

心血管病的 当今问题

张文博 刘肖林 路方红 主编

 科学技术文献出版社

心血管病的当今问题

主 编	张文博	刘肖林	路方红		
副主编	尹兆灿	刘传木	王 军	孟庆杰	岳庆祝
	张银风	韩 凯	马建群	孙经武	王临海
	黄 进	崔家玉			
编 委	刘学东	许国华	曲海亮	李志让	李连锦
	李晓佳	李翠香	杨黎明	张汝敏	张晓梅
	张秋月	赵娟珍	崔兰风	韩业坤	焦玉英

科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

心血管病的当今问题/张文博 刘肖林 路方红主编. -北京:科学技术文献出版社,1999.4

ISBN 7-5023-3101-8

I. 心… II. 张… III. 心脏血管疾病 IV. R54

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 20185 号

出 版 者:科学技术文献出版社

图 书 发 行 部:北京市复兴路 15 号(公主坟)中国科学技术信息研究所大楼 B 段/100038

图 书 编 务 部:北京市西苑南一院 8 号楼(颐和园西苑公汽站)/100091

邮 购 部 电 话:(010)68515544-2953

图书编务部电话:(010)62878310,(010)62877791,(010)62877789

图书发行部电话:(010)68515544-2945,(010)68514035,(010)68514009

门 市 部 电 话:(010)68515544-2172

图书发行部传真:(010)68514035

图书编务部传真:(010)62878317

E-mail:stdph@istic.ac.cn

策 划 编 辑:王 琦

责 任 编 辑:平 平

责 任 校 对:李正德

责 任 出 版:周永京

封 面 设 计:张宇澜

发 行 者:新华书店北京发行所

印 刷 者:北京国马印刷厂

版 (印) 次:1999 年 4 月第 1 版 1999 年 4 月第 1 次印刷

开 本:787×1092 16 开

字 数:716 千

印 张:28

印 数:1—4000 册

定 价:48.00 元

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

(京)新登字 130 号

科学技术文献出版社 向广大读者致意

科学技术文献出版社成立于 1973 年, 国家科学技术部主管, 主要出版科技政策、科技管理、信息科学、农业、医学、电子技术、实用技术、培训教材、教辅读物等图书。

我们的所有努力, 都是为了使您增长知识和才干。

前 言

本书讨论的是当前心脏病学的热点和焦点问题,也涉及到一些疑点和难点,用流行的话说就是“热门话题”。心脏病学的“热门话题”范围是相当广泛的,本书选择的只是与临床关系密切、实用性强的问题,有一些“热门话题”例如心血管病的分子生物学和基因治疗等,因其与临床实用还有相当的距离,因此只在有关专题里简单提及,而未作系统性介绍。

本书共选择了 50 余个专题,分为 7 章。参考的文献主要是 90 年代以来的国内外文献,多数是近 2~3 年的国外文献。在编写过程中,我们力求内容精炼,重点突出,以实用为主;材料新颖,概念清楚,能反映出当前心脏病学的新进展和新成就,争取做到普及与提高兼顾。主要读者对象为地、市级医院心内科医生,对基层医院内科医生、医学院校高年级学生和心内科研究生也有参考价值。

笔者 1973 年首次主编《心律失常的诊断和治疗》,迄今已主编 10 部心血管专著。25 年来所以能在临床工作之余坚持“笔耕”不懈,主要归功于广大读者的支持和鼓励。几乎每一本书出版后,都收到不少读者来信表示赞赏,有的读者要求代为购书,多数书籍得以再版或再次印刷。在此,笔者对阅读拙著的所有读者表示深切的谢意!此外,25 年来曾得到不少专家、前辈的指导、关怀和鼓励,没有他们的指导和帮助,很难完成编写工作。在此,笔者要衷心感谢孙瑞龙、陈新、都本洁、王世臣、阮景纯、樊万福等教授的指导和帮助。

由于参加编写的人员较多,再加编者水平所限,书成仓促,缺点、错误、重复和不妥之处在所难免,恳请广大读者批评指正。

最后,愿以本书纪念一位杰出的临床医生、医学教育家、已故的北京医科大学马万森教授,感谢他多年来对笔者认真的指导和热情的帮助。

张文博
于滨州医学院

目 录

第一章 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)	(1)
第一节 冠心病预防的新近观点	(3)
第二节 调整血脂代谢紊乱治疗冠心病的近况	(7)
第三节 控制触发因素预防心脏性事件	(14)
第四节 心电图诊断心肌梗塞的一些新概念	(19)
第五节 超声心动图负荷试验对冠心病的诊断价值	(27)
第六节 急性心肌梗塞的早期诊断	(34)
第七节 不稳定型心绞痛的新进展	(38)
第八节 无Q波型心肌梗塞——10年的回顾	(47)
第九节 急性心肌梗塞溶栓治疗存在的问题	(53)
第十节 急性心肌梗塞的非溶栓治疗	(57)
第十一节 急性心肌梗塞并发症的治疗	(61)
第十二节 冠心病的介入性治疗	(75)
第十三节 心肌存活性的临床意义及检测方法	(81)
第二章 心律失常	(87)
第一节 室上性心动过速诊断治疗的现状	(89)
第二节 心房颤动治疗的进展	(105)
第三节 室性快速性心律失常治疗的现状	(120)
第四节 宽QRS心动过速的鉴别诊断和处理原则	(130)
第五节 多形性室性心动过速	(145)
第六节 致心律失常性右室发育不全	(160)
第七节 原因不明昏厥诊断的探讨	(167)
第八节 血管迷走性昏厥诊断和治疗的进展	(176)
第九节 关于心脏性猝死的一些新近观点	(182)
第十节 心室晚电位	(186)
第十一节 QT间期离散度的临床应用	(193)
第十二节 心率变异性分析及临床应用	(197)
第十三节 射频电流消融术治疗快速性心律失常	(204)
第十四节 人工心脏起搏器的应用现状	(211)
第十五节 植入型自动心律转复除颤器	(220)
第十六节 心律失常药物治疗的新时代	(226)
第十七节 抗心律失常药物的促心律失常作用	(233)
第三章 充血性心力衰竭	(243)
第一节 心力衰竭治疗的演变	(245)
第二节 正性肌力药物应用的现状及前景	(253)

第三节	无症状性心力衰竭·····	(263)
第四节	心脏舒张功能不全性心力衰竭·····	(266)
第五节	充血性心衰并发心律失常的新近观点·····	(272)
第六节	难治性心力衰竭的治疗·····	(278)
第四章	高血压和低血压·····	(283)
第一节	高血压的一些新概念·····	(285)
第二节	动态血压监测的临床应用·····	(292)
第三节	降压药的选择和使用·····	(297)
第四节	高血压危象的诊断和处理·····	(305)
第五节	顽固性高血压治疗的现状·····	(312)
第六节	直立性低血压·····	(317)
第五章	心肌病、心肌炎和感染性心内膜炎·····	(323)
第一节	心肌病·····	(325)
第二节	病毒性心肌炎·····	(346)
第三节	感染性心内膜炎诊断治疗的近况·····	(351)
第六章	心内科会诊的课题·····	(361)
第一节	心脏病患者进行非心脏手术的评估和对策·····	(363)
第二节	心血管病与妊娠·····	(374)
第三节	胸部创伤的心内科问题·····	(382)
第四节	神经系统疾患的心脏问题·····	(388)
第五节	终末期肾功衰竭的心内科问题·····	(397)
第六节	电击伤的心脏问题·····	(404)
第七章	心血管药物、超声心动图应用的进展·····	(407)
第一节	心脏急重症患者用药的原则·····	(409)
第二节	心血管药物与妊娠·····	(414)
第三节	心血管药物的相互作用·····	(419)
第四节	镁与心血管疾病·····	(423)
第五节	超声心动图的应用进展·····	(430)
第六节	多平面经食管超声心动图·····	(435)

第一章 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

本章讨论冠心病诊断、治疗方面的一些新进展,不能不从冠心病的预防谈起。很多人觉得冠心病的预防已是“老生常谈”,没有什么新意可言。美国心脏学会(AHA)1997年公布了冠心病的一级预防指导原则。由此看出冠心病的预防在美国也是一个不断强调的问题。当前在国内外,冠心病的发病率都在逐渐上升。我国每年花大量的人力和物力搞介入治疗,不过治疗几万例患者,与每年发病人数相比,是微不足道的。要想达到“21世纪冠心病将消亡”的目标,必须由全社会来抓冠心病的预防。所有的人,从青少年开始,应坚持冠心病的一级预防;已患冠心病的人,包括做过介入治疗者,应坚持冠心病的二级预防。

近年来,人们已认识到冠心病是一种多种脂质代谢紊乱的疾病,它是由于复杂的遗传因素与环境因素相互作用的结果。大量的临床资料证实了降低胆固醇的疗效,胆固醇每降低1%,冠心病的发病率可降低2%。但是资料也显示,单纯降低胆固醇是不够的,很多患者在治疗过程中冠心病仍在继续发展,其中不少患者梗塞后发生再梗塞。因此,当前对血脂代谢紊乱的治疗已从降低胆固醇转移到多种脂质代谢紊乱的诊断和治疗。

冠脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成是造成急性心脏性事件的关键因素。某些触发因素如高凝状态、血管阻力增加、冠脉痉挛、血考的松、儿茶酚胺水平增高和动脉压升高等突然的变化可在数小时内甚至数分钟内诱发心血管事件。日常生活中也有一些触发因素,如精神紧张、强体力活动和愤怒等也可诱发心肌缺血、心肌梗塞甚至心脏性猝死。控制触发因素在一定程度上可防止急性心血管事件的发生。

冠心病的诊断近年来有较大的发展,心电图是诊断心肌梗塞的重要手段之一。近年来部分学者提出一些新的诊断指标,特别是等位性Q波(相当性Q波)对不典型的心肌梗塞有较大的诊断价值,超声心动图药物(多巴酚丁胺、潘生丁)负荷试验诊断冠心病的敏感性和特异性均高于心电图负荷试验,易于操作,相当安全,在基层医院也可推广使用。急性心肌梗塞的早期诊断十分重要,因为疗效和预后都与诊断的时机密切相关。酶学检查特别是CK-MB₂/CK-MB₁、肌钙蛋白和肌红蛋白对急性心肌梗塞的早期诊断很有价值。影像学检查如二维超声心动图和放射性核素心肌显像对不典型病例的早期诊断,有较大的辅助诊断价值。

急性冠脉缺血综合征包括不稳定型心绞痛(UA)、无Q波型心肌梗塞(NQMI)和Q波型心肌梗塞(QMI)。三者均有冠脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成,但程度有所不同。近年来UA的发病机理、病理生理、诊断和治疗都有一些新的进展。从80年代中期开始,临床上用NQMI和QMI的诊断名词取代透壁性心肌梗塞和心内膜下心肌梗塞,回顾10余年的历史,区别NQMI和QMI是有意义的,因为NQMI在发病机理、治疗原则和预后方面都与QMI有所不同。

溶栓治疗已成为急性心肌梗塞(AMI)标准治疗方法之一,但仍存在着一些有争议的问题,如延迟治疗、溶栓药物的选择和再阻塞的预防等,值得进一步探讨。大约半数 AMI 患者由于入院时间过晚或为溶栓治疗的禁忌证,不适于溶栓治疗,需采用非溶栓治疗;即使已用过溶栓药物的 AMI 患者仍需采用非溶栓治疗。因此,对 AMI 患者不能忽略非溶栓治疗,包括 β 受体阻滞剂、阿司匹林、ACE 抑制剂和扩冠药物等的应用。AMI 患者常出现一些并发症,主要的有三大类:电衰竭、泵衰竭和机械性并发症,并发症常成为治疗的重点。电衰竭引起心律失常较易控制;泵衰竭治疗十分困难,及早进行冠脉再造术可能改善预后;机械性并发症主要依靠紧急的外科手术治疗,及早作出正确诊断是非常重要的。

70 年代后期出现的介入性治疗,至今已得到蓬勃的发展,在经皮腔内冠脉成形术(PTCA)技术不断完善的同时,又涌现出许多新的介入性治疗方法,如冠脉内支架术、经皮激光冠脉成形术、定向冠脉内膜切除术和冠脉内膜切吸术等。预计冠心病的介入性治疗在 21 世纪将得到更大的发展,成为比药物治疗更为有效的治疗方法。

心肌存活性为当前心脏病学研究热点之一。因其不仅有理论上的兴趣,而且有实际的临床意义。鉴别有严重功能障碍但有存活性的心肌与坏死心肌非常重要,因其影响到治疗方案的选择和预后的判断。检测存活性心肌除放射性核素检查技术外,还可使用超声心动图多巴酚丁胺试验,该试验方法敏感性和特异性都不亚于放射性核素检查技术,而且费用低廉,简单易行。

(张文博)

第一节 冠心病预防的新近观点

冠心病的预防似乎已是“老生常谈”,但确实是一个迫切的现实问题,可以说是一个怎么强调都不过分的问题。众所周知,任何疾病预防的价值都远高于治疗,但是人们往往忽视预防而重视治疗。原因很简单,预防的成效是隐蔽的、渐缓的,数年甚至数十年才能看得出来,而治疗的成效是显而易见、立竿见影的,数小时甚至数分钟就可能看出来。

近年来,冠心病的治疗有很大的发展,溶栓治疗、介入治疗等使冠心病的死亡率明显下降,但是冠心病的发病率不论在国内或国外都在上升。全国每年花大量的人力和物力搞介入治疗,只不过治疗几万例患者,与每年冠心病的发病人数相比,是微不足道的;而且做过介入治疗的患者如果不能坚持二级预防,数月或数年内又会出现新的冠心事件(如 AMI、不稳定型心绞痛)。所以,从整个社会来看,预防才是真正有效的治疗。

冠心病的预防大体上可分为一级预防(原发性预防)和二级预防(继发性预防)。一级预防是指导未患有心血管病的人预防各种危险因素,如不吸烟、防止肥胖和超体重、加强有规律的体力活动,从而预防或延缓冠心病的发生;二级预防是指导患有冠心病的人控制危险因素,预防冠心病复发,从而降低冠心病死亡率。一级预防的对象几乎是所有的人,二级预防的对象则是冠心病患者。

一、冠心病的一级预防

冠心病的一级预防面向社会、面向所有的人(包括青少年),是一件改变生活习惯、移风易俗的大事。许多事情说起来简单,做起来相当难,这不单纯是医务工作者的事,必须引起整个社会的重视。美国心脏学会(AHA)1997年公布了冠心病一级预防的指导原则,看来在西方国家冠心病的预防也是一个在不断强调的问题。下面根据 AHA 的指导原则略加修改和补充。

(一)戒烟

AHA 的规定是完全戒烟,而不是减少吸烟的数量。因为吸烟不仅是一种独立的危险因素,而且可与其他各种危险因素发生相互作用,如加重血脂异常(升高 LDL 和 TG 水平,降低 HDL 水平),升高血压;影响一些凝血因子和血小板功能,例如升高纤维蛋白原水平,改变血小板聚集和增加血管紧张度;此外,还可引起冠脉痉挛,使无症状性心肌缺血发作次数增多;卷烟中含有氧化氮和有机水合过氧化物等氧化剂,还可促进 LDL 的氧化和生物活性。

近年来的调查资料显示,我国吸烟人数在增加,而且青少年烟民也在相对增加,这是一个严重的问题,全社会必须认真对待。近几年已在公共场所禁止吸烟,是一件值得庆幸的事,至少可以减少强迫被动吸烟(被动吸烟同样有害)。

(二)控制血压

成年人至少每隔 2.5 年测量一次血压,年龄 > 50 岁者最好每半年测量一次血压。应养成健康的生活方式,如控制体重、坚持体育活动(至少也要坚持步行),中度限盐(< 7g/d)和中度限酒(每日酒精摄入量不超过低度白酒 1 两)等。如三次不同时间测量血压,均 $\geq 18.7/12\text{kPa}$ (140/90mmHg),应改变生活方式,3 个月后,如血压仍 $\geq 18.7/12\text{kPa}$ (140/90mmHg),可在医生指导下服用降压药。如开始发现血压 $\geq 18.7/12\text{kPa}$ (140/90mmHg)合并高血脂、糖尿病、左

室肥厚,或血压 $\geq 21/13.3$ kPa(160/100 mmHg),除改变生活方式外,应在医生指导下服用降压药。

(三)控制高脂血症

高脂特别是高 LDL 是致动脉粥样硬化的关键因素。控制 LDL 是预防冠心病的重要措施。膳食治疗是降脂治疗的重要组成部分。AHA 规定的第 I 阶段和第 II 阶段膳食的设计,是降低饱和脂肪和胆固醇,从而降低总胆固醇和 LDL 水平。不同的人对膳食治疗反应不完全相同,第 I 阶段饮食治疗可降低胆固醇 7%~9%,第 II 阶段饮食治疗可降低胆固醇 10%~20%。AHA 规定的第 I 阶段饮食要求为 $\leq 30\%$ 脂肪, $< 10\%$ 饱和脂肪, < 300 mg/dl 胆固醇;第 II 阶段饮食要求为 $\leq 30\%$ 脂肪, $< 7\%$ 饱和脂肪, < 200 mg/dl 胆固醇。

应从儿童期开始养成减少食量的习惯,减少饮食中脂肪特别是饱和脂肪含量,对所有的人鼓励摄入 AHA 第 I 阶段饮食,防止超体重及肥胖。我国传统的饮食习惯是比较合乎卫生标准的,如以全谷类(大米、小麦)为主食,以豆类蛋白代替动物蛋白,多食蔬菜、纤维素,以肉类(含饱和脂肪较多)和植物油(含单或多不饱和脂肪)为调味品,接近 AHA 第 I 阶段饮食要求。

成年人每 5 年测一次血脂,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白(HDL)。50 岁以上的人如有条件最好每年测一次血脂。总胆固醇 ≥ 240 mg/dl(6.24 mmol/L)或总胆固醇 ≥ 200 mg/dl(5.2 mmol/L)同时兼有 2 种危险因素,或 HDL < 35 mg/dl,应测定 LDL,实验室测定 LDL 比较困难,可用以下公式换算:

$$\text{LDL} = \text{TC} - (\text{HDL} + \text{TG}/5)$$

AHA 规定的危险因素包括年龄(男 ≥ 45 岁,女 ≥ 55 岁或已绝经)、高血压、糖尿病、吸烟、HDL < 35 mg/dl、直系亲属冠心病家族史(男 < 55 岁,女 < 65 岁),如果 HDL ≥ 60 mg/dl,可将危险因素减 1。

1. 控制 LDL:若 LDL ≥ 160 mg/dl,兼有 0~1 种危险因素,或 LDL ≥ 130 mg/dl,兼有 2 种危险因素,应开始 AHA 第 II 阶段饮食治疗,减少总热量,控制体重,并应检查肝、肾及甲状腺功能,排除继发性病因。饮食治疗 3 个月后 LDL 仍未下降者,应加用药物治疗。若开始测定时 LDL ≥ 160 mg/dl 兼有 2 种危险因素,或 LDL ≥ 190 mg/dl(< 35 岁男性), ≥ 220 mg/dl(未绝经妇女),在进行第 II 阶段饮食疗法的同时加用药物治疗。治疗目标是控制 LDL < 130 mg/dl(兼有 2 种危险因素者)或 < 160 mg/dl(兼有 0~1 种危险因素者),选择的药物应结合 TG 水平考虑。

2. 控制 TG:近年来大量的研究资料显示,TG 为独立致动脉硬化的危险因素,故控制 TG 水平也十分重要。目标是 TG < 200 mg/dl(2.26 mmol/L)。如高 LDL 患者 TG < 200 mg/dl,首选药物为他汀类,其次为树脂、烟酸,如 TG $200 \sim 400$ mg/dl,首选药物仍为他汀类,其次为烟酸,如 TG > 400 mg/dl,应考虑合并用药,如他汀类+菲贝类(苯氧酸衍生物)、他汀类+烟酸,患有糖尿病者忌服烟酸。

3. 升高 HDL:HDL 有抗动脉粥样硬化作用,对 < 35 mg/dl 者应设法提高 HDL。目前对 HDL 的代谢还未充分了解,也缺乏有效地升高 HDL 的药物。控制体重、坚持体育活动和戒烟对提高 HDL 是有益的。烟酸可能升高 HDL $4 \sim 15$ mg/dl,他汀类或菲贝类都不能使单纯的低 HDL 升高。如低 HDL 合并高 TG,可使用菲贝类治疗,可能同时降低 TG 和升高 HDL;对低 HDL 合并高 LDL,使用他汀类、烟酸等治疗,可同时降低 LDL 和升高 HDL。

(四)体育活动

应从幼年开始从事体育锻炼,要坚持不断,中年以后应继续坚持体育活动,至少每周有 3

~4次中度到强度的体育活动,每次30min,中老年人无体育锻炼习惯者,应坚持每日步行1h,约5km。

(五)控制体重

肥胖为独立的冠心病危险因素,且可加重高血压、高血脂和糖尿病,腹型肥胖更为危险。AHA规定的理想的体重指数(body mass index, BMI)范围为 $21 \sim 25\text{kg/m}^2$, 25kg/m^2 相当于理想体重的110%。要达到理想的体重,主要靠控制热量的摄入和加强体育活动,而不要使用减肥药。注意腰-髋比例,男子应 <0.9 ,中老年妇女则应 <0.8 。

(六)雌激素的应用

绝经期妇女由于雌激素分泌减少引起脂蛋白代谢异常,冠心病发病率增高。对绝经期妇女是否使用雌激素替代治疗,存在着分歧意见,因为雌激素一方面可降低冠心病发病率和骨折发生率;另一方面又可增加子宫内膜癌和乳腺癌的发生率。若绝经期妇女有多种冠心病危险因素,且有骨质稀松症,则使用雌激素是合理的。

总之,冠心病的一级预防是一件刻不容缓的大事,是关系整个民族健康素质的大事,必须由全社会来抓,但是一级预防切忌急功近利。美国近30年来花了大量的人力和物力进行冠心病的宣传教育工作,1980年~1990年10年中冠心病死亡率降低(年龄标化冠心病死亡率降低50%)的原因,一级预防只能解释其中的25%,因此,冠心病一级预防的近期效益是不明显的,但是如果能够坚持下去,全社会一致努力,可能实现“21世纪冠心病将消亡”的乐观预测。

二、冠心病的二级预防

冠心病的二级预防是对冠心病患者包括AMI后患者做过冠脉再造术者、心绞痛患者或无症状性心肌缺血患者治疗其危险因素,目标是阻止冠脉病变进一步发展,稳定易破斑块,防止其破裂及血栓形成。二级预防远比一级预防简单,一方面是防治面比较局限,另一方面是患者有过痛苦的经历和教训,比较容易依从治疗。尽管如此,也有不少患者“好了疮疤忘了痛”,很快放弃治疗,重新恢复不健康的生活方式。因此,对出院后的冠心病患者,医生应作好康复教育,并应定期复查,督促患者依从治疗。

(一)控制血脂异常

控制血脂异常特别是降低LDL水平是二级预防的关键,积极降低LDL,可将冠心病死亡率降低1/3。NCEP(国家胆固醇宣传教育规划)规定二级预防的目标是将LDL降至 100mg/dl (2.6mmol/L),要达到如此低的水平,现有的他汀类药物是有困难的,剂量要加大,期待新的更强力的他汀类。不少研究资料显示,尽管明显降低了LDL,冠心病还可能发展,新的冠心事件还可能出现。因此,除降低LDL外,还应注意调整其他血脂异常和其他危险因素,降低升高的TG水平,升高过低的HDL水平都是明显有益的。据最近报道,LP(a)水平升高者易发生心肌梗塞,但目前尚无有效的药物降低此种脂蛋白。另外,新近研究资料也显示,抗氧化剂可清除氧自由基、防止脂蛋白氧化,可降低冠心事件发生率。对强抗氧化剂丙丁酚的疗效尚未取得一致意见,CHAOS研究肯定了维生素E的作用,维生素E治疗组(400u/d 、 800u/d)治疗观察18个月,与对照组相比,治疗组心脏性事件发生率降低75%。

(二)控制其他危险因素

1. 戒烟:在二级预防中仍占有重要位置,不少资料表明戒烟后短时间内冠心事件明显减少,这提示戒烟如同降低LDL一样可能稳定易破的斑块,防止血栓形成。根据笔者经验,对冠心病的康复指导不要在出院前进行,最好在患者病情刚开始稳定时,这时对患者详细说明吸烟

及不健康生活方式的危害性,对患者可能起到“痛定思痛”的作用,记忆比较深刻。多数患者于发作不稳定型心绞痛,AMI后可能完全戒掉吸烟。

2. 控制高血压:一些患者发生AMI后,升高的血压降至正常,但不少患者发生冠心事件后血压仍然持续升高,必须采取措施降压,除服用药物外,限盐、忌酒和减轻体重也非常重要。高血压不仅促进动脉粥样硬化的发展、降低冠脉贮备力,而且血压一时性升高和心脏收缩加强,特别在早晨容易使易破的斑块破裂,形成冠脉血栓。因此要求降压药能控制24h的血压,使其避免发生波动。

3. 继续坚持体育活动,防止超体重及肥胖:除大面积心肌梗塞并发心功能不全、极为严重的心绞痛(加拿大心血管学会分级Ⅲ~Ⅳ级)外,大部分的冠心病患者仍能进行一些体育活动,如散步、打太极拳等,同时应减少总热量,坚持AHAⅡ阶段饮食,防止体重增加,避免摄食大量脂肪餐或过度饮酒。

4. 改变性格:不少资料表明,A型性格的人冠心事件发生率增高。对冠心病患者的二级预防,应注意教育患者改变性格,避免情绪激动,保持心境平和,对个人的一切事情都能采取“淡然处之”的态度。在参加一些可能引起情绪波动的场合之前,服用 β 受体阻滞剂可能有益。

5. 长期服用的药物:绝大多数冠心病患者长期服用阿司匹林是有益的,推荐剂量为75~150mg/d。 β 受体阻滞剂因能影响脂质代谢,对冠心病患者应选择应用,例如老年人高血压特别是伴有舒张功能不全、劳力型心绞痛、心梗后中危组或高危组(无严重心功能不全或有过心衰已代偿)患者。扩冠药物一般用于出现心肌缺血者(心绞痛或无症状性心肌缺血),对发生心肌缺血者,要求药物能覆盖24h,避免晨起发生心肌缺血。

已患冠心病患者包括施行过介入治疗者,必须坚持二级预防、继续控制危险因素,稳定易破的斑块,防止血栓形成,才能预防冠心事件复发,降低死亡率。

(张文博 李翠香)

主要参考文献

1. 张文博主编. 心血管病诊疗的新概念. 济南:黄河出版社,1990. 28~34
2. Grundy SM. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 1997. 95:1683
3. Grundy SM, et al. Guide to primary prevention of cardiovascular diseases. *Circulation*, 1997. 95:2329
4. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. The 21th century. *Archives of Intern Med*, 1997. 159:1177
5. Krauss RM, et al. Dietary guidelines for healthy American adults: A statement for physicians and health professionals by the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation*, 1996. 94:1795

第二节 调整血脂代谢紊乱治疗冠心病的近况

过去 20 年在冠心病代谢治疗方面取得了显著的进步,尤其是胆固醇学说已得到证实,有足够的证据证明无论是高 LDL 者还是“正常 LDL 者”,降低 LDL-C 都将降低心血管事件的发生率,并且能延缓冠状动脉性心脏病(CAD)的发展。Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial(LRC-CPPT)曾对 3 800 例 35~59 岁的高脂血症患者进行一级预防试验,经过 7 年的双盲观察证明,用药(消胆胺)组总胆固醇(TC)下降 9%,冠心病发病率比安慰对照组下降 19%。其中消胆胺用量达每日 24g 者,TC 平均下降 25%,CAD 发病率可降低 50%。综合其他类似观察可认为 TC 下降 1%,冠心病的发病率可下降 2%。然而许多试验说明即使是在治疗组仍有较多的病人在治疗过程中发生第二次心肌梗塞,仍然有一定比例的临床事件发生;且有些试验发现一些降低 TC 的治疗反可使 TG 上升,降低 TG 治疗往往使 CAD 的死亡率有较大幅度的降低,而与 TC 浓度无关。一项研究表明,TG 下降 30% 则死亡率下降 60%。

近年来通过冠状动脉造影观察到降脂治疗对粥样硬化斑块消退的效果取得了较大的成就。多数观察结果证实降脂治疗可以减缓 CAD 发展的速度,并且有少量的斑块消退亦是可能的。MAAS(The Multicentre Anti-Atheroma Study)用 simvastatin 治疗 4 年使 LDL-C 降低 32%,结果显示 CAD 病程发展较慢而且有较大的斑块消退。REGRESS 用 pravastatin 与对照组做对照试验,结果治疗组斑块直径大大缩小($p=0.02$)。1987 年 Blankenhorn 等报道了对 162 例 40~59 岁冠状动脉搭桥术后患者进行了二级预防试验观察,用药组为烟酸和降胆宁(colestipol)合用,经 2 年观察证明,用药组 TC 减少 26%、LDL-C 减少 43%、HDL-C 升高 37%,冠状动脉病变恶化者较安慰剂组明显减少;而呈病变消退者,用药组和安慰剂组分别为 16.2% 和 2.4%。因此认为治疗血脂代谢紊乱有可能使动脉粥样硬化病变消退。但也有一些降脂试验并未取得显著性的效果,这说明单一的降脂疗法不能对一个多种代谢紊乱的病人取得较好的效果,CAD 的治疗是一种综合治疗和个体化治疗。

综上所述,降低 LDL-C 确可降低冠心病的发病率和心脏性事件发生率,可使部分冠心病患者的粥样硬化病变延缓发展,且可使小量的斑块消退,但另一方面,许多患者在治疗过程中发生第二次心肌梗塞,大量的患者在治疗过程中粥样硬化病变仍然继续发展。这反映降低 LDL-C 只对部分冠心病患者有效。冠心病是一种多种脂质代谢紊乱的疾病,它是由于复杂的遗传因素与环境因素相互作用的结果,因此当前对血脂代谢紊乱的治疗已从单纯降低胆固醇转移到对多种脂质代谢紊乱的诊断和治疗。

一、血脂代谢紊乱与冠心病的关系

动脉粥样硬化(atherosclerosis AS)仍然是冠状动脉性心脏病(CAD)的主要病理基础。关于其发病学说目前对内皮损伤、脂质浸润、动脉壁及细胞、细胞间质间的相互作用、血栓参与等方面进行了较深入的研究。内皮细胞损伤被认为是重要的始动环节。血脂异常、高血压免疫复合物、病毒感染及理化因子均可造成内皮细胞的损伤,继发于内皮通透性、粘附性、血液凝固性改变及所释放的大量细胞因子及生长因子将发生一系列连锁反应导致动脉粥样硬化,这就是 Ross 最近提出的修正的损伤-反应学说的基本内容。高脂血症时大量的脂质通过损伤的内

皮在内膜中大量蓄积。近年来脂蛋白修饰学说亦受到人们的高度重视,认为脂蛋白特别是 LDL 经各种因素(如自由基的氧化、理化因子的作用)作用后发生修饰,使脂蛋白构型及理化性质发生改变,由于其受体亦发生改变,故受到巨噬细胞的大量吞噬,最后导致其破裂而形成泡沫细胞。动脉壁的平滑肌细胞(SMC)受损后其构型发生改变,由收缩型变为合成型,造成 SMC 大量增生;在粗糙的表面上血小板易于聚集形成血栓。LP(a)与纤维酯原结构相同而无纤溶作用,因而可能竞争纤溶酶的作用有利于血栓形成。

大多数的脂质代谢紊乱能促进 CAD 的发生,这已在许多大规模的临床试验中得到证实,并且治疗及调节血脂紊乱取得了良好的效果。目前的研究重点已集中于遗传与 CAD 的关系上。动脉粥样硬化被认为是由于复杂的遗传基因与环境因素相互作用而引起的遗传代谢紊乱的结果。这种观点要求确认遗传紊乱的基因类型,这些基因型表达出一个复杂的基因分子、细胞生化及环境作用的结果。80% 的 CAD 病人表现出一种或几种这些遗传特点,50% 病人其一级二级亲属能表现出这些特点。心脏病的家族史是一种最有力的预测因素,它是独立于如吸烟、高血压、糖尿病及一些脂质紊乱的许多因素之外。这种强有力的证据可以从以下调查中得到体现;早发 CAD 的病人其同胞兄弟的危险性为 50%,其死亡的危险性也是对照组的 5.2 倍,一项前瞻性研究显示有家族史的 CAD 病人发生心肌梗塞的几率为无家族史患者的 2 倍以上。

对动脉粥样硬化危险的预测,确定 CAD 病人的高危性及预测对治疗的反应在过去几年内已取得了较大的进步与革新。现在复杂的实验室技术能提供详细而准确的资料,从而使医生能够较过去更为精确地对病人的危险性进行分析。这一点对 CAD 病人家系成员显得更为重要,因为早一点开始预防是成功的最佳时机。由于影响代谢的遗传特点不同,受试者的 HDL-C 和 LDL-C 可有 50% 的差异。大量的影响脂质转运和凝血因素的基因型及其表现特点已被报道,目前这些基因已被组合成图来帮助对脂蛋白及动脉粥样硬化的异常 DNA 定位,许多位置已被标出及确认,并且通过连接分析确定其基因的连接方式,将来 DNA 标记将被用来准确地预测动脉粥样硬化遗传易感性,并且指导临床医生有效地预防心血管病。近年来基因变异已与 CAD 危险性联系在一起。STARS(The St. Thomas Atheroma Regression Study)报道了男性纯合子 6A 等位基因表明了血管疾病的进程,T 235 多形性被认为是独立的危险因子,能使 CAD 的发病增加 32 倍, β -纤维蛋白原基因的 β -BCL1 等位基因被认为与 CAD 的严重性有关;4G/4G PAI-1 基因型与非依赖胰岛素糖尿病(NIDDM)患者的纤维蛋白酶原激活抑制剂(PAI-1)和冠心病的危险性增加有关,从而进一步阐明基因变异与血栓形成的联系。下面是几种已确定的遗传代谢紊乱。

1. 家系杂合子高胆固醇血症(familial heterozygous hypercholesterolemia, FH)

FH 已被确认,普通人群中发病率为 1/500,而 CAD 病人的发病率为 3%,导致 LDL 受体功能缺陷的遗传基因型有 30 多种。此病的特点主要表现为 LDL-C > 250mg/dl,发病年龄男性从 45 岁开始,女性从 55 岁开始,患者的甘油三酯(TG)及高密度脂蛋白(HDL-C)水平大多正常。FH 与高 LP(a)同时并存时会大大增加 CAD 发病的危险。

2. 家族性联合型高脂血症(familial combined hyperlipidemia, FCHL)

FCHL 的发生率为 1%~2%,可能是一种最常见的与 CAD 有关的遗传性脂蛋白代谢障碍。本症的特点是 TG 及 LDL, ApoB 增高, HDL 含量下降,其家族中有 CAD 及高脂蛋白血症病史。可表现为 TG 或 LDL 的单独升高或二者同时升高。一级亲属中必须显示出脂质的异常才能做出 FCHL 的诊断。变异的基因型表达了多种相关的紊乱,也包括了 LDL-B 型、高 β

脂蛋白血症、家族性脂质异常、高血压及 X 综合征。

3. 微小 LDL 和脂蛋白亚型的分布

许多研究人员,着重于脂蛋白的分子特征进行研究,因而描述了 LDL 及 HDL 谱的亚型。凡以微小 LDL 为主的患者被称为 LDL-B 型,它主要表现为高 TG、VLDL、IDL 及低 HDL,然而即使它们都正常也不能排除 LDL-B 型。LDL-B 型是由 alp 区位(atherogenic lipoprotein profile)基因决定的。以上特点决定于许多基因位点,如 19 号常染色体短臂上的位点,11 号染色体上的 ApoA-I/C3/A4 三个基因位点,锰 SOD 基因位于 6 号染色体上,胆固醇酯转移蛋白基因位于 16 号染色体上,这些基因位点的相互作用使 LDL-B 亚型具有多种表现形式,与动脉粥样硬化有着密切的关系。LDL 升高或 HDL-C 降低是微小 LDL 的特征性统计学标志,然而为了精确诊断其亚型还需对 LDL 颗粒大小进行测量,除非患者的 TG 明显升高($>300\text{mg/dl}$)或 HDL-C 明显降低($<30\text{mg/dl}$)。A 型以最大直径 $>2620\text{nm}$ 颗粒为主,B 型以最大直径 $<2550\text{nm}$ 颗粒为主。LDL-A 亚型的 TG 水平较 LDL-B 亚型低,而 HDL 却较 LDL-B 型高。LDL-B 受试者口服糖耐量试验的胰岛素水平较高,因而对 A、B 两型来说胰岛素对 TG 及 HDL 的调节效果是大不相同的。最近报道微小 LDL 颗粒为主的患者将来易发生 NIDDM,并且使 CAD 发病率增加 3 倍。心肌梗塞后的年轻患者,富含 TG 的 LDL 颗粒与 CAD 病变严重程度有密切关系。还有人报道 CAD 病人 LDL 颗粒较对照组小得多($p<0.001$),这一发现在统计学上非常有意义;除去 HDL-C、TG、吸烟、高血压、体重指数之外,LDL 大小在条件性 logistic 回归中是一个强有力的相关生理因素。

4. 低 α -脂蛋白血症(hypoalpha lipoproteinemia)

脂蛋白电泳带上的 α 带是 HDL 颗粒的位置,低 HDL 被称作低 α -脂蛋白血症,目前认为与基因有关,是 CAD 的独立危险因素,属于常染色体遗传病,其后代 50% 受到显性遗传的影响。直接升高 HDL-C 的治疗通常是无效的。

5. 家族性 Apo B 缺乏症(familial defective Apo B)

这是一遗传性代谢紊乱,表现为 LDL-C 增高。Apo B 的缺乏是由于 Apo B 基因第 3500 位碱基发生突变而置换,从而损害其与 LDL 受体的结合。该碱基属于编码精氨酸的密码子。在普通人群中该病的发生率为 1/500,LDL-C 常在 $270\sim370\text{mg/dl}$ 。

6. Apo E 的多形性

最普通的影响 LDL-C 水平的是 Apo E,其有三种主要形式,分别为 E-2、E-3 和 E-4,其中以 E-3 最为常见,通过对氨基酸的研究分析,至少有 25 种突变形式,因而较圆满地解释了 LDL-C 对减少脂肪摄入的不同反应。E-3/4 型较 E-3/3 型对节食的反应性较强,E-4 基因与餐后高脂血症有关,对 CAD 起着重要的作用,心梗的发生率是正常人的 1.33 倍($p=0.02$)。

7. LP(a)脂蛋白

LP(a)脂蛋白是一种带有 Apo(a)蛋白的 LDL 颗粒,这种 Apo(a)含有一种二“巯化物桥”与纤维蛋白溶酶原有相似的结构,LP(a)均值为 4mg/dl 。LP(a)升高是 CAD 的危险的独立因素,尤其是对年轻的心梗患者来说,这一结论已从流行病学及临床试验中得到证实。在 CAD 家族中的儿童 50% 有高 LP(a)。如同时合并高 TG、微小 Apo(a)颗粒、低 HDL-C 则更增加了 CAD 的发生率,尤其是对于妇女来说 $<30\text{mg/dl}$ 就是预测心梗的独立因子。LP(a)通过各种机制导致动脉粥样硬化的发生,并且有性别的差别,其机制之一就是对纤维蛋白溶酶原转变为纤维蛋白溶酶活性的竞争性抑制,以及对纤维蛋白溶酶介导的白细胞转移生长因子(TGF- β)活性的抑制。LP(a)可通过简单的孟德尔遗传方式遗传。LP(a)大小与其浓度似呈相反关系,

在儿童小 Apo(a)是潜在 CAD 家族史的独立预测因子。LP(a)浓度与 Apo B、TG 及低 HDL 有关。

8. LDL 氧化

大量的事实证明氧化修饰 LDL 颗粒在动脉粥样硬化中起到重要作用,它是通过被巨噬细胞清道夫受体摄入 OX-LDL(氧化低密度脂蛋白)导致泡沫细胞的形成,从而阻滞了巨噬细胞从组织外溢,损伤内皮细胞。随着脂肪酸的产生,脂肪过氧化物增多,导致瀑布效应增加氧自由基数目,产生脂肪酸链的碎片。脂蛋白对氧化的敏感性部分是由遗传因素引起的,LDL-B 受试者 LDL 氧化速率较 LDL-A 快。HDL 及 Apo A- I ,A- II 有重要的抗氧化作用。

9. LPL 缺乏

LPL 是 TG 代谢的脂蛋白脂酶,缺乏后 TG 升高。TG 轻中度升高多是由多基因及环境共同作用的结果,但当 TG 在禁食状态下仍处于较高的水平($>1000\text{mg/dl}$)则可能与 LPL 缺乏有关。它是一种常染色体隐性遗传,在儿童首先表现是严重的高 TG、胰腺炎、腹痛及脂性视网膜炎。纯合型在人群中发病率为 1/5000,杂合型发病率为 1/40。LPL 基因突变多达 26 种,因而导致一系列不同特点的患者。

10. Apo C- II 缺乏

Apo C- II 是 LPL 活性辅助因子,缺乏会使 CM 及 VLDL 升高。Apo C- II 缺乏造成的遗传紊乱较为罕见,是由于常染色体突变造成与 LPL 缺乏相似的临床症状。家族性 Apo C- II 缺乏纯合子患者 TG 可达 $15\sim 107\text{mmol/L}$,静注正常血浆可在短期内明显缓解高甘油三酯症;杂合子患者血脂水平可正常。

11. 高半胱氨酸血症(homo cysteinemia)

本世纪初专家讨论富含脂肪或动物蛋白的饮食是否对动脉粥样硬化有影响,大规模人口调查结果表明,动脉粥样硬化患者空腹血半胱氨酸明显高于临床无粥样硬化者,从而反映了氨基酸在动脉粥样硬化形成中的重要性。高半胱氨酸可通过激活因子 VII 抑制蛋白 C 的活性,还能产生细胞毒性,对内皮细胞产生损害,增加单核细胞对人内皮细胞的粘附性,增加 LP(a)与纤维蛋白的结合。一种或多种氨基酸代谢障碍会使血浆中高半胱氨酸增加,这些均增加动脉粥样硬化的危险性。

二、血脂代谢紊乱的治疗原则

当前对血脂代谢紊乱的治疗原则仍不外乎节食、减轻体重、控制血压、戒烟和适当服用降脂药如烟酸、他汀类(statin)及苯氧酸类。近 10 年并无新药问世,有几种新药还处于试验过程。应当指出治疗必须个体化,应针对不同患者采取不同的治疗措施。下面对几种特殊类型血脂异常的治疗稍加讨论。

1. 微小 LDL-B 型

A 型和 B 型对血脂综合治疗反应大不相同,见表 1-1。饮食治疗 B 型受试者与 A 型相比, ApoB 下降 10 倍,进一步分析发现 LDL-C 的下降不是由于 LDL 数目的下降,而是由大体积有浮力、富含 TG 及 LDL 的颗粒变为小的密度高的颗粒,这种变化与 ApoE 表型由 ApoE III/II 变为 E-III/III、ApoE-IV/III 和 ApoE-IV/IV 有关。

两型患者对胆汁酸结合树脂的治疗反应也不相同,SCRTP 研究显示服用降胆宁后,B 组患者的 TC、LDL-C 均有显著的下降,尤其是 IDL(S_{12-20})和小 LDL(S_{10-7})也呈显著下降。IDL 和小 LDL 被认为与粥样斑块形成有关。因此,可以预期 B 型患者经树脂治疗后冠脉造影