

缩小心肌梗塞范围疗法

D. J. Hearse D. M. Yellon 著

杨仁勇译 陆再英审校

湖北科学技术出版社



缩小心肌梗塞范围疗法

杨仁勇 译
陆再英 审校

湖北科学技术出版社

缩小心肌梗塞范围疗法

原著 英 D·J·Heanse, D·M·yellon

杨仁勇 译 陆再英 审校

湖北科学技术出版社出版发行 新华书店湖北发行所经销

湖北科学技术出版社黄冈印刷厂印刷

787×1092毫米 32开本 8印张 175千字

1990年12月第1版 1990年12月第1次印刷

ISBN 7—5352—0664—6/R·134

印数：1—3500 定价：3.80元

内 容 简 介

本书是讨论有关急性心肌梗塞时旨在缩小梗塞范围的各种措施的原理、存在的问题及其有效性的第一部专著。由国际知名专家根据动物实验和临床研究，从心肌细胞生理及病理生理、冠脉循环、心肌微循环以及生物化学因素等各方面，围绕缩小心肌梗塞范围这一问题作了详尽的讨论，对现行措施的理论依据及其有效性进行了评论，并提出了不少新的观点及新的方法。它是急性心肌梗塞临床和实验研究的很有价值的参考书。

前 言

“缩小心肌梗塞范围”的提法已出现在心脏病学教科书中，并已作为临床常规治疗方法。与此同时，愈来愈多的实验心脏病学专家却对心肌梗塞范围真能缩小提出了异议。本书是讨论有关缩小梗塞范围的原理、存在的问题及其可能性的第一部专著。它介绍了国际知名专家对这一重要医学问题的看法。通过争议可能对急性心肌梗塞的自然过程及其治疗的现代观点从根本上重新进行评价。

近15年来发表了数百篇实验和临床研究论文，报告了各种药物，如 β 受体阻滞剂、透明质酸酶和眼镜蛇毒确实能缩小梗塞范围。尽管这些令人鼓舞的研究结果提出了50多种具有上述作用的药物，但我们还必须看到，迄今为止尚无一种药物被临床广泛而长期地应用于心肌梗塞。

过去10年掀起了药物保护局部缺血心肌的热潮，此后很多实验和临床心脏病学专家对此又采取了谨慎和保守的态度。但是心肌保护无疑是可能的，人们到手术室可以看到局部应用对抗缺血的措施，使心脏外科有了巨大的发展，正当内科对抗心肌梗塞药物的临床价值提出异议的同时，外科医生使用心脏麻醉药，使心肌对缺血的耐受时间至少提高了5倍。除了耐缺血的时间明显延长外，外科医生已通过心肌保护措施大大增加了手术的安全性和成功率。

在缺血心肌的保护问题上为什么出现争议？为什么不应用外科手术中成功的方法保护进展期梗塞的心肌？虽然部分

是因为心肌梗塞治疗要求条件高、困难大，但绝大部分问题是由于实验与解释的脱节。例如，目前大多数理论及临床研究常以狗心为模型，而在狗心脏中并不存在中间血流和损伤的侧枝循环的“边缘带”，而后者正是假设的治疗靶子。同时，现在广泛采用的组织损伤和保护指标缺乏科学性，也不能证明只是防止了组织死亡，就可使心肌细胞恢复收缩功能。我们认为“保护”一词的含义太不确切，心脏病学家未能把减轻损伤程度与缩小梗塞范围二者明确地区别开来。这是由于对冠状动脉及其侧枝循环对决定心肌存亡的绝对重要性普遍认识不足造成的。

显然，不能恢复早期的大量的冠状动脉血流，缺血心肌就会死亡。但问题在于要确定“早期”和“大量”的定义和界限进而探讨采取什么治疗措施。溶栓疗法及血管成形术将会促进这些问题的研究。

我们相信心肌梗塞范围确实能够缩小并将使之成为临床现实，但必须进行更多更深入的研究。只有对以下几方面的问题有了充分的了解才能达到上述目的。这些问题包括缺血损伤的自然过程；人类和适当的动物模型中不同疾病状态下，缺血损伤的空间和时间特征；以及缓解损伤和增加侧枝血流的药理学问题。

由于对缩小心肌梗塞范围诸方面的问题模糊不清，恳求国际知名专家从有关缩小心肌梗塞范围的各个方面笔谈其本人的观点，为此，本书不仅汇集了诸方面的权威性的最新观点（例如，冠状动脉解剖、冠脉循环的控制以及侧枝循环的积极作用），也介绍了令人鼓舞的新观点（例如氧自由基和白细胞在组织损伤中的作用）。本书从临床和实验的角度阐述了见解，并作了分析。笔者认为本书不仅对临床心肌梗塞

的治疗（可望起促进作用）有重要的指导作用，并提出有关临床问题和急需探讨的大体方案供实验学家参考。

David J. Hearse
Derek M. Yellon

序 缩小心肌梗塞范围 研究的意义

最近举办的“缩小心肌梗塞范围”专题讨论会上，摆脱了纸上谈兵的局面，也表明了近10年来临床方面有关缩小心肌梗塞范围的进展甚小。其原因是多方面的，如缩小心肌梗塞范围的定义缺乏客观性，对临床治疗的局限性缺少了解，或由于过于乐观等。冗长的关于“边缘带”、微循环血流量和心肌能量消耗的讨论令人丧失信心，对不可逆细胞损伤仍无确切定义感到失望。似乎，很多学者难以并且不试图将他们的研究发现与人类心肌梗塞联系起来。很多临床医生又认为缩小心肌梗塞范围的提法不切合实际，或根本不相信这种可能性。

对缩小心肌梗塞范围疗法进行热情积极的研究有两个主要客观目的，首先是降低死亡率；其次是改善心室功能，增加运动耐力，并且恢复长期的正常生活能力。

心肌梗塞病人早期死亡的主要原因是折返性室性心律失常。这种室性心律失常常发生在局部心肌缺血变化的过程中，包括缺血恢复，或缺血区融合成大片，或缺血很快发展成为坏死。此后，是继发于再灌注时离子和代谢底物平衡失调的致命性室性心律失常。再后，少数情况下由蒲肯野氏纤维引起的心律失常。

在心肌梗塞后数天、数周和数月的恢复期中，室性心律

失常仍然是死亡的主要原因。然而，只有在心肌梗塞范围很大时，损伤组织的范围与或早或晚出现的心律失常的发生率之间才有明显相关性。中等或小范围心肌梗塞也常可引起致命性心律失常，而且难以预料。如果缩小心肌梗塞范围的首要目的是降低死亡率的话，则只有在治疗很大范围梗塞时才能达到目的。然而在动物和临床试验中对治疗上述大范围梗塞还很少有成效，一般说，心律失常引起的死亡常发生于采取治疗措施之前。

只有当心肌梗塞范围很大时，心室功能方受到严重损害；中小范围梗塞对心室功能的影响差别很大，而在急性期测量梗塞范围很不可靠，就左心室的最终功能状态而言，对一个中度范围梗塞有可能使梗塞范围缩小10%，但并不肯定。

对这项值得花时间和精力研究是否仅仅是为了减少大面积梗塞的范围？倘若如此，整个缩小心肌梗塞范围研究的计划仅涉及到极少数人。

急性心肌梗塞病人1/3死于梗塞后的前3周内，这1/3中的一半死于梗塞最初的2小时内。如果不改善早期复苏的条件，不很快转入加强医疗病房，这15%的病人来不及接受缩小心肌梗塞范围的治疗。另有15%的住院病人中，2/3可能死于室性心律失常，并非死于大范围心肌梗塞；其余仅5%可受益于治疗，加上10%的大范围梗塞未即刻死亡者，至多不过20%的病人能受益于治疗。作者还不知道要使心肌梗塞范围缩小多少方能达到降低死亡率的目的，实事求是地进行估计，上述病人中大约1/4也就是总体中5%的病人能得到好处。

没有证据表明大多数心肌梗塞病人的正常愈合过程受到

损害，而有证据说明有些旨在缩小心肌梗塞范围的疗法不利于正常的愈合过程。例如，考虑到白细胞可释放白细胞三烯，致死损伤范围扩大，所以设法阻止白细胞侵入损伤组织，这是明智的吗？为什么首先考虑这点？如果藉以缩小心肌梗塞范围的疗法延迟损伤组织的修复，严重地妨碍纤维化，反而会使大部分病人梗塞恢复期基本正常的左心室功能下降。为此，对这一问题尚存在争论。

作者和其他学者所担心的另一个问题是已经完成的和正在进行的实验，其实验条件并不可靠。虽然作者首先认为迄今对研究是否能使心肌梗塞范围缩小，没有满意的实验动物模型，但还是对某些课题进行了探讨，这包括认识到目前在结扎或实验性阻塞冠状动脉前给予“保护性药物”与目前用于临床治疗梗塞的措施没有联系。这一实验与给急性心肌梗塞病人的冠脉内注入“保护性药物”也无相同之处；同时也无助于判断某一保护因子能缩小某个动物的梗塞范围，而对另一动物是否无效。特别是实验中采用的药物剂量，因为副作用大，而妨碍其在人类的应用。现在是否应模拟在中年人所出现的情况，制成一种动物模型，这种模型有慢性心肌缺血然后造成急性心肌梗塞，并在意识清楚的情况下研究如何缩小心肌梗塞范围。类似人的心肌梗塞状况，不完全性阻塞两支冠状动脉数周后，再使第三支冠状动脉完全闭塞。为什么未能这样做呢？为什么不能在已有损伤或梗塞过的的心脏上探讨治疗作用呢？这样做将更符合人类心肌梗塞的过程，在发生一些突然的严重情况之前总是先有未被发现的病变。

冠状动脉阻塞的方法显然不同，或为突然阻塞，或为慢性阻塞。再灌注方法也不一样，某些学者先使用衡压灌注后再使用可变压灌注，而某些只使用搏动压或只使用衡压灌

注。其次，目前对有关治疗的临床试验中广泛采用的原则缺乏研究，仍有实验报告将死亡或实验“不满意”的动物剔出。

现在对测量心肌梗塞范围的方法有较明确的依据。这些依据主要包括对持续的或缓慢下降的R：Q比值，或ST向量和QRS（40或100）向量的改变，结合测定肌酸激酶同工酶或测定左心室射血分数的各种方法。当上述这些判断心肌梗塞范围的指标全部得到改进，则将会有很大的提高。但作者仍然认为这些不适用于中年急性心肌梗塞病人。如何缩小心肌梗塞范围，有两个反复出现的悬而未决的问题，第一，缺乏治疗组与对照组病人的心肌梗塞后第六和第十二周的心源性死亡率的比较；其次，缺乏急性心肌梗塞后数周的心室功能和运动耐量分析。

可惜，有关上述两个关键指标的改善、不变或加重的报告大多数是依据少数或个别病例得到的资料，因而不甚可靠。针对这一问题，最近至少有一组报告证明用静脉注射噻吗洛尔的方法缩小了心肌梗塞范围，降低了心源性猝死。但这并不意味着是因果关系，心源性猝死减少并不一定是因为缩小了心肌梗塞范围。而这二者均可能是注射的药物对心肌儿茶酚胺的活性早期而持续的调节的效果。

除非经过规范的临床试验，观察大批量投入“抗梗塞药物”病例在梗塞后3和6个月的病死率和心室功能，对所谓抗梗塞药物的真正作用总是抱有怀疑的。因此需要一个更完备的试验方案，并由过去15年中积累了丰富经验的实验人员来领导。这种临床试验需要有大量的病例，因为梗塞过程有多样化的表现，必须进行双盲和随机试验，必须是前瞻性的研究。

作者认为最有价值的研究是心肌梗塞前治疗。就降低病死率与维持心室功能而论，缓解急性缺血、减少心律失常及继发性血栓形成似乎比缩小心肌梗塞范围更符合实际，因为缩小心肌梗塞范围的治疗只能使5%的梗塞病人获益。

尽管如此，缩小心肌梗塞范围的实验和临床研究无疑仍要继续进行。而未来的研究必须吸取过去和现在的教训，注意心肌梗塞的自然病史与实验设计的联系、要看到对实验结果解释和推理的局限性并应重视临床的验证。Hearse和Yellon主编的这本书冷静地评价和阐述了各方面的问题，它将使期待已久的缩小心肌梗塞范围有可能实现。

苏格兰爱丁堡大学心血管
研究所 Michael Oliver

目 录

第一章 问题与探讨：临床家的观点	1
一、缩小心肌梗塞范围.....	1
二、临床谱.....	4
三、冠状动脉血流下降的机理.....	7
四、延迟疗法.....	10
五、预防心肌缺血的并发症.....	13
六、阻塞冠状动脉的再通.....	14
七、再灌注损伤.....	14
八、小结.....	15
第二章 实验家对缩小心肌梗塞范围的观点	17
一、心肌保护的现实意义.....	18
二、缩小心肌梗塞范围与延缓缺血损伤的区别.....	21
三、适当的损伤和保护指数.....	24
四、“边缘带”问题.....	25
五、心肌梗塞范围缩小的可行性.....	31
六、定义和概念.....	35
七、小结.....	41
第三章 心肌死亡的原因	44
一、心肌缺血的概念和含义.....	44
二、实验伴随因素.....	47
三、心肌细胞死亡的可能原因.....	49
四、慢性缺血和“间歇性”缺血.....	56

五、小结·····	57
第四章 可抢救带问题 ·····	59
一、周边带·····	60
二、周边带的转化·····	67
三、透壁的边缘带·····	71
四、小结·····	75
第五章 实验性心肌梗塞与微循环 ·····	77
一、示踪工具：方法与模型·····	77
二、短期阻塞后心肌梗塞范围的测量·····	79
三、再灌注损伤问题·····	81
四、危险区的评价·····	82
五、不同种类动物的实验性心肌梗塞，豚鼠与鼠 族有何不同·····	84
六、心肌能量供应问题·····	87
七、侧枝血流量（大者心肌存活，小则死 亡）·····	88
八、小结·····	89
第六章 冠状动脉血流的调节 ·····	91
一、调节冠状动脉血流的代谢因素·····	91
二、冠状动脉循环的自身调节·····	95
三、神经调节与冠状动脉循环·····	97
四、冠状动脉的肌源性调节·····	100
五、冠状动脉血流的体液调节·····	101
六、调节冠状动脉侧枝血流的机制·····	102
七、未来的发展·····	104
八、小结·····	105
第七章 心肌梗塞时的微循环变化 ·····	106

一、微循环的解剖特点	106
二、缺血诱导的微循环紊乱	110
三、经微循环的心肌保护	118
四、小结	121
第八章 内膜下心肌易发生梗塞的机理	123
一、内膜下心肌接受的血流量	123
二、内膜下心肌能量消耗	130
三、内膜下心肌对缺血的耐受性	132
四、小结	134
第九章 测量冠状动脉血流量、危险区和心肌梗塞	
范围的原理和方法	136
一、心肌梗塞范围的决定因素	137
二、心肌梗塞范围的定性定量	141
三、放射性示踪微粒	142
四、动物实验中的危险区定性定量	150
五、动物实验中的侧枝血流定量	154
六、测量人类局部心肌血流量、危险区和心肌	
梗塞范围的方法	155
七、小结	158
第十章 心肌损伤的定量	159
一、缩小心肌梗塞范围疗法的临床评价	160
二、保护缺血心肌疗法的实验评价	165
三、小结	177
第十一章 药物对心肌梗塞范围的影响	180
一、解释研究结果的有关因素及其复杂性	180
二、缩小心肌梗塞范围的药物治疗	186
三、小结	199

第十二章 自由基在心肌梗塞中的作用	201
一、自由基的定义	201
二、“活性氧”的种类	202
三、自由基的来源	203
四、过氧化物在心肌缺血损伤中的作用	206
五、自由基诱导损伤与钙诱导损伤的关系	207
六、缺血、缺氧、再灌注及再氧合时 自由基生成的范围	208
七、如何对抗自由基	211
八、小结	212
第十三章 白细胞对心肌梗塞范围的影响	213
一、缩小心肌梗塞范围的方法	214
二、通过抑制中性粒细胞缩小心肌梗塞范围	215
三、中性粒细胞在缺血损伤中的作用	222
四、自由基在缺血损伤中的作用	228
五、溶酶体酶在缺血损伤中的作用	231
六、抑制白细胞的化学趋化作用	232
七、缺血和再灌注损伤的病理生理与中性粒 细胞的作用	236
八、小结	241

第一章 问题与探讨： 临床家的观点

一、缩小心肌梗塞范围

1. 概念：所谓“缩小心肌梗塞范围”是指在急性心肌梗塞发生后给以抗梗塞治疗使最终的梗塞范围小于不用这种治疗时所达到的范围。显然，是急性心肌梗塞的临床情况赋予了这一概念的重要性，也正是临床应用为有关的实验提供实验条件，负责对实验病人的临床监护及实验费用，并有为实验的治疗措施提供临床依据的义务。对很多保守的临床医生还要使之确信缩小心肌梗塞范围是个有实用价值的主张。

2. 临床应用：临床应用缩小心肌梗塞范围的方法，需要在下列几项的有机结合的基础上进行。第一，吸取全部临床试验的经验及从个别动物试验引伸的经验；第二，掌握作用机理；第三，临床类型的共同影响；第四，个体化经验。以 β 受体阻滞剂作为二级预防的试验过程充分说明从临床试验中获得依据是十分困难的。如何将从这类试验中获得的来之不易的经验应用于具体的病例仍然是经常争论的问题。人们已熟知，在人类临床试验中可以出现动物实验中遇到的各种危险，此外，尽管基础机制的研究发展很快，我们的知识仍十分缺乏，合理的实践仍应建立在综合统一的基础上并