

第2版

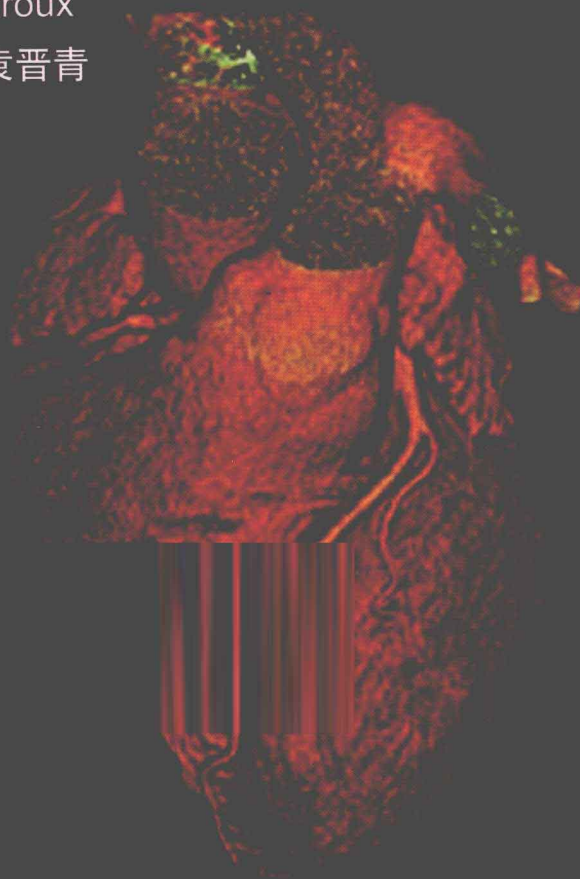


急性冠状动脉综合征

——《Braunwald心脏病学》姊妹卷

Acute Coronary Syndromes
A Companion to Braunwald's Heart Disease

主 编 Pierre Thérout
主 译 颜红兵 袁晋青
审 阅 高润霖



北京大学医学出版社



急性冠状动脉综合征

——《Braunwald 心脏病学》姊妹卷

Acute Coronary Syndromes

A Companion to Braunwald's Heart Disease

第2版

主 编 Pierre Thérout
主 译 颜红兵 袁晋青
审 阅 高润霖

北京大学医学出版社
Peking University Medical Press

图书在版编目 (CIP) 数据

急性冠状动脉综合征——《Braunwald心脏病学》姊妹卷 / (加) 瑟鲁 (Theroux, P.)
主编; 颜红兵等译. —2版. —北京: 北京大学医学出版社, 2011.3
书名原文: Acute Coronary Syndromes-A Companion to Braunwald's Heart Disease
ISBN 978-7-81116-769-6

I. ①急… II. ①瑟… ②颜… III. ①冠状血管—综合征—诊疗 IV. ①R543.3

中国版本图书馆CIP数据核字 (2011) 第022023号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2011-0814

Acute Coronary Syndromes, 2nd Edition

Pierre Theroux

ISBN-13: 978-1-4160-4927-2

ISBN-10: 1-4160-4927-4

Copyright © 2011, 2003 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

ISBN-13: 978-981-272-909-5

ISBN-10: 981-272-909-7

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2011

2011 年初版

Simplified Chinese translation Copyright © 2011 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Peking University Medical Press. All rights reserved.

Published in China by Peking University Medical Press 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.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 协议出版。本版仅限在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 是为违反著作权法, 将受法律之制裁。

急性冠状动脉综合征——《Braunwald 心脏病学》姊妹卷

主 译: 颜红兵 袁晋青

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumppress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷技术有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 王 霞 马联华 畅晓燕 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 27.5 字数: 1080 千字

版 次: 2011 年 3 月第 1 版 2011 年 3 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-81116-769-6

定 价: 299.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)



急性冠状动脉综合征 (ACS) 是指急性心肌缺血引起的一组临床病症, 包括 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI)、非 ST 段抬高心肌梗死 (NSTEMI) 和不稳定型心绞痛 (UA)。习惯上, ACS 指 UA/NSTEMI, 其病因和临床表现相似, 但是严重程度不同。NSTEMI 与 UA 的主要区别在于缺血是否严重到产生足够数量的心肌损害, 并且能够检测到心肌损害的标志物, 即肌钙蛋白 I (TnI)、肌钙蛋白 T (TnT) 或肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 的升高。

ACS 是一组严重危及生命的常见疾患。《中国心血管病报告 2008—2009》显示, 我国每年至少有 50 万人新发心肌梗死, 现有心肌梗死患者至少 200 万人。2004 年, 美国国家卫生统计中心显示, 将 ACS 作为第一或第二诊断的住院患者达 1 565 000 例次, 其中 UA 为 669 000 例次, 心肌梗死为 896 000 例次。在过去的 25 年中, UA/NSTEMI 的相对发生率增加, ACS 已经成为临床医师在门诊和急诊经常遇到的心血管疾患, 其预后与 STEMI 基本相同。现有的国外大型注册研究, 如 REACH、GRACE、CRUSADE、AHA GWGT 和 ACC ACTION 研究, 以及我国的 CPACS-1 研究都表明, 临床实

践中对 ACS 的治疗与循证医学证据及指南之间存在不小差距。因此, 提高 UA/NSTEMI 诊断水平、改善治疗效果仍然是心血管病医师面临的挑战。

在过去的 10 年中, 有关 ACS 的研究取得了许多重要进展。由加拿大蒙特利尔大学 Pierre Thérioux 教授主编的《急性冠状动脉综合征》(第 2 版) 反映并涵盖了该领域流行病学、临床、病理生理学和治疗学的重要进展, 从而为心血管病医师诊断与处理 ACS 提供了一本十分难得的参考书。

为了方便更多的中国读者阅读, 由颜红兵教授和袁晋青教授主译, 23 位年轻医师参译的这部《急性冠状动脉综合征》(第 2 版) 适时出版。在本书出版之际, 谨对主译和所有译者的辛勤劳动表示感谢, 并衷心期望该书中文版的出版能够推动我国在急性冠状动脉综合征的诊断和治疗以及相关基础与临床研究方面的进展。

袁晋青

于中国医学科学院阜外心血管病医院
2011 年 2 月 10 日



两个多月前，我们就在考虑能够为将在2011年3月举行的第9届中国介入心脏病学大会（CIT-2011）做点什么，但是一直没有找到答案。十分巧合，大约一周后，北京大学医学出版社约请我们翻译刚刚出版的、由加拿大蒙特利尔大学 Pierre Thérioux 教授主编的《急性冠状动脉综合征》（第2版）一书。

我们翻译这部《急性冠状动脉综合征》（第2版）的初衷有以下几点。

首先，在《急性冠状动脉综合征》第1版出版以来的7年间，有关急性冠状动脉综合征（ACS）在流行病学、临床、病理生理学和治疗学等方面的研究取得了许多重要进展。而本书正反映了这些进展。

其次，本书作为心脏病学“圣经”《Braunwald 心脏病学》的姊妹卷，由全世界该领域的70位著名专家共同编写而成，呈现给读者的是科学与临床知识的精华，为迅速评估和处理ACS所必需。

再次，全书分为5篇35章，编排新颖，印刷精致。其特点包括：①全彩印刷，可以帮助读者更加详细和清楚地了解医疗器械和手术操作过程；②新章节“人群篇”通过对INTERHEART研究、REACH注册登记、欧洲心脏调查和北美地区ACS概况的探讨，从全球角度概括了当今

ACS的治疗策略；③“疾病篇”涵盖了ACS的发病机制、分子机制、免疫系统的作用及包括心肌细胞死亡和再生、药物遗传学等在内的全新章节，通过此篇可以更加全面地理解ACS；④将最新的检测和治疗手段整合到临床实践中，包括了急性缺血性心脏病的生物标志物，无创检查在风险预测分层中的作用，靶病变与患者的风险程度，对抗血小板治疗的无反应性，ACS的出血问题和顽固性缺血发作的患者等内容；⑤介绍了急诊室和冠心病监护病房的ACS的特殊考虑；⑥涵盖了如何有效处理特殊人群和慢性病患者的临床挑战。

最后，谨将此书奉献给出席CIT-2011的各位同仁。

应当指出，这部译著是25位译者在承担了繁重的临床、科研和学习任务之余，用不到两个月的时间翻译完成的，疏漏之处在所难免，甚或存在文字青涩乃至错误的地方，恳请各位读者包容指正。

颜红兵 袁晋青

于中国医学科学院阜外心血管病医院

2011年2月10日



早在 20 世纪初，冠心病已被视为一种严重的疾病，但是其两种主要表现形式，即心绞痛和急性心肌梗死之间的差别并不清楚。到 20 世纪 20 年代，慢性稳定型心绞痛和急性心肌梗死的不同临床和病理表现及其鉴别已经明确。30 年代，一种有时可以导致急性心肌梗死的长时间胸痛的特殊情况被首次描述。到 20 世纪 40 年代，一种介于心绞痛和急性心肌梗死之间的综合征（所谓“中间综合征”）已被视为相当普遍的疾病。在 20 世纪 70 年代早期，“不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UA)”这一术语开始得以应用于患者，目前可包括新发严重心绞痛、恶化性心绞痛和那些具有静息心绞痛但是没有心肌坏死证据的患者。

由于 UA 的定义更加明确，更多的关注放在区分急性心肌梗死患者是否有心电图 ST 段抬高。很明显，UA 患者往往没有 ST 段抬高，即发生非 ST 段抬高心肌梗死 (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)。

到 20 世纪 90 年代，随着更敏感的心肌坏死生化标志物的出现，UA 与 NSTEMI 的鉴别又变得模糊不清。的确，相当一部分的 UA 实际上是 NSTEMI。到 20 世纪末，从 UA 和 NSTEMI 的病理生理学和临床角度来看，应当一同考虑二者，现在常将二者称为非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征。

有关急性冠状动脉综合征的研究已经取得了许多突破性的进展，Pierre Théroutx 编写的这部令人印象深刻的《急性冠状动脉综合征》（第 2 版）涵盖了这些重要的进展。该书详述了该领域流行病学、临床、病理生理学和治疗学的进展。急性冠状动脉综合征的常见性和严重性奠定了其在心脏病学中的重要地位。的确，几乎所有的成人心脏科医师，无论其从事有创还是无创治疗；无论其在办公室工作还是在临床工作；无论其研究高血压专业、心力衰竭专业、预防医学专业，还是康复医学专业，只要他们遇到急性冠状动脉综合征患者，就必然会涉及对患者的诊断与处理。

负责处理这些患者的心脏科医师将会感谢 Théroutx 医师——这位在该领域富有经验的临床专家和研究者，以及与他一同成就这部重要新著的睿智的作者们。我们为本书作为 Braunwald 主编的《Braunwald 心脏病学》的姊妹卷而感到骄傲。

Eugene Braunwald

Robert O. Bonow

Peter Libby

Douglas L. Mann

Douglas P. Zipes



本书第1版于2003年出版。其间，临床观察发现急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome, ACS）是心肌梗死和猝死的前驱症状后，ACS已经进入临床定义明确的10年。ACS将冠状动脉粥样硬化的不稳定急性危及生命的表现与本病的隐匿/稳定性表现加以区别。连接这两种情况的桥梁就是不稳定斑块，提示这种斑块的诊断性线索是进行性心绞痛、ST-T变化和心脏肌钙蛋白升高，所有这些均提示进行性缺血。有机会识别这些危险患者并防止心肌梗死和心源性猝死，为进行大量有关动态动脉粥样硬化的流行病学和病理生理学的基础与临床研究提供了平台。ACS为评估旨在防止疾病进展和从临床试验中获益并且加以诠释的干预树立了一个典范。有样本量和事件发生率。胸痛和ACS患者的确常见于急诊科和冠心病监护病房，之后有发生急性缺血事件和再发事件的高风险。因此，本书的第一版主要是教材式的，重点是发生率、病理生理学、诊断方法和药物治疗以及介入手术。第一版还涵盖了亚组患者、二级预防和有关处理的指南建议。

7年之后，这一学科已经进入到一个全新的时代。正如Braunwald医师在最新版《Braunwald心脏病学》一书的引言中所述：“新知识的指数增长曲线从来就不是陡峭的，编写新版《Braunwald心脏病学》正是为了满足这种挑战”。该书的姊妹卷《急性冠状动脉综合征》（第2版）具有同样的目标。新加入的资料包括新近大规模前瞻性注册登记的观察，应用新型抗栓和抗血小板药物获得的数据，以及世界范围扩大应用有创治疗，包括转运网络的建立、新近指南建议和移动冠心病监护病房。其他的趋势包括新药物的数量增加、国际合作评估介入治疗的安全性和有效性，以及在线获得信息、教育资料和临床试验结果，这些都促进了制订医疗质量的统一标准。在某种程度上，基础学科的进展也同时会将表面上的混沌状态重新归因于更为本质的机制和自然法则。因此，本书始终贯穿了遗传学、药理学、血液学、免疫学和技术学方面的进展。

《急性冠状动脉综合征》一书的读者对象是医师、进修生及对心脏病学和动脉粥样硬化感兴趣的科学工作者。这一版的编写方式和内容与前一版不同。它强化了临床相关内容，并且补充了知识的更新和引人思考的材料。新增章节反映了目前和未来的新方向。

第2版包括5篇，反映了不同的视角。第1篇是动脉粥样硬化和ACS的人群篇。展现了新近来自全球，包括欧洲和美国大规模前瞻性注册的流行病学和临床资料。更为重要的是，本篇阐述了世界各地预示发生首次心肌梗死的危险因素，新近观察到的危险因素、疾病表现、治疗和预后的变化，以及仍然存在的治疗上的差距。第2篇是疾病篇。本篇以两个更新后的经典主题开篇，然后是更为精简的病理生理学阐述，最后以药物遗传学这一新的医学领域结尾。第3篇是患者篇，阐述了ACS现有的诊断工具。本篇从临床识别开始，继而讨论生物标志物，这一问题与心肌梗死的统一定义和高敏肌钙蛋白定量的出现密切相关。接着讨论特殊的诊断技术：超声心动图检查、计算机体层摄影术（CT）、核素和磁共振成像以及更多试图识别冠状动脉病变的实验技术。然后罗列各种不同的风险分层方法，为医师提供帮助。第4篇则全部是治疗方面的内容，从阐述抗血小板及抗凝治疗、抗缺血治疗和展望新药物等基础药物治疗开始。然后介绍了重要的特殊问题，包括斑块钝化、药物抵抗、出血、经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的抗栓治疗和不适合血管重建治疗的顽固性心绞痛。还讨论了二级预防中采用饮食和运动的生活方式干预。最后一部分是组织结构篇。随着知识的迅速积累，临床转换能力往往滞后多年，导致治疗上的重大差距。相反，新的资料在大规模应用之前需要得到有力的证明。本篇第1章对冠心病监护病房、目前的需要，以及如何最好地利用现有资源做了精辟的阐述。最后几章强调了美国心脏病学会（American College of Cardiology, ACC）/美国心脏协会（American Heart Association, AHA）和欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology, ESC）最新指南建议的要点，分别由这两个指南工作组组长编写。这两个组织认识到需要积极和及时地为医学界提供最佳的循证治疗依据，优化快速临床转化。因此，此工作组根据新出现的资料，定期评估是否需要修订，以这种方式打破了通常的惯性。期待临床界也有相似的反应。

通过阅读本书的最新版本，丰富您的临床实践知识，使您的患者受益，是我的期望所在。



第 1 篇 人群篇

第 1 章

过去、现状与未来 1

过去：急性冠状动脉综合症的发现 1

现状：一种定义明确的综合征 3

未来 4

第 2 章

预测非致死性心肌梗死的危险因素：

INTERHEART 研究 14

方法学 14

结果 15

小结 19

展望 20

第 3 章

REACH 注册研究结果 21

基线人口统计学资料 and 传统危险因素干预 22

临床结果 23

第 4 章

欧洲心脏调查急性冠状动脉综合征

项目的历史与启示 26

欧洲心脏调查项目：急性冠状动脉综合征 I 和 II 26

走近永久注册研究：欧洲心脏调查项目急性冠状动脉综合征 III 28

结论 30

第 5 章

北美地区急性冠状动脉综合征概况 32

急性冠状动脉综合征治疗的不足 32

北美地区急性冠状动脉综合征注册研究实际情况 32

小结 39

第 2 篇 疾病篇

第 6 章

稳定型心绞痛和急性冠状动脉综合征的发病机制 42

动脉粥样硬化的分类和进展 42

斑块所致稳定型心绞痛 45

斑块导致急性冠状动脉综合征 46

小结 49

第 7 章

急性冠状动脉综合征的分子机制：

炎症与免疫的作用 53

斑块破裂机制 53

血栓形成的调节 56

小结 57

第 8 章

免疫系统与急性冠状动脉综合征 61

免疫系统在动脉粥样硬化形成中的作用 61

第 9 章

心肌细胞死亡与再生 66

细胞死亡类型 66

缺血再灌注心脏中心肌细胞的死亡 67

心源性死亡和急性期炎症 68

心源性死亡和组织修复 70

心肌梗死时的凋亡和存活信号通路 71

心肌梗死的治疗 73

细胞再生治疗 74

心肌梗死时细胞再生和凋亡的研究 76

小结 76

第 10 章

药物遗传学 82

人类基因组结构 83

遗传相关研究 83

药代动力学和药效学 87

ACS 中的药物基因组学 88

第 3 篇 患者篇：诊断与风险分层

第 11 章

急性冠状动脉综合征的临床诊断 95

历史回顾 95

临床情况 97

ACS 的临床识别 99

第 12 章

生物标志物与急性缺血性心脏病 102

- 生物标志物的概念 102
- 全球心肌梗死诊断标准中生物标志物的应用 103
- 其他生物标志物的应用 106
- 未来生物标志物展望 108

第 13 章

急性冠状动脉综合征之后的预后风险分层：

无创检查的价值 114

- 急诊科对胸痛的评估 114
- 明确 ACS 患者检查前风险 117
- 小结 127

第 14 章

超声心动图在急性冠状动脉综合征中的应用 131

- 心肌缺血时所发生的事件链 131
- ACS 时心脏收缩功能的评价 131
- 超声心动图在急诊科的作用 135
- 超声心动图在急性心肌梗死中的应用 136
- 负荷超声心动图 142
- 经食管超声心动图与 ACS 145
- 冠状动脉的直接观察 145
- 超声与冠状动脉综合征 145
- 小结 146

第 15 章

心脏核素技术在急性冠状动脉综合征中的应用 152

- 左室功能 152
- 负荷核素心肌灌注成像确定的濒死心肌的预测预后的价值 153
- 急诊科胸痛患者的分诊 161
- 小结 164

第 16 章

多排 CT 在急性冠状动脉综合征中的应用 168

- 心血管不良事件的预测 168
- 多排 CT 冠状动脉成像 170

第 17 章

对易损斑块的新诊断技术 176

- 光学相干断层成像 176
- 血管内超声——虚拟组织学 177
- 震荡学 178
- 温度学 178
- 血管内磁共振成像 179
- 光谱学 180

小结 182

第 18 章

不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高

心肌梗死的风险分层 185

- 人口统计学和病史危险因素 185
- 急诊表现 186
- 综合评估方法 188
- 新型心脏生物标志物 190
- 风险分层和临床决策的制定 192

第 4 篇 急性冠状动脉综合征的处理

第 19 章

非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征的

治疗原则和新方法 199

- 生活方式调节与 ACS 预防 199
- 明确高风险病变 200
- 治疗 202

第 20 章

抗血小板治疗 206

- 血小板生理基础 206
- 从血小板生理和 ACS 病理生理到药物治疗 210
- 抗血小板药物治疗 213
- 血小板功能检测工具与临床预后 218
- 治疗后血小板反应性和长期缺血事件 223
- 小结 223

第 21 章

抗血小板药物抵抗 227

- 阿司匹林抵抗与临床结果 227
- 氯吡格雷抵抗与临床结果 231
- 抗血小板药物抵抗的治疗策略 235
- 小结 235

第 22 章

抗凝药物 237

- 血栓形成在缺血性心脏病中的作用 237
- 抗凝药物 238
- 凝血酶抑制剂 238
- 间接凝血酶抑制剂 238
- 直接凝血酶抑制剂 244
- 活化部位靶点的直接凝血酶抑制剂 246
- 凝血启动抑制剂 247
- 凝血扩展抑制剂 248
- 因子 VIII a 和 V a 抑制剂 250

维生素 K 拮抗剂 250

小结与展望 252

第 23 章

β -受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、雷诺嗪、
硝酸酯类和一氧化氮释放药物在

急性冠状动脉综合征中的应用 260

药理学性质 260

β -受体阻滞剂在 ACS 患者的应用 261

钙通道阻滞剂在 ACS 患者中的临床实践 263

硝酸酯类在 ACS 患者中的应用 264

雷诺嗪应用于 ACS 患者 265

一氧化氮释放剂 265

小结 265

第 24 章

三磷酸腺苷 - 钾敏感通道、腺苷和预适应 268

人类心肌缺血预适应的证据 268

ATP 敏感的钾通道开放剂和腺苷在 ACS 中的
应用 270

心脏保护的紧急策略 272

小结 274

第 25 章

急性冠状动脉综合征药物治疗的目标：

炎症与免疫 278

再灌注损伤过程中炎症的不良作用 278

缺血再灌注临床研究存在的问题 288

展望 290

第 26 章

斑块钝化与内皮治疗 296

斑块钝化治疗的概念 296

内皮细胞的作用与内皮细胞功能障碍 297

针对斑块稳定性的治疗和纠正内皮功能障碍 297

免疫调节稳定斑块 300

第 27 章

非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征的血管重建
治疗：适应证、时机与策略 306

实施策略的获益者 306

实施策略的时机 314

实施策略的方式 314

第 28 章

PCI 与抗栓治疗 320

PCI 术前的抗栓治疗 320

PCI 围术期的抗栓治疗 324

PCI 术后的抗栓策略 325

小结 325

第 29 章

急性冠状动脉综合征的出血问题 329

出血性并发症的发病率报告 329

出血机制与死亡率增加 331

预防 332

小结 333

第 30 章

不做血管重建治疗的顽固性心绞痛患者 336

治疗心绞痛的新老药物 336

普通肝素、低分子肝素、抗血小板药物和溶栓
药物 337

未被证实的其他治疗 337

新型、有前景但未证实的治疗 343

细胞治疗 344

冠状窦减容支架术 344

运动训练疗法 344

阿片类药物 344

完全闭塞病变的 PCI（支架）治疗 344

终极治疗手段 345

第 31 章

心脏监护病房和二级预防中的饮食干预 350

地中海饮食：理论基础和获益证据 350

心源性猝死的饮食预防 352

饮食与急性心肌梗死后心力衰竭的风险 354

饮食与斑块炎症、侵蚀和破裂 355

减少传统危险因素的饮食方法 360

最起码的临床优先膳食方案 361

第 32 章

急性冠状动脉综合征之后的运动训练 367

临床获益 367

心脏康复的成本效益 367

运动训练的心脏保护机制 367

运动处方 371

结论 372

第 5 篇 现代心脏监护病房与治疗指南

第 33 章

非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征的

诊断与治疗：ESC 指南 376

心血管疾病 376

xvi 诊断和风险评估 378
 治疗 379
 长期治疗 384
 并发症及其治疗 385
 特殊人群和情况 386
 治疗策略 388

第 34 章

ACC/AHA 2007 年不稳定型心绞痛和非 ST 段
抬高心肌梗死指南概要 392

 变革历程 392
 ACS 概要 392
 早期住院治疗：一般治疗及抗缺血治疗 395
 策略的选择：早期保守治疗对比早期介入手术 396
 抗血小板治疗 399
 抗凝治疗 400
 冠状动脉重建治疗 403

 晚期住院治疗、出院和出院后治疗 404
 特殊人群 408

第 35 章

现代心脏监护病房 413

 从冠心病监护病房到现代心脏监护病房 413
 院前治疗 415
 急诊科 416
 及时再灌注治疗的首要地位与改善质量 417
 当代心脏监护病房 417
 心脏监护病房病例的混合性和复杂性 417
 并发症 418
 团队方法 419
 心脏监护病房是一个研究平台 421
 财务 422
 小结 422

第 1 篇



人群篇

第 1 章

过去、现状与未来

Pierre Théroutx

过去：急性冠状动脉综合症的发现

约在 250 年前，梗死前综合征的临床描述就已在心绞痛的描述之后出现。当时，Heberden^[1]写道：

该病是一种以强烈和特殊的症状为特征的胸部疾患，具有相当高的风险……会造成一种窒息感和焦虑感，基于这点，或许称其为心绞痛也未尝不可。那些心绞痛患者会在行走时突然停住，餐后即刻行走就需更加小心，表现为胸部疼痛和极不愉快的感觉，似乎距离其生命旅程的终点已不遥远。如果症状加重或持续，他（她）们静立时，这些不适感全部消失。持续数月之后，静立时这些症状并非即刻消失；症状继续发展后，将不仅发生于行走时，还见于平卧时。

心绞痛的不稳定性随后即为人所认识，到目前为止仍以急性冠状动脉综合征（acute coronary syndromes, ACS）最为常见。1910 年 William Osler 先生正式提出心肌梗死前常有的症状^[2]，从而开始了长达 50 年的回顾性和前瞻性观察临床表现、自然史和讨论定义及可能原因的研究阶段。Wood^[3]于 1948 年首次尝试阻止本病进展到死亡和心肌梗死。他报道的 25 例患急性冠状动脉缺血而没有应用抗凝药的患者中，12 例发生心肌梗死或死亡，而 33 例给予口服抗凝药的患者中只有 3 例发生心肌梗死或死亡。结果提示，急性冠状动脉缺血状态是因冠状动脉循环不能完全满足心肌静息时的需要而造成，但不至于进展为心肌梗死。

火红的年代

现代冠心病治疗成型于 20 世纪 60 年代至 90 年代中期。它始于体外心脏复苏、广泛接受心脏监护病房和心电图监测，随后发展到冠状动脉造影术和外科冠状动脉搭桥

（CAGB）术、再灌注、抗缺血和抗栓治疗，然后是经皮介入治疗（percutaneous coronary intervention, PCI）和支架术。

与此同时，临床试验已经上升到我们目前所知的相当高的水平，并且成为指导治疗的标准，为循证治疗奠定了基础。早期试验将新出现的药物治疗和外科冠状动脉搭桥术进行对比。评价的药物包括 β -受体阻滞剂、钙拮抗剂、硝酸酯类和抗栓治疗药物，首选阿司匹林，其次是肝素，最后是两者联合应用。研究的重点是病理生理学，认识到不稳定症状是由于导致原发血流减少的冠状动脉阻塞的严重程度迅速进展所致。由于本病极早期进行的冠状动脉造影发现血栓性阻塞是最常见的表现，因此冠状动脉痉挛很快被排除于这种动态阻塞主要原因之外。

随后的重大进步是美国国家心脏病组织管理冠心病这一主要“健康杀手”，包括管理人群、独立团体、制药企业，以及地方、国家和国际水平的研究与教育。

指南与建议

1994 年第一个不稳定型心绞痛（unstable angina, UA）诊断和治疗的官方指南^[4]得以发表。在卫生保健政策和研究署及国家心、肺和血液研究所的支持下，美国卫生和人类服务部制订了第 10 个临床实用指南。该工作组由 Braunwald 医师领衔。制订和编写这些实用指南，是为了教育与临床医疗保健所有相关的人员。

那时，UA 是一种定义明确的综合征，与大量的致残和死亡有关，并且定义为涵盖整个病程和临床表现的 ACS，从 UA 到非 ST 段抬高心肌梗死（non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI）、ST 段抬高心肌梗死（STEMI）和猝死。然后根据临床病史、临床表现特点和心电图变化进行风险分层成为患者处理的转折点。稍后又出现了生物标志物心脏肌钙蛋白 I 和 T^[5]。不久，人们认识到这些标志物检测心肌坏死的高度敏感性和特异性，以及它们对风险分层和识

- 2 别最可能从强化抗栓治疗和介入手术中获益的患者的价值。肌钙蛋白的另一重要价值是对罪犯病变的评估，肌钙蛋白水平升高诊断为破裂的活化斑块表面的血栓导致血栓物质远端栓塞，引起微小面积心肌细胞坏死。在欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology, ESC）和美国心脏病学会（ACC）/美国心脏协会（AHA）2000年颁布的三份独立的UA/NSTEMI第1版正式指南中，检测肌钙蛋白水平被列为Ia级优先的措施。肌钙蛋白水平无抬高和心电图正常提示低危，无需紧急评估，在门诊评估即可。

临床试验与注册登记

通常通过2期观察来验证新的治疗方法，可证实其理论、概念、操作或药物可能有助于提高医疗质量和（或）显示在人类应用新的PCI或某种新药物的有效性。3期观察更加严格，并且寻求这种干预真正有效的不偏倚和客观的证据。需要预先较好地确定入选标准和目标，因为这些为将来申请获准和应用提供了基本框架。判断试验结果是阳性还是阴性常根据对主要终点、次要终点、非预先确定的分析，亚组研究通常还对主要问题提出新的假说，能够引出新的研究。实用指南中的强力建议依据3期试验的结果而制订。缺乏3期试验结果时，通常是依据较低级别的证据做出力度较弱的建议。

与其他疾病一样，有关心血管疾病的统计学和流行病学资料有多种来源。注册登记资料提供了有关所选人群更广泛的并且更接近实际的特征。临床试验中，人群更加专一，有特殊的人选和排除标准。过去20年，全世界已经广泛采用注册登记资料。这些资料为本病在不同环境和不同生活方式的流行病学、危险因素和社会人口统计资料的变化提供了有价值的信息。在这些注册登记资料之外，补充随访数据可以评估自然史和治疗效果，补充系列横断面样本可以帮助评估本病的变化模式和各种PCI的有效性。注册登记现在已经演变为监测并提高医疗质量和资源利用的一种方法。这些注册登记的缺点是由于获得绩效反馈使其自动修正所观察到的不足，注册登记资料很快过时。

本书第1篇重点阐述4项与ACS有关的现代注册研究：其中2项来自学术机构，评估了本病的危险因素和自然史；另2项来自学术团体，评估了医疗质量。最后，将讨论第5项混合注册研究对实践标准的积极影响。

INTERHEART研究（见第2章）是对近30 000例患者的病例对照研究。病例均为首次心肌梗死患者，来自52个国家的262个医疗中心。对照组来自周围社区，进行了年龄和性别匹配。9项单个危险因素与心肌梗死95%以上的风险有关。观察研究真正横跨所有地区、种族、性别和年龄。在揭示ACS的同时，以精神紧张、吸烟、肥胖（根据腹型肥胖和腰-髋比例）、非禁食脂蛋白apoB-apoA₁比例和简单评估饮食方式作为影响因素。

REACH注册研究（见第3章）从44个国家入选近70 000例患者。目标是评估不同地区、不同人种与各种血

管床的动脉血栓性疾病（冠心病、心血管疾病和周围动脉疾病）的危险因素，以及这些因素对预后和治疗方式的影响。该注册研究显示建议的降低风险的措施与目前的实践之间存在相当大的差距。至于INTERHEART研究，传统的心血管危险因素为本病的大多数风险。需要强调，肥胖趋势目前常见于工业化国家（尤其是北美地区）并且威胁着发展中国家，是全球范围内的一个主要病因。注册登记中短期缺血时间相对较高，多支血管病变的患者更多。所有临床医师均观察到一种有趣的现象，即与无症状的患者相比，有症状患者的病情一般较重。

欧洲心脏调查（Euro Heart Survey）项目由ESC发起（见第4章），旨在评估欧洲各国对心血管疾病处理和治疗的差异，尤其是诊断性操作和治疗。首次调查始于2000年，涉及10 000例患者，主要是调查诊断和次级诊断、观察方法和住院期间与出院时应用的治疗。第2次调查始于2004年，入选了6385例患者，调查结果相似，但是更多应用冠状动脉造影术、PCI和支架，主要是ST段抬高ACS的患者。还观察到结果的改善，这与较好依从指南建议有关。基于这些观察和根据同一时期不同国家和不同中心对指南的依从性不同，欧洲心脏调查项目由定期搜集资料变为在将来ACS注册登记中连续搜集资料。

欧洲心脏调查在美国的合作伙伴包括“心肌梗死全国注册（National Registry of Myocardial Infarction, NRM1）”、“对UA患者进行风险分层能够避免因早期实施ACC和AHA指南带来的不良结果吗？（Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC and AHA Guidelines, CRUSADE）”和“跟随指南（Get With The Guidelines, GWTG）”项目。除了提供搜集大量有关ACS患者信息的全国数据库之外，这些注册登记可以作为基准比较各个医院遵循指南建议治疗的实施情况。为了进一步提高医疗质量，NRM1和CRUSADE注册登记组于2007年联合建立了“全国心血管资料注册（National Cardiovascular Data Registry, NCDR）/ACS治疗与干预结果网络（Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network, ACTION）”（见第5章）。ACTION注册是在美国进行的规模最大、内容最全面的全国ACS数据库和治疗提高行动，旨在确保各个医院按照国家标准来评估其实践。ACTION注册登记有60 000多份病历和350家医院参与，其主要目标是评估和报告美国STEMI和NSTEMI的治疗方式和结果。2009年，ACTION还与AHA的GWTG项目结合，形成ACTION-GWTG注册登记。

GRACE注册登记始于1999年，入选患者截至2007年12月，得到Sanofi Aventis公司无条件资金的支助。来自欧洲、北美洲和南美洲，以及大洋洲的澳大利亚和新西兰在内的30个国家247家医院的100 000例患者入选。每个中心每个月前10~20例有ACS症状及其他冠心病证据的患者入选。资料搜集包括入院和出院诊断、临床特

征和所应用的治疗，特别注意再灌注治疗、住院事件，包括出血事件和6个月随访资料^[6]。参与医师会收到所有参与与医院合患者结果的季度报告，允许地区与地区、中心与中心之间存在差异。GRACE的一些贡献暂时体现在ACS次级诊断分类率和预后^[7]，所用药物的类型，抗凝和抗血小板治疗的并发症，既往使用阿司匹林，他汀类，心房颤动和充血性心力衰竭对结果的影响，支架术和糖蛋白Ⅱb/Ⅲa对存活的影响，6个月结果和再次入院，死亡和心肌梗死的预测因素一级GRACE评分。

现状：一种定义明确的综合征

诊断

ACS的诊断首先基于识别典型或提示性的症状，查体时除非有并发症极少有症状，例如充血性心力衰竭、二尖瓣反流或其他。各种表现的病理生理学相同。首先获得12导联心电图，症状演变时，如果需要，可以重复检查，以排除STEMI，后者需要考虑即刻再灌注治疗。有胸痛或其他症状时却没有ST-T变化，仍然不能够从心电图上排除隐匿性ACS。然后需要采用其他的诊断方法，从背部导联V₇、V₈和V₉记录开始，必要时，可以使用其他成像方法发现缺血，并考虑其他诊断。在急诊科容易进行二维超声心动图检查并且对发现节段性运动障碍高度敏感，然而，它不能够鉴别陈旧性梗死与急性缺血（见第14章）。其他有用的方法包括核素灌注扫描、CT扫描或磁共振检查（见第15章）。STEMI的鉴别诊断包括主动脉夹层、肺栓塞、心包炎，尤其是气胸、食管疾患或其他原因。

一般而言，高危患者需要即刻进行冠状动脉造影。中低危不太紧急的患者需要进行系列ECG和心脏肌钙蛋白检查，必要时进行超声心动图和（或）核素灌注成像检查。对于有胸痛但是没有高危ACS明确证据的患者并且其症状也可以归咎于主动脉或肺动脉急性危及生命情况时，64排CT血管显像扫描是最恰当的诊断性检查^[8]。采用这种方法，进行从主动脉弓往下到整个心脏但不包括整个胸部的单次扫描，可以减少放射线辐射，在75%以上的患者可以避免进行进一步诊断性检查。

胸痛的时限对于医师帮助很大。虽然一般认为ST段回落是再灌注治疗成功与否最具有实践意义的标志，但是无论是否进行再灌注治疗，胸痛持续存在可能提示开通罪犯病变无效或在细胞水平发生了无复流。此时需要考虑紧急行血管造影。胸痛持续20分钟以上通常与心脏肌钙蛋白升高有关。第3代心脏肌钙蛋白分析可以早在胸痛发作后3~6小时发现升高，并且提高了发现极微小坏死的敏感性。目前常规临床实践中引入新的敏感的肌钙蛋白分析方法可望进一步提高诊断的敏感性^[9]。

这些检测方法肯定会提高心肌细胞坏死的检测率，并且需要有新的治疗和诊断流程防止漏诊心肌梗死。第21章讨论的新的心肌梗死统一定义已经朝着这个方向迈出了一

步。超速定量分析的最终目标应当是更精确的风险分层。

发病率与表现

2005年，北美地区有100万人的死亡与心血管疾病有关，但是在前10年该死亡率下降，列第3位^[10]。与该死亡率下降相平行，Worcester心脏病发作研究显示1975—2005年期间，心肌梗死住院死亡率降低了1/3，而住院存活率增加^[11]。然而，在此期间ACS的临床表现和危险因素特征有所改变。

NSTEMI和STEMI的演变特征

虽然NSTEMI和STEMI是两种相似的疾病表现，但是随着时间的推移，其发生、诊断方法、治疗和预后却不相同。因此，过去20年STEMI的发病率降低，而NSTEMI发病率却无变化甚至升高。Worcester研究^[11]显示，1975—1997年期间，STEMI的年发生率从0.71%降低到0.10%；而NSTEMI发病率却从0.02%增加到0.13%。在美国医院进行的NMRI注册研究报道，1990—1997年期间诊断为ACS的1950561例患者中，NSTEMI发病率从14.2%增加到59.1%，STEMI发病率降低^[12]。实践中，目前NSTEMI占ACS诊断的66%，而不久前为33%。

发生这种变化有多种原因，尚未完全认识。在一线应用肌钙蛋白这种新的诊断工具增加了敏感性和特异性，减少了假阳性结果，并帮助选择高危患者住院。这些标志物在STEMI不太关键，因为12导联心电图ST段抬高有望在肌酸激酶同工酶MB和心脏肌钙蛋白水平升高前促进施行冠状动脉造影和血管成形术。

STEMI和NSTEMI相对发病率变化的其他原因包括：良好控制危险因素和应用能降低斑块易损性的他汀药物、广泛应用能够降低斑块血栓负荷的阿司匹林和早期药物治疗预防更严重的缺血事件。一个最重要的解释是危险因素的特征发生了变化，导致本病的基础发生了变化。

与此同时，有研究显示溶栓治疗对STEMI有益，但是对NSTEMI有害。已经改进了医疗系统设施，对STEMI及时施行直接PCI，进一步降低死亡率，以及充血性心力衰竭和心源性休克等主要并发症。目前，这种模式越来越多地应用于所有ACS。Worcester研究显示，1994年至2006年期间全部心肌梗死住院死亡率从10.4%降低到6.3%，STEMI住院死亡率从11.5%降低到8.0%，NSTEMI住院死亡率从7.1%降低到5.2%，比值比分别为23%、24%和22%（全部 $P < 0.0001$ ）^[13]。国际GRACE注册登记显示，1999年至2006年期间STEMI风险校正住院死亡从18%降低到0.7%，者应当归功于更多遵循实用指南和更恰当应用再灌注治疗、抗栓和抗血小板治疗、他汀类、 β -受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制的应用^[6,7]。NMRI注册登记进一步强调了遵循指南的重要性：指南遵循度每提高10%，STEMI住院死亡率就降低11%（见图1-1）^[12]。

4 值得注意的是, NRM1 注册登记显示, STEMI 更多见于年轻患者, 而 NSTEMI 更多见于老年患者^[13]。与此相应, 在 16 年观察期间, 平均年龄从 64.1 岁增加到 66.4 岁, 女性比例从 32% 提高到 37%。有既往心绞痛、既往心肌梗死和冠心病家族史的患者减少, 但是有高血压、脂质紊乱、吸烟、心力衰竭和血管重建、卒中和糖尿病史的患者增加。其中后 3 项更多见于 NSTEMI。同样风险特征的变化也见于入选临床试验的患者。相似的结果还见于法国一项旨在评估应用心肌梗死新的统一定义有效性的注册研究^[14]。连续入选 2151 例患者。STEMI 患者较 NSTEMI 患者更多接受血管重建治疗 (PCI 74% vs 57%; $P < 0.05$), 出院时更多接受积极的二级预防治疗, 后者并没有得到本病严重性的支持。STEMI 患者 1 年再入院率为 38%, NSTEMI 为 41%, 两个组分别有 16% 的患者接受血管重建治疗。住院死亡率相当 (4.6% 和 4.4%), STEMI 的 1 年死亡率为 9.0%, NSTEMI 为 11.6%。与住院死亡率独立相关的因素包括未经治疗的脂质紊乱、高龄、糖尿病和低血压, 1 年死亡率最强的预测因素是心力衰竭和年龄。预测因素在 STEMI 和 NSTEMI 一样。

很清楚, ACS 新的危险因素特征提出了新的挑战。这些特征在 STEMI 和 NSTEMI 非常相似, 但是在 NSTEMI 有更多的危险因素, 导致更多的合并性疾病。

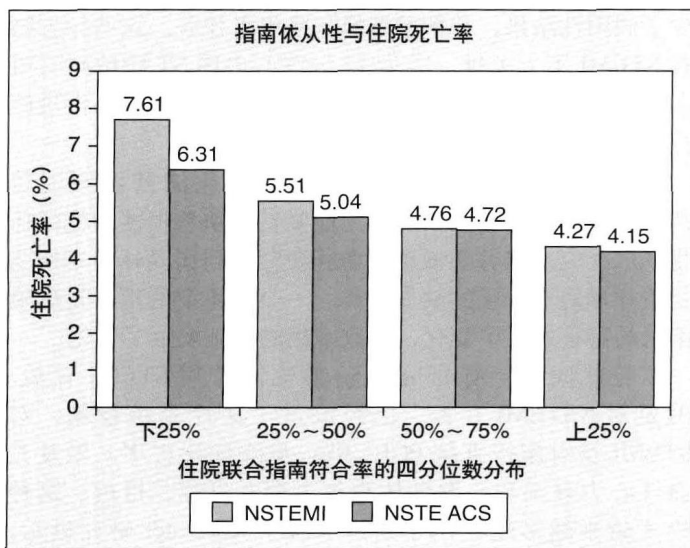


图1-1 汇总350家医院经调整的住院死亡率数据(根据指南依从性四分位分组)。绿色的代表NSTEMI的数据, 红色的代表所有NSTEMI-ACS患者中NSTEMI发生率随四分位增加的情况。所有的结果均经以下因素调整: 年龄、性别、种族、体重指数、患者保险状态、入院心电图(ST段压低、短暂ST段抬高)、入院心肌标志物状态、心衰征象、起始的心率和收缩压、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症病史、肾功能不全、既往心肌梗死病史、既往PCI史、既往CABG史、既往充血性心衰史、既往卒中史、目前/最近吸烟史和冠心病家族史。可以得出结论认为随指南依从性四分位分层的增加(每增加25%), 死亡率大约降低11%。

From Peterson ED, Roe MTR, Mulgund J, et al: Association between hospital performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. JAMA 2006;295:1912-1920.

未 来

知识转换为临床实践具有优先的地位。的确, 由于各个层面的教育努力和及时更新指南, 不久前实用指南与真正实践之间存在的较大差距已经缩小。ESC、ACC 和其他组织实施监测不同地区、不同医院和不同医疗实践之间实践与遵循指南之间的情况, 提供最终干预的基础(见第4章和第5章)。

ACS 对临床提出的紧迫需要是制订诊断与风险分层和个体化治疗的良好方案。由于目前认识到高危 ACS 是动脉粥样硬化血栓形成的一种急性表现, 需要住院和积极治疗, 因此要求明确阐述若干月和若干月后本病的不良预后影响。而且, 风险分层计划的重点仍然是心肌缺血的标志物: 12 导联心电图和心脏肌钙蛋白以及二维超声心动图、核素成像和评估缺血的诱发试验。应用新的标志物、新的技术和新的治疗来深入和全面处理患者的时机已经到来。本篇旨在展现对血液成分(包括液相、循环细胞和基因以及蛋白质)中新出现的标志物的认识, 没有涵盖与各种生物标志物相关的新的成像技术, 包括纳米技术。

血生物标志物

有许许多多的机会可以认识 ACS 的机制, 但是需要认识在具体患者中最常见并且能够成为治疗目标的机制。一组标志物可以监测内皮功能紊乱和破坏、血小板功能和凝血瀑布激活、炎症和免疫以及自动免疫反应以及细胞坏死等等。如果有简单易行的技术, 则应当可以对临床试验和注册登记研究中获得的冷冻血清、血浆和遗传物质进行质谱分析。

本篇的这一部分仅讨论几个新的有希望的血液标志物: B 型脑钠素 (BNP 和 NT-proBNP)、C 反应蛋白 (CRP)、髓过氧化物酶和脂蛋白相关磷脂酶 A₂, 这些应当能够帮助识别有风险的患者。

BNP 和 NT-proBNP 心室牵张时释放这些心脏神经激素。pro-BNP 的前体酶解为 N 末端 pro-BNP, 然后为 BNP。这些标志物首先在心力衰竭的诊断与评估中显示有益。随后, 众多前瞻性研究和对大规模数据库的分析显示, 与传统的预测因素不同, 这些标志物对稳定和不稳定冠心病患者死亡率的预测, 具有重要的预后价值。作为评估拟诊 ACS 患者整体风险的补充手段, 评估 BNP 或 NT-proBNP 在 ESC 指南中为 I B 类建议(见第 33 章), 在 ACC/AHA 指南中为 II B 类建议(见第 34 章)。GUSTO 研究显示, 大组 ACS 患者的 1 年死亡率在 NT-proBNP 四分百分位范围由低到高依次为 1.8%、3.9%、7.7% 和 19.2% ($P < 0.001$), 该预测价值与左心室功能紊乱的临床和实验室表现无关^[16]。

BNP 和 NT-proBNP 这种预测死亡率的独特优点在许多研究中得到证实。这种脑钠素还可以甄别 2% ~ 4% 心电图和心脏肌钙蛋白水平正常但拟诊 ACS 的患者可能发

生缺血事件。因此，入院时在两个独立的注册登记中检测了 NT-proBNP，一个是德国的 1131 例 ACS 注册研究，另一个是阿根廷的 1483 例胸痛患者的注册研究。后者是一组可疑人群，而前者是经过证实的人群。在 1178 例肌钙蛋白 T 阴性的患者中，ROC 曲线分析显示区分高危患者的最佳截断值为 474 pg/ml。这两个注册研究中更高的值与死亡高风险有关，校正的风险比分别为 9.56 (95% 置信区间 2.42 ~ 37.7, $P = 0.001$) 和 5.02 (95% 置信区间 2.04 ~ 12.33, $P < 0.001$)^[17]。

炎症标志物和 C 反应蛋白 迄今在 ACS 研究过的众多炎症标志物中没有一个是能够作为治疗目标（见第 25 章）。虽然 CRP 是一个非特异的标志物，但是有助于预测不良结果。同时还提示，这种标志物应当与疾病过程有关，但是相关资料仍然存在争议。CRP 的半衰期是 19 个小时，因此其血液水平主要是由其产生率确定的。炎症和感染性疾病时其水平很高。STEMI 时其水平也高，胸痛发作后 6 ~ 12 小时升高，48 小时内达到高峰。有前驱 UA 的 NSTEMI 患者入院时可以见到其水平升高，提示疾病过程的进展性^[18]。急性期的水平升高一般与 CK-MB 峰值升高、补体蛋白质和射血分数低值有关^[19]。

在 40% ~ 50% 的患者发现早期升高或急性期过后持续升高数天, 这种升高对于 12 个月心脏事件包括死亡、心肌梗死或再发性心肌缺血和 3 年死亡高发生率具有提示意义^[20]。CAPTURE 试验显示, 肌钙蛋白水平可以预测 72 小时早期死亡或再发心肌梗死, 而 CRP 水平则不能预测。相反, CRP 水平 >10mg/L, 可以预测 6 个月晚期事件 (18.9% vs 9.5%), 与肌钙蛋白水平无关^[21]。

PROVE-IT TIMI 22 研究将 3745 例 1 个月之内发生 ACS 的患者随机分为大剂量阿托伐他汀组或中等剂量普伐他汀组^[22]。LDL 胆固醇低于 70 mg/dl (1.8 mmol/L) 的患者较没有达到该值的患者 2 年随访期间再发心肌梗死或冠心病死亡率降低 [2.7 vs 4.0 事件/(100 人·年), $P = 0.008$], CRP 水平低于 2mg/L (2.8 vs 3.9 事件/(100 人·年), $P = 0.006$) 的患者也是如此。再发事件最低率 [1.9/(100 人·年)] 见于 LDL 胆固醇低于 70 mg/dl 和 CRP 水平低于 1 mg/L 的患者。这些在 ACS 后患者的结果具有说服力, 因为这些结果与前瞻性 JUPITER 试验新近得到的结果非常相似, 后者是在 LDL 胆固醇低于 130mg/dl (3.4mmol/L) 但是 CRP 水平 > 2.0 mg/L 人群一级预防中评估瑞舒伐他汀与安慰剂^[23]。

其他的标志物也可以预测预后，尤其是白介素-6可以促进肝脏形成CRP。由于不同的炎症路径存在大量的标志物，多路标志物有时能够提供额外信息。一个标志物可以提供补充价值，不同标志物的价值因患者不同而异。图1-2 举例解释了多种标志物的价值^[24]。

髓过氧化物酶 髓过氧化物酶是大量出现于中性粒细胞中的一种溶酶体蛋白质。它从过氧化氢中产生次氯酸来破坏细菌。髓过氧化物酶缺失提示免疫缺失。抗髓

过氧化物酶抗体见于各种不同类型的脉管炎。一项对连续 604 例因胸痛到急诊科就诊患者的研究显示,即使是在没有肌钙蛋白 T 值阴性定义心肌坏死证据的患者,最初血浆髓过氧化物酶水平可以预测心肌梗死风险、是否需要进一步进行血管重建治疗或就诊后 30 天内和 6 个月死亡 ($P < 0.001$)^[25]。结果提示,单次检测最初血浆髓过氧化物酶应当能够独立预测 6 个月内与心肌坏死无关的主要不良事件风险。法国 - 加拿大的一项研究显示,髓过氧化物酶的等位基因 A 少见于冠心病患者,与伴 GG 基因型相比,记录冠心病伴 AA 基因型的比值比是 0.138 (95% 置信区间 0.040 ~ 0.474),伴 AG 基因型者为 0.639 (95% 置信区间 0.436 ~ 0.937)^[26]。髓过氧化物酶是一个有趣的标志物,需要进一步进行验证性研究。

脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 由于对脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 在罪犯病变的价值的观察和目前有大规模临床试验正在评估的口服活性抑制剂,使得重新燃起对脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 的研究兴趣。脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 由活化的炎性细胞产生(例如单核细胞衍生的巨噬细胞、T 细胞和肥大细胞),循环血液中与低密度脂蛋白的脂蛋白 B 结合,并以这种形式释放到动脉壁病变段的单核细胞和巨噬细胞。随后,LDL 氧化导致可以被脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 水解的截断磷脂形成。这一过程产生两个生物活性脂质介质,即溶血卵磷脂和氧化非酯化脂肪酸,它们促进炎性细胞返回活性

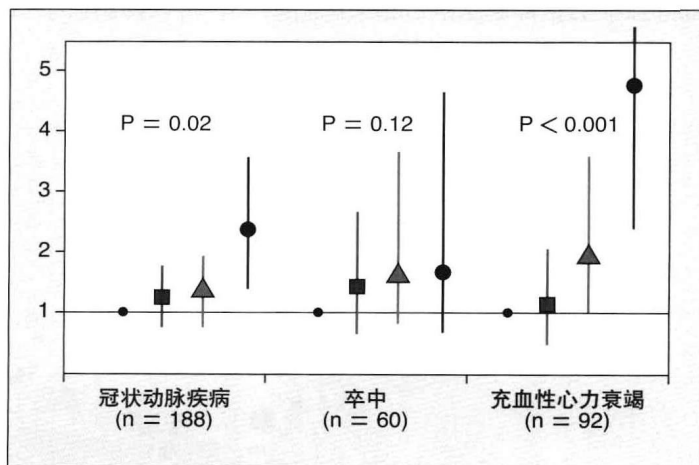


图1-2 Health、Aging和Body研究入选的2225例70~79岁无CVD的老年患者的结果。四分位数数最高的一组患者中，通过炎症因子个数（IL-6、CRP和TNF- α ）平均随访3.6年的结果表明，发生冠心病、卒中和充血性心力衰竭的相对风险（经以下因素调整：年龄、性别、种族、吸烟史、糖尿病史、高血压病史、慢性阻塞性肺疾病史、体重指数、HDL、甘油三酯、肌酐和白蛋白水平）。符号代表相对风险，竖线代表95%置信区间。黑色代表无标志物升高的参照组；蓝色代表1个标志物升高组；红色代表2个标志物升高组；绿色代表3个标志物升高组。在说明炎症在该疾病中的重要作用的同时，数据也阐明涉及机制的复杂性和需要多种途径评估。

From Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, et al: Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: Results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108:2317-2322.

6 病变和炎性介质局部聚集, 进一步增加脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 的表达 (见图 1-3)^[27]。这些介质对巨噬细胞具有细胞毒性, 促进其凋亡和斑块的坏死核形成。在 25 例冠心病猝死患者组织病理学和免疫定位显示, 早期斑块没有或少有脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 染色, 但是在坏死核和周围巨噬细胞和巨噬细胞高密度区域的凋亡细胞内的薄纤维帽粥样斑块和破裂斑块过度表达^[28]。

有关一级和二级预防的流行病学研究已经报道脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 循环量和活性水平与心血管疾病的风险之间的肯定联系 (见图 1-4)^[29]。“脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 研究合作项目”目前正在对所有相关研究的 15 000 例参与者的资料进行大规模系统的荟萃分析, 结果将很快发表^[30]。

相反, PROVE-IT 研究在 ACS 患者入院时检测脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 活性, 结果对 24 个月发生死亡、再次心肌梗死、血管重建或卒中并无预后意义。然而, 在同一人群 30 天后检测发现, 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 活性是与心脏危险因素、LDL 和 CRP 水平无关的这些事件的一个强力预测因素^[31]。入院水平没有预测价值可以用血液 LDL 胆固醇水平在急性期降低和脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 转运能力降低来解释。总之, 这些观察提示, 与心脏标志物不同, 在急性期检测脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 没有意义, 但是在后期检测, 对斑块内的炎症和再发缺血事件高风险具有预测价值。

因此, 在有进行性冠状动脉粥样硬化的糖尿病和高胆固醇血症的猪抑制脂蛋白相关磷脂酶 A₂, 可以抑制血浆和

病变的脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 活性和溶血卵磷脂浓度, 减少斑块中的坏死核, 同时促进与巨噬细胞和 T 淋巴细胞功能相关的抗炎基因的表达^[32]。在应用血管内超声成像的双盲安慰剂对照人的研究中也发现, 提示 darapladib 这种口服活性抑制剂的受益^[33]。330 例血管造影证实有冠心病的患者使用该药物或安慰剂 1 年。随访 12 个月, 两个组的 LDL 胆固醇水平没有差异, 但是应用 darapladib 组的脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 活性明显降低 59%。对主要终点采用血管内超声震动学和 CRP 血浆水平评估斑块可变形性没有影响。然而, 脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 抑制 50% 坏死核容积 (-0.514 mm^3 vs $+4.518 \text{ mm}^3$ 与安慰剂对照), 导致有意义的 5.032 mm^3 ($P = 0.01$)。这些斑块内成分的变化没有带来整个粥样斑块治疗上的明显差别。

遗传研究

我们对基因组和蛋白质组的理解已经取得了很大的进步, 但是还需要进行进一步的研究, 来从临床上广泛转换我们的知识。将来最有希望的是透彻理解基因组学、蛋白质组学、转录组学和代谢组学以及整合这些学科所提供的临床信息。

基因组学包含了人类 DNA 编码的所有遗传信息, 包括基因和组入染色体的非编码序列, 后者可以释放转录的遗传编码。这些由信使 RNA 运载到核糖体, 然后合成为新的蛋白质。在一个细胞或一群细胞产生的整套全部 RNA 分子或转录成为转录组学, 它反映了在外界环境影

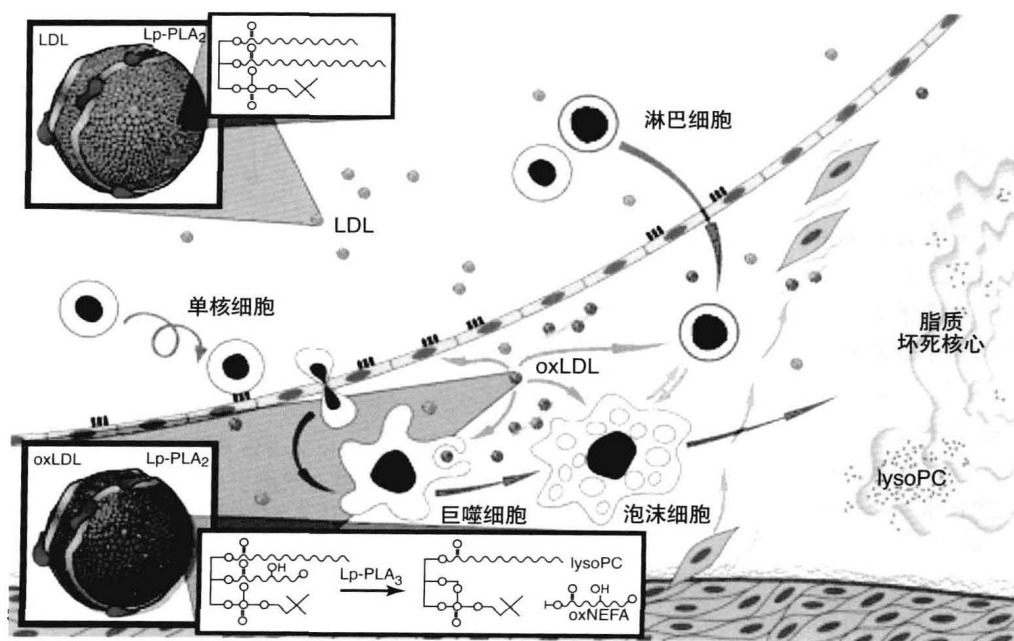


图1-3 图示提出的血管壁中Lp-PLA₂在致动脉粥样硬化过程中的作用机制。Lp-PLA₂首先结合于它的第一载体LDL上的apo-B, 由它转运至易于病变节段的血管壁。随后LDL氧化导致sn-2部位磷脂截断, 这易于Lp-PLA₂酶解作用。这导致生成两种有生物活性的脂质中介, lysoPC和氧化的NEFA (oxNEFA), 推测它们在炎症细胞在易损病变部位定位和介导炎症介质增生中有重要作用。表达Lp-OLA₂的炎症细胞的浸入增加了它的聚集。由Lp-PLA₂产生的有生物活性的脂质介质对巨噬细胞也有细胞毒性作用, 使进展中的动脉粥样硬化病变斑块脂质核易于形成坏死核。

From Zalewski A, Macphee C: Role of lipoprotein-associated phospholipase A₂ in atherosclerosis: Biology, epidemiology, and possible therapeutic target. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:923-931.