累的和不可逆的。

（六）超重和肥胖

超重和肥胖以成为全球的健康问题，无论在儿童中，还是在中青年和老年人群中均对健康产生不利影响，是冠心病，糖尿病等疾病的主要危险因素。目前世界卫生组织根据体重指数（BMI）制定了分类标准：BMI ≥ 25 为超重， ≥ 30 为肥胖。

肥胖部位与心血管疾病的危险性相关联，一般认为躯干过量的脂肪堆积（腹型肥胖）增加心血管病的危险性要比高 BMI 还高。肥胖者常有心肌脂肪堆积，体重过度增加，使心脏负荷和血压上升，心肌收缩能力下降。高血压造成的外周血管阻力增加代偿性引起心肌肥厚，而肥厚的心肌的弹性就会下降，心脏本身得到的血液供应也不充足，结果造成心脏功能的进一步下降。同时，肥胖与高甘油三酯血症，高胆固醇血症等脂类疾病的发生有关，从而促进动脉粥样硬化的发生。肥胖还可降低胰岛素的敏感性，糖耐量降低，产生高胰岛素血症等多种冠心病危险因素。

肥胖可使心血管病危险因素增高，与肥胖有关的心血管病危险因素包括高血压、胆固醇、甘油三脂、血糖升高、胰岛素抵抗等，因此冠心病发病率升高。所以，应适当增加体育锻炼和节制饮食，若能将体重控制在正常范围内，则发生冠心病的危险性可减少 35%~45%。



（七）缺乏运动

缺乏运动对动脉粥样硬化疾病可产生不良影响。缺乏运动影响之一是体重增加和脂肪堆积，体力活动不但预防心血管疾病的发生，还有利于改善心血管病的其他危险因素，包括高血压、高血脂、胰岛素抵抗及肥胖。缺乏运动还会导致人体内血流流动缓慢。人体内血流缓慢会破坏血流流动形式，使得血液中的单核细胞容易迁移到血管内皮附近，单核细胞向内皮细胞内迁移后促进血管平滑肌分泌细胞因子，接下来发生血管平滑肌增生会减少血管内血流有效面积。血流缓慢是血栓形成的条件之一，血流缓慢会协同其他因素促进血栓形成，全身的任何一处血栓形成都可能会随着血流运动到心脏冠脉处，阻塞冠状动脉血流，造成心肌缺血缺氧，形成心肌梗死，严重威胁生命。

（八）年龄和性别

无论性别和民族，冠心病和脑卒中发病死亡均随年龄增长而升高。冠心病和脑卒中的许多危险因素也均与年龄相关。动脉粥样硬化的早期病变始于幼龄，有漫长的临床前期，疾病在一生中积累，吸烟、肥胖、高血压、高血脂、糖尿病等危险因素都促进其发展，所以对个体而言应强调早期预防，避免疾病的发生。

（九）同型半胱氨酸

血清同型半胱氨酸（Hcy）水平升高是新近认识到的动脉粥样硬化疾病的危险因素，但目前研究结果尚不一致。血清同型半胱氨酸（Hcy）的代谢主要受四种水溶性纤维素的影响，叶酸、维生素 B₆，维生素 B₁₂ 和维生素 B₂，其中叶酸对血清同型半胱氨酸（Hcy）的影响较重要。目前认为，叶酸可有效地降低血中血清同型半胱氨酸（Hcy）的水平，从而降低冠心病发病的危险性。



(十) 炎症

动脉粥样硬化的病因非常复杂，现认为动脉粥样硬化不像传统认识的那样只是无活性的脂质堆积，而是炎症反应，炎症是动脉粥样硬化中的一个关键的致病机制。纤维蛋白原、白细胞介素-6 (IL-6) 和 C 反应蛋白 (CRP) 被认为与冠心病相关联，其中 C 反应蛋白更受关注并将其作为炎症反应的标志之一。

现研究认为炎症过程在动脉粥样硬化斑块的稳定性中起关键作用。动脉粥样硬化不稳定斑块的破裂是由于纤维帽胶原合成减少和降解增加所致，炎性细胞限制胶原的生成并产生多种蛋白水解酶，影响了这两个过程。动脉粥样硬化斑块是否稳定在一定程度上影响冠心病的发生，如果斑块继续增大，会使血流流动有效面积继续减少，这样会导致血管所支配的心肌缺血缺氧坏死，继而发生心肌梗死。同时如果斑块破裂，那么离开斑块的部分细小血栓会随血流继续流动，最终阻塞血管，这也会导致心肌梗死。有效控制炎症，对于预防冠心病有重要意义。

(十一) 凝血因素

基础研究和临床试验表明凝血因子和纤溶系统功能紊乱与冠心病的发病危险性有密切关系，尤其对急性冠状动脉综合征。动脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成是导致急性冠状动脉综合征的主要发病机制，动脉血栓的形成主要涉及血小板和凝血酶的激活。临床研究表明，抗血小板和抗凝血酶药物治疗可以减少不稳定型心绞痛患者心肌梗死的发病率和死亡率，并在相应临床治疗中发挥了显著作用。

(十二) 遗传因素

流行病学和遗传病学研究已表明动脉粥样硬化性疾病家族史是冠心病发病的重要危险因素。经研究表明，动脉粥样硬化疾病有明显的遗传倾向。冠心病家族聚集性往往与危险因素如脂质代