

# 变异心血管病学

主 审 胡大一 马长生 王建安 王宁夫  
主 编 郭航远 彭 放 沈 静 彭嘉灏



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

浙江省卫生高层次创新人才工程  
浙江省高技能人才创新工作室

资助出版

# 变异心血管病学

主 审 胡大一 马长生 王建安 王宁夫

主 编 郭航远 彭 放 沈 静 彭嘉灏

副主编 袁 敏 邢杨波 池菊芳 杨 彪



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS

浙江大学出版社

## 图书在版编目(CIP)数据

变异心血管病学 / 郭航远等主编. —杭州: 浙江大学出版社, 2015. 5

ISBN 978-7-308-14652-4

I. ①变… II. ①郭… III. ①心脏血管疾病—用药法  
IV. ①R540.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 088453 号

## 变异心血管病学

主编 郭航远 彭放 沈静 彭嘉灏

---

责任编辑 余健波

封面设计 周灵

出版发行 浙江大学出版社

(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排版 杭州好友排版工作室

印刷 杭州杭新印务有限公司

开本 880mm×1230mm 1/32

印张 9.25

字数 249 千

版次 2015 年 5 月第 1 版 2015 年 5 月第 1 次印刷

书号 ISBN 978-7-308-14652-4

定价 35.00 元

---

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行部联系方式: (0571) 88925591; <http://zjdxcbbs.tmall.com>

## 编写人员

|     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 彭 放 | 邢杨波 | 裘宇芳 | 池菊芳 | 何益平 | 杨 彪 | 袁 敏 |
| 许伟源 | 周 妍 | 徐 超 | 杨芳芳 | 孙 勇 | 徐 佳 | 刘龙斌 |
| 许富康 | 郭 英 | 许芬娟 | 吕巧霞 | 余 瑜 | 吴伟芳 | 赵 飞 |
| 季 政 | 郭 艳 | 翟小亚 | 周昌钻 | 孟立平 | 王 平 | 吕海涛 |
| 唐伟良 | 蒋承建 | 沈 静 | 徐 峰 | 王胜凯 | 叶春姬 | 张 鹏 |
| 郭航远 | 任秋风 | 肖占胜 | 彭嘉灏 | 张伟光 | 徐步云 | 蔡晓娜 |
| 潘孙雷 |     |     |     |     |     |     |

## 编写秘书

徐亚维 任秋风

# 序：“中国剂量”之我见

在推动心血管病防治指南区域化和本土化进程中，一个重要议题是不同种族人群使用心血管药物的剂量差异问题，剂量问题也反映出普遍真理与各国临床实践相结合才是一条正确的发展之路。

## 一、东西方人群用药剂量差异凸显

**胺碘酮** 1985—1987年，作者在美国做访问学者时发现，美国医生使用胺碘酮的负荷剂量为1200~1800mg/d，维持量为600~800mg/d，但往往出现甲状腺功能异常与肺间质纤维化等严重不良反应。

回国后，作者观察到黄宛教授使用的胺碘酮剂量远远低于美国：负荷剂量为600mg/d，维持量为200mg/d，甚至更小。不但临床疗效好，且不良反应明显少于美国患者。之后，美国与其他西方国家逐渐认识到大剂量胺碘酮的临床安全隐患，也开始应用小剂量。

**噻嗪类利尿剂** 早年，美国与其他西方国家关于噻嗪类利尿剂治疗高血压的临床试验都使用大剂量利尿剂。虽然这些研究证实，利尿剂对降压及减少卒中、心肌梗死有效，但低钾血症以及血糖、血脂和尿酸等代谢不良反应常见。

20世纪70年代，我国广泛使用的复方降压片所含氢氯噻嗪剂量仅为单药片剂总量(25mg)的1/8。临床多应用氢氯噻嗪12.5mg/d的降压效果明确，低钾血症以及对代谢的不良反应很少。

近年来,美国与其他西方国家也开始反思大剂量利尿剂存在的问题,已普遍应用小剂量。目前,临床使用的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)与氢氯噻嗪的单片复方制剂中,氢氯噻嗪剂量均为12.5mg,吲达帕胺为1.5mg,降压效果好,不良反应少。然而,中外学者普遍认为,小剂量噻嗪类利尿剂缺少大规模临床试验证据。实践的困境是有实效、无证据。

**华法林** 华法林在我国的应用经历了长时间的困惑与争议。起初一些专家认为,国人抗凝的国际标准化比值(INR)低于西方人,也引用了一些日本人群研究。近年来,我国积累了更多国人使用华法林的研究数据,日益达成共识。我国人群使用华法林的抗凝强度(INR 2~3)与西方人无差异,但达到同样抗凝强度的华法林剂量显著小于西方人群,这也反映在国内日益深入开展的药物基因多态性研究成果中。美国和其他西方国家推荐的华法林起始剂量为5mg,而我国推荐华法林起始剂量为2~3mg,国人INR达标的华法林剂量也低于美国和其他西方国家。

**其他药物** 日本学术机构推荐的很多心血管药物剂量明显低于西方国家,如他汀类药物、 $\beta$ 受体阻滞剂和坎地沙坦(用于治疗心衰)。在新型抗凝药物的国际多中心试验中,日本是唯一使用低于试验设计剂量的国家。

## 二、小剂量他汀更符合中国人群

我国多年临床实践与研究均揭示了动脉粥样硬化防控中他汀类药物的安全、有效剂量。国家食品药品监督管理总局未获批西方国家批准的瑞舒伐他汀剂量40mg/d。我国多数患者更不需阿托伐他汀40~80mg/d。辛伐他汀40~80mg/d在我国患者中使用存在安全隐患,尤其考虑到与其他药物,包括心血管药物如胺碘酮,甚至氨氯地平的相互作用时,更应控制辛伐他汀剂量。

美国食品药品监督管理局也曾对洛伐他汀剂量发出警示。心血管风险越大越需他汀类药物强化干预,使低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降得越低,但绝不是每例患者均应用最大剂量他汀类药物。

如要显示出同一他汀不同剂量,或某一他汀强化方案与另一他汀常规剂量方案的预后终点差别,关键要在研究过程中拉开并保持两组患者 LDL-C 水平下降的差距,而他汀类药物剂量翻倍者 LDL-C 水平降幅仅增加 6%。因此,为验证高危患者强化降胆固醇治疗的安全性与必要性,研究者必然也只能选择最大剂量阿托伐他汀 80mg/d 与 10mg/d 对比,或阿托伐他汀 80mg/d 与普伐他汀 40mg/d 对比。但这绝不意味着临床医生对高危者一律使用最大剂量阿托伐他汀 80mg/d。尤其是国人基线 LDL-C 明显低于西方人,最大剂量他汀明显增加肝酶升高等不良反应,也显著增加医疗费用。在美国,不同剂量他汀价格相同,而我国仅有 20mg 片剂规格,故患者服用阿托伐他汀 80mg 需服用 4 片,费用相应骤增。

合理剂量应遵循普遍真理与实践相结合的原则。尽管循证医学模式已被广泛接受,但对具体心血管药物使用何种剂量,临床实践并不等于临床试验,不同人种所需或可耐受剂量不同这一事实值得重视。

我国临床工作者既要借鉴国际临床试验成果与指南建议,更要密切结合我国医疗实践,善于观察思考、勤于总结,才能真正推动我国心血管病防控循证之路。

还需强调,加强我国临床研究势在必行,尤其是实效研究。只有具备符合我国心血管领域实际情况的研究成果,依次制定和修订我国自己的指南或建议,才能解决诸多现实问题。

胡大一

2015 年 3 月

# 目 录

|                     |    |
|---------------------|----|
| 第一章 危险因素变异 .....    | 1  |
| 第一节 心率变异 .....      | 1  |
| 第二节 心律变异 .....      | 9  |
| 第三节 血压变异 .....      | 12 |
| 第四节 血脂变异 .....      | 21 |
| 第五节 血糖变异 .....      | 28 |
| 第六节 烟草变异 .....      | 34 |
| 第七节 酒精变异 .....      | 38 |
| 第二章 个体差异变异 .....    | 44 |
| 第一节 年龄变异 .....      | 44 |
| 第二节 性别变异 .....      | 48 |
| 第三节 心理变异 .....      | 51 |
| 第四节 行为变异 .....      | 55 |
| 第五节 地区变异 .....      | 56 |
| 第六节 基因变异 .....      | 57 |
| 第七节 时间变异 .....      | 61 |
| 第三章 形式变异 .....      | 71 |
| 第一节 形式变异与冠心病 .....  | 71 |
| 第二节 形式变异与心力衰竭 ..... | 74 |



|            |                     |            |
|------------|---------------------|------------|
| 第三节        | 形式变异与心瓣膜病 .....     | 76         |
| 第四节        | 形式变异与心肌疾病 .....     | 78         |
| 第五节        | 形式变异与心肌炎 .....      | 79         |
| 第六节        | 形式变异与感染性心内膜炎 .....  | 80         |
| <b>第四章</b> | <b>检验变异 .....</b>   | <b>82</b>  |
| 第一节        | 检验前变异 .....         | 82         |
| 第二节        | 检验过程变异 .....        | 88         |
| <b>第五章</b> | <b>心脏疾病变异 .....</b> | <b>91</b>  |
| 第一节        | 心肌病变异 .....         | 91         |
| 第二节        | 冠心病变异 .....         | 97         |
| 第三节        | 先天性心脏病变异 .....      | 102        |
| 第四节        | 高血压变异 .....         | 110        |
| <b>第六章</b> | <b>治疗变异 .....</b>   | <b>121</b> |
| 第一节        | 药物时间变异 .....        | 121        |
| 第二节        | 药物剂量变异 .....        | 126        |
| 第三节        | 食物药物变异 .....        | 130        |
| 第四节        | 药物药物变异 .....        | 139        |
| 第五节        | 药物个体变异 .....        | 162        |
| 第六节        | 循证医学与临床实践变异 .....   | 168        |
| 第七节        | 医生观念变异 .....        | 172        |
| 第八节        | 常见心血管药物的多效性变异 ..... | 177        |
| 第九节        | 心血管用药在医院之间的变异 ..... | 192        |
| 第十节        | 方案选择变异 .....        | 195        |
| 第十一节       | 个体化医疗与同质化医疗变异 ..... | 211        |
| 第十二节       | 自然医学与人工医学的变异 .....  | 215        |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 第七章 心血管药物相关性疾病 .....     | 222 |
| 第一节 心血管药物相关性脑卒中 .....    | 222 |
| 第二节 心血管药物相关性肾病 .....     | 227 |
| 第三节 心血管药物相关性肝损害 .....    | 240 |
| 第四节 心血管药物相关性皮肤病 .....    | 249 |
| 第五节 心血管药物引起的哮喘 .....     | 260 |
| 第六节 心血管药物引起的胃肠道疾病 .....  | 262 |
| 第七节 心血管药物引起的血液系统疾病 ..... | 272 |
| 第八节 影响内分泌系统的心血管药物 .....  | 275 |
| 第九节 其他常见心血管药物相关性疾病 ..... | 277 |

# 第一章 危险因素变异

## 第一节 心率变异

### 一、心率变异分析与心血管疾病

正常人心率并不是绝对规则的,它受许多因素如运动、呼吸、血压、体温及精神紧张的影响而变化,昼夜生物节律和肾素血管紧张素系统等因素也参与调节。这些因素通过影响交感神经和副交感神经的平衡,使正常人心率在 24 小时中发生有规律的变化,即心率变异(heart rate variability, HRV)。心率变异性是用于评价自主神经系统兴奋性的非侵入性指标,可用来预测心脏性猝死,评价心脏自主神经的活动性、均衡性及其相关的病理状态。目前越来越多的国内外学者研究证实,HRV 对冠心病、高血压、慢性肺源性心脏病、慢性充血性心力衰竭等多种心血管疾病的病因机制、治疗疗效评价及预后判断有重要价值。

#### 1. 心脏的自主神经支配

正常人右侧交感神经和迷走神经对窦房结的控制大于房室结,而左侧交感神经和迷走神经主要支配房室结,其次是窦房结。窦房结、房室结和心房均富有副交感神经支配,而心室的副交感支配却相对稀疏。窦房结起搏细胞的冲动频率由交感和副交感神经共同调节,但对刺激的反应不完全一样。窦房结对变化的迷走神

经刺激反应迅速,达到对心率调节速度,这主要是由于局部胆碱酯酶快速灭活和复能的性质所致。缺血和梗死可以刺激心脏机械和化学感受器的神经末梢。由于两类神经系统的心肌分布范围不同,受累心肌反应也不同,下壁心肌梗死引起心内膜下缺血主要刺激迷走神经纤维,表现为心动过缓、低血压、房室传导阻滞,而前壁心肌梗死刺激交感神经引起心率增快、血压升高。一般来说,HRV 主要反映副交感神经对心脏的控制能力,而且副交感神经对心脏控制越强,HRV 也越大。

## 2. 心率变异性的生理意义

心率变异性是指逐次心跳间期之间的微小差异。传统的医学观点认为,正常的心率为规则的窦性节律,但后来发现在健康状态下,许多生理系统中存在自然的易变性,而人的心率在正常情况下也是呈不规则性变化的,HRV 就是指窦性心律的这种波动变化的程度。在健康人中,交感和副交感系统之间的相互作用产生了心率变化的不规则性。目前认为这种心率不规则性变化的主要机制是心脏节律直接受心脏交感和心脏迷走神经的双重调节并相互制约的。因此许多学者把检测 HRV 作为评价自主神经系统张力的重要指标,且他们认为 HRV 降低常常提示迷走神经张力降低或交感神经张力增高,而低 HRV 与死亡及心脏的不利因素有关。目前国内外研究认为动态心电图(ambulatory electrocardiogram, AECG)能很好地反映心率昼夜变化的规律,因此用它来记录和分析 HRV,并用于确定心血管疾病的病情发展和预后。现在认为 HRV 分析主要分为时域分析(time domain)和频域分析(frequency domain)两种。

时域分析指标:HRV 的时域分析是以各种统计方法定量描述心动周期的变化特征。在 HRV 时域分析中,常选用正常对正常间期(normal-to-normal, NN intervals 即由窦房结除极所致相邻 QRS 波群之间的所有间期)的变化来表示心率的变异性,常用

指标包括:

(1)标准差(SDNN):测量瞬时刺激后数分钟内最大 NN 间期与最小 NN 间期之差,用于评估心率总体的变化大小,单位为 ms (毫秒)。

(2)均值标准差(SDANN):将全部记录的 NN 间期按记录的时间顺序每 5 分钟为 1 个时间段,连续地划分若干时间段,先计算每分钟时间段内 NN 间期的平均值,再计算这若干个平均值的标准差,单位为 ms,用于评估心律变化中长期慢变化成分。

(3)全程相邻 NN 间期之差的均方根(RMSSD):单位为 ms,用于反映快变化成分的大小。

(4)HRV 三角指数:NN 间期的总个数除以 NN 间期直方图的高度,用于评估心率总体变化的大小。

(5)PNN50:相邻 NN 间期相差 $>50\text{ms}$ 的个数占总心跳次数的百分比。描述心动周期的逐搏变异,是 HRV 中快速变化的成分。

(6)NN50:相邻 NN 间期差值 $>50\text{ms}$ 的间期数。

(7)SDSD:相邻 NN 间期之差的标准差。

频域分析指标:对心电信号经傅立叶变换可得频谱图,一般将频谱分为两个区域,即低频(LF)峰( $0\sim 0.15\text{Hz}$ )和高频(HF)峰( $0.15\sim 0.50\text{Hz}$ )。也有人把它分为高频功率(HF)、低功率(LF)、极低功率(VLF)、超低功率(ULF)四种:

(1)总功率(TP):频率范围 $\leq 0.4\text{Hz}$ ,代表 24 小时内 HRV 的总和。

(2)高频功率(HF):频率范围  $0.15\sim 0.4\text{Hz}$ ,它反映迷走神经调节功能,与呼吸性心律不齐有关。

(3)低功率:频率范围  $0.04\sim 0.15\text{Hz}$ ,与压力感受器反射系统的活动有关,反映交感神经和迷走神经的复合调节功能,某些情况下可反映交感神经系统张力。

(4)极低频功率:频率范围  $0.0033 \sim 0.04\text{Hz}$ ,与外周血管舒缩及肾素—血管紧张素系统活动有关。

(5)超低频功率:频率范围  $\leq 0.0033\text{Hz}$ ,可反映人的昼夜周期节律和神经内分泌节律的影响。

(6)LF/HF:反映交感神经和迷走神经的均衡性。

## 二、心血管疾病与心率变异分析

近年来,心率变异分析研究在心血管疾病方面越来越受到重视。目前心率变异性也越来越多地用于评价心脏迷走神经和交感神经活动的紧张性、均衡性及其对心血管活动的影响。普遍认为,HRV检测分析可用于评定心血管系统疾病自主神经系统的调节功能,并且在评价心血管疾病的发展及预后方面有着重要价值。下面简单谈一谈心率变异分析对几种常见心血管疾病的临床意义。

### 1. 冠心病与心率变异

急性心肌梗死发生后,机体的自主神经功能受到损害,以交感神经活动增强为主要表现,这种损害有两种情况:一是功能性损害,即心肌梗死后,由于疼痛等刺激机体,处于应激状态,表现为交感神经兴奋性增强,血中儿茶酚胺水平增高,迷走神经功能相对抑制,临床上表现为心动过速、心律失常、心功能不全甚至猝死,这一过程多发生在急性心肌梗死的早期或不稳定阶段。二是器质性损害,急性心肌梗死时,由于缺血和坏死心肌的节段性运动,使心肌神经末梢受到机械性牵拉,其交感传入冲动异常增强引起中枢交感优势。文献已证实心率变异性可以预测急性心肌梗死患者的死亡可能,结果是低HRV患者的病死率是高心率变异患者的5.3倍,目前实验研究和临床观察均证实了自主神经功能的损害与心源性猝死有较好的相关性。在心率变异的频谱分析中,低频区域的能量对心肌梗死患者的病死率有较好的敏感性。大量的前瞻性

临床研究证实急性心肌梗死后 HRV 的时域和频域指标降低。HRV 下降提示迷走神经对心脏控制力的下降以及交感神经对心脏控制占优势,从而导致心肌电生理的不稳定,这是恶性心律失常发生的基础。

## 2. 原发性高血压与心率变异

原发性高血压病可使压力感受器功能受损,引起心脏自主神经调节的紊乱和 HRV 正常昼夜节律的消失,而压力感受器功能受损是高血压患者 HRV 改变的主要原因,高血压患者 HRV 降低常提示其心脏自主神经功能有不同程度的损坏。有研究表明高血压患者多以交感神经功能损害为甚。高血压患者心脏自主神经功能损害程度与高血压程度相关,并随高血压危险度增加而逐渐加重。目前越来越多的研究还表明,高血压尤其是伴左心室肥厚患者的 HRV 减低可提示自主神经对心脏的调节能力减弱。另外,高血压患者 HRV 改变可反映心脏交感、副交感张力改变或失衡,心室颤动阈值降低,室性心律失常发生率增加,易发生室性心动过速、心室纤颤和猝死。所以许多学者认为,HRV 可作为高血压患者发生心律失常的无创性预测指标。HRV 可以是高血压的预测指标,高血压患者 HRV 降低提示心脏自主神经系统功能受到损害。脑的高级神经活动、中枢神经系统活动以及通过压力或化学感受器引起的心血管反应活动等各种因素,都可通过对交感和迷走神经的调控而产生心率差异和血压变化。随着高血压程度的加重,心、脑、肾等脏器的继发性损害也加重,使患者心脏自主神经功能受损,血管运动中枢被激活以及内分泌的改变,导致自主神经功能失调。研究表明:HRV 减小,其中交感神经张力增加,迷走神经张力降低,也就是触发因素增加、保护机制降低,这将进一步揭示自主神经在高血压发病中的地位。高血压患者 HRV 降低,发生猝死的危险性加大,除对高血压和并发症进行治疗外,还应对 HRV 有明显异常者采取积极的防治措施,使其异常得以

纠正。

### 3. 慢性肺源性心脏病与心率变异

慢性肺源性心脏病可使心率变异性下降,其原因有:

(1)体内动脉血氧分压降低、二氧化碳分压升高,通过刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器,使交感神经兴奋性增加,迷走神经张力降低。

(2)在长期低氧血症的情况下心肌内积聚过多的代谢产物,如乳酸、丙酮酸等酸类物质及多肽类物质,可以刺激心脏内自主神经的传入纤维,导致交感神经兴奋性增加。

(3)感染因素的存在及咳嗽、呼吸困难、精神紧张直接兴奋交感神经。

(4)呼吸性、代谢性酸中毒可造成窦房结功能受损等。

(5)慢性肺源性心脏病患者可有不同程度的心功能不全、心力衰竭,而此类患者 HRV 降低往往反映了左心功能损害,继发性交感神经活动增强或迷走神经活动降低。有学者研究发现慢性肺源性心脏病患者肺动脉高压与 HRV 的关系是:随着肺动脉高压程度加重,反映交感神经系统功能的 HRV 指标 SDNN、SDANN 有逐渐下降趋势,重度肺动脉高压患者的 HRV 明显下降。慢性肺源性心脏病患者死于心力衰竭者的 HRV 显著低于存活者。因此,越来越多的学者认为 HRV 在评价慢性肺源性心脏病病情及预后方面均有着重要意义。

### 4. 慢性充血性心力衰竭与心率变异

慢性充血性心力衰竭患者存在着明显的心脏自主神经功能受损,这可能是心力衰竭启动和恶化的重要机制。慢性充血性心力衰竭时,神经内分泌包括交感神经系统,肾素—血管紧张素系统过度激活,心肌细胞  $\beta$  受体数量下调,同时压力感受器的功能受损,使迷走神经张力不足,从而使 HRV 降低。有学者用 24 小时动态



心电图分析 36 例慢性充血性心力衰竭患者、26 例心功能代偿的心血管病患者(心功能代偿组)、20 例健康体检者(对照组)的 HRV 时域指标,比较 3 组间 HRV 指标的差异,分析慢性充血性心力衰竭患者 24 小时 HRV 指标变化与心功能分级的关系,结果发现心功能 $\geq$ Ⅲ级的 HRV 各指标明显低于心功能Ⅱ级组( $P < 0.01$ )。由此可以看出心血管病患者在心功能代偿期时自主神经的平衡可能受到损害。当出现慢性充血性心力衰竭时,交感活性增强,迷走神经张力进一步下降。HRV 指标的下降与心功能损害程度相关。慢性充血性心力衰竭时,除 HRV 降低外,有研究还发现其 HRV 的昼夜节律也消失,而 HRV 的昼夜节律有助于判断心功能不全的程度。目前认为,HRV 时域指标可作为评价慢性充血性心力衰竭患者预后指标之一。

## 5. 心律失常与心率变异

交感神经和迷走神经的动态平衡维持着正常的心脏节律,一旦平衡破坏,则会诱发异位节律,产生心律失常。交感神经和迷走神经功能失衡,可以导致心肌内去甲肾上腺素及肾上腺素分布差异,进而影响心肌除极、复极。当交感神经张力增高,迷走神经张力降低时,心肌细胞膜上的肾上腺素受体被激活,作用于腺苷酸环化酶,产生 cAMP, cAMP 激活起搏离子的活动。此外,当交感神经张力增高,迷走神经张力降低, cAMP 可以在快反应自律细胞使  $K^+$  通道失活,  $K^+$  外流减慢, 4 位相的自动除极速率加快,使自律细胞 4 位相上升速度加快,较窦房结起搏细胞更快到达阈电位。迷走神经兴奋性降低是发生心律失常和心脏猝死增高的因素之一。HRV 测定有助于了解自主神经功能在心脏病、心律失常发病机制中的作用,判断心脏病变的程度和预后,以便选择合理的治疗。

## 6. 睡眠呼吸暂停综合征与心率变异

睡眠呼吸暂停综合征是一种以睡眠时反复呼吸暂停、严重打