

DANGDAIXINXUEGUANBINGXUE
XINJINZHAN 2009

当代心血管病学 新进展 2009

主编 ● 林曙光

 人民军 出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

当代心血管病学新进展 (2009)

DANGDAI XINXUEGUANBINGXUE XINJINZHAN

主 编 林曙光
副 主 编 马 虹 吴书林 吴平生 郭衡山
主 审 高润霖 胡大一
学术秘书 谭 宁

 人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

第一篇

新 进 展

第 1 章 高血压进展 2009

近年来的高血压研究硕果累累,在对高血压治疗作了考察与总结的过程中出版了许多重要的研究性刊物。在这次总结中,罗列了近几年特别是过去一年在高血压研究领域中取得的重大进展,这些进展对高血压的诊断与治疗产生了深远的影响,同时对未来几年新的治疗理念和方法作出了评价。

一、血 压 监 测

可通过测量血压的高低来对高血压进行基本的判断与确诊。虽然多年来选用诊所测量的血压作为参考标准,但现在越来越多的人选择家庭自测血压和 24h 动态血压检测(ABPM)。不像传统的诊所血压测定,动态血压监测可以提供 24h 血压变化的数据,尤其是夜间的血压状况。而且,诊所血压和动态血压的差异,引出了“白大衣高血压”(指诊所血压升高而 ABPM 正常)和近年来关注的“隐性高血压”(指诊所血压正常而自测血压或 ABPM 升高)这两个概念。在过去一年中已经出现了不少关于上述病症及其预后意义的重要资料。

1. 24h ABPM 的诊断阈值 在欧洲与日本的前瞻性人群研究中,对 5 682 位研究对象(平均年龄 59.0 岁,43.3%是女性)进行了多次的动态血压监测。经过平均 9.7 年随访,利用多变量分析界定动态血压的阈值后发现,其与测得最佳(120/80mmHg),正常(130/85mmHg)和正常高限(140/90mmHg)诊所血压的患者在 10 年内潜在心血管病变的风险是一样的。整理数据后发现,最佳 24h ABPM 平均收缩/舒张阈值是 115/75mmHg,最佳平均日间动态血压是 120/80mmHg,最佳平均夜间血压是 100/65mmHg。正常 24h 动态血压阈值,正常日间动态血压及夜间动态血压分别是 125/75,130/85 和 110/70mmHg。而动态高血压阈值,动态高血压日间血压及夜间血压分别是 130/80, 140/85 和 120/70mmHg。这些数据显示的人群最佳和正常动态血压具有结果导向性,而且低于最近国际高血压指南规定的血压标准。

2. 家庭自测血压 家庭血压要多久测一次才能达到诊所测量的标准平均血压值? 一些日本专家在一项最近发表的研究论文中指出,自测血压只需 2 次/d(早晚 1 次),连续测量 7d。一项研究分析了在规范家庭自测血压评定中遇到的问题,指出应按照欧洲高血压监测工作组的建议自测血压,即每天早晚各 1 次,连续测 7d。计算时排除第 1 天血压值,仅计算后 6d 共 24 次的血压平均值。

3. 诊所血压、家庭自测血压和 ABPM 升高的预后意义 通常人们只通过一种而不是多种的方法来判断血压升高的意义。最近一份研究报告对这个问题进行了探讨。研究记录下 2 051 位研究对象在 1990~1993 年的诊所血压,家庭自测血压及 ABPM,通过随访确立这几种血压与心血管病变的相关意义。以正常的诊所血压和 24h ABPM 为参考,心血管死亡的危险在单一诊所血压升高(白大衣性高血压)患者及单一 24h ABPM 升高(隐性高血压)患者中呈

上升趋势。因此,白大衣高血压和隐性高血压不是无害的,那些在三种测量方法中都显示血压升高的患者心血管病变的危险性最高。

4. 隐性高血压 隐性高血压是指 ABPM 或家庭自测血压升高而诊所血压正常的状况。有 10%~30% 的人患有隐性高血压,其预后较白大衣性高血压(诊所血压升高而 ABPM 或家庭自测血压正常)患者差,容易发展到动脉粥样硬化。再者,随着家庭自测血压的普及,隐性高血压的检测就会变得更加容易了。这种诊断方法可考虑用于诊所血压正常但伴有靶器官损伤等临床病症的患者。

5. 中心动脉压 CAFE(动脉导管功能评估)研究的资料显示,不同级别的降压药对肱动脉压和中心动脉收缩压会产生不同的作用。而在治疗中,中心动脉压相对于肱动脉压来说能更好地预测心血管病变的发生。随后一份名为 Strong Heart Study 的研究也指出中心动脉压比肱动脉压更能预测靶器官损伤及病变。那么,在评价药物治疗的血压调节作用时,应不应该把中心动脉压作为常规的考虑因素呢?在最近一次对中心动脉压的联合报道中已提出了这个问题。

二、高血压形成的原因

1. 肥胖 诱发高血压的重要因素之一。毋庸置疑,青少年肥胖者易患上高血压及相关的代谢疾病。Bogalusa 心脏研究对儿童肥胖与高血压发病率的相关性进行纵向数据分析。研究指出,按照体质指数与腰围的肥胖诊断标准,1/5 血压正常的人,1/3 有前期高血压的和超过一半高血压患者都呈现超重现象。而且这种相关性在 4~11 岁的青少年中尤为突出。这些数据显示控制肥胖可以明显降低中年人高血压的发病率。为了证实体重指数(BMI)与高血压发病率的相关性,一份研究对 36 424 名以色列国防部人员进行了测试(平均年龄 35 岁),研究发现,BMI 是前期高血压的最重要指标。BMI 每增加 $1\text{kg}/\text{m}^2$,患高血压的风险就会上升 10%~15%。近期的研究同样指出,患有前期高血压的青少年已经伴有内皮细胞功能障碍和心血管结构损伤。

2. 前期高血压的临床意义 美国一项妇女健康调查对 60 000 名妇女进行了为期 7 年的随访,调查发现前期高血压患者的心血管事件危险性是血压正常人的 2 倍。心血管事件包括死亡、心肌梗死、卒中和心力衰竭等。心血管的危险性不但与血压升高有关,同时与伴有代谢综合征的前期高血压有关。调查还指出糖尿病患者更容易得前期高血压,而且其患心血管病的危险性是血压正常的非糖尿病患者的 5 倍。

现在问题的关键是对青少年患者更早地开展生活方式的干预和降压治疗是否可以减少内皮细胞的早期结构损伤,以防心血管结构的进一步恶化。在此方面,最近一项关于前期高血压患者降压治疗的研究显示上述手段可改善心血管损伤。这项研究的重要性在于指出了我们应有效预防血压介导性心血管疾病的发展而不只是对已造成的损伤进行治疗,且治疗(改变生活模式和药物治疗)时间应比原来的提早,并建议在患者代谢良好的情况下进行药物治疗。

三、高血压患者动脉结构和功能

1. 小动脉结构的改变会增加心血管病变与死亡的危险性 过去一项关于高血压患者的研

正常人血管硬度和减少大脑灌注,从而指出动脉硬化可能是心脑血管疾病的诱因之一。另一项研究指出随着年龄增长而出现的血管硬化会减慢颈动脉的血流速度但同时也会升高颈动脉的收缩压和脉压,而且随着年龄增长和动脉进一步硬化,收缩压会继续升高。这些病理变化解释了老年高血压患者微血管损伤危险性增加的原因。

这些研究为进一步通过控制晚期收缩压升高调节颅内压提供了基础。根据上述的关于不对称二甲精氨酸的研究方案,其中一种做法是利用药物增加血管壁内一氧化氮含量,如提供一氧化氮供体。最近一项研究评估了一氧化氮对卒中患者脑血流量和脑灌注压的影响,通过应用一氧化氮供体硝酸甘油的皮肤贴剂,研究者发现硝酸甘油虽然降低了 22mmHg 中心动脉收缩压,但不会影响全脑血供和改变对侧或同侧半球,卒中血供减少区,缺血半暗带和中心坏死区的脑血流量和脑灌注压。因此这种治疗方法可以有效降低颅内压而且不会引起脑动脉盗血综合征。显然这次研究为在急性缺血性卒中一氧化氮供体的应用和预防卒中提供了病理生理学基础。在预防卒中方面,关键在于建立一个不会产生耐受性而又能不断提供一氧化氮的供应源。

在排除了急性脑卒中的前提下,最近一项报告对卒中一级和二级预防中降压治疗作了详细的分析。报告指出血压的控制对卒中预后起着重要的决定性的作用,但往往血压控制不佳。这些情况可以从对澳大利亚首发卒中患者进行的 5 年随访中了解到,82% 的首发卒中患者是高血压患者,且有 30% 的患者血压控制不佳,其中有 7% 的患者并未意识到自己患上高血压。

2. 高血压与认知功能 脑保护的另一方面是预防认知功能减退。从 1965 年开始的 Honolulu Asia Aging 研究对接受高血压治疗的日籍美国患者进行随访,发现接受高血压治疗的患者与从未接受治疗的患者相比患痴呆症风险可减少 60%。更重要的是,这种获益与治疗时间的长度成正比,因此越早治疗,收益越大。另一项关于欧洲老年患者接受高血压治疗的研究也指出,与从未接受高血压治疗的患者相比,接受治疗患者的认知功能障碍和痴呆风险明显降低。这些研究强调了高血压在认知功能减退和痴呆症发病机制中的重要作用,同时指出有效控制血压可以预防认知功能的减退——这是非常重要的,特别是随着人口老年化和研究焦点转移到维持认知功能上。

3. 高血压和新发糖尿病 一般认为高血压患者容易患上糖尿病,即使在接受治疗前。但人们同样认识到接受降压治疗后患糖尿病的风险会进一步增加。瑞典的一项研究对 754 位年龄为 47~54 岁的高血压患者进行 25~28 年随访,评估其患糖尿病与心血管疾病的风险。在 25 年间有 148 位接受高血压治疗的患者患上糖尿病,而在 Cox 多元回归分析中显示 BMI,血清三酰甘油水平和 β 受体阻滞剂治疗与新发糖尿病呈正相关。值得注意的是,新发糖尿病与卒中危险性增加有关(危险比 1.67),与心肌梗死(危险比 1.66)和死亡率相关(危险比 1.42)。从新发糖尿病发展到卒中或心肌梗死估计须 9 年时间。这种估计是必要的,因为通常临床试验时间比这段时间短,很容易造成对新发糖尿病相关的心血管风险估计不足。在另一项研究中利用网络荟萃分析评估新发糖尿病风险与各种高血压治疗方法的相关性。网络荟萃分析提出一系列的假设,即如果药 A 比药 B 更容易引发糖尿病,而药 B 又比药 C 容易,那么可以推理出药 A 引发糖尿病的几率比药 C 大。传统的利尿剂治疗可以作为比较不同药物种类的参考标准。在降压药与糖尿病发生的相关性中,ARB 和血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)最低,随后依次是钙通道阻滞剂(CCB)、安慰剂、 β 受体阻滞剂和利尿剂。综合这些研究可以清楚了解新发糖尿病:①与不同的降压方案相关;②多发于肥胖,血糖水平升高和有代谢综合征的人

损伤的风险,导致持续性高血压。无论是哪一种机制,医生在评估高血压患者情况时必须考虑到睡眠不足这一因素。

4. 阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)和高血压 OSA 和高血压有明确的相关性。呼吸暂停低通气指数 ≥ 15 (如呼吸减缓或睡眠时呼吸暂停 $\geq$ 每小时 15 次)的患者高血压发病风险会增加 3 倍。针对上述内容,最近一项针对高血压合并 OSA 患者的随机,双盲研究指出,与对照组相比,持续气道正压通气治疗(2 周)可以有效降低夜间血压和控制日间血压升高。这些研究进一步支持了慢性失眠是高血压重要发病因素之一的观点。研究的下一个目标是观察对合适个体进行睡眠干预能否有效减少心血管事件风险和降低血压。

八、利尿剂治疗高血压

虽然噻嗪类药物常被视为同一类利尿剂,但不同的噻嗪类药物利尿作用不同。在为期 8 周的交叉研究中对比了氯噻酮 12.5mg/d(滴定至 25mg/d)与氢氯噻嗪 25mg/d(滴定至 50mg/d)在 30 位糖尿病患者中的作用,记录下开始与 8 周后 24h ABPM 的变化。研究发现 25mg/d 氯噻酮组与 50mg/d 氢氯噻嗪组相比降压效果更加明显(24h 平均 ABPM 为 $-12.4/-1.8$ mmHg vs $-7.4/-1.7$ mmHg),且氯噻酮的夜间降压效果尤为突出,两组的低血钾发生率相同。这些数据显示氯噻酮比氢氯噻嗪能更有效的降低收缩压,特别是夜间血压,并且药力作用持久。因为目前没有对噻嗪类利尿剂进行头对头试验,所以这些比较数据在临床中是否有用仍是未知的。然而,目前大多数固定剂量联合治疗中的噻嗪类药物仍然是选用氢氯噻嗪比氯噻酮多,可能选用氯噻酮效果会更好。

目前利尿剂广泛用于治疗耐药性高血压。英国高血压学会高血压治疗指南(2004)建议低剂量螺内酯可作为降压治疗中的四线药物。然而,指南工作小组也指出缺乏证实这一建议可行性的临床实践。英国-斯堪的纳维亚心脏结果试验中建议高血压患者使用螺内酯 25mg/d 作为治疗的四线药物。在降压治疗中螺内酯与另外 3 种左右的药物联合使用可以明显降低约 22/10mmHg 的血压且耐受性好。治疗中只有 6% 的患者因男性乳腺增生或其他乳房疾病和有 2% 患者血钾过高需要停止治疗。在另一个小型试验中观察到,螺内酯 25mg/d 合并另外 3 种或以上药物,其中包括 ACEI 或 ARB,可降低约 22/9mmHg 的血压。在美国一项对 340 位高血压患者进行的回顾性分析中,其中 42 位在接受至少两种药物的基础上又加用了螺内酯,而其余患者也另外增加了其他药物。分析发现,附加螺内酯的患者降压效果更明显,平均降压 23/13mmHg,而那些接受其他药物的患者血压只降低 8/6mmHg。以上数据显示,在患者血钾和血钠水平正常且没有明显肾功能损伤的情况下,低剂量螺内酯可以有效降低耐药性高血压患者血压。对于那些降压效果良好但因乳房不适导致耐受性差的患者,建议改用高剂量阿米洛利(通常 20mg/d)或其他噻嗪类利尿剂。目前,对于耐药性高血压患者的最佳治疗方案仍有待进一步的研究。

使用噻嗪类药物的高血压患者容易患上糖尿病,很多人认为其中的发病机制是利尿剂会引起低血钾。这个假设是从对噻嗪类引起的低血钾和葡萄糖耐受不良的定量分析中得到的。这些分析资料来自于包括 83 个噻嗪类研究分支的 59 个临床试验。研究发现噻嗪类引起低血钾与血糖升高相关。这个发现引起了广泛的关注。目前在高血压临床研究中,没有一份试验报告正式阐明过低血钾与糖尿病发生的关系——这个问题在将来应该会得到解决。而且,如

第 4 章 系统认识人类心电活动

1903 年,艾因特霍芬发明了弦线型心电图描计器;1906 年艾氏将其应用于临床,引起了轰动,这是对人类心电活动进行直观地、整体研究的起始,至今具有重要意义。在过去的一个世纪中,人们对心脏电活动的认识逐步深入,从器官到组织,从细胞到细胞器,从通道蛋白质到通道基因,都取得了丰富的研究成果。近十年来,在动物模型的基础上,随着基因组学、蛋白质组学、代谢学和基因工程技术的创建和快速发展,使我们能够认识到心脏这个器官的基本构建,明确部分基因序列,确认这些基因 mRNA 转录的全部组分、蛋白质的编码、细胞的代谢过程,并直接探究动物模型的基因型和表现型,明确了某些单基因疾病的分子基础。这些丰硕的研究成果为心脏电活动的认识提供了丰富的信息。但是我们也应当意识到,随着研究逐步向微观世界发展,我们越来越依赖于动物模型,研究的过程中对背景环境的控制也越来越严格,日趋理想化,在一定程度上脱离了人类心脏的真实状态;而且,许多学者往往只关注心脏电机械活动某一层面、某一局部的研究,如离子通道基因的突变和多态性、某一通道蛋白质的结构和动力学,忽视了同一层面其他因素的相互影响和多种蛋白质整合到高级层面后功能的变化。所以,对动物模型的研究成果进行正确的认识,对不同层面的研究信息进行有机整合,或者,直接研究人类心脏不同层面的电机械活动,是系统认识人类心脏电活动的有效途径。本文将就这些内容进行讨论。

一、正确认识动物模型

目前,由于道德原因和技术因素,要对人类心脏的电机械活动进行直接研究是很困难的。即使患者愿意捐献,死后的心脏也已彻底丧失了电机械活动,只能用于形态学研究;另外现在的法律也不允许在人类活体心肌上进行离子通道基因修饰和外源性蛋白质表达的研究。因此,有些问题不可能完全通过研究人类心肌来解决。动物模型正好解决了这个问题,像小鼠、大鼠、兔等动物,价格低廉,繁殖力强,易于控制其生活的环境,模拟多种疾病的病理生理过程,并适合观察基因修饰后的遗传情况。比如,要研究正常心脏逐步肥厚,继而发生心衰,这是一个较为长期的过程,要在人类心肌上对每个阶段进行观察是非常困难的,而利用小鼠模型却很容易做到,人们可以在肥厚心肌模型的制作过程中的任一时间点采取标本进行研究。从这方面看,动物模型有着不可替代的优势。

目前,啮齿类动物,如豚鼠、大鼠、小鼠心室肌的基础特性与人类近似,故而广泛用于心脏电生理和致心律失常因子的研究。尤其是小鼠,在基因工程方面有独特优势,通过基因敲除和基因导入技术制作转基因小鼠已经在下列研究中取得了重大进展:①通过钠通道突变研究长 QT 综合征(LQTS)和 Brugada 综合征的表型;②通过兰尼碱受体和 FKBP12.6 突变诱发儿茶酚胺敏感性室速;③复制致心律失常性右心室发育不良模型。因此,研究心脏电机械活动时使

明显下调。对他汀降脂的临床试验进行亚组分析后得出,当 LDL-C 水平降低到 40~60mg/dl 时获益更大。有限的研究提示,初始 LDL-C<40mg/dl 的患者在他汀治疗 2 年后有更低的全因病死率。2008 年 ACC/ADA 发布的糖尿病患者调脂策略专家共识甚至指出:理论上,所有人都应该将 LDL-C 维持在 50mg/dl 的“新生儿”水平,以预防动脉粥样硬化,CVD 患者也应该控制在类似低的水平。

2008 年公布的 ENHANCE 研究结果对目前的“越低越好”观点似乎产生了冲突。该结果显示,24 个月时依折麦布联合辛伐他汀与辛伐他汀相比,明显降低家族性高胆固醇血症患者的 LDL-C 水平,但是两组的平均颈动脉内膜中膜厚度没有明显差异。尽管专家们对此结果有不同的解读,但普遍认为评价药物疗效的最重要手段是临床终点,而不是替代终点。对于强化降脂应使 LDL-C 控制到何种水平的回答,仍然是最新指南推荐的目标值。有理由相信,随着证据的不断积累,LDL-C 的目标值会越来越低。

五、早期强化降脂的理论依据

虽然 AS 的发病机制还不十分明确,人们提出了很多假说如炎症学说、损伤反应学说、免疫学说等,其中 Williams 于 1995 年提出的脂蛋白滞留-应答学说逐步被学者们广泛接受。该学说认为 AS 的发生起始于主要含当 LDL-C 的 apo B 脂蛋白,在某些因素下滞留于血管内皮下层,在细胞外基质分子的作用下发生氧化修饰,刺激循环血中单核细胞转化为巨噬细胞,后者吞噬修饰后的 LDL 转化为泡沫细胞,启动了血管局部非适应性炎症反应。脂蛋白滞留-应答学说的提出,是早期强化降脂坚实的理论基础,无论来自基础和临床的研究给予了充分支持。

前面已经提到高胆固醇食物饲养的动物,其动脉内皮下很快出现以 LDL-C 为主的脂质滞留形成脂质条纹,该部位与以后发生的 AS 部位完全一致。Armstrong 等研究发现接受高胆固醇喂养的灵长类动物 17 个月后出现 AS 表现和炎症反应,但它们仅接受 40 个月的无胆固醇饮食后动脉壁中的脂质几乎完全消失,而且炎性过程也停了下来,AS 病变处仅残留一些没有炎症细胞浸润的瘢痕组织。换句话说,高胆固醇血症得到控制后,炎性过程不会独立存在。

Reis 等进行的研究更有力地证实了不同血浆胆固醇水平对 AS 病变的影响。他们把已发生 AS 病变的小鼠胸主动脉,分别移植到同源野生型血胆固醇正常,以及患高胆固醇血症的载脂蛋白 E 缺乏的小鼠体内。结果发现 9 周后血胆固醇正常的小鼠,移植的胸主动脉 AS 病变几乎消失;相反,患高胆固醇血症的小鼠病变范围扩大。

以上研究充分说明含 apo B 的脂蛋白在血管内皮下层滞留是脂蛋白-应答学说的基础和核心。如果早期很好的控制了胆固醇水平,就能从源头上阻止 AS,即使已发生了 AS,强化降脂也能使病变消退。

LDL-C 水平及持续作用是影响脂蛋白滞留的主要因素。研究发现血浆中 LDL-C 浓度越高,沉积速度越快。LDL-C 浓度升高的持续时间也会加速脂蛋白在动脉壁的滞留。这可解释家族性高胆固醇血症患者为什么早发心血管疾病的原因;同样也可以解释为什么他汀降脂 5 年期的临床试验,在 50 岁以上人群并没有获得更大效益的原因。

可以看出脂蛋白滞留-应答学说来源于实践,并将在下面两个方面指导临床实践:一方面要重视预防,心血管疾病的防线要前移,从青少年开始,从预防危险因素做起,像我国医学先哲

样本研究提示硝苯地平、尼可地尔(硝烟酯)可改善冠心病患者运动期间的心肌灌注。总之,CCB对心肌灌注显像影响的研究至目前仍很不充分,研究的对象、所用CCB种类、研究方法不一致可能是部分矛盾结果的原因,且尚缺乏大样本、随机、安慰剂对照、盲法评价的研究。目前临床上仅推荐:①频发心绞痛且BB为禁忌、在没有严重左心室功能受损或其他禁忌时,可用非二氢吡啶类钙拮抗剂(如维拉帕米或地尔硫草)治疗;②没有禁忌证,并且 β 受体阻滞剂和硝酸甘油已使用全量的复发性缺血患者,可口服长效钙拮抗剂;③变异性心绞痛使用地尔硫草;④PCI术后出现慢再流或无再流时试用维拉帕米。

(2)CCB可能影响心肌灌注的机制:钙通道在心脏除极后持续开放,引起细胞内钙增加,与钙调蛋白结合进而激活肌球蛋白轻链激酶,后者使肌球蛋白轻链磷酸化,进而引起肌球蛋白-肌动蛋白相互作用使平滑肌收缩。在CCB与钙通道结合后阻止钙通道开放,减少细胞内钙的流入量,从而引起平滑肌松弛、冠状血管扩张和外周血管阻力下降、进而降低心室内压力和室壁张力;CCB可以通过防止冠状动脉痉挛和改善侧支血流而间接增加心肌灌注;此外,心肌细胞兴奋收缩偶联取决于细胞内钙,非二氢吡啶类CCB可能通过降低心肌收缩和减慢心率进一步以剂量依赖性方式减少氧需;心肌缺血导致膜去极化并明显增加细胞内钙,刺激三磷酸腺苷消耗能量,加重已经衰竭的能量储备,而CCB增加缺血心肌的磷酸肌酸并保存三磷酸腺苷;CCB不依赖血流动力学变化对可逆性缺血心肌减轻钙超载并促进游离脂肪酸的利用而减轻心肌顿抑;CCB可能抑制血小板聚集和血栓形成而改善心肌灌注。

4. 他汀类药物

(1)他汀类药物对心肌灌注的影响:Hosokawa等观察到15例冠心病患者在用5mg/d辛伐他汀治疗1年后,运动MPI检测到的心肌灌注缺损的严重性和范围的改善显著优于基线特征相似的24例用安慰剂的对照组。Manfrini等在一项对做了成功单支冠状动脉介入治疗且胆固醇 $>220\text{mg/dl}$ 的患者的随机对照研究中,术后2周时,每日40mg普伐他汀治疗组和安慰剂组($n=31$)都有2/3的患者在运动MPI时出现可逆性灌注缺损,但在6个月时,普伐他汀组的灌注缺损出现率显著少于安慰剂组(3% Vs. 29%),普伐他汀组的LDL降低与灌注缺损的减少显著相关($r=0.46$, $P<0.005$)。Schwartz等用普伐他汀治疗25例冠心病患者,6周、6个月时分别用运动或腺苷MPI评价,灌注缺损的面积基线时 $26\%\pm14\%$,6周时为 $25\%\pm14\%$,6个月时减少到 $17\%\pm4\%$ ($P<0.05$)。6个月时48%的患者出现负荷MPI的改善,MPI的改善迟后于LDL水平的下降,LDL水平的下降不能预测6周或6个月时心肌灌注的变化。Sdringola对409例稳定性冠心病患者在强化生活方式干预和药物调脂治疗2.6年前后,用双嘧达莫 NH_3 -PET评价心肌灌注。前瞻性将分为3个治疗组:1组无饮食或调脂药物干预或继续主动吸烟;2组按AHA饮食和调脂原则做中等度治疗或严格低脂饮食($<$ 总热量的10%)而不用调脂药物;3组强化治疗,包括脂肪 $<$ 总热量的10%、规律运动、积极用调脂药物使 $\text{LDL}<90\text{mg/dl}$, $\text{HDL}>45\text{mg/dl}$, $\text{TG}<100\text{mg/dl}$,2.6年后,灌注缺损的面积和严重性3组显著减少,而1、2组显著加重($P<0.001$)。然而,此研究为非随机,且药物如BB、阿司匹林、ACEI的使用3组间存在差异。以上研究虽各有所局限,如样本量不够大、研究设计上难免有干扰混杂因素等,但均在一定程度上表明他汀类药物可明显改善MPI,这种改善可以出现在用药后2个月,但多在6个月以后。可能临床上心肌灌注的获益更早。他汀类药物已被各种指南列为动脉粥样硬化性疾病的预防、治疗(含急性冠脉综合征)的一线用药。

(2)他汀类药物影响心肌灌注的机制:他汀类调脂药除有效调脂外,还有很多心血管保护

- ular function and myocardial blood flow in patients with dilated cardiomyopathy without overt heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol*,2000 ,36:744-750
- [15] Riou LM, Ghezzi C, Vanzetto G, et al. Verapamil does not inhibit $^{99m}\text{TcN-NOET}$ uptake in situ in normal or ischemic canine myocardium. *J Nucl Med*,2003,44:981-987
- [16] Riou L, Ghezzi C, Pasqualini R, et al. Influence of calcium channel inhibitors on the myocardial uptake and retention of technetium $^{99m}\text{N-NOET}$, a new myocardial perfusion imaging agent: a study on isolated perfused rat hearts *J Nucl Cardiol*,2000,7:365-372
- [17] Hosokawa R, Nohara R, Linxue L, et al. Effect of long-term cholesterol-lowering treatment with HMG-CoA reductase inhibitor (simvastatin) on myocardial perfusion evaluated by thallium-201 single photon emission computed tomography. *Jpn Circ J*, 2000,64:177-182
- [18] Manfrini O, Pizzi C, Morgagni G, et al. Effect of pravastatin on myocardial perfusion after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*,2004,93:1391-1393
- [19] Schwartz RG, Pearson TA, Kalaria VG, et al. Prospective serial evaluation of myocardial perfusion and lipids during the first six months of pravastatin therapy: coronary artery disease regression single photon emission computed tomography monitoring trial. *J Am Coll Cardiol*,2003,42:600-610
- [20] Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, et al. Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*,2003,41:263-272
- [21] Boodhwani M, Nakai Y, Voisine P, et al. High-dose atorvastatin improves hypercholesterolemic coronary endothelial dysfunction without improving the angiogenic response. *Circulation*,2006,114:1402-1408
- [22] Bonetti PO, Wilson SH, Rodriguez-Porcel M, et al. Simvastatin preserves myocardial perfusion and coronary microvascular permeability in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *J Am Coll Cardiol*, 2002,40:546-554
- [23] Herman AG, Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J*,2005,26:1945-1955
- [24] Calvert JW, Lefer DJ. Statin therapy and myocardial no-reflow. *Br J Pharmacol*,2006,149:229-231
- [25] Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation*, 2002, 105:415-418
- [26] Mahmarian JJ, Dakik HA, Filipchuk NG, et al. An initial strategy of intensive medical therapy is comparable to that of coronary revascularization for suppression of scintigraphic ischemia in high-risk but stable survivors of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2006,48:2458-2467
- [27] Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation*,2008,117:1283-1291

AHA 公布之后,再次引起了对房颤药物治疗的兴趣。AF-CHF 是一项多中心前瞻性研究,主要研究房颤合并心衰时节律控制与心室率控制相比较是否能进一步减少心血管死亡。次级终点包括全因病死亡率、心衰恶化、脑血管事件、住院率、生活质量以及医疗费用等。AF-CHF 研究共进行 4 年,入选 1 376 例患者,入选标准为左心室射血分数 $<35\%$ 且在入选前 6 个月内记录到至少一次房颤发作,其中 69% 的患者为持续性房颤,31% 的患者心功能 NYHA III~IV 级。患者被随机分组,节律控制组初始应用胺碘酮,后来在部分选择性病例改为索它洛尔或多菲利特,房颤复发的患者多次电复律以维持窦性心律;心室率控制组应用地高辛和(或) β 受体阻滞剂。两组患者都进行心衰优化药物治疗和抗凝治疗。节律控制组窦性心律维持率约 80%。研究结果显示节律控制组和心室率控制组一级终点无显著差异(26.7% vs. 25.5%),总病死率、脑卒中或心衰恶化也没有显著差异。与早期的 AFFIRM 研究相比,AF-CHF 主要对合并心衰的房颤患者治疗策略进行研究,结果显示在这个亚组人群如果心室率控制良好,似乎没有必要再强求节律控制。笔者认为,房颤合并心衰的患者由于心肌易损性、电解质失衡等原因,比普通房颤患者更不易长期维持窦律,抗心律失常药物的使用也更容易产生致心律失常作用,但是如果能有效恢复并维持窦律,这种策略仍可显示出一定的优势。AFFIRM 研究和多菲利特抗心律失常及其对死亡率影响研究(DIAMOND)的结果显示,窦律的恢复和有效维持预测显著减低死亡风险。因此,对于房颤合并心衰患者,使用高效低毒的抗心律失常药物显得尤为重要。

决奈达隆是一种非碘化的胺碘酮的衍生物,它的抗心律失常作用与胺碘酮类似,但由于不含碘,决奈达隆对甲状腺功能的影响极小。目前已经完成的关于决奈达隆的研究包括:决奈达隆治疗房颤或房扑维持窦性心律研究(EURIDIS and ADONIS)、决奈达隆治疗中重度心衰心律失常研究(ANDROMEDA)、决奈达隆控制心室率的有效性和安全性研究(ERATO)、决奈达隆房颤电击复律后治疗研究(DAFNE)。ANDROMEDA 研究预计随访 1 年,但在平均随访 2 个月时,决奈达隆组 25 例患者死亡,病死率为 8.1%,远高于对照组 3.8%($P=0.03$),而且死亡的原因主要是由于心衰症状加重,因此出于安全考虑该研究在开始后 7 个月、只入选 627 例患者时被提前终止。该研究的后续分析推测,可能是由于在心衰患者中决奈达隆使用后血清肌酐升高的不良反应更易出现,进而停用了 ACEI 或 ARB 类药物,使决奈达隆组心衰患者 ACEI 或 ARB 治疗的益处不能得到体现,因而病死率较对照组高。2008 年 5 月在美国心脏节律学会(HRS)年会公布了 ATHENA(A Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Arm Trial to Assess the Efficacy of Dronedarone 400 mg Bid for the Prevention of Cardiovascular Hospitalization or Death from Any Cause in PatiENts with Atrial Fibrillation/Atrial Flutter)研究结果。ATHENA 是在房颤患者进行的最大型的双盲随机对照研究,在 37 个国家的 550 多个中心开展,共有 4 628 名房颤患者入选,比较决奈达隆与安慰剂对房颤患者因心血管疾病住院全因病死亡率的影响。这项里程碑式的研究是第一个发病率-病死率研究。研究显示,决奈达隆显著降低所有原因导致的心血管住院或死亡风险达 24%($P<0.001$),使心血管死亡风险降低 30%($P=0.034$),降低心律失常性死亡的风险达 45%($P=0.01$),与安慰剂相比,决奈达隆的全因死亡数更少(降低 16%)。亚组分析显示,决奈达隆与安慰剂相比脑卒中风险降低 34%($P=0.027$)。与 ANDROMEDA 研究入选患者不同,ATHENA 研究排除了 NYHA III、IV 级的患者以及心衰急性加重者,研究结果表明决奈达隆治疗对轻度心室功能减退是安全的。尽管决奈达隆对控制房颤心室率、预防房颤复发有效,但这些研究多是和安慰剂进行的比较,

而且其对于 NYHA Ⅲ级以上心衰患者临床用药的有效性和安全性尚需进一步评价。还需要有更多的临床试验,评价决奈达隆在心衰的应用、对室性心律失常的效果以及和胺碘酮的比较,目前正在进行的比较胺碘酮和决奈达隆治疗房颤控制心室率有效性和安全性研究(DIONYSOS)将直接比较两药在房颤治疗的有效性以及安全性、耐受性。关于决奈达隆是否可以取代胺碘酮尚不能定论,但决奈达隆相关毒副作用小,是目前较有希望的一种抗心律失常新药。值得关注的是,Tschuppert 等人研究发现决奈达隆治疗健康人血清肌酐水平增高 10%~15%,肌酐清除率减少 18%,但对肾小球滤过率没有影响。EURIDIS and ADONIS、ANDROMEDA 三个研究都显示血肌酐水平增高,所以虽然药代动力学显示 6% 经过肾脏排泄,仍要注意肾功能的复查。

Celivarone 是另一种胺碘酮不含碘的衍生物,不仅有 I、II、III 和 IV 类抗心律失常药物的作用,还具拮抗血管紧张素 II 的作用,目前处于动物实验研究阶段,显示可减少房颤和室性心律失常。

Vernakalant(RSD-1235)是另一种较有希望的抗心律失常新药。它是一种心房特有的超速激活钾通道(I_{Kur})和频率依赖钠通道阻滞剂,静脉应用治疗新发的房颤,疗效与依布利特相似,但安全性更好。两年前关于这种药物有效性与安全性的研究 ACT(Atrial arrhythmia Conversion Trial)1 和 3 结果公布,共入选 575 例新发房颤(3h~7d)患者,静脉应用 Vernakalant,转复成功率 51.1%(Vs. 安慰剂组 38%, $P<0.0001$),转复时间中位数 10~11min。近期又有关于 Vernakalant 有效性与安全性的开放随机研究(ACT4),结果表明在发作 3h~7d 的房颤患者成功转复率达 51%,而在房颤 ≥ 8 d 的患者有效率 $<10\%$ 。在所有关于 Vernakalant 的研究中均无心室颤动或尖端扭转性室速的报道,但用药 2h 内和 2~24h 时非持续性室速发生率为 3.4%和 6.4%。最近也有研究证实在外科手术房颤应用 Vernakalant 的安全与有效性报道。2007 年末,FDA 顾问委员会以多票通过建议 FDA 批准 Vernakalant 的静脉剂型(Kynapid)用于急性房颤的转律。但在 2008 年,出于安全/有效性考虑,FDA 未通过静脉 Vernakalant 的临床应用。关于 Vernakalant 口服用药的研究尚处于起始阶段。

3. 房颤抗凝治疗 抗凝治疗一直是房颤治疗的重点。多个大规模临床研究荟萃分析表明华法林可使房颤患者缺血性脑卒中风险减少 68%,而阿司匹林只能将此风险减少约 20%。2008 年 ACC/AHA/内科医师协会共同推出了非瓣膜性房颤及房扑的临床工作指标评价共识(以下简称“共识”),与 2006 年 ACC/AHA/ESC 房颤治疗指南中的抗凝治疗建议保持着高度的一致性。共识推荐以 CHADS₂[Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, Stroke (Doubled)]评分作为非瓣膜性房颤患者长期抗凝治疗的依据。患者没有危险因素,CHADS₂评分为 0 分时只需服用阿司匹林(81~325mg/d);CHADS₂评分为 1 分时可选择使用阿司匹林或者华法林;CHADS₂评分 ≥ 2 分时则推荐使用华法林。使用华法林时 INR 应维持在 2.0~3.0,对于华法林禁忌的患者,可以使用阿司匹林(81~325mg/d)。共识指出,是否选用华法林抗凝治疗,取决于卒中的绝对风险与出血的相对风险的各自权重,应结合患者的临床特征及患者的意愿,制定个体化的抗凝措施。

华法林应用过程中个体剂量差异可达 20 倍左右,治疗窗窄,抗凝效果易于波动,出血并发症每年 1%~3%,需要频繁抽静脉血监测凝血指标,尤其老年人应用华法林时监测 INR 困难,患者依从性较差。在发达国家房颤患者华法林服用率也仅 50%~60%。药物基因学研究(Couma-Gen Study)表明根据基因学检测预定的华法林维持剂量更稳定,与标准治疗相比

INR 波动范围和药物剂量调整较少。野生型基因患者需要较大剂量华法林,而多个突变基因携带者则需要较低剂量华法林。但是药物基因学指导华法林应用对临床实际工作带来的益处还有待进一步验证。

多年来有关更加安全有效的抗凝药物的研究一直没有停止。希美利群(Ximelagatran)是口服直接抗凝血酶制剂,服用方便,不需调整剂量,SPORTIV III、V 研究入选 7 329 例房颤患者,证实希美利群与华法林抗凝效果相似,大出血或颅内出血并发症相似,华法林组小出血并发症高于希美利群组,但遗憾的是希美利群组 6.1% 的患者肝酶升高超过正常值 3 倍,未获 FDA 批准并终止相关临床研究。Idraparinux 是一种人工合成物质,选择性抑制已激活的凝血因子 X,但是 AMADEUS 试验(维生素 K 拮抗剂调整剂量与无需调整剂量的 San Org 34006 及 Idraparinux 在房颤治疗中的疗效与安全性比较试验)因实施过程中发生出血问题而被提前终止。

目前正在进行 III 期临床试验的药物如新型口服凝血酶直接抑制剂 Dabigatran(RELY 试验)和凝血因子 Xa 抑制剂 Rivaroxaban(ROCKET-AF 试验)与华法林非劣效性随机对照试验可能在不久的将来为我们提供更好的抗凝药物选择,特别是已经证实了 Rivaroxaban 用于骨科手术后深静脉血栓预防和治疗的的有效性和安全性,其用于房颤患者的有效性和安全性值得我们期待。

3. 心房扑动的治疗 即使是第一次出现的心房扑动(房扑),也推荐首选导管消融术进行根治。有一项随机对照的前瞻性临床研究,入选 104 例新发房扑患者,比较药物治疗和导管消融治疗两种策略的效果,结果表明导管消融更好地维持窦性心律。这项研究进一步显示尽早进行导管消融的优越性,进一步肯定了首选导管消融治疗房扑的原则。

非瓣膜性房扑导致血栓栓塞的风险可能不如房颤那样显著,但 2008 年 ACC/AHA/内科医师协会关于非瓣膜性房颤及房扑的临床工作指标评价共识建议在足够的循证医学证据出来之前,房扑的抗凝治疗策略与房颤相同。

抗心律失常药物治疗方面,Kafkas 等报道了对比静脉应用胺碘酮或依布利特治疗新发房颤/房扑的疗效。结果表明,无论是房颤还是房扑,依布利特转复为窦性心律的效果优于胺碘酮,对急诊应用于房颤/房扑的治疗有一定的临床意义。

阿齐利特是一种延迟外向钾电流(I_{Kr} 和 I_{Ks})阻滞药。早期的研究证实阿齐利特对电复律后的窦性心律维持有效。最近有一项口服阿齐利特研究,入选 402 例房颤/房扑(56 例合并阵发性室上性心动过速)患者,结果发现治疗组和安慰剂对照组首次复发的时间无显著差异,治疗组有 4 例患者发生非持续性室速(1 例尖端扭转性室速),研究提示阿齐利特在房颤/房扑/或阵发性室上性心动过速的治疗中似乎没有地位。

二、室性心律失常

1. ABCD 研究(alternans before cardioverter defibrillation) ABCD 研究应用心内电生理检查(EP)鉴别高危人群,这一措施显示出良好的临床效果(每置入 4 例 ICD 即挽救 1 次生命)。最近有一些研究设计尽量避免有创电生理检查,只是基于左心室射血分数(LVEF)评估风险,这些研究数据表明 LVEF<35% 的患者从 ICD 置入获益,但是根据这种评估风险方法,每置入 15~17 例 ICD 才挽救 1 次生命。以往的一些研究强调无创微伏级 T 波电交替(MT-

具有相似的预后价值:如果不伴其他危险因素, $LVEF \leq 0.30$ 只与 2 年总病死率的 5% 相关。

MADIT II 的常规治疗组患者资料分析结果表明 5 个危险因素可以预测全因死亡:①NYHA 心功能分级 II 级以上;②年龄 > 70 岁;③血 BUN $> 26\text{mg/dl}$;④QRS 间期 $> 0.12\text{s}$;⑤房颤。对于危险因素 ≥ 1 个的患者,采用 ICD 治疗将 2 年病死率降低 49%,而不伴上述危险因素的患者(约占研究人群的 1/3,病死率仅 8%)以及明显肾功能不全[BUN $> 50\text{mg/dl}$ 和(或)血 Cr $> 2.5\text{mg/dl}$]的患者几乎不从 ICD 治疗获益。与 MUSTT 研究相似,研究者发现 LVEF 可能不是缺血性心肌病患者 ICD 置入的唯一入选标准。

《2008 年 ACC/AHA/HRS 心脏节律异常装置治疗指南》新公布的 ICD 适应证较 2002 年有较大变动, I 类适应证由原来的 5 种增加到 7 种。其修订和更新之处主要在以下几个方面:①强调 ICD 应用于心脏性促使尤其是一级预防时,仅适用于已接受充分药物治疗且生活质量良好、预期存活时间超过 1 年的患者;②强调 ICD 置入前应进行独立的危险因素评估和危险分层,同时充分考虑患者的治疗意愿;③ICD 一级预防的 LVEF 标准,以制定指南所依据的临床试验中患者入选标准为依据,不同临床情况(如 NYHA 分级不同、基础心脏病不同等)存在不同的 LVEF 标准;④新指南放宽了缺血性及非缺血性心肌病患者的 ICD 治疗适应证条件,尤其是将 MADIT II 研究提示的适应人群由 2002 年的 II a 类升级为 I 类适应证;⑤新指南详述了离子通道病和特定人群的 ICD 置入指征,包括 LQTS、ARVC、左室致密化不全、Brugada 综合征、特发性室颤、短 QT 综合征、儿茶酚胺敏感性多形性室速、特发性室速、严重心衰和心脏移植后等情况;⑥对终末期患者的 ICD 和起搏器的程控进行了专门阐述和要求。

(吴书林 薛玉梅)

参 考 文 献

- [1] Jaïs P, Cauchemez B, Macle L, et al. Catheter Ablation versus Antiarrhythmic Drugs for Atrial Fibrillation: The A4 Study. *Circulation*, 2008, 118(24):2498-2505
- [2] Lim KT, Matsuo S, O'Neill MD, et al. Catheter Ablation of Persistent and Permanent Atrial Fibrillation: Bordeaux Experience. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2007, 5(4): 655-662
- [3] Pappone C, Radinovic A, Manguso F, et al. Atrial Fibrillation Progression and Management: a 5-year Prospective Follow-up Study. *Heart Rhythm*, 2008, 5(11): 1501-1507
- [4] Koonlawee Nademanee. Trials and Travails of Electrogram-Guided Ablation of Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2007, 115(20):2592-2594
- [5] Horowitz J, Remme WJ, Torp-Pedersen C. Clinical trials update from the European Society of Cardiology congress in Munich, 2008: TIME-CHF, CARESS-in-AMI, TRITON-TIMI 38, EUROPA, AF-CHF, and ADVANCE. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23(1):25-29
- [6] Coletta AP, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update from the Heart Failure Society of America and the American Heart Association meetings in 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, thyroid hormone analogue study, HF-ACTION, I-PRESERVE, {beta}-interferon study, BACH, and ATHENA. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(2):214-219
- [7] Gautier P, Serre M, Cosnier-Pucheu S, et al. In vivo and in vitro antiarrhythmic effects of SSR149744C in animal models of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2005, 45(2): 125-135
- [8] Ehrlich JR, Biliczki P, Hohnloser SH, et al. Atrial-selective approaches for the treatment of atrial fibril-

第 16 章 代谢组学与心血管病的分子预警和预后研究

当前心血管病的高发病率、高致残率和高死亡率已成为重大的公共卫生问题,新兴的基于液相色谱-质谱和核磁技术的代谢组学方法成为心血管疾病研究的有力武器之一。本文就代谢组学的定义、研究方法和技术、在心血管疾病研究中的应用进行了阐述。随着研究技术的不断进步,在整合基因组学、转录组学和蛋白组学的基础上,代谢组学在探讨生命的本质、疾病发生机制、生物标志物的筛选和药物治疗等方面将发挥重要的作用。

2006年由卫生部心血管病防治研究中心撰写的《中国心血管病报告》中指出,心血管病率和死因构成持续居首位,1990—2005年,中国农村居民心血管病死亡率波动160~240人/10万人,城市居民为210~240人/10万人,居死因构成首位。估计每年全国心血管病死亡300万人,占总死亡人数的1/3强。以心血管病为代表的慢性病日趋增加,发病年龄前移。估计中国每年新发脑卒中200万人,脑卒中现患700万人,其中2/3有程度不同的残疾或丧失劳动力。中国每年新发生心肌梗死50万人,心肌梗死现患200万人,其中1/2丧失劳动能力。中国至少有心力衰竭患者420万人,还有肺心病患者500万,风湿性心脏病患者250万。中国每年新发先心病20万人,先心病现患200万人。世界卫生组织10月27日发布了有关全球疾病状况的最新评估报告,报告显示,心血管疾病、传染病和癌症是当前导致人类死亡的三大主要原因,其中死于心血管疾病的人数最多,占全球总死亡人数的29%。心血管病的高发病率、高致残率和高死亡率给社会与居民造成沉重负担,已成为重大的公共卫生问题。随着现代科学技术的发展,对心血管疾病的预防、诊断、治疗和预后进行了全方位的研究。目前,继基因组学、转录组学和蛋白组学之后,代谢组学的推出成为了心血管疾病研究的强有力的武器,在心血管疾病的早期诊断,发病机制和药物治疗方面正发挥着重要的作用。

一、代谢组学定义

代谢组学(metabonomics/metabolomics)是近年来发展起来的一门对某一生物体或细胞所有低分子量代谢产物进行定性和定量分析的学科。它是通过考察生物体系受刺激或扰动后(如将某个特定的基因变异或环境变化后)其代谢产物(主要指相对分子质量为1000以下的小分子)的变化,来研究生物体系的代谢途径的一种技术。以基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学为代表的系统生物学迅猛发展,研究者开始从生物系统的整体性分析入手,探索疾病的发病机制、早期诊断方法和药物干预的新途径。从代谢物的系统分析这个角度去有针对性地研究疾病的发生、发展及其所引发的一些代谢性疾病病理过程的代谢产物中的共性以及特异性指标,寻找特异性生物标志物(biomarker),对于疾病及其引发的代谢性疾病发病机制的研究、早期诊断、预防和药物干预评价将可能产生突破性的成果。代谢组学作为一门较新