

急性冠状动脉综合征 循证治疗

Evidence-based Management of The Acute Coronary Syndrome

原 著 Roque Pifarre, MD
Patrick J. Scanlon, MD

主 译 姚康宝 胡盛寿



人民卫生出版社

急性冠状动脉综合征 循证治疗

主译 姚康宝 胡盛寿

译者 (按章节先后排序)

吴永健 戴 军 王 靖 冯天捷

李 灏 吴振军 荆志成 戴 研

袁晋青 黄 洁 张海涛 姚 民

陆 锐 许海燕 吴永波 昌克勤

吴娜琼

审校 何建国 张 健 孙瑞龙 李立环

人 民 卫 生 出 版 社

Evidence-based Management of the Acute Coronary Syndrome
Roque Pifarre, Patrick J. Scanlon.
ISBN: 1-56053-458-3

Copyright © 2001 by Hanley & Belfus, Inc. All rights reserved.

Authorized simplified Chinese translation edition published by the proprietor.
ISBN: 981-4141-224

Copyright © 2003 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. All rights reserved.

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.
3 Killiney Road
08-01 Winsland House I
Singapore 239519
Tel: (65) 6349-0200
Fax: (65) 6733-1817

First published 2003
2003 年初版

Printed in China by People's Medical Publishing House under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this law is subject to civil and criminal penalties.

本书中文简体版由人民卫生出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 合作出版。本版仅限在中国境内(不包括香港特别行政区及台湾)出版及销售。未经许可之出口,视为违反版权法,将受法律之制裁。

图书在版编目(CIP)数据

急性冠状动脉综合征循证治疗/姚康宝等主译. —北京:人民卫生出版社, 2003
ISBN 7-117-05556-1

I. 急… II. 姚… III. ①冠状血管-急性病; 动脉疾病-综合征-治疗 ②冠状血管-急性病; 静脉疾病-综合征-治疗 IV. R543.305

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 051714 号

图字: 01-2003-4107

急性冠状动脉综合征循证治疗

主 译: 姚康宝 胡盛寿

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京市通县永乐印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 28.75 字数: 522 千字

版 次: 2003 年 9 月第 1 版 2003 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05556-1/R·5557

定 价: 49.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序

急性冠状动脉综合征(ACS)是两种最常见的住院心脏病种之一,另一种是充血性心力衰竭。近年大量临床实验的结果不仅为ACS的各种处理方法提供了丰富的循征医学证据,并且也加深了对其病理生理特点、临床表现和危险评估的认识。

本书作者搜集了诸多临床试验的结果,在第4~15章中分别论述抗血小板剂、肝素、低分子量肝素、抗凝剂、溶栓疗法、 β 阻滞剂、钙拮抗剂等药物治疗方法,在16、17两章中讨论了冠状动脉造影在ACS评估中的作用和介入治疗在ACS中的地位,并在18~25章中论述了ACS的外科治疗。如上所述,本书的编排有利于读者在实践中参考临床试验的进展以取得最佳治疗效果。

对于目前尚缺乏临床试验给以肯定答复的问题,作者也综合了其他各方面提供的信息和专业人士的共识予以介绍。因此,这是一本很有实用价值的参考书。

阜外心血管医院姚康宝教授及胡盛寿教授组织多位有丰富临床经验的心脏内外科和临床药理专业医师在最短时间内翻译出版此书供国内广大医师之参考,对于工作紧张繁忙的一线医生认识和提高ACS的诊断和治疗水平将有极大的帮助。

刘力生

译者序

循证医学(Evidence-based Medicine)是近10年来迅速发展起来的一门新兴学科,为世界专家们所共同关注,日益被人们广泛应用。而急性冠状动脉综合征(Acute Coronary Syndrome, ACS)诊治又是心血管系统中最活跃的领域,本书介绍了许多大规模、多中心、随机、前瞻性、双盲、安慰剂对照临床试验的结果,为ACS的诊治提供了可靠信息,加深了对ACS病理生理特点、临床表现和危险评估的认识,使我们能运用现有最佳、最新的证据,对患者做出正确有效的诊断和治疗。

本书用很大的篇幅介绍了ACS的内科药物治疗,如抗血小板制剂、肝素及低分子量肝素、溶栓剂、抗凝剂、 β 阻滞剂、钙拮抗剂、硝酸酯类药、血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体阻滞剂、抗心律失常药及起搏器治疗等。还介绍了在ACS中的介入治疗及外科手术治疗,提供了丰富的循证医学依据,对我们广大临床一线医生有着重要的指导意义。

我们组织了部分中青年心血管专科医师将本书译成中文,供同仁们学习参考。承蒙著名心血管病专家、中华心血管学会名誉主任委员刘力生教授为本书作序,在此一并表示衷心感谢。

由于翻译时间仓促,水平有限,书中难免出现错漏,希望读者不吝赐教指正。

姚康宝 胡盛寿

前言

不稳定型冠状动脉综合征 (unstable coronary syndrome), 包括不稳定型心绞痛、无 Q 波心肌梗死及 ST 段抬高/Q 波心肌梗死, 它是二种临床上最常见的需要住院治疗的疾病之一。另一种则是充血性心力衰竭。既往对不稳定型冠状动脉综合征的评估和治疗的选择, 是依靠经验或临床的各种检查结果, 为了取得富有意义的、可复验的临床资料, 最佳的临床研究是随机临床试验, 这是近来被普遍认可的。在过去数年中, 随机临床试验日益增多, 形成了更为深入的循证医学, 有助于了解不稳定型冠状动脉综合征及其亚型的病理生理学、临床表现、危险因素估价以及处理。

本书取材于这些临床试验资料, 编排方式利于读者更好地理解循证医学在个体评价和治疗中的应用, 并有机地结合个体化治疗, 以达到最佳的效果。遗憾的是这些随机试验的资料仍然是不完善的, 对于合理用药、介入治疗和外科等许多问题尚不能满意地回答, 在缺乏随机试验资料的有关篇章, 作者们只能根据观察结果和研究者的共识来撰述。

我们感谢作者们在这极其重要的专题上乐于提供他们的专业知识和权威性评论见识, 同时希望它可为读者提供有用的资料。

Roque Pifarre 博士
Patrick J. Scanlon 博士
(姚康宝译)

参加编写人员

Fundador L. Adajar, MD

Cardiology Fellow (third year), Division of Cardiology, Department of Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Morton F. Arnsdorf, MD

Professor of Medicine, University of Chicago Pritzker School of Medicine, University of Chicago Hospitals, Chicago, Illinois

Peter Bacher, MD

Clinical Assistant Professor and Head of Antithrombotic Clinical Development, Knoll AG, Germany

Bradford P. Blakeman, MD

Professor, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Loyola University of Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois

Martin C. Burke, DO

Assistant Professor of Medicine, University of Chicago Hospitals, Chicago, Illinois

Mark A. Chaney, MD

Associate Professor, Department of Anesthesia and Critical Care, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois

Sudhakar B. Chennareddy, MD

Fellow, Interventional Cardiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama

Kevin J. Cochran, MD

Fellow, Division of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Gregory J. Dehmer, MD, FACP, FACC, FSCA&I

Professor of Medicine, University of North Carolina at Chapel Hill School of Medicine; Director, Cardiac Catheterization Laboratory, University of North Carolina Hospitals, Chapel Hill, North Carolina

Ahmet Muzaffer Demir, MD

Visiting Hematologist and Assistant Professor of Medicine, Department of Pathology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Henry DeMots, MD

Professor of Medicine, Division of Cardiology, Oregon Health Sciences University School of Medicine, Portland, Oregon

Elaine L. Enger, MS

Director, Midwest Heart Research Foundation, Lombard, Illinois

2 参加编写人员

Mark H. Ereth, MD

Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota

Jawed Fareed, PhD, FACB

Professor of Pharmacology and Pathology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

James J. Ferguson, III, MD

Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Baylor College of Medicine; Clinical Assistant Professor, Department of Internal Medicine, University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas

Bryan K. Foy, MD

Associate Professor, Surgical Director of Heart Transplantation, and Fellowship Training Program Director, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Eric D. Grassman, MD, PhD

Associate Professor of Medicine, Department of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

G. Steinar Gudmundsson, MD

Cardiology Fellow, Division of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Joseph R. Hartmann, MD

Clinical Associate Professor of Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

David R. Holmes, Jr., MD

Professor of Medicine, Mayo Medical School; Consultant in Cardiovascular Diseases, and Director, Cardiac Catheterization Lab, Mayo Clinic Foundation, Rochester, Minnesota

Debra A. Hoppensteadt, PhD

Assistant Professor of Pathology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Omer Iqbal, MD

Assistant Professor of Pathology and Clinical Trials Coordinator, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Richard J. Kaplon, MD

Assistant Professor of Clinical Surgery, Codirector of Artificial Heart Program, and Medical Director of Perfusion Services, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida

Paul Kim, MD

Fellow and Clinical Instructor, Division of Cardiology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Gary E. Lane, MD

Assistant Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida

Donald F. Leon, MD

Distinguished Professor of Medicine, Division of Cardiology, Georgetown University School of Medicine, Washington, DC

Fred Leya, MD

Professor of Medicine, Division of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Patrick M. McCarthy, MD

Surgical Director, Kaufmann Center for Heart Failure; and Program Director, Heart Transplantation, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio

Louis S. McKeever, MD

Midwest Heart Specialists, Ltd., Elmhurst, Illinois; Clinical Professor of Medicine, Division of Cardiology, Loyola University of Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois

Thomas L. McKiernan, MD

Associate Professor of Medicine, Division of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Keith A. McLean, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Harry L. Messmore, Jr., MD, FACP

Professor of Medicine, Loyola University of Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois

Alvaro Montoya, MD

Chicago Cardiac Surgeons, Chicago, Illinois

John F. Moran, MD

Professor of Medicine, and Director, Division of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

Gregory A. Nuttall, MD

Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota

John B. O'Connell, MD

Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan

William C. Oliver, Jr., MD

Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Mayo Clinic and Foundation, Rochester, Minnesota

Roque Pifarré, MD

Professor and Chairman Emeritus, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Loyola University of Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois

Venkatesh K. Raman, MD

Fellow, Division of Cardiology, Georgetown University Medical Center, Washington, DC

Patrick J. Scanlon, MD

Professor of Medicine, Division of Cardiology, Loyola University of Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois

David L. Smull, DO

Cardiology Fellow, Department of Medicine, Division of Cardiology, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

J. Michael Tucheck, DO, FACS

Assistant Clinical Professor, Department of Cardiovascular and Thoracic Surgery, Loyola University Medical Center, Chicago, Illinois

Diane E. Wallis, MD

Midwest Heart Specialists, Downers Grove, Illinois; Clinical Associate Professor of Medicine, Loyola University Medical Center, Maywood, Illinois

William H. Wehrmacher, MD, FACP, FACC

Clinical Professor, Departments of Medicine and Physiology, Loyola University of Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois

James M. Wilson, MD

Clinical Assistant Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas

目 录

急性冠状动脉综合征的发展	1
第1章 急性冠状动脉综合征的病理生理	1
第2章 临床表现和诊断(包括触发因素)	20
第3章 危险因素的分层与急性冠状动脉综合征	39
急性冠状动脉综合征的医学治疗	61
第4章 抗血小板制剂在急性冠状动脉综合征中的应用	61
第5章 肝素在急性冠状动脉综合征中的应用	96
第6章 低分子量肝素在急性冠状动脉综合征中的应用	122
第7章 抗凝血酶药物;新型抗血栓药	131
第8章 急性冠状动脉综合征的溶栓治疗	149
第9章 口服抗凝药在急性冠状动脉综合征中的应用	171
第10章 急性冠状动脉综合征与 β 受体阻滞剂	186
第11章 钙拮抗剂与急性冠状动脉综合征	203
第12章 硝酸酯类药物与急性冠状动脉综合征	214
第13章 急性冠状动脉综合征的抗心律失常治疗	221
第14章 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂在治疗 急性冠状动脉综合征中的应用	245
第15章 治疗急性冠状动脉综合征的其他药物	255
急性冠状动脉综合征的介入治疗	263
第16章 冠状动脉造影在急性冠状动脉综合征病人评估中的作用	263
第17章 PCI在急性冠状动脉综合征治疗中的重要作用	299

急性冠状动脉综合征的外科疗法	347
第 18 章 急性冠状动脉综合征的手术治疗	347
第 19 章 急性心肌梗死患者行心脏手术时的麻醉问题	366
第 20 章 急性心肌梗死患者心脏手术中的心肌保护	392
第 21 章 急性冠状动脉综合征的机械支持治疗	406
第 22 章 急性心肌梗死并发左室游离壁破裂	415
第 23 章 急性心肌梗死合并室间隔穿孔	422
第 24 章 左心室室壁瘤的修补	431
第 25 章 缺血性二尖瓣返流的外科治疗	441

急性冠状动脉综合征的发展

1

第1章 急性冠状动脉综合征的病理生理

尽管冠状动脉粥样硬化在西方国家非常普遍，但大部分患者无明显症状。早期病变在年轻时就可能出现，但一般需数十年时间方能发展成能够引起缺血性心脏病的斑块，由于脂质聚集、平滑肌细胞增生和细胞间质的形成增多，斑块缓慢增长，逐渐使管腔狭窄，最终限制血流，改变冠状动脉的血流动力学。对于大多数患者而言，这种相对无害、良性的斑块发展是稳定性心绞痛慢性缺血发作的原因。

自1772年Willian Heberden在他的一篇题为“对一种胸部疾病的解释”的论文中首次描述心绞痛之后，对缺血综合征的这种过分简单化的认识在心脏病学领域被流行多年。Heberden指出这是一种常见症状，多发生于患者行走时，尤其是上坡时或餐后，这种胸痛不适随着活动停止而消失。现在我们已经认识到这种综合征是一种典型的稳定性心绞痛，是由于冠状动脉部分狭窄造成的氧供需失衡所致。二十世纪初，Herrick描述了另一种相反的情况¹，即急性冠状动脉血栓形成后，原因可能是由于粥样硬化斑块进行性发展，导致血流减少、停止以及随后的血栓形成。

上个世纪的后半叶，冠状动脉造影的应用可以准确地诊断活着的病人因粥样硬化造成的冠状动脉狭窄²。由此发展了心脏血运重建策略，首先是外科方法，而后是冠状动脉血管成形术。

随着冠状动脉造影因其风险较少而被广泛接受，DeWood应用冠状动脉造影技术对急性心肌梗死患者最初数小时进行了研究，他们发现绝大多数患者冠状动脉完全闭塞是由血栓形成所致³。根据对急性缺血发作病理

生理学的传统认识，当冠状动脉腔狭窄到几个血小板就能阻断血管的程度时，无害型斑块就变成完全闭塞性的不稳定型病变，依据血栓的性质不同，从而引起不稳定型心绞痛或急性心肌梗死的临床表现。因此，人们把注意力集中在冠状动脉狭窄的程度上，即狭窄越重，发生冠状动脉事件的危险度越高。

不过越来越多的证据重新界定了由慢性向急性不稳定病变的转变过程。目前已清楚，在决定急性缺血是否发生方面，斑块的易损性和致血栓形成的倾向比斑块本身的大小和狭窄的程度更为重要。首先，即使存在严重的冠状动脉粥样硬化病变，冠状动脉血管腔仍可保持相当的大小，这主要是由血管重构的结果，是一种代偿性机制，使血管向外扩展以容纳生长的斑块⁴，另外，有四个临床试验的结果显示⁵⁻⁸，共有不足 15% 的心肌梗死患者在以前的造影中显示有可限制血流的狭窄⁹（图 1）。此外，针对斑块消退的强化降血脂试验显示其临床益处远大于冠状动脉造影所显示的狭窄程度的改善¹⁰。这些现象提示，由于斑块生长所造成的严重管腔狭窄并不是大多数急性冠状动脉缺血的原因，相反，多数情况是由于斑块破裂，在非严重狭窄表面上形成血栓所致。70% 猝死病例冠状动脉内均发现了血栓^{11,12}，冠状动脉血栓只发生于有粥样硬化的动脉血管。血栓形成的最初环节是粥样硬化斑块表面的破裂¹¹⁻²³，Davies 和 Thomas 发现死于缺血性心脏病的 74 例患者中，115 支冠状动脉血栓形成中有 103 支（占 90%）存在破裂的粥样硬化斑块¹⁵。依据这个结果，人们开始把注意力集中在导致斑块本身易于破裂的内在特点和可能促发斑块的破裂的外部因素和影响血栓形成速度的因素上。

缺血性心脏病范畴很广，包括无症状性心肌缺血，慢性稳定劳力型心绞

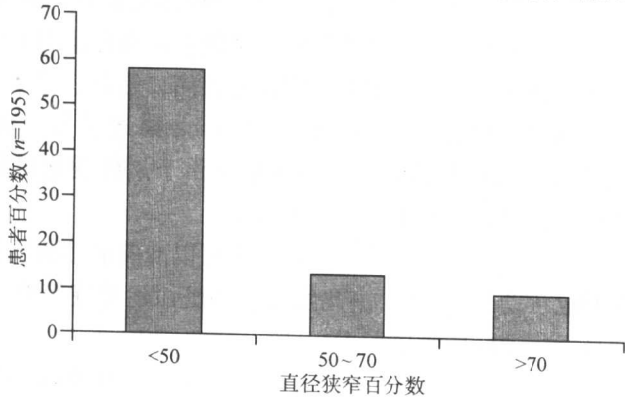


图 1 四项研究中急性心肌梗死前造影，冠状动脉狭窄程度的情况⁵⁻⁸

痛,不稳定型心绞痛,非Q波心肌梗死,急性Q波心肌梗死。急性冠状动脉综合征一词描述的是后三种情况,临床表现,心电图,实验室检查等,与斑块破裂所致的血栓堵塞的时间和程度有关。Q波心肌梗死在美国以及大部分西方国家是最常见的死亡原因。所幸的是Q波心肌梗死最易于被发现,其特征性表现为突然的完全性或几乎完全性闭塞所致的持续性心绞痛及ST段抬高。而不稳定型心绞痛与非Q波、非ST段抬高型心肌梗死患者首诊时常难以区别,诊断依赖于心肌酶学检查的结果,往往需数小时或数天方能做出。每年因不稳定型心绞痛而住院的患者超过100万²⁴,6%~8%患者在一周内发生非致命性心梗或死亡^{25,26}。由于多年来,不稳定型心绞痛的定义在不断变化,因此,难以做出比较性研究。

1989年, Braunwald 提出一个分类系统,以保证诊断和预后统一性²⁷,这一分类定义为静息状态下的急性心绞痛(就诊前48小时内发作),静息状态下的亚急性心绞痛(就诊前48小时以外、一个月内发作),或新近发生的恶化型心绞痛。另外,不稳定型心绞痛产生的临床情况定义为心绞痛伴或不伴其他情况(如贫血、发热、低氧血症、心动过速或甲亢的毒血症)或伴有或不伴有心电图异常的急性心肌梗死后两周内的胸痛²⁴。现在已认识到,与缺血性心脏病有关的胸痛综合征是个连续的过程,开始于最良性的慢性稳定型心绞痛,终止于最坏的致死性的心肌梗死²⁸。

急性冠状动脉综合征的中心启动环节是已形成的粥样硬化斑块的破裂和随之产生的血栓。本章将讨论导致临床急性冠状动脉综合征发生的不稳定斑块的病理生理机制。斑块破裂的危险性取决于某个斑块的内部特征以及作用于斑块的外部力量。斑块的内在特征使斑块有发生破裂的趋向,而外部因素可能在斑块脆弱时诱导其破裂。为了更清楚地理解斑块破裂的病因以及机制,本章将首先讨论动脉粥样硬化的形成以及可能引起斑块破裂的内源性和外源性因素。随后将讨论斑块破裂时对凝血系统的影响,本章并不打算对该内容进行全面的综述,只是提供理解急性冠状动脉综合征及其治疗策略的相关理论。

粥样硬化形成的总的概论

动脉粥样硬化是血细胞、紊乱血流和血管壁之间的动态相互作用的结果,是一种以高度特异性的细胞分子反应为特征的炎症进程²⁹。病变早期常发生在动脉某些特别部位,如分支、分叉和弯曲处,因为这些部位可引起特征性的血流及其动力学改变^{30,31}。Ross等²⁹通过大量病理观察研究建立了“损伤-反应学说”。这一理论提出内皮功能下降是粥样硬化形成的第一步。内皮受损

使某些特异性的分子释放,促进单核细胞和 T 型淋巴细胞粘附、迁移并集聚,这些细胞一旦进入内膜下,单核细胞即变为巨噬细胞,吞噬脂质后最终变为泡沫细胞。泡沫细胞和少量的 T 型淋巴细胞构成脂斑,此为粥样硬化的早期斑块。内皮功能失调同时引起内皮系统的代偿性反应,使内皮正常平衡调节作用改变。内皮对血细胞和血小板的粘附性增加,通透性增强,另外,内皮功能障碍表现出促凝特点,并产生一系列的血管活性分子,生长因子和细胞介素,如果损伤性刺激不能被有效中和或入侵因子清除,炎症反应过程就会继续。持续性炎症反应刺激平滑肌迁移和炎症细胞相交织,形成中等斑块。对血管壁增厚的即时反应一种叫做重构代偿性反应的机制,在此过程中,血管逐渐扩张,以保持动脉血管内径,不过过度的炎症反应往往会造成大量的巨噬细胞和淋巴细胞积聚,使斑块增大。这些细胞的激活引起细胞因子、水解性酶、化学因子和生长因子的释放会加重动脉的损伤,并最终促进局部坏死。平滑肌细胞迁移增生、单核细胞积聚、纤维组织形成引起病变的进一步扩大和重新构形,软脂质斑块和坏死性脂质核由纤维帽覆盖。当血管不能再代偿性扩张,斑块便侵入管腔内形成“成熟”的斑块。

由于粥样硬化定义为一个慢性炎症过程,所以除了传统的脂蛋白分子外,人们的注意力集中在通过炎性标志物的检测来预测心血管病的危险性。有几种炎症血浆标志物检测已应用于临床筛选,其中包括体循环中的炎性标志物如:肝脏产生炎性标志物(C反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A)、细胞因子(白介素 6)和粘附因子(ICAM-1)³²⁻³⁵,测定这些标志物的理论基础在讨论完本章后会更加清晰,不过其临床价值有待证实。

内皮功能障碍

在粥样硬化形成早期,内皮障碍出现在易于形成病变的部位,其主要原因可能是由于氧化修饰的低密度脂蛋白的增加,另一个可能的原因是继发于吸烟、高血压、糖尿病的自由基的形成³⁶⁻³⁸,高浓度的同型半胱氨酸对内皮细胞也有毒性作用。同型半胱氨酸降低了一氧化氮的利用,增加胶原合成,并具有促血凝作用^{39,40}。最近的研究报道了感染和粥样硬化之间的关系,在粥样硬化病变中已经发现了肺炎衣原体,巨细胞病毒和其他单纯疱疹病毒。其抗体滴度已用来评价急性心肌梗死患者的预后。这种感染致炎症过程可引起免疫系统的激活、交联免疫抗体形成、细胞因子释放、内皮受损、血栓形成或局部感染内皮细胞、平滑肌细胞或吞噬细胞引起内皮功能障碍。另外,虽然细菌可能不起作用⁴¹,但有两个研究提示抗菌治疗可以改善急性冠状动脉综合征的预后。第一项研究给 202 位不稳定心绞痛或非 Q 波性心肌梗死患者应用罗红霉素(roxithromycin)治疗 30 天可使 6 个月死亡和心肌梗死的

发生率由4%降至0%⁴²，第二个实验观察了220例心肌梗死患者，对抗体滴度升高的80例患者，随机分至安慰剂组和阿奇霉素（azithromycin）组治疗3~6天。但安慰剂组发生心脏事件的危险是抗体滴度阴性的非随机患者和抗体阳性接受阿奇霉素治疗患者的4倍⁴³。

内皮功能障碍以4个不同的表现为特征：

1. 内皮对脂蛋白和其他血浆成分的通透性增加；
2. 内皮粘附因子的表达增加，包括E-选择素，P-选择素，细胞间粘附因子-1（ICAM-1），和血管细胞粘附因子-1（VCAM-1）；
3. 白细胞粘附因子表达增加，包括L-选择素，整合素和血小板内皮细胞粘附因子-1（PECAM-1）；
4. 白细胞迁移至血管壁，由氧化修饰的低密度脂蛋白（LDL）、单核细胞趋化蛋白-1、白介素-8、血小板衍生的生长因子和巨噬细胞克隆刺激因子介导^{29,44}。

早期病变的发生

内皮功能障碍是以上述过程和其他尚未完全弄清的过程为特点，促使单核细胞和T淋巴细胞粘附、迁移，并积聚在受累内皮下，单核细胞一旦进入内皮下间隙，即吞噬脂质从形态上变为巨噬细胞结构。脂斑是动脉粥样硬化最早病变的形式，由这些富含脂质的巨噬细胞（泡沫细胞）以及T淋巴细胞构成，细胞内的胆固醇主要是由积聚在动脉内皮下细胞间隙的LDL，经逐渐被氧化（修饰）而衍生出来的。氧化型LDL通过巨噬细胞表面的Scavenger受体达到巨噬细胞内，这种内转运刺激脂质过氧化的形成，促进胆固醇酯的积聚，继续形成泡沫细胞，引起反复的激活（图2）。

和巨噬细胞摄取原始的非氧化型LDL相反，通过Scavenger受体（清道夫受体）途经摄取氧化型LDL缺乏负反馈调节^{13,36,45~47}，氧化型的LDL的产物胆固醇脂蛋白所诱导的细胞粘附因子（如趋化蛋白-1）和ICAM-1、VCAM-1的表达上调继续促进单核细胞迁移并变形，结果导致巨噬细胞大量摄取并激活，当成熟的泡沫细胞积聚激活，便释放一系列水解酶，对血管内皮细胞具有毒性作用，这些酶加大了血管的损伤，局部组织细胞坏死最终形成斑块中富含脂质的核^{48~53}。

T淋巴细胞也在一定程度上积聚在内皮损伤的部位，免疫组化研究显示，T淋巴细胞在较严重的粥样硬化中占到20%，这些细胞大部分积聚于斑块的局部，这一区域是斑块易损的部位。T细胞长期激活，形成斑块中慢性炎症环境⁴⁹。通常认为是由肿瘤坏死因子 α 、白介素2、巨噬细胞聚集-刺激因子和氧化型LDL介导的²⁹。

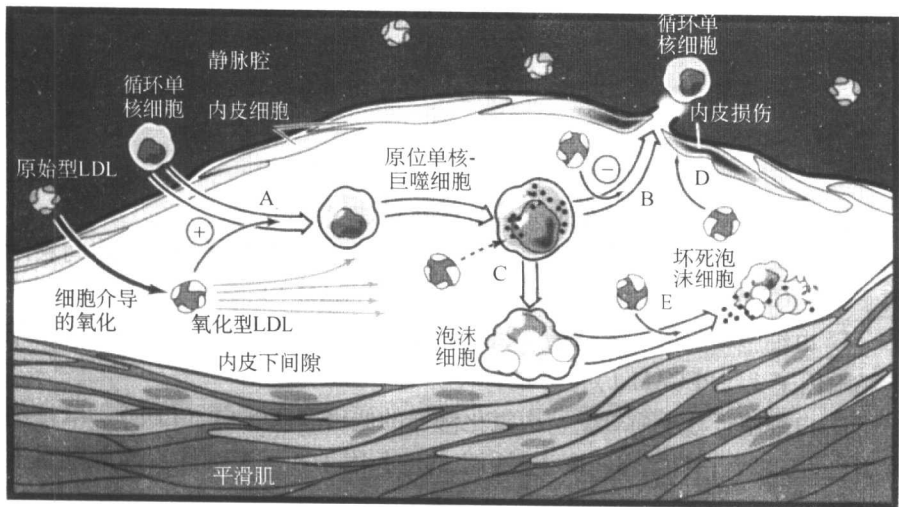


图2 动脉粥样硬化的早期变化,原始型 LDL 积聚于内膜下,被局部的血管细胞如平滑肌细胞、内皮细胞和巨噬细胞氧化,氧化型 LDL 刺激单核细胞趋化 (A),抑制 (-) 单核细胞外迁 (B),单核细胞分化成巨噬细胞后并吞噬氧化型 LDL 形成泡沫细胞 (C),氧化型 LDL 也可引起内皮功能障碍和损伤 (D) 以及泡沫细胞坏死,释放溶酶和坏死产物。点线箭头所指的是氧化型 LDL 的副作用

成熟病变的形成

大量的巨噬细胞和 T 细胞在内皮受损部位积聚激活,与其同时或紧随其后,血小板开始粘附到该处并活化产生自由脂肪酸,后者代谢为前列腺素类物质,如血栓素或白介素。血栓烷 A_2 是已知的最强的致血管收缩和血小板积聚的物质之一。相反,白介素增强了炎症反应²⁹,激活血小板也使其释放颗粒,其中包括细胞因素和生长因子,如血小板衍生的生长因子,内皮生长因子,转换生长因子和生长调节素 $C^{54,55}$ 。

在血小板生长因子刺激作用下,平滑肌细胞开始由中膜向内膜迁移,并刺激产生 I 型、III 型胶原,弹性蛋白和糖蛋白,这些蛋白为斑块集中地提供连接组织基质,使其结构加固,细胞外的胆固醇晶体起源于 LDL 的酯类或由坏死的泡沫细胞排出,积聚于基质间隙内构成斑块的核⁵⁶。平滑肌细胞、胶原和单层内皮细胞构成了斑块的纤维帽,这实际上是它包裹在脂肪核和基质外的壁⁵⁷。纤维帽的形成实际上代表了损伤的修复反应,最终形成了典型的病变,包括偏心性增厚的内膜及其中间富含脂质的核。这种脂质核通过纤维帽与管腔面相结合,其边缘为“肩”区,通过基质与离腔面相结合,事实上成熟的粥样硬化在其组成上有较大的变异,并进而造成了不同斑块破裂倾向性⁴⁷。