

内科学

临床进展

主编 马秀萍 祝家庆

主审 杨鼎颐 高 慧 谈一飞



军事医学科学出版社

5
MXP

2000.07

内科学临床进展

主 编 马秀萍 祝家庆
主 审 杨鼎颐 高 慧 谈一飞
副主编 吕卓人 李忠民 吴玉娥
冯学亮 刘陕西 施秉银

参编者 (按文章先后顺序排列)

祝家庆	谢小鲁	王燕妮	吕卓人	袁祖貽
马爱群	李忠民	卫小红	杜凤兰	陈小燕
刘 宏	许君望	吴玉娥	王巧银	宋政军
苒新明	薛 挥	朱本章	高 慧	施秉银
马秀萍	姚孝礼	冯学亮	张亚莉	苟寒梅
张 梅	陈丽梅	葛亚男	刘陕西	韩 丽
王梦昌				

军事医学科学出版社

内 容 简 介

本书按系统介绍了内科疾病诊断与治疗的进展。全书共六章 36 节,包括循环系统疾病、呼吸系统疾病、消化系统疾病、内分泌代谢、免疫系统疾病、泌尿系统疾病及造血系统疾病。重点介绍各系统常见病发病机理、诊断与治疗方面的进展。对发展较快的课题也进行了专门的介绍,如介入心脏病学、造血干细胞移植等。本书内容充实、新颖,可供各级医院的内科医师及医学院校中高级教学及科研人员参考。

* * *

图书在版编目(CIP)数据

内科学临床进展/马秀萍,祝家庆主编,-北京:

军事医学科学出版社,1999.7

ISBN 7-80121-134-0

I. 内… II. ①马…②祝… III. 内科学-进展 IV. R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 14850 号

* *

军事医学科学出版社出版

(北京市太平路 27 号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

潮河印刷厂印刷

*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:17 字数:421 千字

1999 年 8 月第 1 版 1999 年 8 月第 1 次印刷

印数:1—3000 册 定价:40.00 元

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

前 言

为了跟上现代医学发展的步伐,内科医师需要经常阅读大量文献杂志,不断更新知识,拓宽知识面。为满足广大基层医师的要求,我们在多年举办副主任医师学习班的基础上,编纂了《内科学临床进展》一书。

本书共分 6 章 36 节,主要讨论心血管、呼吸、消化、内分泌、免疫、肾脏及血液等系统常见病的临床进展。内容新颖,实用性强。与一般教科书不同,本书对于各种疾病不一一赘述众所周知的病因、发病机理等,而是抓住某一临床实用课题详述其进展。如:糖尿病的诊断及分型,均参考了 1996 年的国际糖尿病会议最新内容。希望本书成为一部内科临床医师必不可少的既有理论价值又有实用意义的参考书。

参与编写本书的著者从事临床工作多年,有着丰富的临床经验,我们向他们的辛勤劳动表示感谢。杨鼎颐、高慧、谈一飞三位教授在百忙中审阅本书,在此一并致谢。又因编著者较多,写作风格不尽相同,涉及各专题的深度和广度也不完全相同。限于编著者能力,谬误之处一定很多,恳切希望广大读者予以指正。

马秀萍 祝家庆

目 录

第一章 循环系统疾病	(1)
第一节 血脂与冠心病.....	(1)
第二节 不稳定性心绞痛的发病机理和治疗进展	(10)
第三节 急性心肌梗塞药物治疗的进展	(16)
第四节 心律失常药物治疗的进展	(27)
第五节 高血压药物治疗的进展	(34)
第六节 心肌病与心肌炎	(39)
第七节 心力衰竭的研究进展	(51)
第二章 呼吸系统疾病	(64)
第一节 支气管哮喘诊治的进展	(64)
第二节 支气管肺泡灌洗和临床应用	(71)
第三节 成人呼吸窘迫综合征	(78)
第四节 纤维支气管镜临床应用的进展	(87)
第五节 肺动脉高压	(92)
第三章 消化系统疾病	(110)
第一节 胃食管反流性疾病.....	(110)
第二节 幽门螺杆菌感染.....	(116)
第三节 消化性溃疡的发病机理和药物治疗进展.....	(121)
第四节 消化内镜进展.....	(126)
第五节 肝纤维化的研究现状.....	(133)
第六节 门静脉高压的内科治疗.....	(139)
第四章 内分泌代谢、免疫系统疾病	(146)
第一节 临床糖尿病诊断的进展.....	(146)
第二节 异位肢端肥大症.....	(158)
第三节 甲状腺功能亢进症的治疗现状和展望.....	(163)
第四节 甲状腺结节诊治的进展.....	(168)
第五节 原发性醛固酮增多症.....	(174)
第六节 嗜铬细胞瘤.....	(179)
第七节 高钙血症的原因和治疗.....	(184)
第五章 泌尿系统疾病	(191)
第一节 原发性肾病综合征的治疗.....	(191)

第二节	肾淀粉样变病.....	(197)
第三节	溶血尿毒综合征的新进展.....	(203)
第四节	抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎.....	(209)
第五节	糖尿病性肾病的早期诊断和治疗.....	(217)
第六章	造血系统疾病	(231)
第一节	溶血性贫血的最新研究进展.....	(231)
第二节	急性白血病的 MICM 分型诊断	(235)
第三节	慢性粒细胞白血病的研究进展.....	(244)
第四节	骨髓增生异常综合征的临床研究进展.....	(249)
第五节	恶性淋巴瘤治疗的进展.....	(257)
第六节	再生障碍性贫血的免疫学治疗.....	(261)

第一章 循环系统疾病

第一节 血脂与冠心病

一、冠心病的流行病学

1985 年 Lopez 根据 WHO 资料,分析 1985 年工业国家中的死者原因,发现所有死者中一半以上(53.7%)归因于循环系统疾病,其中冠心病(coronary heart disease, CHD)是死亡的首要原因,约占 22%,肿瘤(癌症)已退居第 2 位,占 20.8%。CHD 的死亡率在不同国家差异很大,可在 10 倍以上。英国、爱尔兰和某些北欧和东欧国家的死亡率特别高,而南欧国家、法国及日本则较低。

我国的 CHD 不如欧美国家多见,但近年来有上升趋势。据统计 1976 年,北京、上海、广州三市本病人口死亡率分别为 21.7/10 万、15.7/10 万和 4.1/10 万,而 80 年代中期分别增至 62.0/10 万、37.4/10 万和 19.8/10 万。80 年代以后,在住院内科心脏病人的构成比中,CHD 已占第 1 位。

CHD 易患因素如下:

1. 年龄

CHD 多见于 40 岁以上的中老年人,49 岁以后进展较快,但青壮年亦可有早期病变。

2. 男性

男女比例约为 2:1,女性常见于绝经期之后。

3. 血清脂质异常

血总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯(TG)、极低密度脂蛋白(VLDL)、小、密低密度脂蛋白(small dense LDL, SLDL)、载脂蛋白 B₁₀₀(ApoB₁₀₀)、脂蛋白(a)增高,高密度脂蛋白(HDL)、ApoA_I、ApoA_{II}降低,均属易患因素。

4. 高血压

CHD 病人 60%~70% 有高血压,高血压病人患 CHD 较血压正常人高 4 倍。

5. 吸烟

吸烟可使发病率和死亡率增加 2~6 倍,且与每日吸烟支数呈正比。

6. 糖尿病

糖尿病病人动脉粥样硬化(AS)的发病率较无糖尿病病人高 2 倍,CHD 病人中糖耐量减退者颇常见。

7. 其他

包括职业、肥胖、A 型性格、遗传因素、纤溶系统或血液流变学或血小板异常等。

德国明斯特(Munster)前瞻性心血管研究(PROCAM)显示,在高血脂、高血压和糖尿病三个易患因素中,高血脂是最重要的危险因素(引起心肌梗塞最多),且三者有协同作用。

二、血脂与冠心病的关系

血浆中有许多脂溶性物质,如总胆固醇(TC)、TG、磷脂、游离脂肪酸、脂溶性维生素以及固醇类激素,总称脂质和类脂质。前四种脂质与 Apo 结合成脂蛋白。脂蛋白可分为 4 种(表 1-1):HDL、LDL、VLDL 和乳糜微粒(chylomicron, CM)。LDL 有 7 种以上亚组成分,其中 LDL-C 含胆固醇最高。

表 1-1 血浆脂蛋白的化学组成

脂蛋白	化学组成(%)			
	蛋白质	胆固醇	甘油三酯	磷脂
CM	1	4	95	5
VLDL	10	15	60	15
LDL	20	50	5	25
HDL	45	25	5	25

1. TC 和 LDL

TC,更明确地说为 LDL-C 增高,作为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)和 CHD 的重要致病因素确定已久。弗雷明翰(Framingham)心脏研究(1971)显示,对 5 000 多人在 14 年随访中,发现 TC 水平与 CHD 的发生呈密切正相关。

后来,危险因素干预试验(MRFIT)的 400 000 名中年男子的 6 年随访结果,和中国对血清总胆固醇均值为 4.2 mmol/L 的 1 个人群(上海)分析结果,亦得出同样结论,即高 TC、高 LDL-C 与临床 CHD 事件发生率密切相关(正相关)。

2. TG

TG 是否有致 AS 作用长期没有定论。近年来国外大病例数的流行病学调查如斯德哥尔摩(Stockholm)前瞻性研究证实,血 TG 增高也是男、女病人发生心肌梗塞(myocardial infarction, MI)的独立危险因素。PROCAM 和赫尔辛基(Helsinki)心脏研究结果表明,高 TG、低 HDL-C、高 LDL-C 使冠心病事件发生的危险性增高 2 倍以上。

近年来欧洲学者们认为 SLDL 是致 AS 的重要因素,并有促粥样斑块破裂作用。目前又证明, TG 水平和 LDL 亚组分相关联,当 TG<1.3 mmol/L(115 mg/dl)时,大、轻 LDL(larger buoyant LDL)较多。当 TG>1.3 mmol/L 时,SLDL 高,是高 TG 促使了高 SLDL-C 的生成。

此外,apoC_{III}可使富含 TG 的脂蛋白分解降低,而富含 TG 的脂蛋白可使病人凝血因子Ⅶ活性增高(稳定因子),刺激血管内皮使纤溶酶原激活物抑制物(PAI-I)释放过多,在多种组织因子作用下促使凝血。

3. HDL-C

弗雷明翰心脏研究对 2 748 人进行 12 年随访,发现 CHD 死亡率,男性 HDL-C 最低 1/5 (<0.9 mmol/L, 35 mg/dl)一组比最高 1/5 (>1.39 mmol/L, 54 mg/dl)组高 5 倍,女性 HDL-C <1.16 mmol/L(45 mg/dl)组为 >1.78 mmol/L(69 mg/dl)组的 4 倍。据此认为 HDL-C 具有

防治 AS 的作用。并且 HDL-C 被认为是 CHD 的独立预测因素(PROCAM 研究及赫尔辛基心脏研究中的安慰剂组随访)。

HDL-C 对 CHD 保护作用机理可能为:

(1) TC 的逆向运转, 即促进 TC 从血管壁引出。

(2) HDL-C 血浓度与某些致 AS 因子, 如中密度脂蛋白(IDL)有负相关。

总之, 流行病学调查资料显示, 胆固醇增高对冠心病有因果关系。单独甘油三酯增高的影响不如胆固醇明显。LDL-C 是胆固醇含量最高的脂蛋白, 也是预示冠心病的危险因素。HDL, 特别是 HDL-C, 具有对动脉粥样硬化的保护作用, 其血清水平与冠心病发病呈负相关。其他尚有 SLDL、脂蛋白(a)、ApoB₁₀₀增高, ApoA_I和 ApoA_{II}降低, 均为冠心病独立危险因素。

三、脂蛋白代谢

这是一个复杂的动态过程, 在多种因子的参与下相互作用, 密切关联完成重要生理功能, 保持机体脂质代谢平衡。

(一)参与脂蛋白代谢的各因素及其功能

1. 载脂蛋白

Apo 有 A、B、C、D、E、F……等几十种。A 又分 A_I、A_{II}、A_{III}、A_{IV}等亚组, B 又分为 B₄₈和 B₁₀₀, C 又分为 C_I、C_{II}、C_{III}亚组。Apo 的生理功能除维持脂蛋白结构外, 还有运输脂质、调节酶活力和被细胞受体识别的功能。

2. 细胞脂蛋白受体

细胞脂蛋白受体有 LDL 受体或 ApoB 受体、ApoE 受体或乳糜微粒残粒受体、 β -VLDL 受体、乙酰 LDL 受体、清道夫受体、HDL 和乙酰 HDL 受体。

3. 酶

包括脂蛋白酯酶(LPL)、肝脏甘油三酯酯酶(HTGL)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)。

4. 脂质转运蛋白

具有促进血浆各种脂蛋白中胆固醇酯与 TG 交换和转运的功能。

(二)脂蛋白代谢

外源性途径: 饮食中的 TC 和 TG 经肠道渗入到 CM 中, CM 被毛细血管中的 LPL 代谢, 其中 TG 分解为游离脂肪酸(FFA)进入周围组织细胞供利用, TC 被 CM 残余保留, 并通过 CM 残余受体释放到肝细胞中。

内源性途径: 肝分泌 VLDL(TC、TG)→毛细血管中 LPL 水解 TG 释放出 FFA, 变成 IDL →回肝被代谢, 或在 HTGL 作用下变成 LDL。

在肝和小肠中合成的 HDL 负责将周围组织(包括血管内)中的胆固醇带回肝脏因此具有抗动脉粥样硬化作用。

(三)影响脂蛋白代谢的因素

1. 肥胖

提高 VLDL 和 LDL 水平, 降低 HDL 水平。

2. 饮食

高饱和脂肪的饮食可提高 VLDL 和 LDL 水平。低脂肪饮食一般会降低 LDL 和 HDL 水平。谨慎的饮食(从脂肪摄取能量<30%和从饱和脂肪摄取能量<10%)导致对脂蛋白水平的

有利作用。酒精可提高 VLDL 水平。

3. 运动

可提高 HDL 水平。

4. 激素

甲状腺素提高 LDL 受体水平活性,而降低 LDL 水平和 TC 水平;甲减 LDL、TC 水平高。雄激素降低 HDL 水平,雌激素降低 LDL 水平。

5. 年龄

和激素有关,此外,LDL 受体功能随年龄增长而逐渐降低。

(四)继发性高脂血症

见于甲减、肾病综合征、糖尿病、慢性肾功能衰竭。此类病人主要治疗原发病,如还残留某些高脂血症,可先用饮食治疗,亦可考虑用降血脂药物。

四、血脂检查意义判断

1. 血清 TC

5.20 mmol/L(200 mg/dl)以下:合适范围

5.23~5.69 mmol/L(201~219 mg/dl):边缘升高

5.72 mmol/L(220 mg/dl)以上:升高

2. 血清 LDL-C

3.12 mmol/L(120 mg/dl)以下:合适范围

3.15~3.61 mmol/L(121~139 mg/dl):边缘升高

3.64 mmol/L(140 mg/dl)以上:升高

3. 血清 HDL-C

1.04 mmol/L(40 mg/dl)以上:合适范围

0.91 mmol/L(35 mg/dl)以下:减低血清 TG

1.70 mmol/L(150 mg/dl)以下:合适范围

1.70 mmol/L(150 mg/dl)以上:升高

4. Friedewald 公式

$LDL-C(mmol/L) = TC - HDL-C - TG/2.2$

或 $LDL-C(mg/dl) = TC - HDL-C - TG/5$

限 $TG < 4.5 mmol/L$, $TG > 4.5 mmol/L$ 时须用直接检测法。

在判断是否存在高脂血症或决定防治措施之前,至少应有两次血标本检查的记录。

五、血脂紊乱治疗的临床意义

(一)斯堪的纳维亚辛伐他汀存活研究(The Scandinavian Simvastatin Survival Study, 简称 4S 研究)

4S 研究评估在冠心病病人中应用辛伐他汀(舒降之)降低胆固醇水平后对死亡率和严重冠脉事件发生率的影响(二级预防)。

4 444 名冠心病(心绞痛、心肌梗塞)病人,血清胆固醇水平 213~310 mg/dl(5.5~8.0 mmol/L),经降脂饮食治疗 2 周后,随机双盲分配到安慰剂组和辛伐他汀组。

在 5.4 年的随访中发现,辛伐他汀能使 TC 降低 25%,LDL 降低 35%;HDL 升高 8%,副作用轻微,约 1% 有消化道症状或肝功能轻度损害,停药后缓解。与安慰剂组比较,癌症发生率无差异。

安慰剂组中死亡 256 例(12%),辛伐他汀组中死亡 180 例(8%),两组间有非常显著性差异。

安慰剂组中有 622 例(28%)病人发生严重冠脉事件,辛伐他汀组中只有 431 例(19%)。严重冠脉事件发生率下降 34%。同时经皮冠状动脉腔内成形术或冠状动脉旁路移植术的手术需求下降 37%。

4S 亚组资料分析结果(Am J Cardiol, 1995;76:64C):

(1)女性病人中主要冠心病事件的危险性降低 34%,与男性病人的结果相似。

(2)在 60 岁以上的病人中,主要冠心病事件的危险性降低 29%,提示老年冠心病者降脂治疗亦可获明显益处。

(3)糖尿病者主要冠心病事件降低 55%。此结果特别有意义,因为糖尿病的冠心病事件危险性明显高于非糖尿病者(不论血脂在何种水平)。

(4)降脂治疗明显减少冠心病者发生心力衰竭的危险性。

(5)使致死性和非致死性脑血管事件发生的危险性降低 30%。

(6)降脂的临床益处不受病人是否伴有高血压和吸烟情况的影响。

(7)降脂治疗的良好疗效与是否合并应用其他冠心病治疗措施(阿司匹林、 β 受体阻滞药、钙拮抗药等)无关。

4S 研究表明,在已有冠状动脉粥样硬化病的病人中,无论其年龄、性别,有或无 MI 史及合并危险因素或接受其他治疗都应积极降低其血脂水平(调脂治疗在冠心病二级预防上的重要作用)。

(二)多中心抗动脉粥样硬化研究(MAAS)

经冠脉造影证实至少有 2 个节段发生了粥样硬化病变的冠心病病人,同时有高胆固醇血症为观察对象,随机双盲分成辛伐他汀(20 mg)组和安慰剂组,共观察 4 年,在第 2 年及第 4 年重复 2 次冠脉造影。

结果发现,辛伐他汀组病人 TC 及 LDL 水平均显著降低。死亡率及急性冠脉事件减少,冠脉粥样硬化病变减轻或延缓病变进展。同样证明了调脂治疗在冠心病二级预防中的作用。

(三)西苏格兰冠心病预防研究(West of Scotland Coronary Prevention Study, WOS 研究)

在高胆固醇血症男子中应用普伐他汀预防冠心病。

本试验评价了调脂治疗高胆固醇血症但未曾明确诊断有冠心病的男性病人的临床疗效。

试验条件包括:(1)人群数 6 595 人。(2)TC 平均为 272 mg/dl(7.04 mmol/L)。(3)LDL-C 平均为 192 mg/dl。(4)为有安慰剂对照的随机双盲试验。(5)随访 5 年。

结果普伐他汀组 TC、LDL-C、TG 均明显下降,HDL-C 明显升高。心血管病事件死亡率下降。冠心病发病率下降。

WOS 研究表明,调脂治疗不仅对已患冠心病血脂紊乱病人有益,而且对未患冠心病而有血脂紊乱病人亦有益。提示调脂治疗可作为冠心病的一级预防措施。

(四)赫尔辛基心脏研究(Helsinki Heart Study)

用吉非贝齐(gemfibrozil)与安慰剂对比,对总共 4 081 名 40~55 岁男子[基线时非 HDL-C

≥5.2 mmol/L(200 mg/dl);TG 均值 1.99 mmol/L(176 mg/dl)]观察 5 年。与安慰剂相比,吉非贝齐使 TC 水平降低 11%,LDL-C 下降 10%,TG 下降 43%,HDL-C 增高 11%。心脏病死亡及非致死与致死性 MI 的综合指标减少 34%。事后分析发现,HDL-C 的增高对心血管事件减少的预测力最强。以上研究中调脂药剂量较大且长期服用,均未见明显副作用。偶见胃肠道不适、轻至中度无症状肝功血清谷丙转氨酶(SGPT)增高,肌酸磷酸激酶(CPK)增高、皮疹等,停药后即可恢复。治疗组和安慰剂组之间非心血管病事件(癌症或脑出血)的发生无显著性差异。

降低血浆胆固醇防治急性冠脉事件的可能机理:

- (1)稳定动脉粥样斑块,减少斑块撕裂和出血。
- (2)改善动脉血管内皮功能。
- (3)减轻斑块的炎症反应。
- (4)抑制血栓形成。
- (5)使冠状动脉粥样硬化斑块病变消退。
- (6)防止新的粥样硬化病变产生。

大量研究已证实,冠脉急性事件的发生与冠脉狭窄的严重程度并不呈明显的相关,而是与冠脉粥样斑块的稳定性密切相关。

Ambrose 等发现,大约一半急性心肌梗塞者,梗塞相关动脉的粥样狭窄程度<50%,而 2/3 梗塞者,病变阻塞程度<70%,Little 等亦有同样发现,这些资料提示,急性心肌梗塞的发生多见于轻、中度冠脉狭窄病变。

六、高脂血症的治疗步骤

- (1)血脂异常对象的检出。

对象:①已有冠心病、脑血管病或周围动脉粥样硬化病者;②高血压、糖尿病、肥胖、吸烟者;③有冠心病或动脉粥样硬化病家族史者;④有黄瘤或黄疣者;⑤有家族性高脂血症者。

- (2)判断血脂水平及类型。
- (3)全面评价,决定治疗措施及血脂的目标水平。
- (4)如为继发性高脂血症,主要治疗原发病。
- (5)指导病人饮食及调节生活方式。
- (6)决定是否需要药物治疗及药物选择。

七、高脂血症的防治措施

(一)非药物治疗

饮食调节:控制总热卡量(达到保持理想体重),减低脂肪,尤其是胆固醇和饱和脂肪酸的摄入量。适当增加蛋白质和碳水化合物的比例。减少饮酒和戒烈性酒。

其他:加强运动锻炼和戒烟。降压药治疗中噻嗪类利尿药可增高 TC、TG、LDL-C,β-阻滞药可增高 TG 及降低 HDL-C。钙拮抗药和血管紧张素转换酶抑制药(angiotensin-converting enzyme inhibitor,ACEI)对血脂影响较小。

(二)药物治疗

1. 一级预防

指调脂治疗用于冠心病的预防时,对象为临床上未发现冠心病或其他部位动脉粥样硬化性疾病者。

适用于不能进行非药物治疗或治疗后疗效不满意的对象。

无其他冠心病危险因素者: TC > 6.24 mmol/L (240 mg/dl), LDL-C > 4.16 mmol/L (160 mg/dl)。

有冠心病危险因素者: TC > 5.72 mmol/L (220 mg/dl), LDL-C > 3.64 mmol/L (140 mg/dl)。

2. 二级预防

已发生冠心病或其他部位动脉粥样硬化性疾病病人的调脂治疗。

TC > 5.20 mmol/L (200 mg/dl), LDL-C > 3.12 mmol/L (120 mg/dl)。

3. 可选药物种类及用法

(1) 苯氧芳酸类或称纤维酸类、贝丁酸类、安妥明衍生物: 主要降低 TC, 亦能轻至中度降低 TC 及 LDL-C, 升高 HDL-C。

氯贝丁酯(clofibrate, 安妥明): 早期降脂药。从长期治疗试验和冠心病一级预防试验结果看, 氯贝丁酯并无预防冠心病和降低 MI 死亡率的作用, 副反应较大(胃肠道反应及肝功能损害等), 已淘汰。

非诺贝特(fenofibrate, 力平脂): 抑制 VLDL 的合成及促进 LDL 及 VLDL 的分解。副反应同氯贝丁酯, 但较轻。剂量: 100 mg, 3 次/d, 饭后服; 缓释型, 200 mg, 4 次/d。

吉非贝齐(诺衡, 洁脂, 康利脂): 作用同上, 但较强。剂量: 300 mg, 3 次/d; 或 600 mg, 2 次/d; 缓释型, 900 mg, 4 次/d。副反应同上。

苯扎贝特(bezafibrate, 必降脂、康脂平): 作用同上, 尚可降低纤维蛋白原水平, 抑制血小板凝集和使纤溶活性正常化及降低血粘度, 改善糖尿病高脂血症的糖耐量。

苯扎贝特/苯扎贝特缓释片: 剂量: 200 mg, 3 次/d, 400 mg, 4 次/d。副反应同上。

(2) β -羟基- β -甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA) 还原酶抑制药或称他汀类: 这是胆固醇合成途径上的一种限速酶, 抑制肝脏合成胆固醇。同时使肝脏 LDL 受体合成增加, 促使 LDL 降解。可降低 TC、LDL-C, 还可轻度增高 HDL-C 及轻度降低 TG。

本药主要在肝脏发挥作用, 大部分药物经过肝脏组织已被吸收, 随后从胆汁排泄。

洛伐他汀(美降之、乐瓦停、乐福欣): 10~80 mg, 每晚一次或每天早晚二次, 口服。

辛伐他汀(舒降之、塞瓦停): 5~40 mg, 每晚一次或每天早晚二次, 口服。

普伐他汀(pravastatin, 普拉固、帕瓦停、美百乐镇): 10~40 mg, 每晚一次或每天早晚二次, 口服。

氟伐他汀(fluvastatin): 10~40 mg, 每晚一次或每天早晚二次, 口服。

副反应: 胃肠道不适, 轻至中度无症状的肝功 SGPT 增高, 少数病人有轻度 CPK 增高, 皮疹等, 停药后即可恢复。

孕妇禁用, 因本药可降低胆固醇合成, 也可降低胆固醇生物合成通路的其他产物, 而胆固醇及其他产物是胎儿发育的必需成分。哺乳妇女亦不宜服用。

纯合子型家族性高胆固醇血症病人 LDL 受体缺如, 故此类药无效。但对杂合子家族性高胆固醇血症病人有效。

他汀类中以辛伐他汀的降胆固醇作用最强(Am J Cardiol, 1994;74:1180), 见表 1-2。

表 1-2 他汀类降脂药物作用比较

药 名	低剂量		中剂量		大剂量		超大剂量	
	用量 (mg/d)	LDL-C (% ↓)	用量 (mg/d)	LDL-C (% ↓)	用量 (mg/d)	LDL-C (% ↑)	用量 (mg/d)	LDL-C (% ↑)
辛伐他汀	5	-24	10	-33	20	-34	40	-40
洛伐他汀	10	-19	20	-24	40	-30	80	-41
普伐他汀	10	-20	20	-25	40	-34	-	-
氟伐他汀	20	-18	40	24	80	-34	-	-

(3)树脂类降脂药(胆酸隔置剂):这是一种不被肠胃道吸收的高分子阴离子交换树脂。在胃肠道内以其氯离子与胆汁酸交换形成多价螯合物排出体外。胆汁酸排泄增加,促使胆固醇更快地转变成胆汁酸,致使细胞内胆固醇含量降低,促进 LDL 受体合成的增加,加速 LDL 代谢而降低血中胆固醇浓度。

考来烯胺(colestyramine,消胆胺):4~24 g,每晚一次或每天分二次,口服。

考来替泊(colestipol,降胆宁):5~20 g,每晚一次或每天分二次。口服。

用量大可降 TC 与 LDL-C,效果可与 HMG-CoA 还原酶抑制药相近。但不易耐受,副反应为恶心、腹胀、便秘。一般用小剂量治疗轻度 TC 或 LDL-C 增高病人。

(4)烟酸类:属于 B 族维生素,大剂量时有降脂作用。主要是有强抗脂解作用,使血浆中游离脂肪酸减少,可降低 TG 和 TC。

烟酸(维生素 PP):100 mg,3 次/d,渐增至 1~3 g/d,口服。

阿昔莫司(acipimox,乐脂平):0.24 g,1~3 次/d,口服。进口药,价格较贵。

烟酸肌醇(inositol nicotinate):0.2~0.6 g,3 次/d,口服。现认为无降脂作用。

副作用为脸部潮红、皮肤血管扩张。消化道反应有恶心、呕吐、消化不良、肝功能损害、溃疡病。

(5)鱼油制剂:用法:1.8 g,3 次/d,口服。主要含二十碳戊烷酸(EPA)和二十二碳己烷酸(DHA)。其降低血脂的作用机理尚不十分清楚,可能与抑制肝脏合成 VLDL 有关。鱼油制剂主要是降低 TG,并有升高 HDL-C 的作用。主要用于高甘油三酯血症。常见副作用为鱼腥味所致的恶心。

(6)中药:虎杖中提出的单体白黎芦醇、泽泻中提出的三萜类,水飞蓟中提取的水飞蓟素等。

八、防治目标水平

1. 无动脉粥样硬化疾病,也无冠心病危险因素者

TC<5.72 mmol/L(220 mg/dl), TG<1.70 mmol/L(150 mg/dl), LDL-C<3.64 mmol/L(140 mg/dl)。

2. 无动脉粥样硬化疾病,但有冠心病危险因素者

TC<5.20 mmol/L(200 mg/dl), TG<1.70 mmol/L(150 mg/dl), LDL-C<3.12 mmol/L

(120 mg/dl)。

3. 有动脉粥样硬化疾病者

TC < 4.68 mmol/L (180 mg/dl), TG < 1.70 mmol/L (150 mg/dl), LDL-C < 2.60 mmol/L (100 mg/dl)。

4. 高脂血症病人的开始治疗标准值及治疗目标值(表 1-3)

表 1-3 高脂血症病人开始治疗标准及治疗目标值

病 情	饮食疗法开始标准 mmol/L(mg/dl)	药物治疗开始标准 mmol/L(mg/dl)	治疗目标值 mmol/L(mg/dl)
AS 病(-)其他危险因子(-)	TC > 5.72(220)	TC > 6.24(240)	TC < 5.72(220)
	LDL-C > 3.64(140)	LDL-C > 4.16(160)	LDL-C > 3.64(140)
AS 病(-)其他危险因子(+)	TC > 5.20(200)	TC > 5.72(220)	TC < 5.20(200)
	LDL-C > 3.12(120)	LDL-C > 3.64(140)	LDL-C > 3.12(120)
AS 病(+)	TC > 4.68(180)	TC > 5.20(200)	TC < 4.68(180)
	LDL-C > 2.60(100)	LDL-C < 3.12(120)	LDL-C < 2.60(100)

5. 药物选择

高胆固醇血症:首选 HMG-CoA 还原酶抑制药。轻症病人可选胆酸隔置剂或贝丁酸类或烟酸类。极度增高,单用 HMG-CoA 还原酶抑制药疗效不好时,可加用胆酸隔置剂合并治疗。

高甘油三酯血症:如非药物治疗不能使 TG 降至 4.07 mmol/L (360 mg/dl)时,可应用贝丁酸类药。不用他汀类、烟酸类或胆酸隔置剂。

混合型高脂血症:如以 TC 与 LDL-C 增高为主,可用他汀类;如以 TG 增高为主,则用贝丁酸类;如 TC、LDL-C、TG 均显著增高,可联合用药治疗,如贝丁酸类加胆酸隔置剂,胆酸隔置剂加烟酸。亦可谨慎使用他汀类加贝丁酸类。

6. 治疗过程监测

非药物治疗后 3~6 个月复查血脂水平,如能达到要求则继续治疗,每 6 个月~1 年复查。

药物治疗开始后 6 周复查,如能达到要求则继续治疗(可考虑减量),每 6 个月~1 年复查一次。如开始治疗 3~6 个月复查血脂仍未达到要求则调整剂量或药物种类。3~6 个月复查。达到要求后改为每 6 个月~1 年复查一次。药物治疗中,必须监测肝、肾功能、血常规,必要时测肌酶。

老年人药物剂量应偏小并更要注意监测副作用。绝经期前妇女冠心病发病率低,药物治疗的选择可更趋于严格。

(祝家庆)

参 考 文 献

1. 陶寿淇. 血脂与冠心病. 中华心血管病杂志, 1997;25:234
2. 冯宁, 冯宗忱. 小、密低密度脂蛋白与冠心病. 中华心血管病杂志, 1997;25:237
3. 中华心血管杂志编辑委员会. 全国血脂异常诊断和治疗专题学术研讨会纪要. 中华心血管病杂志,

1997;25:165

4. 中华心血管病杂志编辑委员会. 血脂异常防治建议. 中华心血管病杂志, 1997;25:169
5. Shepherd J. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med, 1995;333:1301
6. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4 444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). Lancet, 1994;344:1383

第二节 不稳定性心绞痛的发病机理和治疗进展

不稳定性心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)是介于心绞痛和心肌梗塞之间的一种不稳定的心肌缺血综合征。多数人认为 UAP 包括较重的初发劳累型心绞痛、恶化劳累型、卧位型心绞痛、变异型心绞痛、梗塞后心绞痛及中间综合征。在稳定劳累型心绞痛基础上,某些病人可出现餐后(休息)心绞痛,其中发作频繁者也属于 UAP 范围。由于其易发展成为急性心肌梗塞(acute myocardial infarction, AMI)或猝死,故日益受到重视。因其定义未统一,年发病率尚不清楚。据 Duncan 报道,35~69 岁男性的年发病率为 0.35%。

一、不稳定性心绞痛的发病机理

心肌缺血可因心肌氧耗量增加和(或)冠状动脉灌注减少而发生。UAP 可能以后者为主,其确切机理尚不清楚。现代研究认为可能在冠状动脉粥样硬化基础上,合并某些急性因素如冠状动脉痉挛,血小板聚集,血栓形成,粥样斑块的迅速增大、破裂等,使冠状动脉狭窄在短时间内迅速发展,但未完全闭塞,导致了不稳定的心肌缺血状态。内皮功能和血小板对这些因素起重要促进作用。

(一)血栓形成

在 UAP 病人体内,促凝和天然抗凝机理平衡失调,即处于血栓前状态,在某些因素诱发下形成血栓。其具体表现为:

1. 血小板功能亢进

包括其聚集功能和释放功能。另外,血小板膜表面 α -颗粒膜蛋白分子数和血浆血栓素 B_2 (TXB_2)浓度增加,提示血小板活化;同时,其糖蛋白 $Ib(GP_{Ib})$ 受体相对数量增多,可能是粘附功能增强的分子学基础。而 $GP_{IIb-IIIa}$ 受体亲和力增强是导致其聚集功能增强的原因。

2. 凝血因子的异常

发生心脏事件的冠心病病人血浆纤维蛋白原水平明显增高。有研究表明急性心肌缺血局部纤维蛋白原减少,并伴有血栓形成,从而证实了纤维蛋白原在 UAP 发病机理和血栓形成中的重要作用。

UAP 病人凝血酶活性的增高日益受到重视。FPA 是凝血酶作用下纤维蛋白原的分解产物,是反映体内凝血酶活性及纤维蛋白最终形成血栓的可靠指标。UAP 病人心绞痛发作时,血浆及尿中的 FPA 均高于稳定性心绞痛(SAP),反映了机体的高凝状态。凝血酶形成增加可促进血栓素 A_2 /前列环素(TXA_2 /PGH₂)血小板受体增加,从而引起血小板聚集和 TXA_2 增加,而在肝素治疗后, TXA_2 /PGH₂ 受体数量显著减少。

3. 抗凝和纤溶系统的异常

UAP病人体内抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)活性降低,可能是凝血酶与AT-Ⅲ活性部分结合,使AT-Ⅲ的活性消耗性降低所致。另外,组织纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)活性降低;纤溶酶原激活物抑制物(PAI)活性增高,促进血栓形成。

4. 血液流变学改变

UAP病人全血高切粘度、全血低切粘度和血浆粘度不同程度提高,白细胞变形能力降低,粘附功能增高,红细胞压积增高,以上均有利于血栓形成。

(二)冠状动脉痉挛

冠状动脉痉挛可能在UAP中起重要作用。有文献报道,部分UAP病人冠脉造影结果正常,揭示其发病机理除由粥样硬化引起,也可由冠状动脉紧张度增加造成的动力性狭窄所引起,约占20%,而其紧张度受神经体液调节。

1. 植物神经与冠状动脉痉挛

冠状动脉有交感和副交感神经分布。向冠状动脉内注入乙酰胆碱时,若血管内皮细胞有损伤,可诱发冠脉痉挛;若事先给以阿托品则可抑制这一反应。交感神经释放肾上腺素,兴奋 α 受体可促发血管痉挛,而用酚妥拉明可以抑制这一反应。但交感神经活动性持续升高,则呈现 β 受体兴奋的血管扩张作用。

2. 血管内皮细胞、血小板与冠状动脉痉挛

血管内皮细胞除有机械屏障作用外,还可分泌多种血管活性物质,参与血管平滑肌的舒缩活动。1983年Cohen等发现血小板聚集体代替乙酰胆碱作用于离体动脉环而引起舒张,作用于去内皮冠状动脉环而引起痉挛。这种由乙酰胆碱或血小板聚集体刺激引起内皮细胞分泌的物质称为“内皮细胞衍生舒血管因子(EDRF)”。内皮细胞还可分泌前列环素而有扩张血管和抑制血小板聚集作用。当内皮细胞损伤时,不能释放EDRF,则引起动脉环的缩血管反应。同时也容易造成血小板聚集,聚集的血小板可释放血管活性物质如5-羟色胺、 TXA_2 等导致血管收缩。正常情况下,来自完好内皮细胞的腺嘌呤环化酶的刺激和环磷酸腺苷的产生,可以抑制 TXA_2 生成。可见,血管内皮损伤和功能异常在冠状动脉痉挛中起着重要作用。

3. Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 与冠状动脉痉挛

冠状动脉痉挛可由冠脉血管平滑肌的一过性异常收缩所引起。这种异常收缩有时与其细胞内 Ca^{2+} 增加有关。因 Mg^{2+} 与 Ca^{2+} 相拮抗。有人对患有冠脉痉挛者静滴硫酸镁,对其中70%的病人可抑制痉挛发生。

4. 内皮素-1与冠状动脉痉挛

有人用放射免疫法观测了冠心病病人血浆内皮素(ET)的变化,发现UAP组较SAP组血ET明显增高,用硝苯地平(nifedipine, 硝苯吡啶, 心痛定)治疗能降低血ET水平,同时使临床症状缓解,说明ET分泌增多致冠状动脉痉挛可能是使UAP反复发作的一个原因。ET的缩血管作用可能与钙内流有关。硝苯地平因减少钙内流,降低ET水平,拮抗ET的缩血管作用而发挥临床疗效。

5. 其他血管活性物质对冠状动脉痉挛的影响

除前述的EDRF外,ET、P物质、组胺、内皮超极化因子、降钙素基因相关肽、神经肽Y等也对冠状动脉痉挛有重要影响。

需要指出的是,UAP病人粥样硬化斑块处的冠脉血管处于一种易于收缩的高敏状态,更容易发生痉挛。其原因可能为:①在冠状动脉粥样硬化中,内皮损伤使EDRF分泌减少;②粥