

无症状心肌缺血

人民军医出版社

96159

无症状心肌缺血

王士雯 毛松岩

人民军医出版社

1993 北京

新登记证号：(京) 128 号

21487/02

无症状心肌缺血

王士雯 毛松岩

*

人民军医出版社出版

(北京复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码：100842)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所发行

*

开本：850×1168mm1/·印张：11.625 字数：303 千字

1993 年 10 月第 1 版 1993 年 10 月(北京)第 1 次印刷

印数：平 4500 精 500 定价：9.60 元(平) 12.80 元(精)

ISBN7—80020—417—O/R·358

前 言

无症状心肌缺血（或称寂静型心肌缺血）（Silent Myocardial Ischemia）是近十余年来逐步被人们认识到的一个有重要意义的临床综合征。它的发生率远远超过过去人们的估计。仅以美国为例，每年发生的无症状心肌缺血至少有：（1）兼有心绞痛和无症状心肌缺血者 200 万人，其中接近 75% 的心肌缺血发作为无症状的患者 100 万人；（2）每年有 40—50 万心肌梗塞存活者，约 10 万人运动试验结果阳性，其中 1/2（5 万人）有无症状心肌缺血；（3）此外有 30% 的心肌梗塞患者未经识别，其中 10—20% 是无症状的。现在已经明确，无症状心肌缺血并不是一个偶发的事件，而是冠状动脉疾病整个疾病谱包括慢性和稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗塞和隐性冠心病病程中均可能发生的一个临床综合征。它的预后与有症状者相似，即预后取决于有无缺血而不取决于有无症状。而且近年来还发现，有些猝死患者生前所作 Holter 心电图显示有无症状缺血，有些猝死复苏后患者有停搏后无症状缺血，从而提示某些外表健康，甚至“身强力壮”，“年富力强”的中青年人和老年前期人员突然死亡，有不少就可能是无症状心肌缺血所致。而这种无症状心肌缺血，并不是不可预知，也不是不可防治的。现已明确，无症状心肌缺血可藉运动试验、Holter 心电监测及发现有一过性心肌灌注缺陷、一过性左室收缩障碍等方法而测知。而抗心绞痛药物、 β 受体阻滞剂、硝酸盐制剂和钙拮抗剂等均可减少 Holter 心电监测所见 ST 段下降的发生率与持续时间。成功的冠脉再造（冠脉搭桥或 PTCA）通常可消除无症状心肌缺血。由此可知，临床医生如能较好地了解和处理无症状心肌缺血这一临床综合征，无疑将可增进成千上万患有此征而并不知其危害性的患者的健康，甚至挽救他们的生命。

尽管我们对无症状心肌缺血已有了一定的认识，但它究竟是

一个新的临床综合征，在临床特征、诊断、治疗和预后等方面都有不少尚未解决的问题。在临床特征方面，如无症状缺血是否越来越发作频繁和/或转变成有症状，无症状缺血频繁发作的临床后果如何？在诊断方面，如那些人应进行无症状缺血筛检以及如何进行筛检？在非卧床心电图上有发作性 ST 段偏移的无症状患者是否需做进一步检查，以及需做那种检查？在治疗方面如无症状缺血究竟是否需要治疗？如需治疗，在何种情况下进行，以及为何治疗，治疗达到什么目标？在预后方面，如非卧床心电图测知的 ST 段改变可否独立地预示预后不良，反复发作的无症状心肌缺血可否导致可逆性乃至不可逆性心功不良，减少或消除无症状缺血是否能改善预后等？这些问题有的已正在解决中，有的已有了解决的苗头，但还有待于广大临床和基础研究人员今后进一步深入研究探讨。

在我国，无症状缺血的研究起步不久，对其发生率尚缺乏全面统计，但估计其绝对数将远远超过美国。仅在 1991 年 8 月全国心肌缺血——再灌注损伤和无症状心肌缺血专题研讨会（银川）上，阜外医院报告 100 例冠脉造影确诊为冠心病者进行动态心电图检查，发现 51 例病人有 239 次缺血发作，其中 161 次为无症状缺血，即 51% 患者有无症状缺血发作，无症状缺血发作占发作总数的 67.4%。宁夏医学院 78 例临床确诊心肌梗塞和心绞痛的病人经动态心电图记录到 214 次缺血发作，其中 75% 为无症状。解放军总医院在 60 岁以上的 130 例临床确诊冠心病者动态心电图检出 252 次缺血发作，其中无症状发作占 79%。可见无症状心肌缺血亦是危害国人尤其是中老年人身体健康的一个重要临床综合征。但对这一病征国内迄今尚无专著予以介绍。为了使我国广大医务人员对此病征有更多了解以解除众多患者病痛，并推动广大临床和基础研究人员进一步研究解决那些尚未解决的问题，我们特搜集有关资料，编辑本书。对此病征从基础到临床，包括病理生理学、流行病学、诊断方法、治疗学以及其预后等方面系统地

加以阐述,以供具有一定临床经验的各级医师特别是从事内科、心血管病学以及老年医学的医师和有关科研、教学人员参考。在编辑过程中,我们力求反映最新科技成果。如在其病理生理学方面包括了血管内皮机能失调、短期缺血后再灌注的心肌效应、心肌震晕、心肌冬眠、心肌缺血性预调等新鲜内容;在其诊断方法方面则包括了实时数字监测、放射性核素心肌显象(SPECT 心肌显像,铊—SPECT 心肌显像)、放射性核素心血管造影、非卧床监测左室功能等先进技术。但由于我们对此病征的研究不深、经验不足、水平亦有限,本书只能做为抛砖引玉,以期引起更多临床和基础研究人员对此征的重视,使我国医学界在无症状心肌缺血的诊治以及在其基础和临床研究上取得丰硕成果,更好地造福于广大患者。

本书的编写工作得到了著名内科学专家蔡醒华教授的指导,吴昊、罗立、牟丽华、陆亚彬等同志做了大量的工作,谨向他们致以深深的谢意。

编者

1993 年 5 月

目 录

前言

第一章 无症状心肌缺血的病理生理学	1
第1节 血管内皮机能失调在心肌缺血发生机制中的作用	1
第2节 短期缺血后再灌注的心肌效应	7
第3节 心肌缺血发作过程中事件发生顺序	21
第4节 心肌震晕、冬眠心肌及心肌缺血性预调	29
第5节 心脏疼痛的机制	57
第6节 无症状心肌缺血患者疼痛敏感性改变	74
第7节 无症状心肌缺血发作过程中心脏功能及心肌血流变化	90
第二章 无症状心肌缺血发生率及临床特殊问题	109
第1节 无症状心肌缺血发生率	109
第2节 无症状心肌缺血的临床特殊问题	116
第三章 无症状心肌缺血的诊断方法	160
第1节 临床常规诊断方法	160
第2节 非卧床心电图监测	166
第3节 实时数字监测	181
第4节 运动负荷试验	187
第5节 放射性核素心肌显像	201
第6节 放射性核素心血管造影	209
第7节 非卧床监测左室功能	215
第四章 无症状心肌缺血患者的预后	232
第1节 无症状心肌缺血患者的预后	232
第2节 无症状心肌缺血的潜在并发症	256

第五章 无症状心肌缺血的治疗	265
第 1 节 检出无症状心肌缺血的必要性	265
第 2 节 心肌缺血的变异性及其监护对策	270
第 3 节 无症状心肌缺血高危患者的处理	278
第 4 节 无症状心肌缺血的机制及选择最佳治疗方案	282
第 5 节 无症状心肌缺血的药物治疗	303
第 6 节 血管重建术治疗无症状心肌缺血	341

第一章 无症状心肌缺血的病理生理学

第一节 血管内皮机能失调在心肌缺血发生机制中的作用

冠脉粥样硬化病变有一个长期的无症状的发展过程。由于细胞浸润和增殖，节段性分布的病变在不断进展，表现为处于不同的生长和退化阶段。这些病变最终可能引起一过性心肌缺血。也可以激发这些心肌缺血发作，而利用运动试验、铊-201 心肌显像及 Holter 监测进行研究。冠脉病变引起的心肌缺血发作对左心室功能有可逆性影响，是表明发生冠脉事件如心肌梗塞及猝死的危险性增高的一个重要的、独立的指标。另外，一过性心肌缺血发作是冠状动脉粥样硬化的一个比较早期和可逆性的征象。因此，更好地理解其发生机制将有助于阐明冠状动脉粥样硬化是如何损害左心室功能并影响患者的生活质量的。

传统的生理学观点阐明了冠状动脉供血和心肌需氧之间的平衡关系，也帮助我们研究及治疗冠脉病变患者的一些缺血性临床问题，比如，应用 β -受体阻滞剂能有效地降低心肌需氧量。然而，人们逐渐认识到，冠脉大分支的动脉硬化病变是冠状动脉供血间歇性紊乱，从而发生一过性心肌缺血的最重要原因。本节将探讨的问题是：冠脉硬化的最后结局并不是简单地总是在斑块断裂处有节段性狭窄及血栓形成。有证据表明，在病变整个发展过程中，冠状动脉硬化的特征是内皮细胞功能失调，与血管舒缩功能紊乱、狭窄部位的收缩及一过性心肌缺血的发生密切相关。

一、冠状动脉狭窄及心肌缺血的原因

相当一部分在运动试验中出现心肌缺血的冠脉病变患者在一定的作功负荷将会出现疼痛症状。这一作功负荷是可以预计到的，而且，心肌缺血发作时的作功阈值是相对固定的。这些均提示，冠脉狭窄对冠脉的血流量产生了比较固定的限制，因而，心肌需氧量的任何明显增加都会导致一过性心肌缺血。人们也逐渐注意到，冠脉大分支的动脉粥样硬化病变可以间断地干扰冠状动脉供血，有明确的病理学意义。心绞痛可于静息时发生，更易出现在早晨，其特征在数周或数月之内不断变化。Holter 监测表明，与运动应激试验相比，日常生活中发生缺血性 ST 段压低时，心率增加不明显、劳力程度轻一些。用放射性同位素测定冠状窦氧饱

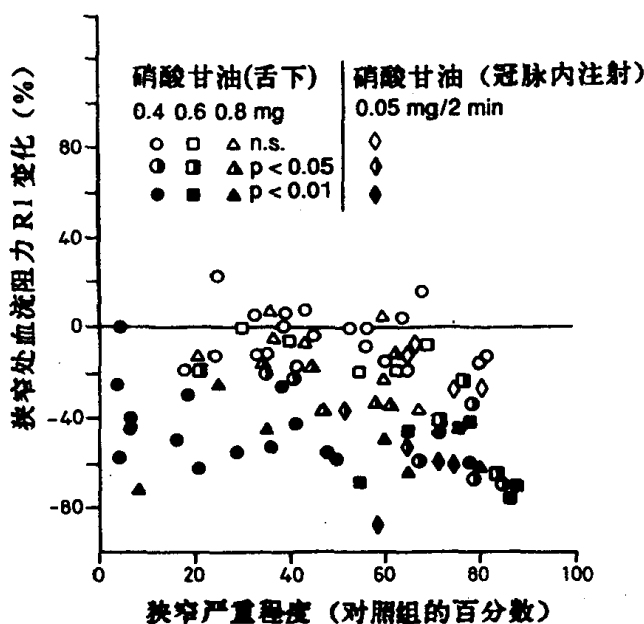


图 1-1 冠脉内注射硝酸甘油对狭窄严重程度及狭窄阻力的影响

和度和局部心肌灌注表明,心肌缺血发生时,局部冠状动脉血流量减少。在等长握力试验及冷加压试验期间,冠状动脉狭窄病变均收缩;用硝酸甘油使狭窄处局部扩张将会防止再发生心肌缺血发作(图1-1)。

Nabel 及 Gorden 在各自的研究中观察了心外膜冠状动脉对运动及冷加压试验的反应与经血管造影证实的动脉粥样硬化病变之间的关系,发现冠脉对这些刺激的反应是,血管造影显示光滑的冠脉节段明显扩张,而大多数不规则及狭窄部位则收缩。这些反应与血管造影显示的血管形态密切相关,而与血液动力学的变化或血浆去甲肾上腺素或肾上腺素水平的变化关系不大。这些资料均表明,正常冠脉对外来刺激的净反应多数是扩张;粥样硬化动脉则失去了这种正常反应,而出现血管收缩,在狭窄部位尤其如此。因此,异常的收缩反应是动脉粥样硬化的特征。

二、血管内皮与冠脉舒缩运动

血管内皮是一类特殊的细胞,它们构成了血液屏障,并控制着各种离子和底物的扩散和转运。它们还有一系列的机制,在正常机能状态下确保血管腔有一个抗凝的表面,而在损伤后则促使局部血凝块形成。血管内皮细胞可以对乙酰胆碱、剪切应力(shear stress)、P 物质、ADP 及其它许多应激产生反应,会产生一种在局部短暂存在的物质,增加平滑肌细胞的 cGMP,从而引起血管扩张。同样地,完整的血管内皮能阻止聚集的血小板、儿茶酚胺和 5-羟色胺的收缩效应。Heistad 等曾指出,内皮损伤、饮食导致的高胆固醇血症和早期实验性动脉粥样硬化都能导致内皮依赖性血管舒张功能极度失调,舒张反应消失,出现异常收缩反应。

血管内皮还可以产生血管收缩物质,包括前列腺素样物质和内皮素——一种功能强大的肽类。目前,它们在健康人及冠心病患者中与冠脉粥样硬化和一过性心肌缺血的关系还不清楚。

人们注意到,非前列腺素样内皮细胞依赖性松弛因子

(EDRF)很象是氮氧化物或半胱氨酸氮氧化物复合物。EDRF可引起血管舒张,也能抑制血小板聚集和粘附,并能抑制平滑肌细胞增殖。因此,血管内皮细胞产生EDRF是一种保护性机制。

三、冠心病患者血管收缩的原因

从基础研究中得出的上述结论鼓励Ludmer等做进一步研究。他们在清醒的患者身上行心导管检查,在冠脉内注射乙酰胆碱,观察心外膜冠状动脉的血管舒缩功能。发现给予 10^{-6} - 10^{-5} M乙酰胆碱时,管腔光滑的冠脉节段全部舒张。而管腔不规则或狭窄病变节段出现了剂量依赖性收缩反应。所有节段对局部给用硝酸甘油都有舒张反应。这提示,清醒的人正常冠脉有依赖于内皮的舒张反应,但在动脉粥样硬化冠脉却缺乏这种反应,从而导致异常的收缩。

Zeiber等发现对乙酰胆碱具有完全的内皮依赖性舒张反应的冠脉节段对运动和冷加压试验一般也均有舒张反应。相比之下,对乙酰胆碱有剂量依赖性收缩反应的动脉粥样硬化血管,亦即有内皮功能失常者,对运动和冷加压试验的反应也是收缩反应。这项临床研究有力地说明:清醒患者的心外膜冠脉对这些复杂的外部刺激(如运动及冷加压试验)的净反应主要受血管内皮的舒张功能的控制,动脉粥样硬化冠脉似乎丧失了这种保护性反应,因而出现异常收缩。

心血管对运动和冷加压试验的反应是复杂多变的,包括血流量的增加,交感活动性(包括神经和体液调节)及心肌需氧量的增加等。Rubanyi等在实验研究中发现,动脉血流量及血流剪切力的增加可刺激EDRF的释放和引起内皮依赖性血管舒张。而在内皮损伤后,这些反应都不出现。为证实这一现象,Cox等在心导管检查中通过注射腺苷到左冠脉前降支远端并测量近端对血流量增加的反应(图1-2)。管腔光滑的冠状动脉对血流量增加的反应是剂量依赖性舒张反应,对剪切应力中等程度增加也有舒张反应。而

管腔不规则的动脉粥样硬化血管则丧失了舒张反应。

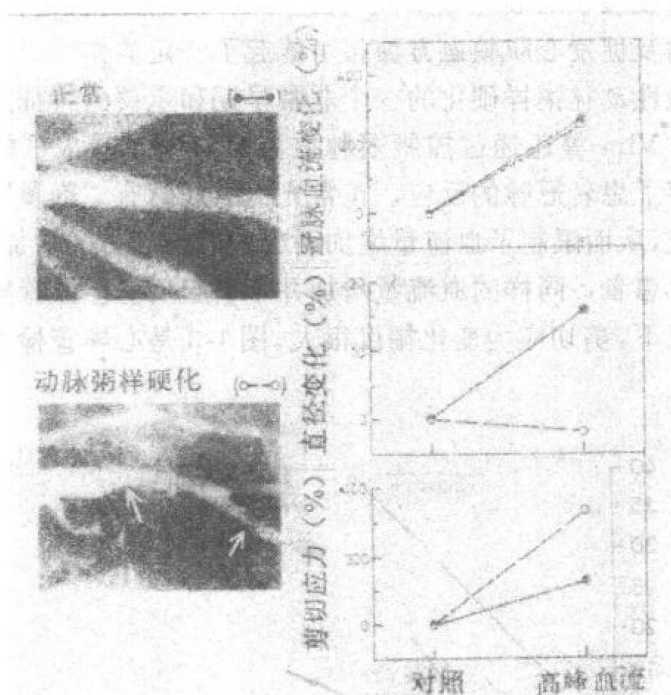


图 1-2 冠脉对血流量及剪切应力增加的反应

Vita 等研究了患者冠脉对不同剂量的 α -受体兴奋剂——脱羟肾上腺素——的局部血管反应。初步结果显示，对乙酰胆碱有内皮依赖性舒张反应的冠脉节段，对脱羟肾上腺素的收缩效应有一定的抵抗力。而对乙酰胆碱主要呈现收缩反应的内皮功能异常的冠脉节段对脱羟肾上腺素的收缩效应却更为敏感，在更小的剂量就出现明显的收缩反应。这些结果与 Martin 等的研究结果相似。Martin 等证明，完整的内皮可以保护冠状动脉对抗儿茶酚胺的收缩效应，而内皮机能失调或损伤则导致收缩反应的明显增强。众所周知，在冷加压试验、运动试验和精神应激时，患者交感活性物质释放增加，血液循环中的去甲肾上腺素和肾上腺素也增加。所有这些资料均提示内皮依赖性血管舒张功能失调是冠脉病变患

者的一个特征，且伴有丧失了正常的对血流量增加的舒张反应以及对儿茶酚胺收缩效应敏感性增强。人体内的这些机制在导致狭窄处收缩及促发心肌缺血方面很可能起了一定的作用。

实验性动脉粥样硬化的一个非常早期和重要的特征是内皮功能失调。Vita 等还通过控制冠脉血流而产生不同水平的剪切应力，观察了患者冠脉的反应。正常光滑的冠脉有“剂量”依赖性舒张反应，从而限制了血流量增加引起的剪切应力的增加幅度。在动脉硬化患者，同样的血流量增加并不引起反应性血管舒张，在这种情况下，剪切应力变化幅度很大。图 1-3 是心导管检查过程中

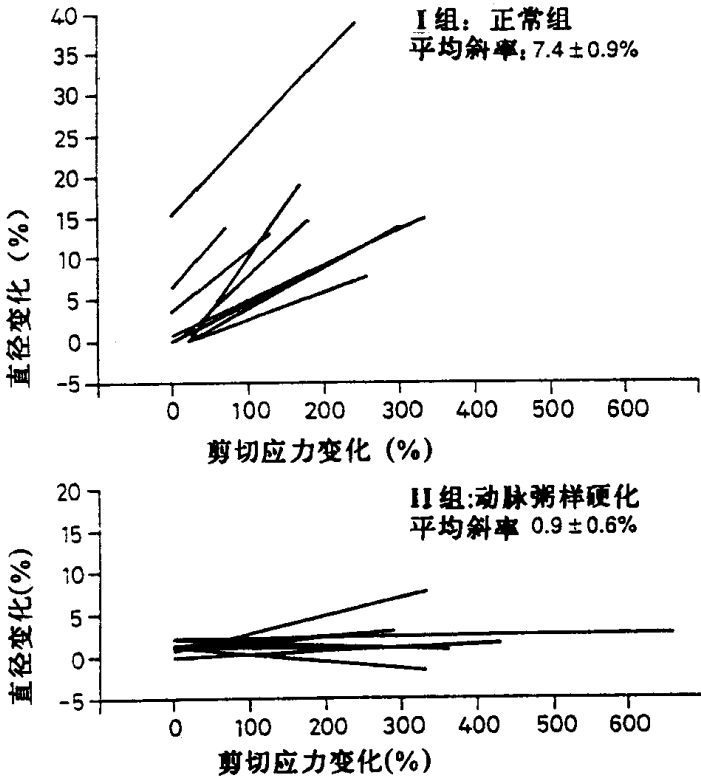


图 1-3 冠脉舒缩反应改变对剪切应力的影响

冠脉舒缩反应改变对剪切应力影响的资料。这些资料表明,正常的内皮依赖性舒张反应似乎限制了剪切应力的变化,但在粥样硬化冠脉,剪切应力这一潜在的损伤因素并没有被很好地控制,即使在冠脉粥样硬化早期也是如此。缺乏这种控制机制可能导致随着血流量变化,剪切应力变化也很大,而反复损伤内皮。对冠心病危险因素与内皮依赖性血管舒缩反应之间的关系也进行了多因素分析,表明血浆胆固醇水平与内皮依赖性血管反应之间有密切联系。通常,血浆胆固醇水平超过 210mg/dl 就出现冠脉内皮依赖性舒张功能消失以及对乙酰胆碱出现异常的收缩反应。相反,血浆胆固醇水平低于 210mg/dl 的患者,其冠脉具有完整的内皮依赖性舒张功能。

冠脉粥样硬化是一种典型的节段性病变,结构上的退化很可能是一个缓慢的过程。上述的在动脉粥样硬化早期的研究提示,内皮功能失调是基本的病理生理学变化,可以导致异常的血管收缩反应,可能还与管腔表面变为有利于血液凝固有关。在动物实验模型中,内皮机能有可能得到恢复。在人,冠脉也可能重新出现正常的舒张反应,或许更好一些,管腔表面重新具有抗凝作用,这一点对于那些已有冠脉粥样硬化的患者非常有利。

第二节 短期缺血后再灌注的心肌效应

有研究表明,在实验中造成狗心脏严重缺血后,如能在 15 分钟内实施再灌注,可以救活本来注定要坏死的心肌细胞。这种存活下来的再灌注心肌的损伤是可逆性的,与正常未损伤心肌有相当大的差异。表 1-1 列出了其主要病理生理改变及持续时间。有些变化持续若干分钟,有的持续若干天。临床上无症状心肌缺血、梗塞前心绞痛和心脏麻痹 (cardioplegia) 都可能发生类似在动物实验中所发现的这些变化。

表 1-1 冠脉再灌注对可逆性受损心肌细胞的影响

病理生理改变	持续时间
反应性充血	数分钟
恢复需氧代谢及收缩功能	数分钟
重调 (reconditioning)	数分钟~数小时
心肌震晕	数小时~数天
腺嘌呤核苷酸再合成	数天

在实验研究中,阻塞狗左旋支可造成大面积心肌缺血,侵及左室的 30--40%。在不同的心脏,缺血的严重程度都不同:在同一个心脏,心肌毛细血管床的层次不同,缺血程度也不同。心内膜下层通常严重缺血,通过侧支动脉流向此区域的血流量为每克湿组织 0.08ml/min,而正常对照的左室心肌为 0.9~2.5ml/min。心室壁外层中等程度缺血的组织经再灌注后似乎也可能发生类似变化。下面讨论心肌短暂缺血后再灌注的心肌效应。

一、对心肌代谢和功能的影响

突然阻断健康狗的冠脉,使流向供血区的血流量明显减少。在 8~10 秒钟内,以氧化血红蛋白和氧化肌红蛋白形式存在于心肌组织内的氧被利用,氧化磷酸化作用停止,随之无氧糖酵解成为新的高能磷酸盐 (HEP) 的唯一主要来源。图 1-4 显示了心肌缺血引起的心肌代谢改变。在缺血最初 30--60 秒,心肌的大部分磷酸肌酐被利用。同时,由于缺血性代谢,心肌细胞内产生的渗透压活性颗粒 (渗透负荷) 不断增加,使得细胞开始肿胀,乳酸盐、 α -甘油磷酸盐 (α -GP)、无机磷酸盐 (Pi) 和 H^+ 均迅速增加。图 1-5 显示了几种有代表性的代谢产物的增加幅度。缺血后糖酵解即开始。根据其中间代谢产物的改变推测在缺血 20 分钟时糖酵解减慢,40 分钟时停止。而此时心肌还有至少 25 μ mol 甚至多达 100 μ mol 糖原,因此,底物缺乏并不是此时糖酵解停止的原因。

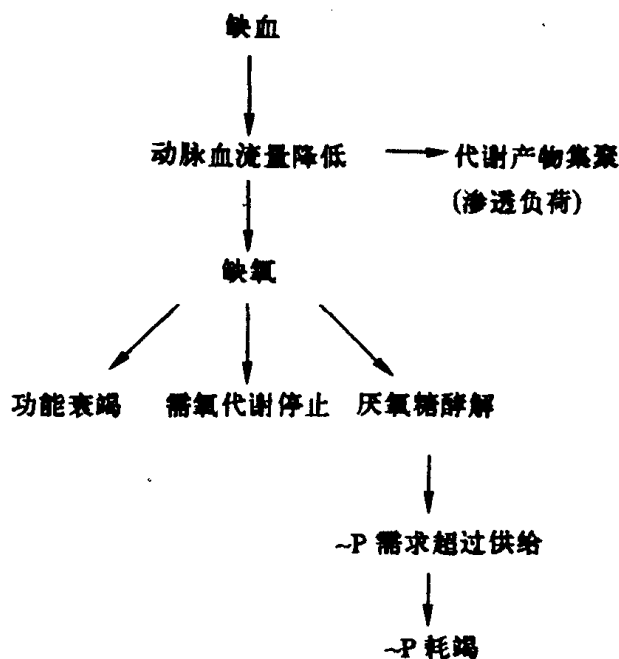


图 1-4 心肌缺血引起的代谢改变

肌缺血时,缺血组织对 HEP 的需求超过了心肌储备的及无氧糖酵解所能提供的 HEP,这使得缺血心肌组织发生了许多代谢方面和功能方面的改变。在严重缺血时,无氧糖酵解提供的 HEP 可占缺血组织所需要的 80%,但是其产生过于缓慢,而不能达到缺血细胞需要的 HEP 水平。缓慢的原因是由于 H^+ 、乳酸盐以及低浓度的氧化烟酰胺——腺嘌呤二核苷酸 (NAD) 抑制了糖酵解,甘油醛磷酸脱氢酶是主要受抑制的酶。由于 ATP 净降低,ADP 积聚,当两个分子的 ADP 经过腺苷酸激酶转化为一个 ATP 分子和一个 AMP 分子时,其剩余的 HEP 键可被利用。所形成的 ATP 被利用,而 AMP 被 5'-核苷酸酶脱磷酸生成腺苷 (ADO),ADO 很快地被腺苷脱氨基酶脱氨基而成为肌苷 (INO),其结果是腺嘌呤核苷酸池 (ΣAD) 变小。ADO 和 INO 均弥散到细胞外间隙并从心肌细胞丢失。在细胞外间隙,ADO 和 INO 均进一步降解为次黄嘌呤