

前 言

冠心病在欧美国家是一种流行病,医学家们对它作了广泛而深入的研究,虽然问题还未完全解决,但已取得了不少进展。通过大规模的流行病学调查,多数学者认为它是多病因的疾病,其中高脂血症、高血压、吸烟、糖尿病是主要的易患因素;而改变饮食习惯,控制高脂血症、高血压和禁烟,可取得良好的预防效果。但也有人对此持否定的态度。已提出了多种学说来阐述冠心病的发病机理,如脂质浸润、血管动力、毛细血管出血、血栓源和脂质吞噬细胞转移等学说,后两者近年尤其受到注意,其中对血小板在血栓源学说中的作用和动脉中膜平滑肌细胞在脂质吞噬细胞转移学说中的作用都进行了深入的研究。在冠心病血液脂质的生化、心绞痛和心肌梗塞的病理生理研究方面也取得了不少成果。应用选择性冠状动脉造影术已能准确地诊断冠心病,然而这是有创伤性的诊断方法。近年来无创伤性的诊断方法也有许多发展,包括各种心电图负荷试验、动态心电图连续监测、等电位心前区标测、收缩时间间期测定、血清酶学检查(特别是CPK-MB同功酶的测定)、超声心动图检查、放射性核素心肌显影、电子计算机控制的体层照相等,它们对诊断冠心病以及对心肌梗塞的定位和定范围,有一定的价值。其中放射性核素心肌显影已被广泛应用,而以超声心动图探测冠状动脉粥样硬化则被认为是很有前途的方法,将来很有可能取代有创伤性的冠状动脉造影。在冠心病防治方面,已有线索表明动脉粥样硬化病变可能通过治疗而消退,心肌梗塞的范围可能通过治疗而限制甚至缩小。在降低血脂、解除心绞痛、处理急性心肌梗塞时发生的心律失常、休克、心力衰竭和其他并发症方面,用药物、机械和手术方法治疗都取得了不少进展,使急性心肌梗塞的病死率和病残率都有所下降。在预防方面,强调一级预防(预防健康人发生动脉粥样硬化)的同时,重视二级预防(预防冠心病病人病情发展,特别是预防发生心肌梗塞),也取得一定的效果。

冠心病在我国远不如欧美国家多见,但随着人民生活水平的提高和医疗卫生条件的改善,平均寿命延长,本病有逐步增多的趋势。我国学者对冠心病也作了不少研究工作,特别是在中西医结合防治方面,取得了不少成果,但总的说来,在研究的广度与深度方面与国外比较,还有相当的差距。为便于读者了解国外冠心病研究的最新进展,我们组织了上海第一医学院中山医院、华山医院、情报室、及上海市心血管病研究所的部分医师翻译出版了本书。本书选自国外近期有关期刊的重要文献共33篇,约22万字,内容涉及冠心病(包括心绞痛和心肌梗塞)的病因、发病机理、诊断、治疗(包括外科治疗)以及预防等方面。可供从事心血管病研究人员和内科、心血管病临床医师以及医学院校师生参考借鉴。

本书承胡福荣、何梅先两位医师协助审稿。

编 者

1981.10.

前 言

冠心病在欧美国家是一种流行病,医学家们对它作了广泛而深入的研究,虽然问题还未完全解决,但已取得了不少进展。通过大规模的流行病学调查,多数学者认为它是多病因的疾病,其中高脂血症、高血压、吸烟、糖尿病是主要的易患因素;而改变饮食习惯,控制高脂血症、高血压和禁烟,可取得良好的预防效果。但也有人对此持否定的态度。已提出了多种学说来阐述冠心病的发病机理,如脂质浸润、血管动力、毛细血管出血、血栓源和脂质吞噬细胞转移等学说,后两者近年尤其受到注意,其中对血小板在血栓源学说中的作用和动脉中膜平滑肌细胞在脂质吞噬细胞转移学说中的作用都进行了深入的研究。在冠心病血液脂质的生化、心绞痛和心肌梗塞的病理生理研究方面也取得了不少成果。应用选择性冠状动脉造影术已能准确地诊断冠心病,然而这是有创伤性的诊断方法。近年来无创伤性的诊断方法也有许多发展,包括各种心电图负荷试验、动态心电图连续监测、等电位心前区标测、收缩时间间期测定、血清酶学检查(特别是CPK-MB同功酶的测定)、超声心动图检查、放射性核素心肌显影、电子计算机控制的体层照相等,它们对诊断冠心病以及对心肌梗塞的定位和定范围,有一定的价值。其中放射性核素心肌显影已被广泛应用,而以超声心动图探测冠状动脉粥样硬化则被认为是很有前途的方法,将来很有可能取代有创伤性的冠状动脉造影。在冠心病防治方面,已有线索表明动脉粥样硬化病变可能通过治疗而消退,心肌梗塞的范围可能通过治疗而限制甚至缩小。在降低血脂、解除心绞痛、处理急性心肌梗塞时发生的心律失常、休克、心力衰竭和其他并发症方面,用药物、机械和手术方法治疗都取得了不少进展,使急性心肌梗塞的病死率和病残率都有所下降。在预防方面,强调一级预防(预防健康人发生动脉粥样硬化)的同时,重视二级预防(预防冠心病病人病情发展,特别是预防发生心肌梗塞),也取得一定的效果。

冠心病在我国远不如欧美国家多见,但随着人民生活水平的提高和医疗卫生条件的改善,平均寿命延长,本病有逐步增多的趋势。我国学者对冠心病也作了不少研究工作,特别是在中西医结合防治方面,取得了不少成果,但总的说来,在研究的广度与深度方面与国外比较,还有相当的差距。为便于读者了解国外冠心病研究的最新进展,我们组织了上海第一医学院中山医院、华山医院、情报室、及上海市心血管病研究所的部分医师翻译出版了本书。本书选自国外近期有关期刊的重要文献共33篇,约22万字,内容涉及冠心病(包括心绞痛和心肌梗塞)的病因、发病机理、诊断、治疗(包括外科治疗)以及预防等方面。可供从事心血管病研究人员和内科、心血管病临床医师以及医学院校师生参考借鉴。

本书承胡福荣、何梅先两位医师协助审稿。

编 者

1981.10.

003522-82/7/2-1.35元

目 录

冠 心 病

病因和发病机理

1. 冠心病——危险因素、年龄和时间—— (3)
2. 隐性动脉粥样硬化的可逆性——在人体用股动脉造影的研究—— (7)

诊 断

1. 运动后心前区心电图标测法诊断冠心病 (12)
2. 冠心病患者的运动试验 (II) (17)
3. 用切面超声心动图检测冠状动脉粥样硬化 (21)
4. 放射性核素铊-201 局部心肌灌注的评价 (23)

治 疗

1. 冠心病患者的运动锻炼 (28)

预 防

1. 以流行病学观点预测和预防冠心病 (32)
2. 心血管病预防的进展——30 年的回顾—— (37)

心 绞 痛

1. 药物对冠状动脉痉挛引起的劳力性心绞痛的作用 (43)
2. 硝酸酯的临床应用 I. 抗心绞痛 (46)
3. 硝酸酯的临床应用 II. 硝酸酯用于充血性心力衰竭 (49)
4. 具有不同辅助性质的 5 种 β -肾上腺能受体阻滞剂对心绞痛即刻疗效的比较 (54)
5. 不稳定型心绞痛病人冠状动脉旁路手术后心肌灌注和左心室功能的改善 (60)

心 肌 梗 塞

病因和发病机理

1. 人类心肌梗塞的细胞电生理 I. 细胞激动异常 (69)
2. 冠状动脉痉挛作为心肌梗塞的可能原因——从研究“梗塞前”心绞痛所得的结论—— (77)

诊 断

1. 急性心肌梗塞 (83)
2. 冠状动脉闭塞后的早期 R 波电压增高——心肌损伤的有效指标—— (93)

3. 急性心肌梗塞患者胸前区体表 ST 等电位标测.....(97)
4. 心肌坏死的酶学指标——对心肌梗塞近期和远期预后的影响——.....(102)
5. 放射性核素对心肌梗塞的估价.....(107)
6. 应用 CK-B 放射免疫测定心肌梗塞的扩展(113)
7. 心肌梗塞扩展——发生率和预后——.....(119)
8. 心肌梗塞的部位与范围对长期室性心律失常及病死率的影响.....(123)

并发症

1. 在致命的急性心肌梗塞中的乳头肌断裂——
心源性休克的一种潜在可治性类型——.....(129)

治 疗

1. 急性心肌梗塞并发泵衰竭的扩血管疗法.....(133)
2. 急性心肌梗塞后休克的处理 I. 药物治疗(143)
3. 急性心肌梗塞后休克的处理 II. 机械辅助循环(148)
4. 心得安和先兆性心肌梗塞.....(153)
5. 速尿对继发于心肌梗塞时急性肺水肿的血流动力学和肺部水份的作用.....(155)
6. 肝素治疗——随机的前瞻性研究——.....(159)
7. 急症冠状动脉血管重建——急性心肌梗塞的可能疗法——.....(162)
8. 急性心肌梗塞时溶酶体和胞液酶的释放——甲基氢化泼尼松的作用——.....(167)

冠 心 病

1. 冠 心 病

——危险因素、年龄和时间——

P. R. J. Burch

1975年,在英格兰和威尔士,缺血性心脏病死亡率占整个死亡率的26%左右。因此,确定引起该病死亡的各种病因便成为紧迫的任务。

流行病学对大量人群认真进行调查后,发现存在多种诱发缺血性心脏病死亡的“危险因素”。一个人只要具有其中一项危险因素,一般说来,死于缺血性心脏病的危险性比不具有这种危险因素的人要高。主要危险因素为高胆固醇血症、高血压、吸烟、肥胖、缺乏自觉地从事体育锻炼、糖尿病以及心脏病家族史。男性死亡率明显地高于女性,男女两性的年龄死亡专率均随年龄的增长而迅速上升。尽管每一项危险因素均与缺血性心脏病有正相关,但是,这决不表明,这些危险因素就是缺血性心脏病的病因。

由于这些“危险因素”已被确定,就可以提出这样的设想,诸如:食用高胆固醇食物会引起缺血性心脏病。为此,必须设计一些试验以鉴别那一种危险因素能引起缺血性心脏病。此外,根据流行病学资料推理得出的病因假设,可以认为这种危险因素是由该疾病或某一疾病的潜在条件引起的。例如,动脉组织受损可直接或间接引起高胆固醇血症。另一推理指出,某一第三因素既引起该危险因素,又引起缺血性心脏病。例如,一个人的遗传素质能够使该个体既易染上吸烟的习惯,又易患冠心病。由于三者不是互斥的,因此,很难区分缺血性心脏病是由单独一项危险因素所引起,抑或是由几个因素的某种组

合所引起。一般说来,这些资料存在着无法避免的差错,因而不可能完全分清。应该指出,更为复杂的是一项因素和一种疾病之间的中性、乃至阴性联系,本身并不排除这样一项因素引起疾病的可能性。在易感某种因素和易患某疾病之间强有力的阴性联系,原则上能够压倒仅具有弱阳性联系的病因作用。

危险因素:定量证据

Hammond 和 Garfinkel 所作的一项调查^[1],对一些危险因素(如:吸烟、相对超体重、体育锻炼、高血压、糖尿病)和冠心病性别与年龄分别死亡专率之间的关系提出了有价值的定量证据。与某特殊危险因素有关的危险程度常用随年龄而异的死亡率比来描述(死亡率比,指具有该项危险因素的人的某疾病死亡率与不具有该项危险因素的恰当的对照组因某疾病死亡率之比)。吸烟^[1~3]、相对超体重^[1]、高血压^[1]、糖尿病^[1]与高胆固醇血症^[4,5]患者的冠心病死亡率比均随年龄增长而下降。相反,不从事体育锻炼的人与经常从事体育锻炼的人相比,冠心病死亡率比则随着年龄的增长而上升^[1]。

某年龄组死亡率比与吸烟量之间的关系也具有理论上的重要性。虽然对支气管炎和肺炎的这种关系近似线性关系,然而发现,冠心病死亡率比起初上升(这种上升或多或少亦是线性关系),到每天吸烟量达20支左右时,特别是在较年长的年龄组人中,则接近于平稳^[1~3]。

为使所综合的流行病学资料和观察以及

实验得到的资料获得令人满意的结果, 必须在统一机构内进行这项工作。由于所有危险因素通常是根据流行病学资料得出的, 所以一定要保证这些资料尽可能精确无误。

年龄相关性疾病的理论

根据细胞生长、分化以及年龄相关的自身攻击性疾病的统一理论^[7, 8], 简要地阐明了各种危险因素和冠心病之间的联系。该原理部分是依据 Burnet 的干扰耐药性自身免疫性疾病的禁忌细胞系理论, 也依据 Burwell^[10]关于全身靶细胞组织是由淋巴系统多种成分调节的见解。概要地描述一下统一原理的有关特征, 足以阐明各种危险因素和冠心病之间不同型式的联系。

一个人成为某特异性自身攻击性疾病的受害者, 首先必须具有某特异性遗传素质。人的素质往往表现为单一染色体显性或隐性遗传, 但更常见的是多基因素质。如果是多基因的话, 一种多基因疾病与另一多基因疾病联系的可能是显见的。近年来, 一系列研究发现, 不仅在一种疾病与另一种疾病之间, 而且在多种疾病与主要组织相容性抗原之间的联系是复杂的, 后者的各种联系使这种遗传基础更为明显。因此, 如果研究一组具有某特异性基因型的人(如成熟期发作的糖尿病患者), 在这组中, 易患冠心病的比例可能完全不同于一般人群, 易患成熟期发作的糖尿病基因, 可能会与易患冠心病的基因有阳性或阴性的联系。此外, 联系的型式和强度在不同的人群中可能完全不同。

假定有易患冠心病的遗传素质, 通常要经历好多年才发病, 因此, 一般 20 岁左右的人, 冠心病死亡的危险性小, 但随着年龄的增长, 这种危险性则急剧上升。目前主要任务之一是从生物学观点叙述这种明显与年龄相关的显著特性。研究了多种疾病的数百种年龄趋势后, 发现了一种简单和统一的解释^[7, 8], 病程动力学可分为二个不同的时期: 始发期与发展期。

始发期完全是一个偶然的、涉及在一个或多个中央生长控制干细胞发生的体细胞基因的一系列自发突变。以致死的冠心病为例, 需要在一个生长控制干细胞中发生六次体细胞突变才能完成始发。冠心病与年龄的密切相关性(即年龄别冠心病始发率是随年龄的第五幂上升直至 75 岁)是这多阶式随机过程的结果。在一般环境下, 没有发现体外病原体对冠心病或任何其它自身攻击性疾病发生的始发体细胞突变率有明显的影响。但是, 白种人和日本人群之间, 经常观察到始发体细胞突变率不同, 这可能有遗传基础^[8]。

当始发期完成时, 有相当突变的干细胞繁殖成一后代的禁忌细胞系, 其外周细胞(以冠心病为例)可含有 T 淋巴细胞。这些突变的 T 淋巴细胞攻击携有补体识别蛋白质的特异性靶细胞(可能是内皮细胞的特异结构)。当靶组织受损害达到一定程度时, 就濒临死亡。从禁忌细胞系形成到死亡来临这一过程称为发展期。发展期持续时间称隐匿期或潜隐期。一般说来, 疾病的发展过程可受到外界因素——因果因素和医源因素的影响, 但是, 其平均持续时间受基因遗传的支配。在英格兰、威尔士和美国, 白种人群中冠心病的平均隐匿期, 男性为 10 年, 女性为 20 年。美国黑种人群中, 相应的隐匿期分别为 5 年与 10 年。由于美国黑种人中有遗传性冠心病危险性的比例比白人少, 黑种人的隐匿期较短的不利条件亦因此得到超额的补偿。(应该指出, 冠心病属于自身攻击性疾病, 其平均隐匿期女性为男性的二倍, 其它种类疾病的平均隐匿期, 男女两性则相同^[7, 8]。)

危险因素: 与冠心病联系的本质

选择具有某种特殊危险因素人的亚群, 分析其十分精确的性别和年龄别死亡专率, 能够确定危险因素和冠心病之间联系的本质^[8]。吸烟、相对超体重和高胆固醇血症, 每项仅与隐匿期的持续时间有联系。因而, 不吸烟的美国男人^[11, 12]的平均隐匿期为 15 年,

对于一天吸 20 (或 21)~39 支香烟的吸烟者,其隐匿期可不断缩短为 5~6 年;对一天吸 40 支以上香烟的吸烟者,其隐匿期则缩短为 3~4 年^[6]。美国妇女中,隐匿期与吸烟率之间这种反向联系较弱,不吸烟的妇女,其隐匿期持续 24 年,而一天吸 20~39 支香烟的妇女,其隐匿期则为 18 年^[6]。

高血压、糖尿病、缺乏自觉锻炼等这些危险因素与冠心病的联系具有双重基础^[6]。首先,高血压、糖尿病、不从事体育锻炼的人较正常对照组可能在遗传上就易患致命的冠心病。其次,这些危险因素与冠心病之间的联系涉及隐匿期。高血压和糖尿病患者,冠心病隐匿期较一般人群短,然而,不从事体育锻炼的人群,其冠心病隐匿期则较长。后一种现象说明,为什么不从事体育锻炼的人与从事大量体育锻炼的人相比,其冠心病死亡率比随年龄而增长^[2],反之,分析其它一些危险因素^[6],其死亡率比则随着年龄的增长而下降。

这种联系是因果联系吗?

与从事体育锻炼有关的资料^[1]和解释^[6]引起了一个非常重要的结果。从事大量体育锻炼的人比不从事体育锻炼的人,在遗传学上易患致死的冠心病可能性低 2/3。体育锻炼并不影响人体内随机突变而引起的禁忌细胞系,但是,一旦始发了禁忌细胞系,从事大量体育锻炼的人,其隐匿期明显地缩短,男性为 5 年,女性为 18 年;而不从事体育锻炼的人,男性则为 10 年,女性为 24 年^[6]。如果隐匿期缩短是由于剧烈的体育活动所引起,那么,应该认为从事大量体育锻炼(甚至是中等的或轻微的体育锻炼)对于那些已产生禁忌细胞系的患者仍是一项危险因素。虽然总的看来(在时间方面和年龄方面)都有恒定隐匿期,这有利于阐明隐匿期和体育锻炼程度(特别是自觉锻炼)之间的联系是遗传性的,但是,目前还没有发现任何直接的和明确的证据能说明这一点。

由于热心研究预防医学引起的社会和政

治影响,确定吸烟、高血压、过度肥胖与高胆固醇血症患者隐匿期短的原因是极其重要的。幸而关于吸烟、冠心病死亡率与年龄有关的特性以及冠心病在性别和年龄别死亡率方面的长期趋向(1921~1973)提供了相当可靠的推论^[6](Seltzer^[12]已经提出独立的见解,怀疑因果解释)。如果隐匿期缩短是由吸烟引起的,那么:(1) 1921 年以后,英格兰和威尔士两地吸烟人数的变化(主要是吸香烟的人数增加),男女两性的隐匿期一般都应该缩短;(2) 由于 55 岁左右以上的人,随着年龄的增长吸香烟的平均量下降,男女两性老年人中,隐匿期应该较青年人长。但是,人口登记总局关于死亡率的统计并未能证实这两点预见^[6]。虽然记录数字表明,冠心病死亡率有显著增加,同时,国际疾病分类法的改变也引起某些判断上的困难,但是这些资料并未指出,1921 年至 1973 年间,隐匿期有任何有规则的变化。根据资料最可靠和最完整的年龄组(低于约 75 岁)的资料,本世纪的平均隐匿期,男性仍为 10 年左右,女性则为 20 年^[6]。

有人认为,1921 年以后,吸烟人数一般都增加,特别是妇女,然而,由于影响隐匿期的另一些因素也减少了,以致可以抵消烟草的反转作用。除非能证实有这样一些假定因素,它们具有必要的和随时间的变异,并且不受年龄与性别的影响,否则这种论点是荒谬的。

自 1921 年以来,人们摄入的认为能促使血胆固醇水平升高的食品,如:蛋类、肥肉类、牛奶和奶制品等的消耗有所增加,然而从 1970 年到 1976 年,总脂肪、奶油和总蛋类的摄入量却下降了^[14]。由于隐匿期未能反映这种长期趋势,食物胆固醇会引起冠心病的假设也就得不到支持。MoMicheal^[15]和 Mann^[16]亦已提出许多理由否定这一假设。

高胆固醇血症、肥胖和高血压的患病率都随年龄而增加,而随各年龄的冠心病隐匿

期仍然稳定不变,从而表明这些因素都不引起冠心病。

从1921年~1925年以及1971年~1973年间,登记的死亡率大幅度上升(相差约15倍,各年龄组略有不同)仍须追究原因。毫无疑问,死亡率的部分增长应归因于对冠心病诊断技术的改进。本世纪年龄曲线的数学特性表示对冠心病认识不足,在75岁以下,男女两性极其相似。然而,这些相同的数学上的特性容许用另一种通用的解释。这些特性与下述概念相一致,即登记的冠心病死亡率的_{部分}增长是真实的,它是由某种促发因素所引起,该因素使本世纪冠心病患病率上升,它对各年龄的男性和女性起相同的作用^[6]。传染性微生物和致敏原是了解得最多的促发因素,促发因素是一种外因,通过抑制作用而释放始发的禁忌细胞系,抑制作用一般是宿主的内在保护机制^[7,8]。目前还没有发现哪一种因素与冠心病相关,但是,如果登记的死亡率的长期增高有部分是真实的,而不相信是

由于改进诊断技术所引起,则寻找这样一种因素将是有益的。

尽管很多专家的意见一致^[17],但是登记的冠心病死亡率长期的增长与死亡率和年龄有关,不可能充分说明吸烟、摄入含胆固醇食物、高血压、肥胖、糖尿病等真正导致了冠心病。事实说明,每项危险因素及观察到的各种联系具有微妙而易于阐明的特征都具有遗传基础,对于体育锻炼也是如此,虽然目前仍不能最终排除体力劳累可能加速冠心病的死亡。如果这一分析确实是正确的话,那就可以说,一系列干预计划不仅注定要失败,而且还可能引起不必要的痛苦和忧虑,除非碰巧或设计了降低纯属假设的、未确定的促发因素。

(参考文献 18 篇从略)

原载《American Heart Journal》1979 年,

第 97 卷,第 4 期,415~419 页

(朱永根译 李婉先校)

2. 隐性动脉粥样硬化的可逆性

——在人体用股动脉造影的研究——

David H. Blankenhorn

人体动脉粥样硬化的隐匿期始于脂肪条纹的发生,终止于症状的出现。指导作者思考人体动脉粥样硬化的一个原则是,本病在大多数成人中早已形成,但却是看不见的和隐匿的。对这类看不见的病变的潜在危险,必须予以重视,因为在病变的正常过程中,有些将发展而产生有症状的心或脑的疾病。

对于隐性动脉粥样硬化患者,首先在这些已存在的动脉粥样硬化病变引起心或脑损害之前应限制其引起损伤的潜在危险。系列的股动脉造影研究显示,在动脉粥样硬化的隐匿期中病变可消退。但在本病后期,多数的复杂病变用现代疗法治疗下仍常表现为进展,虽然有些能维持稳定。而另一些则可能发展为“代偿性的动脉增大”。这些观察为研究动脉粥样硬化提供了希望。

研究动脉粥样硬化的传统方法

研究动脉粥样硬化的主要方法一般有下列三种:(1)尸检;(2)流行病学;(3)动物实验。尸检能提供关于已有动脉粥样病变形态和组成方面的明显的资料,从这些资料有可能推论什么原因引起斑块,而什么因素又可促使其改变。但它却不能估价动脉粥样硬化是否在任何发展阶段中都能逆转,因为病变仅能进行一次检查。

流行病学主要研究目前认为的危险因素。已经研究了具有隐性动脉粥样硬化人群的症状发生率,一般认为高血脂、高血压且吸烟的人具有大的危险性。流行病学研究的自然结果已被用来验证改变危险因素能否影响

症状的出现率。许多干扰试验,例如明尼苏达州的膳食心脏研究(MRFIT)试验和脂质研究门诊的研究都验证治疗能否改变动脉粥样硬化隐匿期结束而出现缺血症状的发生率。在冠心病药物设计中,曾研究隐匿期后症状进展的比率。这些试验未能提供关于治疗对隐性动脉粥样硬化影响方面的资料,只有出现症状这一事实说明病变在进展。由于隐性动脉粥样硬化的改变中仅仅是病变的进展才产生症状,因此,这些试验不能检出隐性病变的改善。从迄今已完成的试验结果来看尚不足以表明在治疗的病人中,症状发生的比率有显著的降低。这就提示,观察隐匿期的早期进行治疗对病变究竟产生什么影响是迫切的问题。脑缺血和心肌缺血常常由于重度动脉粥样硬化病变的进展或由于并发症,如血栓形成而引起。作者怀疑早期可能有效的治疗在本病后期则可能无效。

Wissler 和 Vesselinovitch 在本杂志 1977 年 6 月号发表了关于动物的动脉粥样硬化消退证据的评述文章。通过系列的动脉切开求检查个别动脉粥样硬化病变的进展。将试验组和对照组动物杀死以探查任何阶段中病变的精确情况。目前已用种别上极接近于人类的动物,以进行复制人类动脉粥样硬化病理变化的动物实验。而且用于产生病变的刺激极其类似于人群中发现的危险因素。试验组和对照组的尸检研究清楚地表明,去除致动脉粥样硬化因素将降低病变的患病率。从动物研究中尚不能了解的是类似的动

表 1 人体中系列股动脉造影的报告

研究组	作者年份	病例数	年龄范围(岁)	伴有跛行的病人(%)	注射部位	X线间隔时间(年)	观察结果(%)		
							进展	稳定	加重
1	Kuthan ^[6] 1971	705	27~79	89	骨盆和股动脉	2.5	52	43	0
2	Coran ^[7] 1966	15	21~69	100	股动脉	4.8	74	26	0
3	Chilvers ^[8] 1974	25	55~70	未提 ^①	骨盆	1.8	40	44	16 ^②
4	Tillgren ^[9] 1963	74	30~80	未提 ^①	股动脉	3.0	33	67	0 ^③
5	Ost ^[10] 1967	31	未提	90	股动脉	3.5	55	35	10
6	Knight ^[11] 1972	9	未提	未提	骨盆	4.3	0	100	0
7	Depalma ^[12] 1970	1	57	未提	股动脉	0.8	0	0	100
8	Barndt ^[13] 1977	25	29~62	4	股动脉	1.1	52	12	36

注: ① 患者有动脉供血不足的“体征和症状”

② “代偿性动脉增大”无动脉粥样硬化消退

③ 在一次“再生期”中表现“再生”的病人

脉粥样硬化病变的改善是否也能在人体中产生。这种资料是极其重要的, 因为如果人体的隐匿病变可以逆转, 那么就有可能限制它们将来产生损害的潜力。

研究隐性动脉粥样硬化的动脉造影部位

在隐性动脉粥样硬化中病变的征象可通过动脉造影而显示。遗憾的是, 心脏病学家兴趣最大的血管, 即冠状动脉却最难研究。由于这些血管流动迅速而又不规则, 因而要得到能表明冠状动脉病变细节的 X 线照片甚为困难。为了避免影像模糊, 曝光时间要短, 这就常常需要应用高的 X 线能量水平, 而这种能量水平当用碘作为造影剂时又不能得到高的分辨率。此外, 冠状血管有着许多与主干交叉的分枝, 可能遮蔽某些病变, 而且本底的密度从肺到肋骨持续地变化。所有这些因素限制了目前通过冠状动脉造影所能达到的水平, 然而, 现代的方法已能识别主要的冠状动脉病变并能测定狭窄的程度, 后者与尸检研究^[3~5] 比较, 差别约在 25% 以内。虽然隐性动脉粥样硬化可从冠状动脉中进行研究, 但观察到的病变多属后期。

另一方面, 股动脉造影对于检出小病变的变化研究却提供许多优点, 而且由于它几乎是静止的和笔直的, 因而对于获得高分辨的影像是理想的。从解剖学的观点来看, 颈

动脉造影对于获得高分辨的 X 线片具有同等的作用, 但造影的危险性较大。

重度动脉粥样硬化中系列股动脉造影

在文献中有 885 例具有两次以上可供比较的股动脉造影片报告(表 1)。在这些病人中大多数动脉粥样硬化已进展到超过隐匿期。Kuthan 等报告了最大的一组研究, 包括 705 例病人, 其中 97% 具有明显的腿部症状(跛行、缺血性溃疡以及静止时疼痛); 平均 2.5 年*以后, 52% 的病人病变进展, 而 48% 病人在第二次血管造影片中则未见改变。Coran 和 Warren 对 15 例具有同等严重程度的动脉粥样硬化患者平均观察 4.8 年, 发现 74% 进展, 26% 没有变化。这两组研究提供了对重度动脉粥样硬化未予治疗或予以多种药物治疗其时间过程产生作用的估计。在 Kuthan 的病人中并未进行严格的饮食控制和应用降脂药物。某些病人给予抗凝剂, 而另一些病人则给予扩张血管的药物。有跛行的病人予以积极的运动方案。Coran 的病人有 5 例短时用饮食治疗以降低胆固醇, 其余的病人则未经治疗。将两组结果进行比较时, 有趣的是 Coran 的研究, 由于观察时间较长, 进展的发生率也较高。这可能是由于偶然性, 但也需要考虑其他的可能性, 即如果

* 原文如此, 下同——译注

病变只能有两种变化: (1) 保持稳定或 (2) 表现为进展, 那么观察的时间越长, 表现为进展的病人的百分数将越高。

Chilvers 的报告是重要的, 因为他介绍了“代偿性动脉增大”的概念, 虽然它尚未能表明病人是否具有症状或接受治疗^[8]。动脉造影的发现提示重度的动脉粥样硬化, 观察时间为 1.8 年, 40% 病人表现为进展, 而 44% 为稳定。Chilvers 也测定总股动脉和浅股动脉固定点上的直径, 16% 的病人在第二次造影时发现血管增长变宽。根据这些结果, Chilvers 提出“动脉粥样硬化不应假设为一种进行性的和必然是狭窄的疾病”。他的印象是动脉粥样硬化是一种复杂的情况, 伴有血管进行性增宽和伴有狭窄一样多见。

Tillgren 等研究的 74 例病人都采用抗凝治疗。并因有明显的周围动脉供血不足而被选作造影。系列的股动脉造影被用于研究测定新的闭塞的发生率, 观察的时间 (3 年) 仅略长于 Kuthan 的研究 (2.5 年)。Tillgren 发现表现为进展的病人的百分数比 Kuthan 研究的病人为低 (33% 对 52%)。这种差异可能是由于不同的动脉造影的结果, 但也可能是由于在 Tillgren 的研究中, 抗凝治疗产生了有用的效果。Tillgren 的病人有一些时间停用抗凝治疗, 在这些期间新闭塞的发生率显著高于抗凝治疗期 ($P < 0.005$)。

Ost 及其同事们^[10] 对 31 例病人用每天 3~6 克的烟酸治疗达 3.5 年, 55% 病人病变有进展, 35% 病变稳定, 10% 病变消退。显示消退的 3 例其 X 线片在 Ost 的报告中被复制出来, 且伴有搏动仪和体积描记仪记录证明有改善的证据。两张动脉造影片表明灶性部分性闭塞有所改善, 第三张片则提示两根侧枝血管起点之间完全闭塞的节段重新沟通 and 再度灌注血液。Ost 所给的烟酸剂量可能引起血脂含量显著降低, 但关于这一点报告中未提及。曾有报告类似的烟酸剂量能激活人体中内源性的纤维蛋白溶解活性^[11]。

Knight 及其同事们^[12] 对积极降低血脂的作用进行了研究。9 例病人进行外科部分回肠旁路手术使血胆固醇平均下降 40%。所有股动脉造影表明在平均 4.3 年以后病变稳定。与 Coran 在 4.8 年时间内所观察到的结果比较时, 则在此 4.3 年期间病变未见加重是有意义的。如前所述, 如果动脉粥样硬化病变仅沿着进展的方向变化, 那么, 观察的时间越长则进展的病例越多。一个自然的结果是在治疗情况下病变保持稳定的时间越长, 则提示治疗的效果越好, 因为在一般的过程中, 进展迟早将会出现。

Depalma 报告 1 例跛行的 57 岁男性糖尿病患者, 系列股动脉造影表明 9 个月后有改善^[2]。在两次动脉造影之间血清胆固醇由 327 下降至 190 毫克/100 毫升, 且病人停止吸烟。

总之, 表 1 中列举的前 7 组系列股动脉造影的研究主要与动脉粥样硬化后期有关。当不予以治疗或药物治疗没有系统性时, 病变没变化或进展。当采用外科治疗以积极降低血脂或应用抗凝治疗时, 在某些病人中, 病变的稳定期可以延长。此外, 3 例用烟酸治疗的病人可见病变消退, 1 例采用针对多种危险因素而治疗的患者病变也见消退。

隐性动脉粥样硬化时系列股动脉造影

Barndt 等的病人 (表 1 中第 8 组) 处于动脉粥样硬化的较早期阶段, 因为他们正在接受高脂血症的治疗而非血管病症状的治疗^[13]。25 例病人中有 15 例明确是在动脉粥样硬化的隐匿期, 因为他们没有任何血管床病变所致的体征和症状。Barndt 的 25 例病人中, 10 例有冠状动脉症状, 但其中 9 例股动脉粥样硬化却处于隐匿期 (1 例患者有稳定的跛行)。所有病人都采用饮食或药物持续地积极治疗高脂血症, 对血压高者也予以治疗。在动脉造影的观察时间内, 胆固醇平均降低 65 毫克/100 毫升, 甘油三酯降低 219 毫克/100 毫升, 收缩压和舒张压分别下降 9

表 2 在单一个体中描写动脉粥样硬化的公式

动脉粥样硬化状态	CEA ₁ =第一次动脉造影时计算机测定的动脉粥样硬化 CEA ₂ =第二次动脉造影时计算机测定的动脉粥样硬化
动脉粥样硬化变化的速度	每月 CEA 百分数的变化 = $\frac{(CEA_2 - CEA_1) \times 100}{CEA_1 \times \text{两次动脉造影之间的月数}}$
动脉粥样硬化的累积速度	$\frac{CEA}{\text{年龄}} = \frac{CEA_1}{\text{岁数}}$

和 5 毫米汞柱。

在 1.1 年期间内 13 例病人动脉粥样硬化进展, 3 例没有变化, 而 9 例则表现动脉粥样硬化消退。9 例消退的病人血胆固醇含量显著低于 13 例进展者 (246 ± 31 对 316 ± 73 毫克/100 毫升, $P < 0.01$)。甘油三酯含量在消退组也低 (143 ± 72 对 598 ± 700 毫克/100 毫升), 但平均值的差异尚无统计学意义。血中甘油三酯含量比胆固醇含量具有更大的固有的可变性, 这就影响了通过组间的平均值比较所能了解到的情况。

不同的统计学方法提供了关于甘油三酯和其他危险因素与动脉粥样硬化改变之间关系的资料。作者通过一种新的应用数字影象程序(digital image processing)^[14]的仪器来评价 Barndt 的病人的片子。这种方法可从造影剂影像边缘的密度剖面测定动脉粥样硬化的严重度, 即计算机测定的动脉粥样硬化(Computer-estimated atherosclerosis, 简称 CEA)。每个病人的变化可通过计算每月 CEA 百分数的改变, 即两次动脉造影期间动脉粥样硬化变化的速率来分析。如果病变消退, 则每月 CEA 的百分数的变化为负值。动脉粥样硬化也可按 Barndt 对病人所用的 CEA/年龄来考虑, 即测定每个病人第一次动脉造影前一生中积累的动脉粥样硬化的速度。每月 CEA 的百分数变化和 CEA/年龄的公式列于表 2。

每个病人每月 CEA 百分数的变化与年龄、性别、体重、血胆固醇和甘油三酯的平均含量, 收缩压、吸烟程度、静脉葡萄糖耐量和 CEA/年龄进行相关分析。用这种方法有可

能估价在观察期间与其危险因素水平相关的每个病人的病变的动向。血胆固醇含量和甘油三酯含量均与动脉粥样硬化的变化速度显著相关(γ 分别为 0.85 和 0.58, P 均 < 0.01)。这些相关系数的符合均为正时, 表明低胆固醇和低甘油三酯者病变消退比较迅速, 而那些胆固醇和甘油三酯含量高者则进展比较迅速。

Barndt 的病人中 13 例为 II 型高脂蛋白血症, 而 12 例则为 IV 型。所有 25 例患者按每种类型的高脂蛋白血症分别予以考虑, 重复进行相关分析。出人意外的是显著的相关仅见于 12 例 IV 型患者。它们的甘油三酯含量($\gamma = 0.73$, $P < 0.01$)和胆固醇含量($\gamma = 0.65$, $P < 0.05$)均有显著意义。再者, 相关与流行病学预期的资料相一致, 即含量低者消退较快。其它的单项相关没有意义。当对 IV 型患者进行逐步回归分析时, 发现每月 CEA 百分数变化的重要共同预报者是甘油三酯含量($P < 0.01$, 正相关)和 CEA/年龄($P < 0.05$, 负相关)。这就提示, 在低甘油三酯含量的患者中, 病变的消退最迅速。此外, 当甘油三酯含量被考虑之后, 可见最快地积累了动脉粥样硬化的患者便是那些病变消退最快者。在动物实验中新近形成的动脉粥样硬化病变是最易消退的病变。很可能人体的病变也是如此。每月 CEA 百分数的变化和甘油三酯含量加 CEA/年龄之间的多元相关系数 γ 为 0.85。回归方程有意义($P < 0.01$)。在这 12 例病人中, 72% 的隐性动脉粥样硬化变化速度的变异性似乎与两个因素, 即甘油三酯含量和动脉粥样硬化累计速度有

关。由于仅有 12 例 IV 型患者可供分析,故可能使相关的测定错误地偏高。因此,尚需对更多的病人进行研究。

将来的可能性: 系列的动脉的评定和动脉粥样硬化的控制

在危险因素大的人群中要完全预防所有动脉粥样硬化的形成是不可能的。在今日的美国,预防新的病变对于多数早已患有隐性动脉粥样硬化的人来说可能没有帮助。因此必须考虑采用什么措施来降低早已形成了的病变的潜在危害。

表 1 总结的经验提示,在隐匿期逆转动脉粥样硬化的希望最大。Barndt 的结果与以前的研究比较似乎对于那些尚未出现症状的患者治疗最为成功,因为他们的动脉粥样硬化程度较不严重。Barndt 所观察的病变的变化速度呈连续性,即由消退比较迅速逐渐地与消退较慢,没有变化,缓慢的进展和较快的进展相混合。这些变化速度与血脂含量显著相关,提示比较强的降脂可使附加的病变向着消退的方向转化。根据 Barndt 的研究尚不清楚降低其他危险因素的作用,而且这一研究也未能表明任何特殊的降脂方法能适合于其他的研究。同样模型的另外的研究

将有可能回答这些问题。

Barndt 的研究也提示在降低冠心病危险因素的另一方面的可能性。从动物动脉粥样硬化的产生和消除的实验中认识到个体反应之间存在着很大的变异。由于这种变异性,有充分理由怀疑对于危险因素减少的病人能否将平均结果作为个体的结果应用于他们。

尽管对治疗的反应不同,但是许多复杂的疾病仍然可以得到改善。目前降低冠心病危险性的方案已根据现有的认识着手进行,但尚未能评价血管的反应。为了改善评价活体动脉的能力,必须将动脉粥样硬化处于能使个体化的治疗有效进行的医疗环境中。也需要能解决血管壁形态的详细的非侵害性方法。如果动脉造影方法能在某种方式上予以改良,使之能减少危险性和病人的不适则或许可以满足这种需要。本文描述的关于股动脉的系列动脉粥样硬化的评定法,亦可加以改良而适用于冠状动脉。

(参考文献 14 篇从略)

原载《Modern Concepts of Cardiovascular Disease》1978 年,第 47 卷,第 5 期,79~84 页

(庄汉忠译 陈灏珠校)

1. 运动后心前区心电图标测法诊断冠心病

K. Fox 等

运动试验或应激试验的目的是增加心肌的需氧量,以使在安静时不出现缺血表现(ST 段改变)。引出这些 ST 段改变的能力取决于冠状动脉狭窄的程度、所作功的量以及借以检出缺血区的精确度。一般认为一支主要冠状动脉腔狭窄 70%^[1~8] 会使运动后发生心肌供血不足。现代的分级应激试验目的是为了达到最大心率,保证有一个适当的做功负荷^[4]。这些试验的主要限制因素在于检出心肌缺血方面,虽然在大多数病例中,多导联系统与正交系统是适当的^[5,6],但不够敏感。本文叙述一种方法,用来记录运动后一系列心前区体表标测,这一方法对诊断冠心病来说比其他方法更为优越。

方 法

心电图标测

对 109 例病人(男 93、女 16,平均年龄 48 岁)相继在作诊断性冠状动脉造影之前进行研究。这些病人来自门诊部,均适宜作运动试验。在所有患者中均用直接墨水喷笔描记法,使用 4 导程生理记录仪记录 16 点心前区心电图。所用的增益为 1 毫伏=10 毫米,纸速 25 毫米/秒。此 16 个点均匀地分布在左半胸,其边界为胸骨柄与胸骨体的交角,右胸锁关节,腋后线以及剑突下 6 厘米处。应用随机按钮式电极^[7],为了保证电极位置固定,不受呼吸干扰,使用胶带固定。应用屏蔽电极导程线,16 个电极通过一 4 路开关系统连接于心电图上。16 个心前导联均为单极胸导联,连接到一个 wilson 中央电端。16 个

位置中有一个与 V_6 导联正好完全一致,因此可以当作单一的胸导联。

运动试验

用自行车功率计进行最大分级运动试验^[8]。以恒速(50 转/分)踏车,做功负荷每分钟增加 25 瓦,运动时间为 6.04 ± 2.23 分,如出现胸痛、呼吸困难、疲劳或者多源性室性异位搏动便停止试验^[9]。记录时让病人坐得舒适,二臂伸直放在自行车的把手上。在运动前,运动后即刻以及 1、3、5、8、10 分钟后各从 16 点进行记录。如有需要,则每隔 3 分钟记录一次,直到心电图恢复运动前的表现。连接电极准备记录需 10~15 分钟,运动试验与运动后记录心电图需 15~20 分钟,记录每一 16 导联心电图标测约需 10 分钟,分析一个患者的一系列标测也需 10 分钟左右。

此外,其中 53 例随机用活动平板作最大分级运动试验^[10]。这些病人在运动前、运动时以及运动后定期使用 Hewlett Packard 1513B 型三导程心电图机,按 Frank 导联系统^[6]作三导联正交心电图。 X 、 Z 导联放在第四肋间。所有运动试验都在冠状动脉造影前记录。

应用斯堪的纳维亚委员会的心电图分类标准来解释运动试验结果^[11]。 ST 段改变量自 $P-Q$ 段,如果变化 ≥ 1 毫米,持续时间 ≥ 0.08 秒,认为是有 ST 段压低, ST 段抬高是从 QRS 波结束后 0.06 秒测量,如果 ≥ 1 毫米认为是有意义的。在每一个心前区体表标测图上画出 ST 段改变区域的轮廓图^[12]。

心血管造影

所有病人均用 Judkins 法作左室造影

及冠状动脉造影^[18]。进行造影的放射科医师与心脏科医师共同来解释冠状动脉造影结果,而事先不知道运动试验结果。

应用卡方试验与配对 t 值试验进行统计学分析。

结 果

对所有病人均容许进行 ST 段改变的测定,并可能得到满意的记录。

图 1 示左前降支有明显狭窄的患者,运动前后所得典型例子的记录,从 ST 段压低区描下的轮廓图,可以看到即使在剧烈运动刚停止后,心率达到 150 次/分时,心电图基线也是稳定的。为求得满意的记录,男病人胸部无须剃毛。16 名女病人记录时也未遇到困难。

用自行车功率计试验时,患者的最大心率范围为 111~167 次/分(平均 148 次/分)。对 53 例病人作正交导联应激试验(Orthogonal stress test),在自行车功率计上最大心率

为 123~167 次/分(平均 152 次/分)活动平板上为 130~167 次/分(平均 152 次/分)($P>0.05$)。

体表标测时 ST 段改变的顺序

在 109 名患者中,85 名至少有一支主要冠状动脉的管腔明显狭窄($\geq 70\%$)。图 2 表明一例左前降支明显狭窄者运动前后所得到的轮廓图的顺序。运动结束后即刻记录有 ST 段压低,运动后 1 分钟 ST 段压低区继续扩大,同时存在 ST 段压低最多的大的中央区。此后, ST 段压低区的范围与严重程度逐步减小,在 8 分钟时回复到休息时的状态。在 75 例患者中均存在类似此例所见的 ST 段顺序改变。另外 8 例只是在运动后即刻才有 ST 段压低。在 63 例中,邻近电极记录到的 ST 段压低程度不一。

与冠状动脉造影法阳性发现的相互关系

对有一支主要冠状动脉显著狭窄者,应用运动后心前区心电图标测方法后,95%(85 例中有 81 例)获得正确的诊断(61 例 ST 段压低,8 例 ST 段抬高,12 例兼有 ST 段

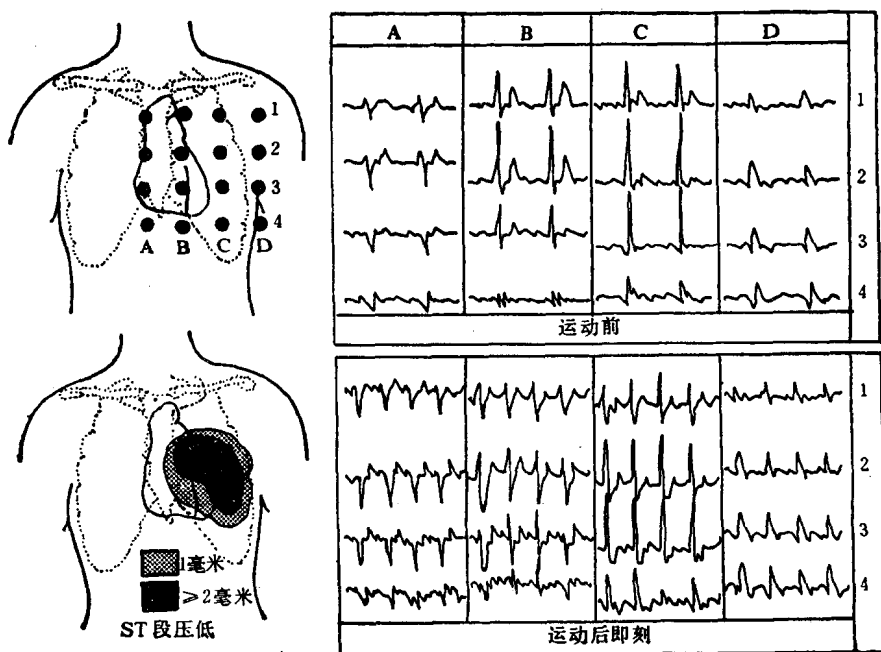


图 1 运动前后 16 个位置记录的示例。用等高线图表明心前区 ST 段压低的区域