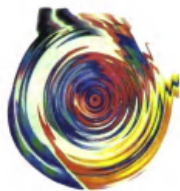




中国环境科学出版社

中国环境科学出版社



胡大一 著

心血管疾病现代治疗丛书
——动脉粥样硬化与血栓

胡大一 著

冠心病防治进展

心血管疾病现代治疗丛书
——动脉粥样硬化与血栓

进展

41.4

41.4

心血管疾病现代治疗丛书

冠心病防治进展

——动脉粥样硬化与血栓

胡大一 著

中国环境科学出版社

·北京·

图书在版编目(CIP)数据

冠心病防治进展:动脉粥样硬化与血栓/胡大一著. —
北京:中国环境科学出版社,1997.8
(心血管疾病现代治疗丛书)
ISBN 7-80135-285-8

I. 冠… II. 胡… III. ①冠心病-防治-进展 ② 动脉粥样
硬化-防治-进展 ③ 血栓栓塞-防治-进展 IV. R541.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(97)第 08894 号

中国环境科学出版社发行

(100062) 北京崇文区北岗子街 8 号)

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经售

*

1997 年 5 月 第 一 版 开本 787×1092 1/32

1997 年 5 月 第一次印刷 印张 1½

印数 1—10000 字数 34 千字

ISBN 7-80135-285-8/R·034

定价:2.50 元

序

冠心病已成为威胁我国人民健康与生命的常见疾病。近年来在冠心病的防治方面取得了不少重大的突破与进展。

降脂治疗对于冠心病一级预防和二级预防的作用，血栓在急性冠状动脉综合征发病机制中的地位，溶栓、抗血小板和抗凝抗栓治疗的临床应用和研究，对不稳定性斑块——软斑块的认识等方面取得的成就，进一步推动了冠心病防治的临床实践。

本书对冠心病防治方面的一些重要进展作了简明的介绍，是我国心血管内外科专科医生、通科医生和医学生了解这方面知识的一本参考读物。

邹耕

1997.1.7

前 言

80年代以来,冠心病防治的基础与临床研究都有重大突破与进展。

血脂的干预在冠心病的一级和二级预防中的重要作用已得到大规模前瞻性随机双盲安慰剂对照试验的充分证实,尤其是4S与CARE结果的先后公布,使冠心病的防治工作进入了一个新的阶段。对血脂的干预已远远超出冠心病防治的范畴,它必然对缺血性脑卒中及周围动脉粥样硬化疾病的防治具有重大意义。

血栓形成是急性冠状动脉综合征(不稳定性心绞痛,非Q波梗死和急性Q波梗死)发病机制的共同通路。但溶栓疗法却在三种不同疾病人群有不同的结果。这主要与完全闭塞发生率的不同以及血栓的不同成分相关。不稳定性心绞痛与非Q波梗塞治疗研究的方向是寻找比阿司匹林作用更为理想的抗血小板药物和比静脉肝素更为理想的抗凝抗栓药物。

导致急性冠状动脉综合征不稳定临床表现的基础是不稳定斑块——软斑块。对软斑块特征的认识,对于制定治疗不稳定心绞痛和急性心肌梗塞及其二级预防的对策有重大指导意义。

本书对这些方面的重要进展作了详细介绍,希望能对我国的冠心病防治起到推动作用。

胡大一

1997.1.7

目 录

缺血性心脏病中的血栓形成	(1)
一、血栓形成在急性冠状动脉综合征中作用的历史回顾	(2)
二、复杂的冠状动脉病变	(3)
三、斑块的脆性	(5)
四、斑块破裂的触发因素	(7)
五、动脉粥样硬化疾病的进展	(9)
六、PTCA 后的再狭窄	(10)
七、血栓形成	(18)
八、血栓的治疗手段	(24)
HMG-CoA 还原酶抑制剂在冠心病二级预防中的作用	(24)
一、HMG-CoA 还原酶抑制剂	(24)
二、HMG-CoA 还原酶抑制剂在冠心病二级预防中的重要地位	(25)
三、降脂治疗对冠状动脉影响的机制	(34)
四、血脂干预的建议	(36)
脂蛋白与动脉粥样硬化形成新的治疗手段	(38)

缺血性心脏病中的血栓形成

在破裂的动脉粥样硬化斑块基础上的血栓形成是心肌梗死和不稳定性心绞痛为表现的急性冠状动脉综合征的主要发病机制。心肌梗死由于冠状动脉的急性完全性闭塞所致，而不稳定性心绞痛的大多数病人是因为非完全闭塞的血管附壁血栓形成。血栓形成在慢性动脉粥样硬化的进展和 PTCA 后的再狭窄或急性闭塞中也都有重要作用。使用治疗血栓的药物的目的在于预防血栓的进展，溶解血栓的纤维蛋白成分或预防血小板的进一步聚集。我们也可使用一些冠状动脉内的治疗技术开放冠状动脉。冠状动脉内血栓形成的一级预防的研究正在进行。对于稳定动脉粥样硬化斑块或降低高凝状态的研究已经进行。

在医学和心脏病学领域中，观点在不断改变。在缺血性心脏病的治疗中不乏其例。首先，以往主张心肌梗死后长时间卧床休息，而现在则主张早下床活动。硝酸甘油曾被认为是急性心肌梗死的禁忌症，现在却在临床广泛使用。阿司匹林也曾被禁忌与华法令联合使用，而现在二药则经常合用。血栓在缺血性心脏病发病机理中的作用如同钟摆一样，已几经变动。最早，冠状动脉血栓形成和急性心肌梗死为同义语；之后血栓作为心肌梗死原因的作用受到质疑。到了 70 年代和 80 年代血栓在心肌梗死发病机理中的主导地位被再次确立。不仅血栓学说的地位有了改变，而且近年来它的重要性也逐渐提高。现有资料表明，在不稳定性心绞痛，以及在急性心

心肌梗死，在破裂的斑块基础上的冠状动脉血栓形成是这些综合征最常见的发病机理。并且也有证据表明，血栓在动脉粥样硬化的进展和 PTCA 之后的再狭窄中都有作用。

一、血栓形成在急性冠状动脉综合征中作用的历史回顾

Quain 在 19 世纪前半叶首先描述了冠状动脉完全闭塞的病理诊断，他报告了闭塞性冠状动脉疾病和心脏脂肪性退行性变之间的关系。但当时认为，冠状动脉完全闭塞的结果必致死无疑。19 世纪末进行了心肌梗塞的尸解诊断，但直到 1910 年两位俄罗斯医生描述了与冠状动脉血栓形成相关的临床发现，才提出心肌梗死与血栓的关系。1912 年发表了 Herrick 的经典文章，他指出冠状动脉血栓形成的临床表现不同取决于闭塞血管的大小、部位与数目。之后，冠状动脉闭塞和心肌梗死被视为同义语。但仍有一些人怀疑二者的因果关系。Friend berg 和 Horn 1939 年报告有些死于心肌梗死的病人缺乏尸解闭塞血管的证据。另一些作者提出，血栓形成是急性心肌梗死的果，而不是因。Bran wood 和 Montgomery 在他们的 61 例死于心肌梗死的病人的系列尸解中，仅在 36 例病人发现有闭塞性冠状动脉血栓的证据。作者还报告，动脉血栓形成的年龄短于相关梗死的年龄，以致使作者认为心肌坏死先于动脉闭塞。他们的假说得到了使用检测血栓的新技术的其他作者发现的支持。1973 年，Erhardt 等将同位素标记的纤维蛋白原注射至急性心肌梗死的病人；随后他们检查死亡的病人的冠状动脉。7 例病人中 6 例显示，他们闭塞性血栓的所有部分都有同位素标记。Erhardt 等推论，血栓形成必然在梗死之前。否则标记的纤维蛋白质不会渗入血栓的远端

部分。在所有这些研究中，都错误地认为血栓形成是与由于心排血量下降或冠状动脉的严重粥样硬化性狭窄所致血流减少相关的一种继发现象。并且人们还认为血栓形成是一终末事件而不是此综合征的起动。60年代和70年代早期持续存在有关血栓重要性的争论，但到了70年代中末期大多数病理学家相信，血栓是透壁性心肌梗死的主导原因。有关非透壁性（心内膜下）心肌梗塞存在不同意见，在此类梗死病人的病理检查不常见有血栓形成。1980年DeWood等发表了关于ST段抬高的急性心肌梗死病人冠状动脉造影的经典文章。在胸痛症状起始后4小时以内的冠脉造影中大约90%的病人，梗塞相关血管完全闭塞，其中大多数有冠状动脉内血栓形成的证据。心肌梗死后早期经冠状动脉内或经静脉途径给予溶栓药物开放闭塞的冠状动脉和降低死亡率的事实进一步证实了血栓在急性心肌梗死中的重要意义。

80年代使用冠状动脉造影以及冠状动脉血管镜的其他作者提出，血栓形成在不稳定性心绞痛和非Q波梗死的发病机制中也具有重要作用。当把不稳定性心绞痛定义为新近发作的低运动负荷或静息时的心绞痛或原有轻度心绞痛在程度或频度上的加重，大多数病人有冠状动脉内血栓或复杂的含有血栓的病变的证据。但在不稳定性心绞痛，不同于心肌梗死，血管大多未完全闭塞，相反血栓为附壁性的，血管严重狭窄，但未完全闭堵。

二、复杂的冠状动脉病变

早期的动脉粥样硬化病变在西方社会常见，被称为脂纹。它们甚至起源于现被称为适应性内膜增厚的更早期的改变。这些适应性增厚在每个人从出生即存在于恒定的部位（一般

在血流提供血管的对侧)，为非闭塞性，是对机械力量的局部适应。脂纹由来自巨噬细胞或平滑肌细胞的充满脂质的泡沫细胞组成。这种病变进展缓慢，导致被称为纤维粥样硬化 (fibro-atheroma) 的较晚期的动脉粥样硬化形成。最近美国心脏学会的 Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis 提出一个新的动脉粥样硬化方案，将病变分为 6 型 (图 1)。在此新的分类中，这些较晚期的病变为 IV 型和 V 型。这些晚期病变通常在纤维帽下有脂核。纤维帽由平滑肌细胞和结缔组织构成。这些较晚期病变的成分，尤其是脂质含量有很大不同。有些病变完全为纤维化的，而另一些则有大的坏死性脂核。

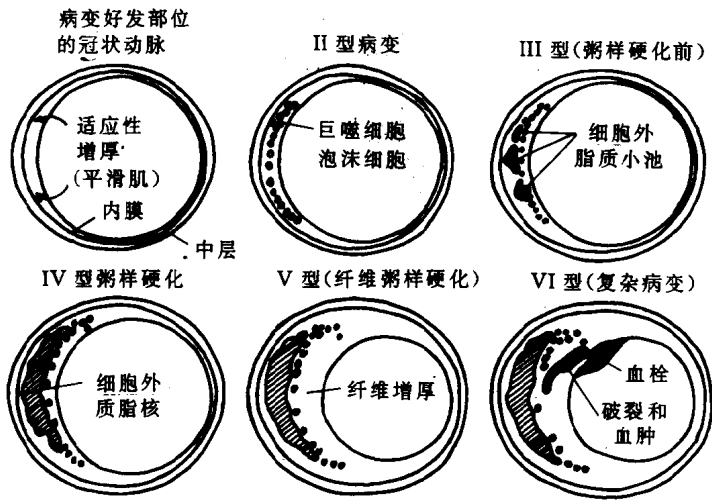


图 1 6 个左前降支相同部位最近端的横断面图。在这一病变好发部位总是存在着适应性内膜增厚至晚期动脉粥样硬化病变的 VI 型病变的内膜形态学特征。

有些这种斑块表面破裂导致内膜内血栓形成。此后可发生血管腔内血栓形成。当破裂发生时，病变被分为Ⅳ型或有并发症的病变。根据尸解研究，有并发症的病变，即含有脂核的破裂的纤维粥样硬化是大多数病人冠状动脉内血栓形成和急性心肌梗死的基础。在大约 75% 的病人，冠状动脉内血栓形成与斑块破裂有关，而起始于内膜内或破裂部位的血栓形成。在大约 25% 的病人，血栓形成继发于斑块的表浅性糜烂。先前的尸解研究提示，从血管滋养管破裂向斑块内出血是血管腔内血栓形成的基础机制。尽管动脉粥样硬化斑块含有这些小血管的广泛网络，但现在一般认为，是斑块破裂（而不是向斑块内出血）为血管内血栓形成的主要原因。

哪些斑块容易破裂呢？斑块破裂的倾向至少与 4 个因素有关（图 2）。

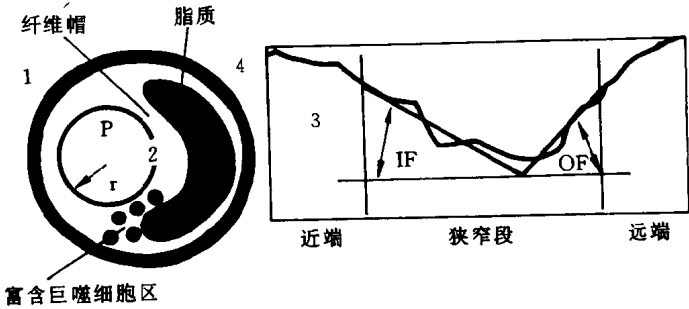


图 2 易损或不稳定性富含脂质的Ⅳ型和Ⅴ型病变的发病原理。1F=流入角，OF=流出角

三、斑块的脆性

1. 斑块的脂肪含量

如先前所述,破裂并导致血栓形成的斑块含有脂核。Davies 等已发现,脂核大小与斑块溃疡和血栓形成的危险相关,斑块中点处横截面积的 40%是脂质为危险临界水平。在破裂(或溃疡)的斑块,脂池(脂核)超过 40%~91%,而完整斑块为 11%。脂池的脂肪生物成分通常为胆固醇,胆固醇酯和亚油酸胆固醇。体温下的胆固醇为牙膏状,为液态和晶体状态的胆固醇。液态与晶体状态胆固醇的比例可能影响斑块破裂的危险度。如果此比例高,即由于小量的晶体状态胆固醇或大量液态胆固醇,脂核则较软。如果此比例低,脂核较硬。较软的脂核对其上方的纤维帽产生较大张力。

2. 内膜下炎症

动脉粥样硬化具有内膜的慢性炎症性疾病特征。慢性炎症细胞常见于晚期病变和斑块破裂部位的组织学切片,即有巨噬细胞和 T-淋巴细胞聚集。甚至在存在浅表斑块糜烂和继发血栓形成时,慢性炎症细胞为血栓形成部位的恒定特征。被激活的杆状细胞也在破裂处聚集,但仅占炎症细胞的 10%。

最近资料表明,炎症细胞使纤维帽削弱,使斑块更容易破裂。基质金属蛋白酶和其它由巨噬细胞产生的酶将消化细胞外基质。T-淋巴细胞产生的 γ 干扰素可能干扰纤维帽内的胶原合成。一旦血栓形成,血小板沉积也可能增加血细胞沉积。白细胞不仅被血小板和红细胞网孔所捕捉,而且白细胞沉积是一主动过程,取决于被激活的血小板样 P-Selectin 上的糖蛋白受体的表达。

3. 纤维帽的厚度

在易损的斑块,纤维帽已被存在的炎症细胞和被胶原合成减少所削弱,而变薄。破裂通常发生在纤维帽最薄之处。这一点通常是斑块与正常的血管壁交界处或脂池上方纤维帽的

中央。不稳定斑块的纤维帽比完整斑块含的平滑肌细胞少,这也是纤维帽变弱的原因。

4. 具有以上特征的轻至中度动脉粥样硬化斑块

在一些研究中,分析发生急性综合征(急性心肌梗死或不稳定性心绞痛)前后选择性病人的系列冠状动脉造影显示,50%以上病例的首次冠状动脉造影,导致急性综合性的病变狭窄程度小于50%。这些病变中狭窄大于70%者在第一次冠状动脉造影所发现的不到20%。心肌梗死早期所作的冠状动脉造影所见也类似,在接受溶栓治疗后,大多数病人的梗死相关血管狭窄50%~75%。对梗死后早期这些病变的系列冠状动脉造影分析还发现,随着残留血栓的可能自溶,这些病变经历重塑(remodeling),血管腔随之进行性增大。Brown等发现,梗死后系列分析的病变中50%以上在再次造影时,闭塞程度仅50%~60%。尽管与尸解或血管内超声相比,冠状动脉造影一般低估动脉粥样硬化的程度,因而上述这些冠状动脉造影的分析大多都有其局限性,但它们显示第一次冠状动脉造影时存在的最严重闭塞不是之后发生梗死的部位,并且这些病变在随访的冠状动脉造影中常仍保持严重狭窄或无症状地变为100%闭塞。在不稳定性心绞痛的病人,如在急性事件之前与之后都有冠状动脉造影,在75%的病人见到疾病进展伴有新病变的形成。

四、斑块破裂的触发因素

当易损斑块承受超出其承受能力的过强张力时,发生斑块破裂(图3)。这些张力可为外源性,也可为内源性,与斑块的形状有关。在大约60%的斑块破裂的病人,破裂的部位在纤维帽与正常血管壁的交界处。计算机模型显示,此处常

常是纤维帽上张力最大的一点。据估计，在纤维帽边缘处的张力比在正常血管壁的张力大 5 倍。根据 Laplace 定律，对斑块的周围血管壁的张力与 $\frac{\text{压力} \times \text{半径}}{\text{纤维帽厚度}}$ 成比例。如果所有其它条件相同，轻至中度狭窄的病变比更严重病变承受的张力可能更大，因为前者的管腔半径更大。如果我们认识到炎症细胞和其它因素减低纤维帽的厚度，可能由运动促使的冠状动脉内的压力波或多年长期反复周期性张力的撕裂可能进一步削弱纤维帽，导致易损病变的斑块破裂。已有证据表明，纤维帽的硬度和心率成正比。增快的心率可能增加纤维帽与正常血管壁交界处的张力，因而增加急性冠状动脉事件的危险。

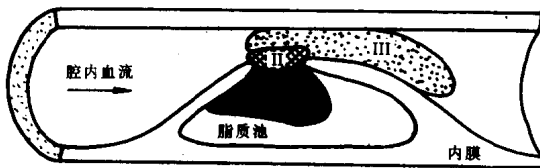


图 3 由于斑块破裂所致的闭塞性血栓纵断面的重建。标记为 I 的斑块内血栓富含血小板。第 II 阶段含血小板和纤维蛋白，第 III 阶段血栓向血管腔内突出，主要含纤维蛋白和红细胞，而血小板成分极少。

斑块的形状也可决定张力作用的位置。对脂核的牵张力量很小。因此张力主要施加在纤维帽，尤其是其侧边处。如果如前所述，可通过减少液态胆固醇量或增加晶体状态胆固醇量，使脂核变硬，脂核硬度增加可能减轻对纤维帽的张力。最后，在稳定斑块与导致急性事件的斑块之间存在的流入和流出角度的小而显著的不同可能通过改变斑块水平的血液流变学影响斑块破裂的危险。

五、动脉粥样硬化疾病的进展

血栓形成可能不仅参与急性冠状动脉综合征，如心肌梗死和不稳定性心绞痛，而且在动脉粥样硬化疾病进展中可能起有重要作用。这一概念起源于100多年前，由 Von Rokitsky 提出之后。在20世纪，Duguid 根据这些主张发挥而提出，动脉粥样硬化进展常与动脉有斑块损伤部位存在的小附壁血栓的参与有关。尽管血栓在动脉粥样硬化进展中的意义如何仍然存有争论，但在破裂的斑块上存在附壁血栓不一定都导致急性冠状动脉综合征。随着这些病变的愈合，这可能是动脉粥样硬化非线性进展的一个机制。

Davies 等发现，在8%的死于非心脏原因的病人尸解时有无症状性斑块破裂和血栓，在这些病人，可见有冠状动脉粥样硬化，但生前无明显的冠心病危险因素。在有冠心病危险因素的病人群，斑块破裂的发生率增高至16%。数月至数年的附壁血栓的反复发作，伴有这些小血肿与血栓的结合可导致血管腔逐渐狭窄。其他作者已强调，附壁血栓合并入动脉粥样硬化作为病变进展的一个方式的重要意义。使用单克隆抗体的免疫组织化学研究显示纤维蛋白或纤维蛋白降解产物常沉着于动脉粥样硬化病变之内。动脉粥样硬化的实验模型提示，血小板—血管壁相互作用，随后发生的血小板依赖性生长因子释放能够导致平滑肌细胞增生和细胞外基质增生。在某些研究中，脂质蓄积可能继发于血栓后的实验诱发的斑块。因此，内膜增生这一动脉粥样硬化的标志可继发于以在损伤部位的血小板沉积为起始，继而发展为密切类似于动脉粥样硬化病变的实验诱发的血管损伤。

六、PTCA 后的再狭窄

再狭窄常见于 PTCA 和其它经皮介入治疗之后。介入治疗后 6 个月的再狭窄大约为 30%~50%，取决于对再狭窄的冠状动脉造影定义和是否采用临床标准。再狭窄的特征是介入时获得的血管腔扩大在早期(<24 小时)和后期(1~6 个月)的丧失。在不同阶段有不同的机制参与。介入治疗后冠状动脉内腔直径的早期减小与诸如弹性回缩、扩展不充分、撕裂以及在某些病人的血栓等现象相关。尽管使用冠状动脉内血管镜，在 PTCA 后即刻经常见到附壁血栓形成和内膜撕裂，但最近的血管镜资料提示，血栓可能仅仅是早期血管腔丢失的不常见原因。在一个小的病人系列研究中，将早期血管腔丢失定义为与 PTCA 后即刻结果相比，在 PTCA 后 1 小时最小管腔直径减少>0.3mm，Rodriguez 等发现作为其原因，血栓权为 11 例病人中的 1 例。

介入治疗之后的后期血管腔丢失一般归因于内膜平滑肌增生。近来在人体使用血管内超声的资料表明，由于动脉直径回缩导致的血管重塑也可能是重要机制。关于平滑肌细胞增生，血栓形成已被认为在其起始时起有作用。在动物模型的血管壁损伤之后，在血管损伤部位血小板聚集，1~2 周后，平滑肌细胞从中层移动至内膜。血小板又分泌生长因子，并且血小板还能够调节单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞分泌生长因子。来自医用水蛭的凝血酶的强有力的直接抑制剂水蛭素将消除猪模型 PTCA 后的附壁血栓。血小板减少或干扰血小板的功能也可减轻实验模型的内膜增生。抗组织因子的单克隆抗体(组织因子阻断凝血恶性循环的激活)也可在实验模型消除纤维蛋白沉积和显著减少血小板沉积。

遗憾的是,在再狭窄的冠状动脉造影试验中,至今尚无可能使用抗血小板或抗凝药物降低狭窄率。但在 EPIC (Evaluation of C 7E₃ for the Prevention of Ischemic Complications) 试验,使用单克隆抗体片断强有力地抑制血小板聚集的最后通路(糖蛋白 IIb/IIIa 受体),与安慰剂相比,明显降低了 PTCA 后 6 个月的临床再狭窄率。一个冠状动脉造影的试验正在进行,旨在评价该药是否也可能降低冠状动脉造影的再狭窄率。再狭窄减少是由于对 IIb/IIIa 受体的抑制,还是由于该抗体对血小板上另一个受体—— Vitronectin 受体,内皮细胞以及可能参与内膜增生的平滑肌细胞的抑制,目前尚不清楚。最后,在最近的一个初步的研究中,拮抗 thromboxane A₂, 并且是血小板释放的生长因子的受体抑制剂的药物—— trapidil 在随机的安慰剂对照试验中明显降低冠状动脉造影的再狭窄率。

七、血栓形成

1. 血栓的解剖学

动脉血管壁损伤后;血小板粘附至内皮下的胶原(图 3)。血小板膜上的糖蛋白 Ib 是这一单层血小板的初始受体,它将 Von Willebrand 因子作为细胞外配体,与之结合。血小板聚集涉及几个不同通路的激活,导致血小板上的 II b/III a 受体暴露。在每一个血小板上大约有 40000 至 50000 个这种受体。这些受体或与纤维蛋白原相结合,或与 Von Willebrand 因子相结合,导致血小板与血小板的相互作用形成富含血小板的白血栓。依赖于对血栓形成的刺激,血栓之后可突向管腔。血栓的管腔内成分为血小板和纤维蛋白的混合。血栓的闭塞性尾部由红细胞的纤维蛋白构成,这一尾部(红血栓)通常是