



医心评论[®]

CCheart Review



ESC会议有关PCI失败的
总结与分析

TCI会议
胜利召开

HOPE论坛
新颖深邃



Abbott Vascular

转科技为关爱



CCheart **8**
REVIEW. 2010
EDITORS WORDS 医心寄语

金秋送爽 共享国内外心脏介入盛会



张文智
主编

金秋时节,亦是收获的季节。本期《医心评论》特为您送上一一年一届的欧洲心脏病学年会(ESC)以及国际经桡动脉介入治疗高峰论坛(TCI)专题。ESC年会已成为心血管领域世界级的重要会议之一,浓缩了世界心脏病学最新进展和前沿的精华。而TCI也是国内心血管介入领域比较重要的会议之一。

为此,在ESC会议专题里,我们邀请了上海交通大学附属瑞金医院沈卫峰教授、第四军医大学西京医院郭文怡教授、北京大学第三医院高炜教授等为您奉上ESC最新学术进展。而在TCI专题里,我们邀请了大会执行主席周玉杰教授、秘书长刘宇扬教授以及吕树铮教授、霍勇主任等多位知名专家,为您介绍TCI的最新研究进展。

由于版面有限,太多的精彩内容我们无法为您一一奉上,更多的内容请您登录医心网(www.ccheart.com.cn)查看会议专题。

Edit advisory committee 编辑顾问委员会	(按姓氏拼音排序)
Honorary director 名誉主任	陈新 高润霖 胡大一 王方正
Director of Compiling Committee 主任	陈纪林 陈纪言 葛均波 韩雅玲 黄从新 霍勇 吕树铮 马长生 沈卫峰 杨延宗 杨跃进 张澍 朱国英
Members of Compiling Committee 委员	曹克将 陈柯萍 陈绍良 陈韵岱 丁燕生 董建增 方唯一 高连君 何奔 黄德嘉 江洪 李建军 李为民 李占全 刘少稳 刘旭 马坚 钱菊英 乔树宾 曲鹏 商丽华 孙英贤 唐艳红 王东琦 王海昌 王乐丰 王雷 王伟民 温尚煜 吴书林 颜红兵 杨新春 姚焰 于波 张奎俊 周旭晨 周玉杰
Planners 策划	张文智 徐波 (特邀)
Special records 特约主笔	曹政 程姝娟 窦克非 高立建 高展 葛雷 韩玮 杭靖宇 胡奉环 蒋雄金 金泽宁 李建平 李浪 李妍 李怡 李悦 李真 林运 刘健 刘小青 刘兴鹏 刘学波 龙德勇 钱杰 邱洪 宋现涛 谭宁 王贵松 王吉云 王新华 王禹 夏云龙 徐迎佳 杨东辉 杨伟亮 殷跃辉 俞荣辉 苑飞 张奇 张树龙 赵新然
Editors 编辑	康瑞 刘瑞琦 孙奉涛 邢君 张文智
Editor in Chief 主编	张文智
Art Director 美术设计	冯松丽 郭悦
Publisher 出品	永铭诚道(北京)咨询有限公司
Printing 印刷	北京永诚印刷有限公司
The service for readers 读者服务	
Telephone 电话	010-84098321
Electronic mail 电子邮件	review@ccheart.com.cn
Url 网址	www.ccheart.com.cn
Address 地址	北京市东直门南大街9号华普花园A座802室 (邮编: 100007)

 **Abbott**
Vascular

目录

04 医心资讯

10 ESC Congress 2010 专题·会场报道

12 ESC Congress 2010 专题·每日新闻

ESC Congress 2010 专题·专家观点

14 ESC冠脉血运重建指南初读 李怡

18 ESC会议有关PCI失败的总结与分析 郭文怡

20 干细胞治疗临床应用：何去何从 黄榕翀 周旭晨

22 新指南关于心房纤颤患者的风险评估和抗栓治疗 王宁夫

23 生长分化因子-15有望成为心力衰竭早期诊断的生物 标记物 高炜 王方芳

26 P2Y12受体阻滞与抗血小板治疗 沈卫峰

TCI 2010 专题·专家访谈

32 TCI会议胜利召开 HOPE论坛新颖深邃 ——周玉杰教授专访

35 会务组织细节取胜 TCI热点逐年增加 ——刘宇扬教授专访

ESC CONGRESS 2010

28 AUGUST - 1 SEPTEMBER

ESC Congress 2010 专题·专家观点

ESC会议有关PCI失败的 总结与分析

2010 9.10-9.12 Transradial Coronary Intervention Summit & A to Z International Symposium of Cardiology & Hope Forum (TCI 2010)

2010国际经桡动脉介入治疗高峰论坛 (TCI 2010)
国际心血管热点纵向论坛
希望论坛

TCI 2010 专题·专家访谈

TCI会议胜利召开 HOPE论坛新颖深邃

Page



Page



Page



Page



CONTENTS

37 开口病变介入治疗的策略与技巧 ——王伟民教授专访

38 介入治疗后的抗栓治疗应引起重视 ——吕树铮教授专访

40 眼界放宽 关注患者整体治疗 ——霍勇教授专访

42 加强桡动脉介入6F指引导管的使用 ——傅国胜教授专访

44 静脉桥血管介入治疗进展 ——吴永健教授专访

TCI 2010 专题·热点报道

46 干细胞移植的最新进展 黄浙勇 葛均波

50 TCI2010胆固醇合成抑制剂与胆固醇吸收抑制剂的 联合应用 马茜整理

52 TCI 2010热点速递：桥血管介入治疗 高霏整理

54 干细胞移植的最新进展 刘晓丽整理

57 GPI已经失去临床应用价值了吗？ 申华整理

62 大剂量他汀序贯治疗能否使PCI更上一层楼？ 于淼整理

1 SPIRIT IV: 2年时依维莫司洗脱支架保持优于紫杉醇洗脱支架的有利条件

TCT 2010 大会上 2 项最新临床试验证实二代 DES Xience V 比标准的 Taxus 支架更出众、更易保持获益。

SPIRIT IV 试验的研究者随机入选了 3687 例患者，以 2:1 的比例进行依维莫司洗脱 Xience V 支架（雅培血管）或紫杉醇洗脱 Taxus Express 支架（波士顿科学）治疗。

哥伦比亚大学医学中心的 Gregg Stone 教授公布的数据显示，与紫杉醇洗脱支架相比，依维莫司洗脱支架 1 至 2 年间持续减少靶病变失败（心性死亡、靶血管 MI 或缺血诱发的靶病变血运重建复合事件）主要复合终点以及其单独终点。学术研究联合会（ARC）定义的确切的或有可能的支架血栓率在 Xience V 组较低，死亡率两组相似。

因为研究设计排除了左主干或开口病变和各种复杂病变亚组，Stone 教授强调，“这不是一项所有患者的试验。”

荷兰鹿特丹 Maastad 医院的 Peter Smits 教授说，COMPARE 试验也是使用单中心的研究设计“反映每日临床实践”。排除标准较少，使所有可接受 PCI、预期寿命为 5 年的患者随机接受 Xience V 支架（n=897）或 Taxus Liberté（n=903）。与一年随访相似，依维莫司洗脱支架减少 2 年时 MACE（死亡、非致死性 MI 和缺血诱发 TVR）以及非致死性 MI 和 TVR 的主要复合终点。与 SPIRIT IV 相似，两组死亡率相当。

2 年时仅 13% 的患者仍然继续双联抗血小板治疗，但是与紫杉醇洗脱支架相比，依维莫司洗脱支架 1 至 2 年间极晚期 ARC 定义的确切或可能的支架血栓不太可能为 77%（0.3% vs. 1.5%；RR=0.23；95% CI，0.07～0.81；P=0.013）。

SPIRIT IV 和 COMPARE 试验，糖尿病患者都不能从依维莫司洗脱支架中获得任何超过紫杉醇洗脱支架的额外益处。

2 SYNTAX 3年结果：PCI与CABG治疗左主干病变效果相当

SYNTAX 试验新数据显示三支血管病变患者在 3 年时从 PCI 的获益少于 CABG。但是，左主干病变患者在同等时间内两种术式的安全性和有效性相同。

SYNTAX 试验初始数据在 2008 年 ESC 公布，显示 1 年时 PCI 整个队列组的严重不良心脑血管事件（MACCE）（一级终点）显著增高，MACCE 定义为死亡、卒中、MI 和再次血运重建。因此，PCI 未达到相比 CABG 的非劣效性。

在左主干数据报告中，荷兰 Patrick Serruys 教授详细报告了 PCI 和 CABG 如何达到 3 年结果相似的整体预后。外科的卒中率较高，而 PCI 的再次血运重建率较高。

Serruys 总结道，因为两种术式的安全性和有效性可比，“所以 PCI 是这类患者合理的替代疗法，尤其是 SYNTAX 积分低（≤ 22 分）或中间值（23～32）的患者。”他指出，该研究结果与上个月 ESC 和欧洲心胸肺外科协会发布的冠状动脉血运重建新指南相符，文献将 SYNTAX 积分计入到危险分层，比以往推荐更有利于 PCI。“下一步是进行 EXCEL 试验，效力适度的第二项随机试验能最终再次改变指南。”Serruys 评价了新近发起的对比 DES 和 CABG 治疗左主干的研究。

德国 Friedrich Mohr 教授报告的数据显示，PCI 在三支血管病变组表现不好，不仅再次血运重建率较高，而且死亡、MI 率也更高。这些结果使 MACCE 率比 CABG 组明显提高。

Mohr 说，“相对于 PCI，外科结果仍很好，且不受病变复杂程度影响。”他还说，SYNTAX 低分的三支血管病变患者，不论采用何种术式结果相似，但中间值或高分（≥ 33 分）患者在 PCI 术后 3 年时的结果明显较差。Mohr 提醒，“从这点来看，医生在考虑做 PCI 时应该知道这种术式几乎使高分患者的死亡率增至三倍。”

3 EXECUTIVE试验：CAD多支病变依维莫司支架优于紫杉醇支架

据 TCT 2010 会议上公布的研究显示，冠脉多支病变（MV-CAD）患者原始冠脉病变置入依维莫司 DES 治疗，优于前一代 DES。

总的来说，EXECUTIE 研究 9 个月造影数据显示，MV-CAD 应用依维莫司洗脱支架（Xience V，雅培）治疗的患者晚期支架内管腔丢失少于紫杉醇洗脱支架（Taxus Liberté，波士顿科学）治疗的患者。

意大利维罗纳大学的 Flavio Ribichini 教授称，依维莫司组 227 处病变的支架内晚期丢失为 0.08mm，紫杉醇组 194 处病变为 0.22mm。具有显著统计学差异。

当观察每例患者一处病变时的额外分析中的差异仍然具有统计学意义：91 例患者的依维莫司组支架内丢失为 0.01mm，77 例患者的紫杉醇组为 0.22mm。

131 例患者成功地确定罪犯病变。罪犯病变可分析的 70 例患者的依维莫司组支架内晚期丢失为 0.05mm，61 例患者的紫杉醇组为 0.25mm。

“研究证实，依维莫司 DES Xience V 与紫杉醇 DES Taxus Liberté 相比，9 个月的晚期管腔丢失较少。”Ribichini 说，“这些数据证实了以往有关不复杂 CAD 的患者应用 Xience V 和 Taxus Express 支架性能的观察结果。”

尽管 Ribichini 没有公布研究的注册部分的结果，但是他说，1 年随访结果的数据已经完成并进行彻底分析。

4 DECLARE-LONG II 试验：三联抗血小板治疗减少DES置入后晚期管腔丢失

据 DECLARE-LONG II 试验结果显示，佐他莫司洗脱支架置入后西洛他唑三联抗血小板治疗与标准双联抗血小板治疗相比，可减少支架内和节段内晚期管腔丢失。

试验主要结果——8 个月时支架内晚期丢失——三联抗血小板治疗患者为 0.56mm，双联抗血小板治疗患者为 0.68mm（P=0.045）。节段内晚期丢失三联治疗也优于双联治疗（0.32mm vs. 0.47mm，P=0.006）。

8 个月时，IVUS 分析确定了血管造影获益，证实三联抗血小板治疗组内膜增生较少。随后，三联抗血小板治疗组血管造影再狭窄和靶病变血运重建率也减少。

根据结果显示，支架内再狭窄率三联抗血小板治疗组为 10.8%，双联抗血小板治疗组为 19.1%（P=0.016）。同样，节段内再狭窄率三联抗血小板治疗组为 12.2%，双联抗血小板治疗组为 20%（P=0.028）。12 个月的 MACE，三联抗血小板治疗组显著低于双联抗血小板治疗组。8 个月时，每组各有一例患者发生支架血栓。

韩国首尔蔚山大学医学院峨山中央医院的 Young-Hak Kim 教授在演讲时表示，“与双联抗血小板治疗相比，三联抗血小板治疗改善血管造影结果，复杂长冠脉病变 TLR 和 MACE 发生率显著降低。”

皮疹、胃肠事件和药物中止在三联抗血小板治疗患者中最常见。然而，出血、血细胞减少和肝功能检测异常等更严重的不良事件很罕见，且两组相似。

“尽管三联抗血小板治疗组研究药物中止的比例较高，但是它并没有增加出血并发症或其他严重器官损害的风险。”Kim 表示。

5 药物洗脱球囊技术：证实有效、挑战仍存

TCT 2010 会议中两名报告者说, 如果能达到合理平衡, 药物洗脱球囊将成为经皮介入领域潜在强力竞争者。

近年来, 药物洗脱球囊技术的出现成为抗再狭窄的替代方法。临床前和随机临床试验显示了药物洗脱球囊治疗支架内再狭窄患者的安全性和有效性。药物涂层球囊可用且处于发展中。

Jack H. Skirball 心血管研究中心首席科学官 Juan Granada 医师认为“药物洗脱球囊不会代替药物洗脱支架, 相反, 它们可能会在 DES 技术出现问题或有效性较低的情况下成为 DES 的补充, 这些情况包括支架内再狭窄、分叉病变、小血管和弥漫病变。”积极的长期数据显示, 药物洗脱球囊具备生物效能潜力, “至少与上市的药物洗脱支架相似。”

紫杉醇是应用于这种器械的主要药物, 因为它有效性一致、吸收迅速、药效持久, 紫杉醇与载体如对比剂碘普罗胺结合时效果更佳。

他说, 临床前数据显示可长期维持治疗剂量, 安全性结果可以接受, 但是, 微粒释放到远端组织的临床结果需要仔细评估。

意大利 Antonio Colombo 教授在相关报告中说, 可能药物洗脱球囊加 BMS 治疗原位冠脉狭窄的晚期丢失率低, 理论上可进行短期双联抗血小板治疗。

报告者称技术发展的启示在于, 需要研究运输期间药物急性丢失、全身药物浓度和生物分布。

Granada 表示他对从支架内再狭窄研究到发展药物洗脱球囊技术治疗原位病变的知识探索很感兴趣。尽管药物洗脱球囊的药代动力学仍然不明确, 但是初步数据提示, 腔内生物膜似乎在药物转化后成形, 并可能对长期组织吸收起作用。“细小积累似乎形成双向释放, 使组织浓度随时间延长而保持稳定。”

Colombo 表示药物洗脱球囊对于药物洗脱支架再狭窄的疗效还不确定。“问题是, 如何决定是置入药物洗脱支架还是药物洗脱球囊来治疗支架内再狭窄。”解决该问题后,

他建议, “如果适当预扩张后获得良好的结果, 则用药物洗脱球囊。如果没有, 则用药物洗脱支架。”

研发中的下一代药物洗脱球囊技术, 具有改变当今血管内治疗方式的潜力, 尤其在更加精确剂量和维持药物同等传输方面。

Granada 说, “我们有一个快速增长、新兴的药物涂层球囊领域, 这个领域面临着重要但易操纵的、监管的挑战。”

6 生物可吸收DES：新一代支架设计

明尼苏达心脏研究院 Robert Schwartz 教授在周三 TCT 2010 会议上说, 生物可吸收 DES 是新一代支架技术, 该设计可实现没有永久性植入物留在体内, 支架被人体自然吸收。

正处于研究阶段的新型生物可吸收支架为 BVS 生物可吸收聚合物支架 (Abbott 生产), 包括薄层依维莫司涂层, 可控制药物释放。设计改进使支架杆分布更一致, 更好地支撑血管壁。其他主要特征包括单位区域内的非贴壁表面积更小、晚期支架内管腔面积丢失减少, 增加径向力的改进。生物可吸收支架是为了满足血管恢复治疗的需要, 治疗夹层 / 短期回缩、减少内膜增生。

斯坦福大学医学院 Alan C. Yeung 教授在本场另一个报告中说, “恢复血管功能的治疗使血管结构恢复并保持完整, 这无疑将成为下一次革命。”3 个月内, 新型支架保持高径向力, 可控地将药物输送到血管组织。3 ~ 9 个月内支架完成从支撑到解构。Yeung 和 Schwartz 教授强调了猪冠脉模型临床前数据, 显示, BVS 支架的炎症反应明显少于西罗莫司洗脱支架 (Cypher, 强生)。生物学吸收良好且炎症反应轻微达 1 年以上。研究者提醒道, “动物模型数据可能不适用于人体。”

“为研发理想的生物可吸收 DES, 提高治疗成功率, 我们正在改变已有技术——这些技术证明自身在行业里是最好的技术。”

7 IVUS在DES置入中的作用不明朗, 但可能脱颖而出

研究者在 TCT 2010 大会上表示, 血管内超声 (IVUS) 指导是支架置入培训期间一项有用的工具, 但是其在高危 PCI 患者中的作用数据非常有限, 亟需充分证据的随机试验。

在支架血栓分会场, 德国诺伊斯的 Michael Haude 教授引用了 AVID 试验中的数据, 指出即使应用 IVUS 经验丰富的研究者中, IVUS 指导组支架扩张不充分患者仅 37% 需要接受进一步治疗, 这证明 IVUS 的需求是明显的, 特别是在培训期间。

Roy 及其同事对应用 IVUS 指导和未应用 IVUS 指导支架置入的患者进行比较, 于 2008 年公布一年数据。结果表明, 行 IVUS 指导支架置入的患者支架血栓和 TLR 较低。研究推断在 DES 置入期间应用 IVUS 有可能影响 DES 血栓形成, 从而影响治疗方法。

此外, Spacek 及其同事在 210 例患者随机给予造影或 IVUS 指导支架置入时也发现相似结果。结果表明 IVUS 组较血管造影组的 MACE 和支架血栓率略低。

“我们的确需要新的、额外的、特别的随机试验来支持 IVUS 指导支架置入减少 DES 患者 TLR 的疗效, 减少早期、晚期和极晚期支架血栓以提高安全性。”Haude 在采访中說。“虽然支架血栓是非常罕见的事件, 但是高危患者人群中还是比较常见的, 这些组应该致力于证实 IVUS 指导 DES 置入的获益。”Haude 建议试验策略要把这些晚期支架血栓高危患者亚组作为目标。

在同一分会场, 波士顿贝丝以色列女执事医疗中心的 Jeffrey Popma 教授和盖瑟斯堡 CVPath 研究所的 Renu Virmani 教授公布的数据显示, 观察所有 FDA 批准的 DES 早期和晚期支架血栓, 支架的设计影响血栓发生的时间和频率。二人赞同新型依维莫司洗脱支架似乎降低这些风险。

演讲者称, 临床和病理研究结果显示, 生物可吸收支架和非聚合物支架可能是未来的发展趋势, 它们似乎减少早期血栓风险。

Popma 重申 Haude 需要进一步临床试验的呼吁, 指出“DES 研究 3 ~ 5 年的随访是必须的。”

8 氯吡格雷的缺陷为新药打开大门

氯吡格雷血小板功能抑制的个体差异性及与质子泵抑制剂的相互作用, 提示新的抗血小板制剂将是未来有吸引力的选择。杜克临床研究所的 Robert Harrington 主任报告了来自 12 个以上研究的数据, 分析了双联抗血小板治疗的效果, 评估对象包括氯吡格雷、普拉格雷和替格雷洛。

尽管有报道证实延长氯吡格雷应用和死亡风险减少有关, 但氯吡格雷合理的延长时间仅通过大型随机临床研究确定。像 DAPT 这样的研究还没有完成。Harrington 说, 这时, 应该根据风险 - 获益比对每例患者进行个体化治疗。他说: “底线是, 根据推荐 (氯吡格雷) 服用 1 年非常明确, 但是否应该延长至 1 年以上则尚不清楚。”Harrington 认为, 与 PPI 制剂尤其是奥美拉唑的互相作用, 是氯吡格雷临床应用的另一个顾虑。因为奥美拉唑影响氯吡格雷的活性代谢和抗凝活性, 美国 FDA 最近发布声明警告禁止合用这两种药物, 该警告进一步阐述了及时分离剂量不会减少相互作用。

TRITON-TIMI 38 数据显示, 随机服用 PPI 的患者, 其 CV 死亡、MI 或者卒中率, 普拉格雷组比氯吡格雷组少 3%。

更新的一项进展是, PLATO 试验比较了拟行介入策略治疗急性冠脉综合征的患者中氯吡格雷和替格雷洛的疗效。结果显示, 替格雷洛组 CV 死亡、MI 和卒中率更低 (9% vs. 10.7%, $P=0.0025$)。

Harrington 说, “新的药物如替格雷洛和普拉格雷, 明显打败了氯吡格雷, 它们似乎与 CYP 通道或者 PPI 无关。”



**ESC
CONGRESS
2010**

28 AUGUST - 1 SEPTEMBER



STOC

KHOLM

ESC 年会已成为心血管领域世界级的重要会议之一，是该领域最新研究成果荟萃的场合。一年一度的欧洲心脏病学盛会，每年都会有四万五千多来自欧洲及地中海地区的专业医师参加，浓缩了世界心脏病学最新进展和前沿的精华。为全球各个国家和地区的医学专业人士提供了独有的交流平台，使新的药物、发明和基础研究得以广泛应用于临床实践。本次会议共设 250 多个论坛，参会者 3 万余人。今年会议贯穿“冠心病：从基因到结局”这一主题，公布了多项临床试验结果，同时公布了 4 项指南更新。《医心评论》特邀业内专家对此次会议的热点问题各抒己见。

文 / 宁曼 北京安贞医院 责编 / 孙奉涛

新的循证医学证据推进房颤指南的更新

2010 年 ESC 房颤指南是由 24 位欧洲心律专家组成的工作小组制订的。本指南与 2006 年 ACC/AHA 的房颤指南有重要的几点区别。

首先在房颤的分型方面：分为初发型房颤、阵发性房颤、持续性房颤、长程房颤、永久性房颤 5 个类型。

在初始治疗方面，新指南强调，临床评价应包括房颤相关症状的 EHRA 评分，卒中出血风险的评估以及房颤合并疾病的评价。在抗凝方面最重要的进展是，在 CHAD₂S₂ 评分为 0～1 的患者中应用 CHA₂DS₂-VASc 评分系统。CHAD₂S₂ 卒中风险分层方法简单，尤其适用于非专业医生和社区医疗中。在 CHAD₂S₂ 评分≥2 的患者（无禁忌症）中建议长期进行抗凝治疗。CHA₂DS₂-VASc 评分系统是一种更详细的卒中分层方法。本指南强调在抗凝治疗前应评价患者的出血风险，推荐应用 HAS-BLED 出血评分。HAS-BLED 评分≥3 是高危患者，需要在抗凝治疗开始后定期评估风险。

另一个重要方面是，对复发房颤患者抗心律失常药物的选择。新指南在抗心律失常药物选择上更注重安全性。由于几个决奈达隆临床试验的完成，现在决奈达隆可用于房颤的初始治疗，但是在心衰患者中应用时应特别当心，不推荐在心功能 NYHA III 级和 IV 级的患者及近期不稳定的 NYHA II 级患者中应用。

工作小组认为，尽管几个前瞻性研究证实导管消融优于抗心律失常药物，但是目前尚无证据证明成功的消融治疗可以降低死亡率。因此新指南建议，只有在有症状且抗心律失常药物无效的阵发性房颤患者中可应用导管消融治疗。

2010 年 ESC 房颤指南为临床实践设立了新的标准，将对减少房颤的并发症作出重要贡献。

文 / 周玉杰 葛海龙 北京安贞医院 责编 / 孙奉涛

低剂量普通肝素能增加择期 PCI 术的血栓事件吗？

——ISAR-REACT 3A 试验结果公布

长期以来，出血和血栓事件是择期 PCI 术的重要并发症，均会对患者预后产生不良结果。近十年来，尽管普通肝素已成为心脏介入治疗术后的标准抗栓措施，但对于 PCI 围手术期抗凝药物的标准剂量仍缺乏源于大规模临床试验数据的充分支持。目前有两种推荐剂量：初始负荷量 70～100 U/kg，再根据 ACT 的监测结果追加剂量；另外则单纯以 100 U/kg 的标准静推。

近来，出现了以直接血栓抑制剂比伐卢定替代肝素用于 PCI 患者术后的抗凝治疗。且大多数关于比伐卢定临床试验以肝素和血小板膜蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂做对照。第一个对比研究肝素和比伐卢定的试验是 ISAR-REACT3 试验，普通肝素以 140 U/kg 负荷，结果发现该剂量标准较比伐卢定出血风险增加。

本届 ESC 大会上，最新公布的多中心、前瞻性、开放式 ISAR-REACT 3A 研究中肝素用量有所减少（100～140 U/kg）。研究者 Stefanie Schulz 总结研究结果认为，根据患者的生化标志物监测结果，显示减少肝素用量的抗凝疗法安全、简单，既降低了患者 PCI 术后的出血风险，又不增加患者缺血事件。该研究入选了德国三个中心 2505 例患者。所有患者在 PCI 术中的肝素负荷治疗剂量为 100 U/kg。30 天后与之前的 ISAR-REACT 3 研究比较，死亡、心肌梗死、靶血管急诊血运重建、出血等主要临床终点的事件发生率相比显著下降（7.3% vs. 8.7%， $P=0.045$ ）。而该试验的次级研究目标——低剂量肝素与 ISAR-REACT 3 试验中的比伐卢定对比，发现两组结果相似，未见显著差异。

文 / 周玉杰 闫振纲 北京安贞医院 责编 / 孙奉涛

PPIs 与氯吡格雷相互作用的争论仍有待进一步的研究证实

去年 11 月 FDA 针对氯吡格雷与质子泵抑制剂(PPI)奥美拉唑之间可能存在不良相互作用发出正式的警告。FDA 在警告中引用“最新数据”，认为奥美拉唑可能减弱氯吡格雷的药效，建议应避免联合应用两药。同样，EMA 也在同年 5 月发表了警告，建议氯吡格雷的正式产品信息应修改为“中止联合应用 PPI 和氯吡格雷”。

尽管在两个警告之前已有研究提示奥美拉唑可降低氯吡格雷活性代谢物的水平，从而降低氯吡格雷的抗血小板活性，许多心脏病医生还是对此正式警告感到惊讶。随后一些相反的研究结果提示氯吡格雷的抗血小板的临床益处处不受 PPIs 的影响。由于这些矛盾结果的出现，使得争论变得更为激烈。

去年的 ESC 会议上，波士顿的 Michelle O'Donoghue 博士报道了 TRITON-TIMI 38 和 PRINCIPLETIMI 44 的研究结果。他认为这些结果并不支持服用氯吡格雷的患者应避免同时合用 PPIs 的观点。

然而，几个月前一项回顾性队列研究发现联合应用氯吡格雷和 PPI 组的患者不良事件的发生危险明显高于单独应用氯吡格雷组的患者。但最近，一项研究显示，联合应用氯吡格雷和 PPI 只轻度增加了老年患者 MI、住院或死亡的发生率。

目前争论仍在继续，法国的 Tabassome Simon 教授认为，由于功能低下的 CYP2C19 等位基因和血栓事件之间的生物学相关性只存在于少数服用氯吡格雷的高危患者中，因此，这个问题仍有待研究。Simon 教授认为由于许多药物都由 CYP2C19 代谢或是 CYP2C19 的抑制物，因此影响氯吡格雷抗血小板作用的药物间潜在的相互作用可能是存在的。但是这是否有临床意义还是未知数。他不认为这种相互作用在绝大部分患者中是非常重要的，但是对于高危患者，如存在两个 CYP2C19 变异基因的 PCI 患者，这个警告是合理的。

在 PPI 和氯吡格雷之间不良相互作用的问题上仍没有定论，但是 Simon 教授认为，这些警告并没有被临床数据所证实，那些显示明显不良作用的数据大部分来自未控制因素的研究，这也许会混淆研究结果。



文 / 周玉杰 聂斌 属北京安贞医院 责编 / 孙奉涛

依维莫司和西罗莫司药物洗脱支架临床疗效比较

——LESSON I 研究

药物洗脱支架置入冠状动脉后，通过柱状支架辐射张力，向周围组织缓慢释放抗增生药物以保证动脉的长久开通。支架药物可以预防支架内再狭窄。一代药物洗脱支架虽可以有效预防支架再狭窄，但其置入后仍有小风险支架内血栓形成几率。新一代药物洗脱支架为进一步改善早期药物支架临床疗效，从而改良了多聚涂层，采用了更薄的支架壁设计。

Stephan Windecker 报道了柏林大学医院 2004～2009 年新一代依维莫司支架和西罗莫司支架比较的最新结果——LESSON I 研究。该研究采用倾向评分配对分析方法回顾了该中心 1601 例依维莫司支架患者和 1532 例西罗莫司支架患者。

研究的主要终点为死亡、心脏病发作和再次介入的复合事件发生率。术后 3 年随访结果发现依维莫司支架组复合事件发生率低于西罗莫司组（14.9% vs. 18.0%）。在减少术后心脏病发作方面，依维莫司组仍然有明显优势（3.3% vs. 5.0%， $P=0.02$ ）。Windecker 分析认为依维莫司组术后低心脏病发作率至少有一部分原因要归因于该组较低的支架内血栓发生率。

评估抗栓治疗后的出血风险

应用抗血小板和抗凝药物进行抗栓治疗是治疗急性和慢性冠脉疾病（CAD）的基石，但是，它也会增加出血风险。对于最易发生 CAD 的老年患者来说非常矛盾，他们更易出现出血并发症。

Freek Verheugt 教授领导该研究。“直到近期，阿司匹林曾经是唯一有效的抗血小板药物，但是现在，CAD 患者可以从 ADP 受体拮抗剂加阿司匹林获得更多的保护。”他说，“以往的研究显示，与年轻患者双联抗血小板治疗获益相比，老年患者似乎从阿司匹林单抗血小板治疗中获益更多。然而，该数据需要小心处理，因为它是由随机对照试验事后分析中推断的。

TRITON 和 PLATO 临床试验证实新型 ADP 拮抗剂如普拉格雷和替卡格雷比氯吡格雷更有效。但是两个试验中，获益似乎在年龄 75 岁以上的患者中有所下降，尽管该结果是从百万试验事后分析中得出的。其他研究也表明老年患者并没有从糖蛋白 II b/ III a 受体拮抗剂（包括阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班）中获得全部益处。

对于抗凝治疗说来，年龄和出血风险的数据更少。老年患者溶栓治疗，低分子肝素出血风险显著高于普通肝素。因此，如果选择最有效的治疗方法，低分子肝素治疗老年患者时应选择小剂量。当与年轻患者相比，新型抗凝药物比伐卢定的出血风险在老年患者也同样增加。

该研究的结论是，当抗血小板和抗凝治疗用于急性和慢性 CAD 时出血风险增加。Verheugt 教授解释称：“对于阿司匹林来说，它很清晰的表明用于老年患者时缺血终点风险降低，但是对于氯吡格雷来说该获益显得很小。同样应用新型 ADP 受体拮抗剂如普拉格雷和替卡格雷也不是很清晰。此外，老年患者应用糖蛋白受体拮抗剂治疗急性冠脉综合征也没有发现明显的益处。”

抗血小板治疗有增加出血的风险，特别是老年患者。这对于抗凝药物同样如此，但是特别针对老年患者的数据相对较少。

AVERROES 试验早期终止：apixaban 与 AF 卒中和体循环栓塞风险降低有重要关联

对于预防房颤高危卒中或体循环栓塞但不适宜用维生素 K 拮抗剂（华法林）治疗的患者，AVERROES [Apixaban Versus Acetylsalicylic acid (ASA) to Prevent Strokes] III 期试验的设计在于证明 apixaban 优于阿司匹林，经数据监查委员会推荐终止了该研究。研究最终随访在 2010 年 7 月 1 日～8 月 15 日进行。

预先设计的期中分析已经证实，apixaban 相比阿司匹林可降低卒中和体循环栓塞，并且安全性可接受。主要研究者、加拿大人类健康研究所的 Stuart Connolly 教授和研究申办者接受了终止研究的建议。

Apixaban 是 Xa 因子抑制剂，已证实可用于预防整形外科手术和急性冠脉综合征术后深静脉血栓预防，但还没有用于房颤患者。AVERROES 试验比较了房颤患者用 apixaban 和阿司匹林的效果。ARISTOTLE 试验目前正在研究华法林适应证患者 apixaban 相比华法林的效力。

AVERROES 试验在世界 520 家中心进行，2009 年 12 月完成招募工作。主要终点是卒中或体循环栓塞的复合终点，主要安全终点是严重出血。次要和三级终点是卒中、体循环栓塞、心肌梗死或血管性死亡和总死亡。

研究中期分析显示，阿司匹林年卒中或体循环栓塞发生率（主要终点）是 3.9%，apixaban 是 1.7%（HR 0.45, $P<0.001$ ）。严重出血率阿司匹林组是 1.4%/年，apixaban 组是 1.6%/年（HR 1.18, $P=0.33$ ）。两治疗组出血性卒中率是 0.2%/年，没有肝脏毒性证据或其他严重不良事件。

Connolly 教授评价结论说：“AVERROES 试验的结果令人印象深刻，卒中和体循环血栓的减少非常有意，而且出血风险减少。似乎 apixaban 对于房颤但不能服用华法林的患者是很好的药物。这些研究结果减少当今社会的卒中负担。”

* 房颤是一种常见心律失常，心房跳动节律不规则。AF 患者因为心房形成了血块而使卒中风险增加。预防卒中和其他血栓性事件的标准方法是华法林。

STAR-heart 研究：慢性心力衰竭中冠状动脉内干细胞移植的急性期和长期效应

据 STAR-heart 研究结果，骨髓干细胞治疗改善慢性心衰患者心室功能、生活质量和生存率。德国杜塞尔多夫大学心脏学系的 Bodo-Eckehard Strauer 教授称，尽管骨髓干细胞用于成千的患者作为再生治疗，但是仍有很多未解决的问题，尤其是心室功能改善的定量，以及在慢性心衰中的长期效果。STAR-heart 研究对两个问题进行了解答。

研究比较了 391 例因慢性心衰而导致缺血性心脏病（随后心肌梗死）患者，经诊断定义为左室射血分数（LVEF） $\leq 35\%$ 。这些患者中，191 例（平均 NYHA 分级评分 3.22 分）患者同意进行冠状动脉内骨髓干细胞治疗，时间为 2003～2005 年间。对照组（平均 NYHA 分级评分 3.06 分）由 200 例 LVEF 类似的患者组成，没有进行干细胞治疗。

血液动力学评估在骨髓干细胞治疗后 3 个月至 5 年间进行，LVEF、心脏指数、运动能力、氧运输和 LV 收缩性均有显著改善。而且，骨髓干细胞治疗的益处评估的从 3 个月持续到 12 和 60 个月——而对照组 LV 功能恶化。

重要的是，干细胞治疗的患者与对照组相比，长期死亡率显著降低。随访时间中位数为 4.6 年，骨髓干细胞治疗组 7 例患者死亡，相当于每年平均死亡率为 0.75%。对照组每年平均死亡率为 3.68%（随访时间中位数 4.87 年 32 例患者死亡）。

Strauer 在对结果进行评论时说，“尽管心衰的医学治疗有进展，但是它仍然是不断增加的公众健康问题，有较高的心血管并发症和死亡率。慢性心衰一线治疗主要的目的是预防心脏功能恶化，通常都是从心肌梗死开始。然而，这些因心肌梗死并发心衰的常规治疗方法并不能纠正根本原因——通常是功能性心肌组织的丢失——预后仍然不好。这就是为什么这些特殊的病例中需要重建和组织再生的治疗目的。我们的研究表明，当作为传统治疗的替代方法或辅助治疗时，骨髓干细胞治疗能够改善生活质量，增加心室功能，提高生存率。冠状动脉内治疗急性心肌梗死显示出其有效性，STAR-heart 研究确定了其在慢性心衰中的疗效。”

欧洲心脏学会最新成人先天性心脏病指南

欧洲心脏学会（ESC）公布成人先天性心脏病（GUCH）最新临床指南。在欧洲 2 百多万成人受该病影响，且数字仍在不断攀升，因此，由于小儿心脏内科和外科的不断发展使生存率急剧增加。新的指南强调了 2003 年较早版本存在的问题的推荐更新，在 8 月 29 日斯德哥尔摩 ESC 会议的临床实践指南分会上公布。

GUCH 病情复杂且需要多方面的生活管理。负责起草和发行指南的特别小组主席是德国明斯特大学医院的 Helmut Baumgartner 教授。Baumgartner 教授称，“指南记述了很多成人先天性心脏病遇到的问题。这些患者经常面对很大的困难，犹如成年人治疗他们的疾病，我们希望利用这些指南所实现的是一系列能够改善他们生活质量的详细的推荐。”

新的指南以 2003 版本获得的知识为基础。由于随机对照试验在该领域是个例外，因此，它的推荐主要基于专家共识、观察性研究和注册研究。它将以往的表格内容扩大成为 18 个最常见的疾病子集进行完整的、详细的说明，详细了每一个子集最有效的治疗方法，包括：

- 利用超声心动图、计算机断层扫描（CT）、磁共振（MR）、导管检查和其他诊断技术
- 根据手术或导管介入和再次介入治疗的时间制定决策
- 进行监护和药物治疗

Baumgartner 教授很高兴能够领导工作小组研究最新指南。“这些患者要求很高，毫无疑问他们需要特殊的护理和不同寻常的治疗。”他说，“我们真的希望新的指南能够帮助他们改善 GUCH 护理的质量。”

ESC

冠脉血运重建指南初读

文 / 李怡 中山大学附属第一医院 责编 / 张文智



李怡
医学博士。1997年毕业于中山医科大学，后工作于中山大学附属第一医院心血管监护室，2002~2003年与澳大利亚维多利亚心脏中心完成心脏介入专科医生培训。主要兴趣为冠心病介入治疗及心血管危重症的诊断及治疗。现任卫生部冠心病介入治疗培训基地导师。

在斯德哥尔摩召开的 2010 年 ESC 会议上，公布了新的冠脉血运重建指南、成人先天性心脏病指南等 5 项新的指南。会议上，指南的制定者们对新指南的内容及制定依据进行了详细解读，给参会者提供了第一手的资料。

作为一名心脏介入医生，我也详细聆听了冠脉血运重建指南解读专题，并下载了全文仔细阅读。与 ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 年公布的冠脉血运重建的恰当性指南（以下简称 AHA 指南）相比，我认为 ESC 2010 血运重建指南（以下简称 ESC 指南）的内容更为全面，采用的参考资料更为详尽，对临床工作的指导价值更大。

冠脉血运重建指南是一项相当复杂的文件，涉及了稳定型冠心病、非 ST 抬高急性冠脉综合征（NSTEMI-ACS）、ST 抬高急性心肌梗死（STEMI）等多方面的内容，同时所涉及的患者的情况也有很大差异，制定一个适用于所有患者的指南是很困难的。而 ESC 指南综合了心血管内科医生（ESC）及心胸外科医生（EACTS）的意见，以其详实的内容和坚实的临床数据佐证，为包括冠脉介入医生在内的广大心血管医生的日常工作提供了一份完善的参考。

与现有指南中涉及血运重建部分的内容相比，新的 ESC 指南中约 70% 的内容是全新的；约 20% 的治疗建议作出了更改；指南中首次提出了由包括心血管介入医生及心外科医生工作组成的治疗团队来进行治疗决策；指南中对一些特殊患者群，例如合并糖尿病、慢性肾功能不全、颈动脉 / 肾动脉狭窄的患者，接受介入治疗的问题进行了论述；对于接受过血运重建（CABG 或 PCI）的患者再次接受血运重建的情况也进行了较为详细的论述。

新的血运重建 ESC 指南首先提出了由心脏介入医生及心脏外科医生工作组成的心脏治疗团队（Heart Team）对血运重建的方式进行治疗决策。在制定血运重建方案时，应综合考虑循证医学依据、患者个体情况及医院本身的现状，从而能充分保障患者的健康权及知情权。

指南对现有血运重建治疗的风险评分体系进行了总结。EuroSCORE 对 CABG 及 PCI 手术围术期 MACE 均有较高的预测价值，可以用于预测血运重建治疗的风险（PCI：II b/B，CABG：I /B），但对于决定最佳血运重建方案的指导意义较低。SYNTAX 评分是 PCI 术后 MACE 风险的独立预测因子（II a/B），对于 CABG 术后 MACE 的预测则无指导价值（III /B），可用于筛选 PCI 的高危患者。NCDR 导管风险评分仅使用与 PCI 患者的风险预测（II b/B）。STS 评分及 ACEF 评分仅适于 CABG 手术风险的评估（I /B 及 II b/C）。

在进行介入诊疗操作之前，医生应充分对患者的风险及获益进行评估。在无创检测手段中，MDCT 以其较高的阴性预测值（83% ~ 89%）及中等的阳性预测值受到了推荐。对于基于患者症状判断冠心病的可能性为低或中等的患者的建议分别为 II b/B 及 II a/B，对于排除冠心病有较高的价值。但 MDCT 易高估冠脉病变的严重程度，需要结合功能学检测得结果综合判断。而 MRI 血管造影的准确度不高，目前指南中尚不推荐使用 MRI 进行无创检测。

对于稳定型冠心病的患者，指南首先对现有的临床研究的局限性进行了探讨。对缺血负荷的预后价值进行了探讨，指出无缺血或缺血范围较小

的患者有症状的患者接受血运重建治疗并不能改善预后。多数荟萃分析显示，与 OMT 相比，PCI 不能改善患者的死亡预后，会增加非致命性围术期心肌梗死的风险，能降低再次血运重建的风险。对涉及 9918 例患者的 29 项临床研究的荟萃分析显示，与单纯球囊扩张相比，BMS 置入不能降低死亡、心梗或需要接受 CABG 术的风险，但能将再狭窄的风险降低约 5%。对 DES 及 BMS 的比较研究显示，接受 DES 置入的患者与接受 BMS 置入的患者的死亡、心血管死亡、非致命性再梗的风险相似，接受 DES 置入的患者的靶血管再次血运重建的风险明显降低。SYNTAX 评分对于多支血管或左主干病变患者血运重建方式的选择有指导意义。SYNTAX 评分 > 22 的三支病变患者，在术后 1 ~ 2 年的观察期内，CABG 术的疗效更优。对于左主干病变且 SYNTAX 评分 < 33 的患者，PCI 的疗效可能优于 CABG。

与 AHA 指南不同，ESC 指南对于稳定型冠心病患者接受血运重建的建议首先按治疗的目的分为两类：缓解症状及改善预后（即使对于无症状的患者）。出于改善预后的目的，> 50% 的左主干及前降支近段病变（I /A）、合并左室功能不全的两支或三支病变（I /B）、缺血范围大于左室 10%（I /B）、仅存的单支血管狭窄 > 50%（I /

C）的患者均适宜接受血运重建治疗，而非前降支近段病变的单支病变如果缺血范围 < 10% 则不宜接受血运重建（III /A）。为了缓解症状，优化药物治疗不能缓解症状的 > 50% 的冠脉狭窄（I /A）及合并呼吸困难 / 心功能不全且 > 50% 狭窄的冠脉供应的区域有 > 10% 的缺血心肌（II a/B）的患者适宜接受血运重建治疗。优化药物治疗下能充分改善症状的患者不主张进行血运重建治疗（III /C）。

在血运重建方式选择上，主要根据冠脉病变解剖特征进行决策。AHA 指南认为所有左主干病变的患者均不宜接受 PCI，而 ESC 指南则相对较为宽松（参见下表）。

冠脉病变特征	CABG 更优	PCI 更优
不包括前降支近段的单支或双支病变	II b/C	I /C
累及前降支近段的单支或双支病变	I /A	II a/B
简单的三支病变，PCI 能获得完全血运重建，SYNTAX 评分 ≤ 22 分	I /A	II a/B

复杂的三支病变, PCI 仅能部分血运重建, SYNTAX 评分 > 22 分	I /A	III /A
左主干病变 (孤立的或单支病变, 左主干病变位于开口或体部)	I /A	II a/B
左主干病变 (孤立的或单支病变, 左主干病变位于分叉部)	I /A	II b/B
左主干 + 双支 / 三支病变, SYNTAX 评分 ≤ 32	I /A	II ab/B
左主干 + 双支 / 三支病变, SYNTAX 评分 ≥ 33	I /A	III /B

NSTE-ACS 及 STEMI 的患者接受血运重建的治疗与现有指南的差别不大。NSTE-ACS 的患者需要根据患者的危险分层决定侵入性检查 / 治疗的策略。STEMI 的患者在时间窗内需要尽快接受再灌注治疗。对于合并急性心功能不全的急性心肌梗死的患者,除了积极开通罪犯血管外, 还需要进行紧急超声心动图检查, 以明确有无机械并发症 (I /C)。合并心源性休克或机械并发症的患者需要接受 IABP 支持 (I /C), 如果血流动力学指标进一步恶化, 可考虑使用 LVAD (II a/C)。

ESC 指南中, 对一些特殊患者的血运重建问题进行了较为详细的阐述。

合并糖尿病在接受血运重建治疗

的患者中日趋增加, 尽管采用各种积极的治疗, 这部分患者的远期生存预后仍然较差, 需要再次接受血运重建的风险也较高。

对于合并糖尿病的 NSTE-ACS 及 STEMI 的患者, 接受血运重建治疗的获益与非糖尿病患者是一致的。对于合并糖尿病的稳定冠心病的患者, PCI 的远期疗效与 OMT 相当, 而 CABG 远期无 MACCE 生存率较高 (77.6% vs. 69.5%)。ESC 指南中推荐合并糖尿病的严重冠心病的患者接受血运重建治疗以降低 MACCE (I /A)。在血运重建方式选择上, 现有的研究均显示, 合并糖尿病的患者接受 PCI 治疗后再次血运重建的风险较接受 CABG 治疗高; 荟萃分析还显示出, 接受 CABG 的患者较接受 PCI 的患者的生存预后更好。ESC 指南推荐合并糖尿病的多支血管病变的患者, 在 CABG 的风险可以接受的情况下, 采用 CABG 进行血运重建 (II a/B), 而接受 PCI 的糖尿病的患者, 推荐使用 DES (I /A)。

在合并使用的抗糖尿病治疗的药物方面, ESC 指南重点强调了二甲双胍会增加接受碘造影剂的患者乳酸酸中毒的风险。指南建议在进行冠脉造影或 PCI 前停用二甲双胍; 术后 48 小时对肾功能进行再次评估 (I /C), 出现肾功能损伤的患者改用其他药物治疗。对于已有肾功能不全的患者, PCI 术前 48 小时停用二甲双胍 (II b/C)。

随着人口老龄化及糖尿病发病率的提高, 接受血运重建治疗的患者中, 合并慢性肾功能不全的比例也日趋增加。在一般人群中, 合并慢性肾功能不全的患者心血管死亡率明显增加, 而血运重建治疗能有效改善这些患者的预后。但诊断性冠状动脉造影 /PCI

术中使用的造影剂是住院患者急性肾损害的常见病因之一。ESC 指南推荐采用 GFR 评估肾功能。GFR < 60mL/min/1.73m² 的患者 MACE 的发生率明显增加。糖尿病患者无论 GFR 如何, 蛋白尿的出现也具有预后意义。对于高龄 (> 75 岁) 的患者, 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (Cystatin C) 反映肾功能较血清肌酐水平更好。

ESC 指南推荐合并轻中度肾功能不全的冠心病患者, 在 CABG 的风险可以接受的情况下, 采用 CABG 进行血运重建 (II a/B), 推荐采用不停跳搭桥 (II b/B); 而接受 PCI 的慢性肾功能不全的患者, 推荐使用 DES (II b/C)。对于合并严重肾功能不全的冠心病患者, CABG 治疗远期的预后较好, 但院内死亡率及并发症的发生率较高; 而 PCI 则恰好相反。在决定治疗策略时需要考虑患者的具体情况。需要接受肾移植的患者应对接受冠心病的筛查, 对于预期寿命较长的患者, 不应忽略血运重建的益处。这些患者可考虑使用 BMS 进行血运重建并在 1 年内接受肾移植。

ESC 指南对造影剂肾病的预防也进行了论述。合并肾功能不全的患者应使用低渗或等渗造影剂, 总量 < 350mL 或 4mL/kg (I /A)。ESC 指南推荐使用等张盐水进行水化, 速度为 1mL/kg/h, 术前 12 小时开始, 维持至术后 24 小时, 对于 EF < 35% 或 NYHA 心功能 2 级以上的患者, 水化剂量减半 (I /A)。N- 乙酰半胱氨酸 (II b/A) 及 0.84% 碳酸氢钠水化 (II b/A) 可能也有预防造影剂肾病的作用。对于严重肾功能不全的患者, 可考虑预防性血液透析 (II a/B)。

ESC 指南首次对于计划接受心脏

血运重建的患者合并外周血管疾病的情况进行了专门的论述。对于计划接受心肌血运重建的患者如果既往有 TIA/ 卒中病史, 应进行颈动脉多普勒超声检查 (I /C), 左主干病变 / 严重外周动脉疾病 / > 75 岁的患者也需要接受颈动脉多普勒超声检查 (II a/C); 超声提示颈动脉狭窄 > 70% 的患者可考虑接受 MRI、CT、数字减影血管造影的进一步检查 (II b/C)。CEA 及 CAS 是指南中推荐的两种颈动脉血运重建的方法。血运重建的方法及指征应结合患者病情及颈动脉狭窄程度, 由包括神经科医生在内的治疗组共同决定。对于择期 PCI 的患者, 不推荐在同期手术中一起完成 CAS (III /C)。有文献报道, 冠心病的患者中, 合并肾动脉狭窄的比例可高达 30%。尽管手术成功率较高, 高血压患者接受肾动脉支架术后血压的改善并不是与肾动脉狭窄程度成正比。仅有对抗高血压治疗无效及合并肾功能进行性恶化的患者, 在干预影响血流的肾动脉狭窄能给患者带来获益。指南推荐在干预肾动脉前, 对肾动脉的狭窄程度进行功能评估, 采用测量压力阶差的方法评价 (II b/B)。不推荐常规植入肾动脉支架来预防肾功能恶化 (III /B)。对合并冠心病的患者因外周血管疾病需要接受干预时, 应先处理冠脉病变 (I /B), 推荐术前即开始使用 β 受体

阻滞剂及他汀类药物 (I /B)。

冠心病是慢性心功能不全的重要病因之一, 尽管采用了各种治疗措施, 这部分患者的预后仍然较差。由于缺乏随机对照临床研究, 无心绞痛的缺血性心功能不全患者血运重建的价值仍然是一个问题。部分回顾性分析及荟萃分析认为对于有存活心肌的缺血性心脏病的患者进行血运重建能改善患者的左室功能。指南指出, 对于有存活心肌的缺血性心脏病的患者 (EF ≤ 35%) 可考虑进行 PCI 术 (II b/C), 而对于左主干 / 等效左主干病变的患者, 则首选 CABG (I /B)。

随着 CABG 及 PCI 的日益普及, 桥血管闭塞或支架内再狭窄的患者也逐渐增加。新的指南中, 对于血运重建方法交叉的问题也进行了论述。进行治疗决策时, 需要根据自然冠脉的病理解剖, 前次血运重建的时间及桥血管病变的程度进行综合考虑, 但 PCI 似乎应用更为广泛。

新指南还对缺血性心脏病心律失常的处理、CABG 及 PCI 围术期需要考虑的问题, 围术期抗栓治疗、出血并发病等问题进行了详尽的论述。

新的 ESC 冠脉血运重建指南是指南制定委员会的心血的结晶, 每一治疗建议后均有详细的参考文献, 是值得广大心血管介入医生认真学习的。

附：ESC 治疗建议等级及证据等级

ESC 治疗建议等级		
推荐等级	定	义
I		证据和 / 或共识认为某一治疗措施有益、有用、有效
II		关于治疗措施的有用 / 有效性存在矛盾的证据和 / 或意见不一
II a		证据 / 意见倾向于有用 / 有效
II b		证据 / 意见对有用 / 有效性尚不充分确定
III		证据或共识认为给予某一治疗措施无用 / 无效, 对部分患者可能有害
ESC 证据等级		
A		资料来源于多个随机临床研究或荟萃分析
B		资料来自单个随机临床研究或大型非随机研究
C		专家共识和 / 或小样本研究, 回顾性研究

文中所使用的部分缩略：

PCI：经皮冠脉介入治疗
CABG：冠状动脉旁路移植术
MACE：严重心血管不良事件
MACCE：严重心脑血管不良事件
MDCT：多检测器 CT (多排 CT)
OMT：优化药物治疗
BMS：金属裸支架
DES：药物洗脱支架
LVAD：左心室辅助装置
GFR：肾小球滤过率
CEA：颈动脉内膜剥离
CES：颈动脉内支架植入

ESC 会议有关 PCI 失败的 总结 AND 分析

SUMMARY AND ANALYSIS

文 / 郭文怡 第四军医大学西京医院 责编 / 孙奉涛

2010 年 ESC 针对 PCI 的内容不多, 有一个关于 PCI 失败的相关内容对此进行了总结和分析, 并针对近年来 PCI 技术尚未解决的问题进行了比较全面的分析和论述。

1. PCI 失败

Brian O' Murchu 对 PCI 术开展以来经常发生的 PCI 术失败的情况进行了总揽。综合大量文献显示早年 PTCA 的成功率和失败率以及原因, 1994 年早期进行的几项前瞻性随机临床研究的结果显示, 在当时 PCI 的失败原因主要包括: 支架释放失败率大约在 2%, 支架内血栓大约在 3.5%。

由于早期的支架内血栓发生率更高, 运用了不同的抗凝和抗血小板方案, 导致在血栓发生率减少的同时, 出血的发生率升高。直到目前双联抗血小板制剂 + 高压支架释放技术的出现, 既可减少支架内血栓, 又保证可以接受的出血发生率。

而且在 PCI 早期, 仅仅依靠冠脉造影的观察, 以为已经很满意的结果, 经血管内超声技术 (IVUS) 发现按支架内最小面积达到 70% 球囊扩张面积来算, 80% 并未达到理想的支架释放。

讲者举例说 Colombo 在 1995 年所做的一项研究, 359 例 PCI 患者使用了 IVUS 对病变进行检查, 对 70% 认为扩张不满意的病变进行了额外的后扩张, 96% 达到 IVUS 认为的满意结果, 6 个月随访显示支架内血栓为 1.6%、MI 5.7%、CABG 6.4%、死亡率 1.9%、急诊 PCI 0.8% 和 TVR 13.1%。

还是存在不够理想的状态。

讲者认为 IVUS 的全面应用在 DES 时代变得更加重要, 因为 IVUS 的早期应用, 不但可以检查支架释放是否完美, 而且可以直接影响远期的预后。但是 2008 年 Ray P 发表在欧洲心脏杂志的一项研究却显示: 虽然 IVUS 组无 ST 生存可能性从无 IVUS 组的 2% 降低到 0.7%, $P=0.013$, 但 12 个月时 TLR 却没有差异。

而且 DES 时代的到来, 又出现了支架未完全贴壁的新问题。早期贴壁不良和晚期贴壁不良也不能混为一谈, 所以即便是早期使用了 IVUS, 也未必影响到晚期支架贴壁不良的发生。因此认为, 至今虽然技术获得了很大发展, 但 PCI 依然存在支架无法完美释放的问题。而直到现在, 也无法达到全面应用 IVUS 来监测支架的理想释放。

2. 再狭窄

即便是到了 DES 时代, 再狭窄依然是无法忽视的问题。Kastrati 等 2005 年发表在 JAMA 的一项荟萃分析结果显示, 对 3329 例完全不加选择的患者, 使用 SES 或 PES, 进行造影随访发现, 11.2% 的患者发生了再狭窄。说明 DES 仅仅只是减少了再狭窄, 而并未消灭再狭窄。

一项 2006 年发表的研究中, 2119 例患者中, 84% 为复杂病变, 75% 以上为 B2/C 型病变, 27% 为糖尿病患者, 结果从病变特征看, CTO 病变和小血管病变与再狭窄有关; 从使用的药物涂层来看, 特别是在小血管病变, 雷帕霉素更

加优越于紫杉醇。

3. 支架内血栓 (ST)

早在 BMS 时代, 就存在 ST。只是那时需要关注的内容太多而未引起高度的重视。一项荟萃了 28,821 例患者的研究显示, BMS 时代 ST 发生率为 1.7%。2008 年发表的波恩-鹿特丹研究随访 4 年的 8146 例患者中 192 例发生了确定性的 ST, 发生率为 3.3%, 发生密度为 1.0/100 个患者年, 每年发生率 0.53% (95% IC 为 0.44 ~ 0.64); 其中死亡 10.6%、MI 4.9%。由于 ST 直接导致的死亡率为 0.4%。

Park 等 2010 年发表在 NEJM 的 REAL-LATE 和 ZEST-LATE 研究, 纳入 2007 年 7 月~2008 年 9 月 2701 例 DES 患者, 已经规范使用标准抗血小板治疗 12 个月后, 随机分为继续使用双联抗血小板治疗组和阿司匹林组。随访至 1 年时累计死亡或 MI 两组未见差异 (0.7 vs. 0.5); 虽然两组各自只有 300 例患者随访至 2 年时, 未见组间差异, 却依然可以看出似乎双联抗血小板治疗组结果更差的趋势; 而有趣的是, ST 发生率在两组间却完全没有差异。因此, 延长双联抗血小板治疗是否值得提倡, 依然还需要更多的证据。

当然, 与 PCI 失败相关的内容可能还不止以上这些, 还有比如支架断裂、动脉瘤 (与支架晚期贴壁不良相关) 等, 虽然发生率低, 但都需要引起足够的注意。

目前很多新型支架在研, 虽然尚未显示出尚佳表现, 但依然带给我们曙光。



黄榕翀
博士，副主任医师，硕士生导师，大连医科大学
附属第一医院心内科工作，主要从事冠心病诊治
和干细胞移植相关研究。

干细胞治疗临床应用： 何去何从

文 / 黄榕翀 周旭晨 大连医科大学附属第一医院 责编 / 邢君

与往年相比，2010 年 ESC 会议上有关干细胞移植治疗心脏病的研究论文投稿数量没有明显变化，会议依旧安排了干细胞专题。目前，围绕干细胞移植的基础研究主要还是针对改善细胞类型、增加归巢细胞数量以及干细胞移植后作用机制等方面进行，而临床研究较之前几年明显减少，然而，正如 Amesen 教授所说，干细胞临床研究正面临新的机遇与挑战。

首先，干细胞移植是否改善梗死后远期心脏功能。早期包括 BOOST、REPAIR-AMI、TOPCARE-AMI、TCT-STAMI 等研究均显示干细胞移植可以改善心肌梗死后 6 ~ 18 个月的心脏功能，但是，2010 年发表的部分荟萃分析结果显示（图 1），干细胞移植不能改善心肌梗死后左室射血分数（LVEF），仅对左室舒张功能和左室重构的改善有帮助，因此，对于目前临床常用的造血干细胞（HSCs）、骨髓干细胞（BMCs）和间充质细胞（MSCs）是否有效提出挑战。需要指出的是，不同荟萃分析研究数据采集不同、移植细胞类型不同、移植方法和时机不同、各研究间缺乏统一的疗效评价体系等，都会对研究结果产生影响，因此对于荟萃分析的结果我们仍需审慎对待。有关干细胞移植长期有效性的研究目前不断增加，我国曹丰教授领导的研究小组发表在 2009 年《欧洲心脏病学杂志》的临床研究显示，干细胞移植疗效至少可以持续 4 年。相关争论仍将继续。

其次，细胞类型的选择。除了前文提及临床常用的细胞类型外，脂肪干细

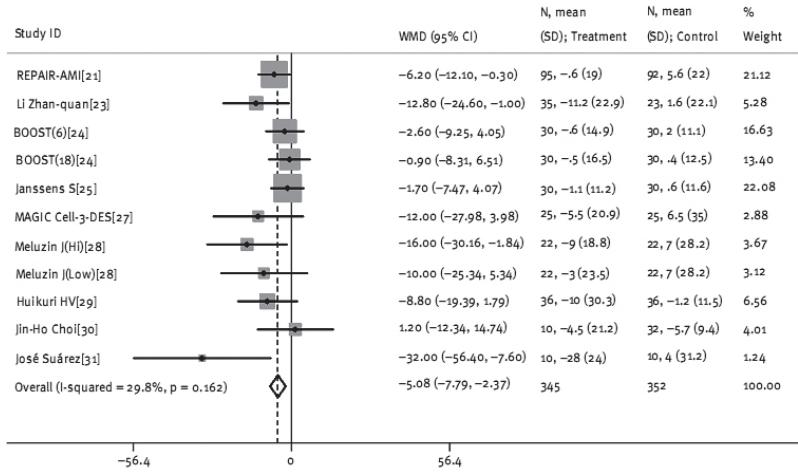
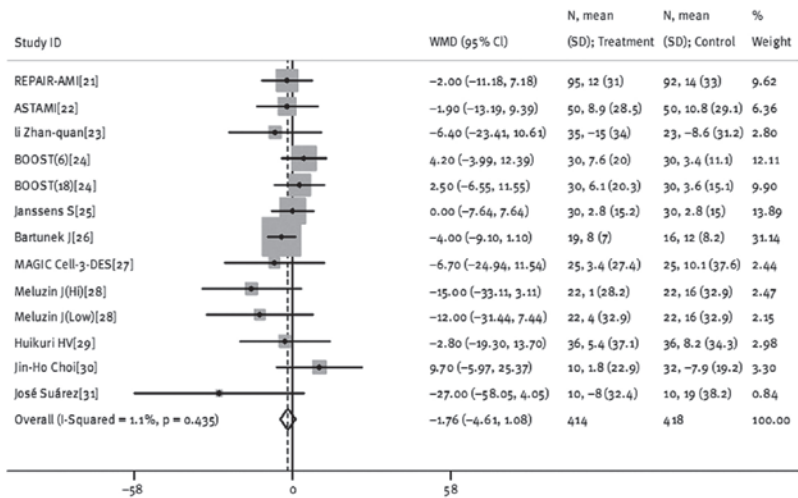


图 1 细胞移植治疗对心肌梗死患者 LVEDV（上）和 LVESV（下）的影响

来越受到关注。此次会议期间，APOLLO 研究发表了 6 个月研究结果，14 例接受脂肪干细胞移植的心肌梗死患者心脏功能改善，按照试验设计，最终研究结果将在三年后公布。其他诸如胚胎干细胞、脐血干细胞尽管一直被认为是很有希望应用于干细胞临床治疗的细胞类型，但是目前研究仍然止步于大动物实验，尚无临床研究。

下一步临床研究更为重要的是寻找合适的移植人群。既然荟萃分析显示干细胞移植不能改善所有心肌梗死患者心脏功能，那什么样的患者更适合接受干细胞移植。由于 REPAIR-AMI 亚组分析结果提示对于心脏功能低下的 AMI 患者（LVEF<49%），移植疗效更佳。因此，包括我国葛均波教授（Eur Heart J 2009）、MiHeart 研究（ESC 2010）、STAR-HEART 研究（ESC 2010）等都是观察了 LVEF 严重低下（不大于 35%）的心衰患者接受干细胞移植后心脏功能改善的情况。其中 STAR-HEART 研究入选了 391 例 LVEF 不大于 35% 的缺血性心脏病合并慢性心力衰竭患者，移植前细胞移植组（n=191）患者平均 NYHA 指数 3.22。该研究首次将生存率纳入评价指标（次级终点），并且也是此类研究中目前

入选病例数最多的临床试验。12 到 60 个月随访结果显示，细胞移植可以减少缺血性心脏病患者远期死亡率（3.68% vs 0.75%，见图 2），同时 LVEF、活动耐量也明显改善。而正在进行的 FOCUS 研究（Am Heart J 2010）也将对这个问题给出答案。

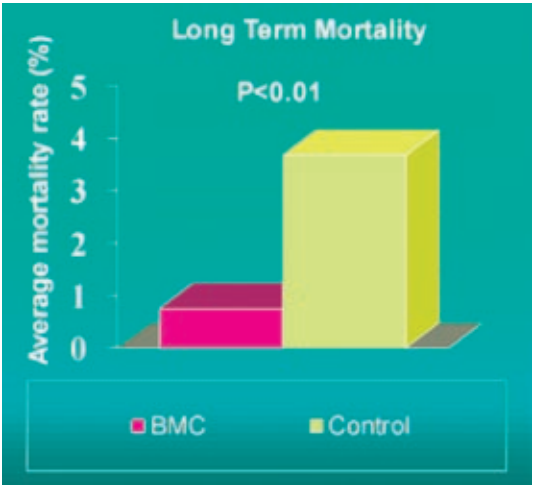


图 2 干细胞移植可以提高缺血性心脏病患者长期生存率

对于干细胞移植研究来说，现在更需要我们从临床重新回到实验室，探索更为合适的种子细胞、改善移植途径和移植方法、改善细胞移植微环境、了解细胞归巢机制和分化机制并确立更准确的评价体系才是我们需要关注的问题。



王宁夫
主任医师，医学博士，研究生导师，杭州市第一人民医院内科主任，心脏中心主任。中国医师协会心血管内科分会委员，中国医促会心血管病专业委员会委员，中华医学心血管介入治疗培训中心委员，浙江省医学会心血管病分会常务委员，杭州市医学会内科分会主任委员，浙江省生物医学工程学会心脏分会副主任委员。

新指南关于心房纤颤患者的风险评估和抗栓治疗

文 / 王宁夫 杭州第一人民医院（南京医科大学附属杭州医院） 责编 / 邢君

在 2010 年欧洲心脏病会议上，英国 Camm AJ 教授就 ESC 的心房纤颤指南进行了解读。指南针对房颤的诊断、评估、治疗、预防和预后，共计提出 210 条建议，并重点对房颤的血栓发生的危险因素和风险评估及抗凝治疗和心率控制策略进行了解读。

心房纤颤的风险包括血栓栓塞、心衰、快速心室率导致晕厥或心梗，其中血栓事件的发生率最高，其次是心衰。对于慢性房颤患者，抗栓治疗和控制心室率是两项重要的治疗策略，以得到广泛的重视。

心房纤颤根据初发时的疾病周期分类为，阵发性房颤（通常小于 48 小时）、持续性房颤（持续 7 天以上）、长期持续房颤（持续 1 年以上）和永久性房颤。根据房颤的有关症状把房颤的严重程度分为四级（EHRA 评分法）：Ⅰ级：无症状；Ⅱ级：轻微症状，日常生活不受影响；Ⅲ级：严重症状，日常生活受影响；Ⅳ级：丧失劳动能力，日常生活活动停止。房颤的诊断主要依据心电图、体格检查、病史、危险因素（Ⅰ类，B 级），有严重症状或怀疑有心脏病者做心脏超声检查（Ⅰ类，B 级），接受药物治疗者应定期随访并做 12 导联心电图（Ⅰ类，B 级）。阵发性房颤需要做 24 小时动态心电图检查。

房颤患者根据其危险因素对血栓的风险进行评分十分重要，因为大多数房颤的危害主要来自于血栓事件。血栓危险因素评分（CHA₂DS₂-VASc）总分 9 分，分别为：左心衰为 1 分，高血压为 1 分，年龄 65～74 岁为 1 分，≥75 岁为 2 分，糖尿病为 1 分，有吸烟、TIA、血栓为 2 分，有血管病

为 1 分，性别（女性）1 分。其中左心衰、高血压、糖尿病、年龄≥75 岁及有吸烟、TIA、血栓病史为主要危险因素，而其它为非主要因素。对于 CHA₂DS₂-VASc 评分小于 2 分者，年龄在 64 岁以下没有危险因素者，属于血栓低危者，不需要抗凝治疗或仅需要阿司匹林治疗（Ⅱa、B），如果仅有一项危险因素，需要口服抗凝剂（OAC）或阿司匹林治疗，有 2 项危险因素者需要 OAC 治疗；1 分者但年龄≥75 岁者需要 OAC 治疗；2 分以上者均需要 OAC 治疗。

指南推荐，除年龄小于 65 岁低危患者或有禁忌者外，所有房颤患者都要使用抗凝药预防血栓（Ⅰ、A）。抗凝治疗应该根据特定患者的卒中、血栓、出血及利弊来选择（Ⅰ、A）。CHA₂DS₂-VASc 大于 2 分者推荐使用 VKA，根据 INR 来调节剂量，INR 保持在 2.0～3.0（靶目标 2.5），有禁忌者除外（A），但这项推荐目前仅有证据还无适应证，对于不能定期检测 INR 的患者，不建议长期口服华法林类抗凝剂治疗。

抗栓治疗要按照个体化原则，对所有口服抗凝药的患者都要进行出血的风险评估（HAS-BLED 评分），临床特点和评分标准是高血压 1 分，肝肾功能异常各 1 分，卒中 1 分，出血 1 分，Labile INR 1 分，年龄大于 65 岁 1 分，服用有相互作用的药物或饮酒者 1 分。评估的目的是衡量患者的获益与风险的比值。如果出血风险低的房颤患者拒绝口服抗凝剂治疗时，推荐给予阿司匹林 100mg 和氯吡格雷 75mg 联合治疗（Ⅱa、B）。有明确口服抗凝治疗禁忌症的患者也推荐给予阿司匹林 100mg 和氯吡格雷 75mg 联合治疗（Ⅱa、B）。



高炜
教授，主任医师，博士生导师，FACC。现任北京大学第三医院内科兼大内科主任，血管医学研究所所长，曾赴新加坡、法国和美国学习冠心病及周围血管病介入治疗

生长分化因子 -15 有望成为心力衰竭早期诊断的生物标记物

文 / 高炜 王方芳 北京大学第三医院心内科 责编 / 邢君

心力衰竭在全球范围内日益流行，在老年人群尤为显著，由此带来高额的医疗费用，高致残率和死亡率。多项大规模临床研究显示心力衰竭的患者常伴有 NT-proBNP 水平的升高，并且与心力衰竭的严重程度相关。2005 美国 ACC/AHA 心力衰竭指南及 2008 欧洲 ESC 心力衰竭治疗指南均已明确 NT-proBNP 在心力衰竭患者临床诊断和预后评估中的重要地位。近年来，心血管疾病相关生物标记物的研究受到广泛关注。研究提示，生长分化因子 -15（Growth differentiating factor -15，GDF-15）与心力衰竭的严重程度相关，并可能作为心力衰竭早期诊断的生物标记物。

GDF-15 是一种分泌型蛋白，是转化生长因子-β（TGF-β）超家族的远亲。在生理状态下，GDF-15 在胎盘、

前列腺组织和神经系统上皮细胞（脉络丛，室管膜）中高表达，而在其他一些上皮细胞中（如小肠上皮和气管粘膜上皮等）有较低的 GDF-15 低表达，在其他部位（包括心脏组织中）则未检测到其表达^[1]。在急性损伤（如急诊手术）、缺血、化学造成肝、肺、肾损伤^[2]或低温造成脑皮质损伤^[2]以及肿瘤^[3]等疾病状态下，GDF-15 表达迅速增加。

在缺血再灌注（I/R）的情况下，体外培养的大鼠心室肌细胞中 GDF-15 前肽 mRNA 的表达增加，并分泌成熟的 GDF-15 蛋白至培养的上清中；同样，给予重组 GDF-15 预处理的心肌细胞可以减少凋亡心肌细胞的数量，干扰素-γ（IFN-γ）和白介素-1β（IL-1β）等促炎症因子可促进心肌细胞 GDF-15 的表达^[3]。用促进心肌细胞肥厚的培养液



(PE: $50 \mu\text{mol/L}$; Ang: $1 \mu\text{mol/L}$) 孵育培养新生心肌细胞 24 小时后发现, GDF-15 超表达者细胞体积的肥厚显著减轻, 同样, 将纯化重组的 GDF-15 加入到培养液中也可抑制心肌肥厚^[2]。

GDF-15 在心脏中作用的受体及信号通路目前尚不明确, 细胞培养实验发现给予 GDF-15 可以使 SMAD2 及 SMAD3 磷酸化水平显著增加, 并且 SMAD2 超表达可抑制心肌肥厚, 与 GDF-15 超表达的效果相似, 高表达抑制性的 SMAD 蛋白 6/7 则逆转了 GDF-15 对心肌肥厚的保护作用, 提示 GDF-15 可能通过 SMAD 蛋白通路发挥抗肥大和心功能减退的作用^[2]。

在大鼠心肌梗死模型中, 永久结扎冠状动脉或一过性 I/R 后, 1 小时内梗死区心肌细胞中 GDF-15 mRNA 的表达即显著增加; GDF-15 基因缺失的大鼠心肌梗死面积增加, 梗死边缘区的心肌坏死更为显著^[3], 提示内源性的 GDF-15 可能限制了组织的缺血再灌注损伤^[4]。尸检也发现因急性心肌梗死死亡的患者梗死区心肌 GDF-15 前蛋白的表达增加, 在梗死后 12 小时即出现, 并可维持到 2 周, 无论是否接受再灌注治疗其 GDF-15 的表达都是相似的, 而在存活心肌区域或对照患者中则很少被检测出来。压力负荷可刺激



大鼠心脏 GDF-15 mRNA 转录, 并至少维持 14 天; GDF-15 基因高表达的小鼠, 在压力负荷模型下心室肌重量及心肌细胞体积的增加程度均低于野生型小鼠; 而 GDF-15 基因敲除的小鼠在压力负荷下心肌肥厚较对照组明显, 且在压力负荷 2 周时即出现了心室肥厚失代偿的表现(左室收缩功能减退和心室扩张)^[2]。

以上研究通过离体和在体模型, 应用蛋白重组和基因钳的方法证明, GDF-15 具有抗凋亡和抗肥大的作用, 提示 GDF-15 是一个心脏保护因子。

众所周知, 活化的巨噬细胞在动脉粥样硬化及血管闭塞的进程中发挥了重要作用^[5], 2002 年, Brown^[6] 等人率先通过老年女性人群的研究探讨了 GDF-15 在动脉粥样硬化中的作用, 随访 4 年急性心肌梗死、缺血性卒中及心血管死亡的发生率, 发现 GDF-15 基线水平在 90% 分位数以

上的人群发生事件(心肌梗死、脑卒中和心源性死亡)的风险是 GDF-15 水平较低组的三倍, 基线 GDF-15 水平较高者发生心血管事件的风险也增加, 提示 GDF-15 水平可能与粥样硬化斑块的进展相关。

GUSTO- IV 研究发现, NSTEMI-ACS 患者 GDF-15 水平较对照组明显升高, 并且 GDF-15 可以独立于临床、超声和已有生化标记物如 TnT、NT-proBNP 等预测 NSTEMI-ACS 患者的预后, GDF-15 水平增高的患者死亡和再梗的风险增加。ASSENT-2 及 ASSENT-plus 研究发现, GDF-15 同样是溶栓治疗的 STEMI 患者死亡率的强烈预测因子^[7]。Khan^[8] 等研究发现急性心肌梗死的患者 GDF-15 随 Killip 分级增加而增加, 且与 BNP 有显著相关性; GDF-15 和 BNP 为患者心力衰竭或死亡的独立预测因素; GDF-15 有助于急性胸痛患者的危险分层, 对预后判断具有指导意义^[9]。

有关 GDF-15 在心力衰竭方面的临床研究报道尚少。2007 年 Kempf^[10] 等人观察了 429 例门诊正常的人群和 153 例心力衰竭患者, 发现心力衰竭患者循环 GDF-15 水平明显高于正常对照组, 且与心力衰竭患者的纽约心脏病心功能分级(NYHA)相关。同时在正常对照人群中 GDF-15 水平与年龄轻度正相关, 与 C 反应蛋白和反应

肾小球功能的胱蛋白酶抑制剂 C (cystatin C) 正相关, 与性别、体重指数、血压和血 NT-proBNP 水平无明显相关。随后 Kempf 随访了 455 例门诊心力衰竭患者, 随访 14 ~ 78 月(中位数 40 个月)全因死亡发生率, 以 GDF-15 的 cutoff 值(1200、2000、3600ng/L)将患者分成四组, GDF-15 在 2000ng/L 以上者死亡率显著增加。在 48 月, GDF-15 各区间死亡率分别为 10%、9.4%、33.4%、56.2% ($P < 0.001$), 而 NT-proBNP 则分别为 6.1%、13.0%、29.3%、61.4%。死亡病例入组时的 GDF-15 水平显著高于生存者。与生存者相比, 猝死患者或进展性心力衰竭的患者 GDF-15 水平显著升高。多元 Cox 模型分析发现 GDF-15 升高及 LVEF 降低是全因死亡的独立危险因素。如果把 BMI 及肌酐清除率加入到此模型中, GDF-15、LVEF、BNP 与全因死亡独立相关。ROC 曲线进一步阐明了 GDF-15 是 1 年死亡率增加

的强烈预测因素, c 统计量为 0.78。预测 1 年死亡率最强烈的 GDF-15 水平为 2729ng/L (敏感性 75%、特异性 70.9%)。通过多元线性回归, GDF-15 水平与年龄、NYHA 分级、肌酐、UA、BNP 及 LVEF 独立相关^[11]。

美国心脏病学会和美国心脏病协会(ACC/AHA)以及中国的心力衰竭诊断与治疗指南均已指出, 心力衰竭是一个不断进展的疾病, 晚期死亡率高。我们的研究观察了血浆 GDF-15 在心力衰竭不同分期中的水平变化, 并初步评估 GDF-15 对早期心力衰竭患者的诊断价值。结果表明, 心功能失代偿的患者(C 期组)血浆 GDF-15 水平明显高于临床上心功能代偿(对照组、A 期和 B 期组)的人群, 与以往报道的 GDF-15 在心力衰竭患者中水平升高的研究相符。随着心力衰竭分期的进展, 血浆 GDF-15 水平相应增高, 结构性心脏病的 B 期组患者血浆 GDF-15 水平较仅有心力衰竭高危因素的 A 期组明显升高, 而到临床心力衰竭的阶段即 C 期组则进一步升高, 三组患者的血浆 GDF-15 水平均较对照组显著增加, 并且独立于年龄、性别、肾功能以及伴随疾病和用药情况以外这种随着心力衰竭分期进展而增加的趋势仍然存在。血浆 GDF-15 水平的变化早于 NT-proBNP。本研究也发现, 随着左室收缩功能(LVEF、Sm 的下降), LVEDD、LA 内径和 LAP 的增加, 血浆 GDF-15 水平逐渐升高, 并具有显著相关性。此外, 急性心肌梗死早期 GDF-15 水平升高与心功能不全相关。GDF-15 与胶原代谢的指标(ICTP 及 PIIINP)显著正相关。

目前有关 GDF-15 与心脏的实验室及临床研究不多。无论是在离体心

肌细胞培养及动物模型中, 都发现 GDF-15 的心肌保护作用。在心肌缺血或缺血/再灌注刺激下, GDF-15 的表达可减少心肌细胞坏死及凋亡, 减轻心脏的炎症反应, 保护心功能; 在压力负荷增加的情况下, GDF-15 可抑制心室重构, 甚至能部分逆转心力衰竭。但 GDF-15 在心血管系统中的研究还处于起步阶段, 我们的研究也只是初步探索。要明确 GDF-15 在心血管系统中的作用和机理尚需要更多更深入的研究。

参考文献

- [1] Fairlie WD, Moore AG, Bauskin AR, et al. MIC-1 is a novel TGF-beta superfamily cytokine associated with macrophage activation. J Leukoc Biol. 1999; 65 (1) : 2-5.
- [2] Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and anti- hypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. Circ Res. 2006; 98 (3) : 342-50.
- [3] Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circ Res. 2006; 98 (3) : 351-60.
- [4] Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 in cardiovascular disease: from bench to bedside, and back. Basic Res Cardiol. 2007; 102 (5) : 412-5.
- [5] Baoutina A, Dean RT and Jessup W. Trans-plasma membrane electron transport induces macrophage-mediated low density lipoprotein oxidation. FASEB J. 2001; 15 (9) : 1580-2.

- [6] Brown DA, Breit SN, Buring J, et al. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. Lancet. 2002; 359 (9324) : 2159-63.
- [7] Kempf T, Bjorklund E, Olofsson S, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J. 2007; 28 (23) : 2858-65.
- [8] Khan SQ, Ng K, Dhillon O, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2009; 30: 1057-1065
- [9] Eggers KM, Kempf T, Allhoff T, et al. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain. Eur Heart J. 2008; 29 (19) : 2327-35.
- [10] Kempf T, Horn-Wichmann R, Brabant G, et al. Circulating concentrations of growth- differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay. Clin Chem. 2007; 53 (2) : 284-91.
- [11] Kempf T, von Haehling S, Peter T, et al. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007; 50 (11) : 1054-60.



沈卫峰

主任医师、教授，上海瑞金医院副院长，博士生导师。亚太地区介入心脏病学会秘书长，中华心血管学会委员，中国介入心脏学会委员，上海地区冠心病瓣膜病介入诊治学组组长。主要研究方向为冠心病防治、心力衰竭、瓣膜性心脏病及心血管疾病介入诊治。

P2Y₁₂

受体阻滞 AND 抗血小板治疗

文 / 沈卫峰 上海交通大学医学院附属瑞金医院 责编 / 孙奉涛

联合应用阿司匹林和氯吡格雷的双联抗血小板疗法，已被广泛用于接受内科治疗、冠脉血运重建（PCI 或 / 和 CABG）的非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者、接受溶栓治疗的 ST 段抬高心肌梗死患者以及接受选择性 PCI 的患者，并使其缺血性心血管不良事件明显减少。同时，双联抗血小板治疗也使 PCI 后支架血栓形成发生率显著降低。

但是，P2Y₁₂ 受体抑制剂氯吡格雷是一种前药（pro-drug），需经肝脏细胞色素 P450（CYP450）系统代谢后才发挥作用。为此，氯吡格雷的抑制血小板作用的个体变异性较大。一般认为，约 30% 患者具氯吡格雷“低反应性”，其不良临床事件发生率增高。逐步增加氯吡格雷剂量或 CYP450 活性，通过提高活性代谢物浓度，而增强氯吡格雷的抗血小板聚集作用。多种细胞、临床和遗传因素很可能引起氯吡格雷的低反应性，其中充血性心力衰竭、体重增加、心肌梗死和糖尿病是相关条件独立危险因素。

2010 年欧洲心脏病学会（ESC）年会的主题是“从基因到预后”（From genetics to outcomes），其中 P2Y₁₂ 受体阻滞以及基因多态性与抗血小板治疗的关系倍受关注。基因多态性（特别是影响氯吡格雷代谢的基因，CYP450 2C19*2 等位基因）引起功能丧失（loss-of-function），使氯吡格雷转变为活性代谢产物减低。目前，CYP2C19 基因多态性对临床预后的作用尚不完全清楚。Guillaume Pare 等对 CURE 试验 12,562 例非 ST 段抬高急性冠脉综合征患者的基线 CYP2C19 基因多态性进行分析，发现野生型（wild type）为 63%，功能丧失为 13%，功能获得（gain-of-function）为 24%。CYP2C19 功能丧失等位基因对氯吡格雷的疗效和安全性无影响，而功能获得等位基因对疗效终点具有有益作用。同样，对 1156 例高危心房颤动患者的氯吡格雷和安慰剂治疗随机对照研究（随访 3.6 年）结果显示，CYP2C19 功能丧失对复合终点事件和出血并发症无明显作用。

最近，Sibbing 等证明携带 CYP450 2C19*2 等位基因（carrier）的急性冠脉综合征患者不良心血管事件发生率增高，支架血栓形成增多。联合应用某些质子泵抑制剂通过竞争性影响 CYP2C19 活性，而可能使晚期或极晚期支架血栓形成发生率增高。而利福平增加氯吡格雷活性代谢产物形成，导致 P2Y₁₂ 受体阻滞和血小板聚集抑制增强。

Montalescot 指出，至今已有 5 ~ 6 个将基因变异与临床预后相联系的研究。这些研究表明，利用目前临床上现有的 CYP2C19 基因型简单测试方法，对筛选高危患者和预防支架术血栓形成十分重要。大型荟萃分析显示，与非携带 CYP450 功能丧失者比较，这些功能丧失基因变异携带者严重冠脉不良事件的危险性增加 30%，死亡率和支架血栓形成发生率也增高。

美国 FDA 于 2010 年 3 月提出，2% ~ 14% 为代谢较差者（poor metabolizer），进行基因测试有望发现易感人群。JACC/AHA 报告 CYP2C19 多态性占氯吡格雷血小板反应性变异的 12%。有报告指出，携带功能丧失等位基因且初始负荷剂量后血小板活性仍较高的患者，大多数在增加氯吡格雷剂量后获得保护性血小板抑制水平。但是，也有研究发现，即使增加氯吡格

雷维持剂量，基因多态性仍然影响药物的疗效，且不能有效克服 CYP2C19 功能丧失等位基因携带者的治疗后血小板活性增高。有研究指出，对这些患者采用三联抗血小板治疗（阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑）可进一步抑制血小板聚集。

新的 P2Y₁₂ 受体抑制剂普拉格雷（Prasugrel）和 Ticagrelor 与标准的抗血小板药物氯吡格雷相比，具有更强的血小板抑制作用。与氯吡格雷 150 mg/d 维持剂量比较，普拉格雷 10 mg/d 使 PCI 后 30 天血小板活性显著减低。但仅在 CYP2C19*2 功能丧失等位基因携带者中该差异有显著性意义。ONSET/OFFSET 和 RESPOND 随机试验的亚组分析显示，Ticagrelor 的抑制血小板作用较氯吡格雷起效更迅速，作用更强，且能更快被逆转。Wallentin 等报告 PLATO PLATELET 亚组分析的结果，在负荷剂量和维持量治疗时，Ticagrelor 的血小板抑制作用均较氯吡格雷显著增强。对 PLATO 试验中 10,285 例患者的 DNA 标本做 CYP2C19 和 ABCB1 基因多态性测定，并比较 Ticagrelor 和氯吡格雷疗效与基因多态性作用的关系。结果发现，不管是何种 CYP2C19 基因型，Ticagrelor 的一级终点事件发生率均低于氯吡格雷。对 CYP2C19 功能丧失等位基因的患者，Ticagrelor 和氯吡格雷

的一级终点发生率为 86.6% 和 11.2%（ $P=0.038$ ）；而不携带 CYP2C19 丧失功能等位基因的患者，两种药物治疗的一级终点事件发生率为 8.8% 比 10.0%（ $P=0.0608$ ）。同样，ABCB1 基因高表达患者，Ticagrelor 治疗组的心血管事件发生率也较氯吡格雷明显降低（8.8% vs. 11.9%）。总之，该研究亚组分析表明，Ticagrelor 的疗效与 CYP2C19 以及 ABCB1 基因多态性无关。但是，是否其他基因多态性（例如，CYP3A4、CYP3A5）会影响该药的药代动力学和疗效，还需进一步研究。

目前还在对另外两种新的抗血小板药物进行 2 期研究，初步结果令人鼓舞，值得进一步临床试验。INNOVATE PCI 试验将非急诊 PCI 患者随机接受直接作用和可逆性 P2Y₁₂ 受体抑制剂——Elinogrel 或氯吡格雷，发现 Elinogrel 明显改善血小板抑制且并不增加严重出血和轻度出血。尽管其增加气急的发生率，但两种药物治疗的临床预后相似。在另一个研究中，标准治疗加用一种新型蛋白酶激活受体 1 拮抗剂 E5555，可使冠心病和急性冠脉综合征患者主要心血管事件减少，且并不增加严重出血发生率。

总之，随着对基因多态性与抗血小板治疗关系的认识逐渐深入，以及新的抗血小板制剂的不断出现，临床疗效和安全性有望进一步提高。

【专题策划 / 邢君】

微博



掌中报



7月1日

全新上线

老朋友 新感觉

永铭诚道（北京）咨询有限公司媒体部拥有医心网（www.ccheart.com.cn）、《医心评论》（CHeart Review）[®]杂志和医心掌中报（手机报）、医心微博四个优势的媒体工具组合，以网络媒体、平面媒体、手机媒体相结合的方式为心血管专业人士提供本行业热点新闻的深度报道，使广大心血管医生能够通过医心网、《医心评论》、医心掌中报、医心微博这四个专业平台了解本学科最新的临床技术与研究进展，并实现高效的信息沟通与交流。

2010年7月，医心网、《医心评论》经过历时2个月的改版全新上线。

《医心评论》改版后突出两大亮点：

1. 突出心血管专业最新研究进展、热点评论
2. 版式更加丰富、突出视觉效果

医心网改版后两大突出亮点：

1. 重点突出视频新闻和图片新闻
2. 栏目更加精炼，以循证医学为主

欢迎各位新老读者为杂志提供有关最新研究进展的稿件，也欢迎您为网站提供您周围与您专业相关的视频新闻、图片新闻，E-mail: review@ccheart.com.cn。电话：010-84098321。



Transradial Coronary Intervention Summit
& A to Z International Symposium of Cardiology
& Hope Forum (TCI 2010)



专题
TCI 2010

责编 / 孙奉涛

TCI CONGRESS HELD VICTORY 会议胜利召开 HOPE论坛新颖深邃

——周玉杰教授专访



周玉杰
医学博士，心血管博士
后，安贞医院内科主任，
主任医师，教授，博士
生导师。美国心脏病学
学院院士（FACC）和
美国心律协会会员（FHRS），
是我国有重要贡献的中
青年心血管介入专家。

医心：周教授您好！第四届国际经桡动脉介入高峰论坛会有哪些亮点？对临床医生技能的提高有哪些指导意义？

周教授：首先，我们作为承办方来承办国际经桡动脉介入治疗高峰论坛，参会者基本都是全国心血管介入学术带头人。这个会议已经组织了四届，而且中国的经桡动脉介入治疗已经走到了世界前列。经过我们各种会议、书籍、论文、学术讲座、手术演示以及媒体的传播，中国的介入技术，特别是经桡动脉介入的比例在国际上是领先的。日本能做到 50%，韩国也可以做到 50% 左右，欧洲某些国家能达到 90% 以上，荷兰做比较简单的支架和造影，患者不用住院，像牙科诊室一样。但是国家之间偏差较大，美国的经桡动脉介入治疗没有培训基地，医生不知道在哪里学习这项技术，全国经桡动脉介入治疗比例仅为 5%，他们缺

少对经桡动脉介入的深入研究，老一辈医生不会做桡动脉介入，新一代人又不知道在哪儿学，所以他们现在面临一个严峻的问题，而亚洲已经走到了世界前列。这也是我们此次会议的宗旨所在，我们要保持这种领先的优势，也出版了经桡动脉介入方面的书籍，并且每年更新知识，进行新的发展战略与趋势研究，这也是非常重要的。

第二，在此次会议上，我们有一个国际心血管疾病的热点纵向论坛（A to Z）。比如桥血管病变搭完桥的患者，5～10 年桥血管开始闭塞后外科二次搭桥也很困难。如果选择置入支架，某些医院并不具备相应的技术水平，或者担心风险问题，这些患者就被流失了。我们这个会议将探讨桥血管患者谁来管、怎样管、如何治疗、国际上有什么新办法、原血管如何处理等问题都是有经验和规律可循的，我们的会议将在这些方面寻找热点。另外，左主干问题始终存在争议，I 类适应证是搭桥，II 类是左主干病变。目前形势下我们怎么做？如何用血管内超声来指导左主干病变？这些都是很先进的技术，给患者提供安全的保障。还有，他汀类药物到底保护了 PCI 吗？是为我们保驾护航的药物吗？在这些方面，我们在纵向论坛上都应该深入地研究、讨论，最后达成新的共识。

会议的第三点内容是，我们承办了“希望论坛”（Hope Forum）。推荐各地医生拿出一些病例来讲解。通过专家的讨论以及媒体的宣传，将这些病例做个总结。这些病例将会有很多 teaching points，医生自觉比较欣慰或者糟糕的病例、有教育意义的病例都可以拿出来探

讨。总之，这些病例通过会上分享，使我们全球的介入医生都能印象深刻，能够得到一些经验和启示，进而提高我们的介入技术。“希望论坛”是我们今年新加入的元素，我们希望能够深入开发这部分内容。

医心：SYNTAX 研究的最大贡献在于推出 SYNTAX 积分用于指导左主干合并三支血管策略选择，在左主干治疗的临床实践中 SYNTAX 的实际情况应用如何？左主干治疗策略需要考虑哪些因素？

周教授：在 SYNTAX 评分之前，有欧洲的评分系统。SYNTAX 评分把冠脉的病变成数据化，这是非常重要的，具有里程碑意义。22 分以下为低危，适宜置入支架；22~32 分，置入支架、搭桥均可；33 分以上，最好选择搭桥。它给了临床一个界定，没有数学的概念就不成方圆，SYNTAX 评分重要的进展就是这一点。不过，它也有问题，SYNTAX 评分很难动态观察。如果一个 CTO 病变的得分较高，医生做完 CTO 后就改变了整个 SYNTAX 评分的局势。没有二次打分如何计算，所以动态上很难来观察。另外，没有把某些高危因素计算进去。比如急诊问题、冠脉高危情况等，还包括一些患者的整体情况能不能计算进去，把一个局部病变的情况和全身情况结合在一起就已经很难了，如果再动态结合在一起将会更加困难，所以它的发展还尚未成熟。正如我之前所举的例子，如果把 CTO 病变解决了，它的分数就明显下降，这样再看是选择搭桥还是支架？动态地观察问题还有待于我们将来更进一步的去研究。另外有一些关于急性疾病没有考虑到疾病的变化、急诊以及



稳定或不稳定性因素，这也是它的一个缺陷。我们期待着它以后越来越完善。

左主干的病变治疗策略方面，如果选择搭桥，患者的呼吸功能是关键，能否进行气管插管、能不能承受麻醉、肾功能怎样、脑部供血情况等因素都需要考虑。患者能不能承受、会不会因吸入性肺炎死亡、是搭桥的风险大还是介入的风险大？介入治疗虽然简单易行、具有可重复性、对患者损害小、恢复快，但是左主干病变患者一旦出现血栓就会猝死，怎样考虑这个问题非常重要。所以，我们要根据患者的全身情况，是否有搭桥禁忌证、置入支架是否有把握、血管条件怎样、血栓的发生几率如何，如何考虑这些综合因素来权衡是介入还是搭桥。现在是根据全身情况、局部病变情况、综合因素（有没有伴随疾病、严重的出血性疾病），例如患者原来有脑出血，后期给予肝素的效果将会较差，而搭桥后期则可以少用氯吡格雷和阿司匹林药物，搭桥后的抗凝治疗不像置入支架那样严格，药物用量相对较少，并发症也会相对减少，置入支架后氯吡格雷和阿司匹林规定服用至少 12 个月，并且左主干病变置入裸金属支架效果差，容易发生再狭窄和血栓形成。第二代药物支架确实给左主干病变患者带来了希望，但是只要患者置入支架，患者的全身情况、局部病变情况、伴随疾病的变化、药物的不良反应都要考虑到。

医心：您心目中完美的支架是什么样的？

周教授：做完 PTCA 后，管腔直径的绝对值扩大，血液流通，流通之后将会造成人为碎片，如何把碎片贴到血管壁上还需要靠支架，还有为了扩大管腔而将一些斑块压缩到边缘。早期置入支架是为了这些操作，而晚期就不再需要支架，需要支架吸收或者消失。现在，可吸收支架已经面世，可惜再狭窄率比较高，进一步的可吸收支架仍在研发中。支架的发展趋势就是承担了支架的责任以后消失，不需要它时 6 个月就可以完全吸收，这是我们追求的第一目标。第二，支架最好是越薄越好，但是薄了容易影响支撑力，而支撑力则越强越好。它的 Polymer 最好可吸收，不再和人体发生炎症反应，生物相容性好。但是，如果没有 Polymer，药物的释放曲线很难达到如 120 天和 180 天，释放难以控制。所以，Polymer 需要停留的时间与人的相容性非常重要。还包括药物，既能抑制再狭窄，又不影响内皮覆盖，这将是理想的。

医心：经桡动脉介入治疗急性心肌梗死的有效性和安

全性怎样？

周教授：我不主张初做桡动脉的医院马上开展急诊桡动脉介入。因为在操作上还需要很多的技巧，学习曲线要比经股动脉途径长，要在经桡动脉介入治疗普通患者成熟后再开展急诊工作。桡动脉介入有自己的优势，我们医院现阶段的介入 98% 均从桡动脉入路，它在急诊介入时能有效防止出血并发症的发生。当然，桡动脉介入也存在一定的劣势，如 IABP，动脉穿刺就是一个难点。另外，急诊时在操作上比较复杂的病变，首先要做一些股动脉途径操作，股动脉途径血管直径 8～12mm，操作空间很大，而桡动脉直径 2～3mm，经验不足就是操作的最大障碍。急诊早期应该常规从股动脉操作，等到了一定阶段，根据医疗队伍的评价，再做经桡动脉介入治疗急诊。

医心：在 EuroPCR2010 会议上，法国 Serruys 教授报告了 RESOLUTE 研究，这个研究给医生带来了哪些启示？

周教授：报道的结果令人振奋，原来的 Endeavor 支架晚期丢失率高，令人失望，其实 Endeavor 支架是世界上最好置入的支架之一，容易投递、支架结构好，唯一的不足之处是药物释放曲线太短。这次改变有：第一，药物释放延长到 180 天，释放曲线增加；第二，Polymer 的生物相容性提高。双面 Polymer 的生物相容性改变为一个亲脂一个亲水，由此改变了整个结果；再次，血运重建的发生率仅为 1.6%，这是非常棒的结果。另外，血栓发生率在一年之内竟然是 0，这是一个非常神奇的结果！这种支架的壁比较薄，药物释放时间又有了改变，这项试验对医生和患者来说都是一个福音，它的整体死亡率、联合心脏终点事件、心肌梗死、再次血运重建都有明显地下降。一个支架能够改变两个部分，并且成就这么大的结果，我感到非常高兴，也祝贺 Resolute 支架的研究结果。试验共 5 年，每年都有一个新的结果，虽然支架几年内尚不能看到最后结果，但是一般支架 1～3 年的结果就基本预示了支架的效果。Resolute 支架是在龟兔赛跑，Endeavor 支架克服了 Endeavor 支架的晚期追赶现象，一开始就得到很好的结果，同时得到其他优秀支架的早期和三年结果。Resolute 支架能够得到这样的结论非常神奇。

责编 / 孙奉涛

TCI 会务组织细节取胜 会议热点逐年增加

——刘宇扬教授专访

会议内容安排从临床需要出发，会务组织以细节取胜

国际经桡动脉介入治疗峰会从 2007 年开始举办，至今已经是第四届，在这四届会议中，我们开过学员会和高峰论坛会。对于经桡动脉途径介入治疗，我们科室的手术量以及开展经桡动脉 PCI 的数量在全国名列前茅，是最早开展这项工作的科室之一。论坛起到了普及传播的目的，这也是我们的宗旨。这几次会议的反响都比较热烈。去年开展的是峰会模式，当时有一位专家建议应该有更多的学员来学习，所以今年我们把原来的峰会扩展到有学员参加的论坛讨论会。在今年的会议上，除了经桡动脉路径 PCI，还有 PCI 围手术期相关的药物治疗（血小板抗凝治疗、降血脂治疗，这都是和 PCI 密不可分的内容）。再者，希望我们的会议通过四年的发展形成自己的特色，有更多专家愿意参加，在此基础上希望借助这个会议平台，有更多的新人能展露自己的才华。

我们这次设立了中青年论坛，考虑到中青年论坛的创意，我们称之为“希望论坛”。两天的会议共包括三方面内容：一，经桡动脉路径完成 PCI 操作高峰研讨会，延续以往；二，PCI 相关的药物讨论热点、冠心病药物治疗的纵向论坛；三，推出新人交流平台——希望论坛。

在参会者方面：首先，专家们给予我们的支持力度超出了我的预期。会议召开期间全国共有 5 个会议同时召开，专家们克服相当大的困难调整自己的航班和课程来参加我们的论坛，



刘宇扬
副主任医师，首都医科大学附属北京安贞医院 12 病区副主任，专长于冠心病介入治疗、电生理射频消融治疗。



王伟民
教授，现任北京大学人民医院心脏中心副主任、心导管室主任，担任中华医学会心血管病分会冠脉介入组成员、中华医学会介入培训中心委员、中国介入心脏病学杂志编委、亚太地区介入心脏病学会学会委员，美国心脏介入协会（FSCAI）委员等职。擅长于冠心病、瓣膜病、心律失常、高血压病、心力衰竭的诊治。尤其在介入性心脏病学方面有较深的造诣。

开口病变介入治疗的策略 AND 技巧

SKILLS AND TACTICS

——王伟民教授专访 责编 / 孙奉涛

医心：王教授您好，自从开展冠状动脉介入治疗以来，开口病变一直属于高危复杂病变，介入治疗存在较高的风险。因此，在处理开口病变时需要仔细分析病变特点，选择合适的治疗方法和策略。那么，目前开口病变的处理策略有哪些？

王教授：开口病变主要分为两种：主动脉开口和非主动脉开口。所谓的分叉病变在介入治疗中最常见的是左主干开口、右冠开口和前降支开口，这些均是比较难处理的。在处理的策略方面，主要根据冠状动脉病变的特点做一些辅助检查，包括血管内超声。如果发现有明显的钙化，可能选择的是旋磨加支架治疗；如果有明显的纤维斑块，可能选择普通球囊或者切割球囊加药物支架进行治疗。

医心：请您简要介绍一下在处理开口病变时的操作技巧有哪些？

王教授：在开口病变部位的操作目的在于完全覆盖病变，需要注意两点：第一，必须了解造影时开口病变的体位，一定要充分暴露病变，这是一个比较关键的问题。第二，只有在病变完全暴露以后，才可能进行支架定位，而操作过程中最关键的就是支架定位。支架定位方法多样，通过左主干右冠开口定位主要与体位有关，比如左主干病变

在头位暴露比较清晰，完全暴露后在血管的切线位置进行定位。而最关键也是最困惑的是前降支的定位，支架会随着呼吸、心跳而波动，这时需要有一定的操作技巧，比如通过 guiding 的深插技术来固定，或者使用双导丝技术。另外，通过血管内超声评价邻近的血管是否有其他病变，是否需要精确定位，或者按照分叉病变做一个 cross over，完全覆盖到其他边支的血管内，根据不同的病变来选择不同的方法。

医心：开口病变介入治疗在器械的选择上有哪些特点？需要注意些什么？

王教授：开口病变的特点目前主要以纤维斑块为主，所以弹性回缩较严重。在知道了它的病理特点之后，在血管内超声的指导下操作更为简单。在器械的选择方面，如果血管内超声显示有明显钙化，需要首先做旋磨，之后再放置一个药物支架。对于支架的选择来说，一般选择药物支架，因为开口病变的再狭窄率很高，并且有较严重的弹性回缩，需要选择支撑力好的药物支架，比如超声检查出狭窄的纤维斑块，我们可以用球囊或者切割球囊进行充分预扩张之后再置入药物支架，效果可能会更好。

在此，我们对参会的专家表示衷心的感谢！

第二，学员参会热情空前高涨。自邀请函发出之后，陆续有 200 ～ 300 人报名，组织工作及其他工作的量与以往相比大大增加。本次会议有我们自己的特色，在招商、会议内容、服务等方面均有体现，会议主要是体现学术内容，也体现了我们科室的文化氛围，我们科室近几年的迅速发展与我们的团队协作精神是密不可分的。

第三，会议还邀请到几位外国专家，如开创经桡动脉介入治疗的荷兰专家 Kiemeneij 医生、法国的 Halmon 医生和加拿大的 Barbeau 医生。他们刚参加完 8 月份的阜外会，9 月份又不远万里回到北京参加我们的论坛，这对我们的国际交流提供了相当大的支持。

今年新增的手术演示内容成为会议的一个亮点，采用亚运卫星转播，TCI 可能是全国第一家利用中央电视台新闻媒体卫星做转播的会议，这个卫星是曾用来转播悉尼奥运会和北京奥运会的，卫星转播也是我们的首次尝试，转播图像清晰，可在专家所在医院进行同步观看，这也是一种交流扩展方式。

在会务组织方面，我们以细节取胜。做了很多细节方面的服务如温馨卡、会议房间提示卡等。今年的招商井然有序，共 8 个电视展台，将各厂家的宣传产品放到电视上滚动播出，这也给参会者和商家提供了安静的交流环境。我们强调会议就是会议，要把会议和商务分开。厂家也给予我们大力支持，通过厂家的技术和材料为医生的发展和医学的进步起到了推动作用。

TCI 闪亮于杏林的独到之处

每个会议都有自己的特点，如吕树铮主任的介入沙龙是以病例为主，参会人数众多；南京陈绍良院长的会议更强调单方面的分叉病变；我们的 TCI 高峰论坛偏重专题，主要围绕经桡动脉 PCI 的特色讨论技术问题。

我们的特色和优势是经桡动脉介入，展开围绕这一技术相关问题讨论，拓展了其他内容。我们意识到桡动脉只是一个路径，不是一个真正的技术难点，只是在路径上解决并发症方面有一些经验可以交流，真正的技术以及专业水平相关的内容，应该要进一步扩大。因此，我们的会议就是围绕桡动脉来扩充和强调其他领域，如药物问题、主动脉分叉病变、多支血管病变、旋磨钙化病变等。

我们的第二特色是桥血管问题，将以前的瓣膜病变、先心病手术逐渐转移到桥血管。我们曾经推出桥血管专刊，这

次更要把桥血管作为会议的一部分，因为在未来的桥血管方面将会有很大的患者群，从安贞医院来讲，第二批桥血管闭塞的患者已经开始回归，几年前做完搭桥之后桥血管退化的患者怎么办是我们未来需要处理的问题之一。这些患者可能还会回到介入医生这里，解决部分的血运重建，所以这一部分群体从 PCI 角度来看，如何处理、怎么能给患者好的生活质量都需要我们在会议上交流探讨。这也是我们正在做的，大量患者从本院外科、外院过来，希望帮他们解决这类问题，而这类问题的解决难度较大。通过临床实践发现问题并总结经验，在会议上与大家讨论、交流自己的体会，这是会议另一亮点。

以上就是我们科目前做的比较前沿的两项工作。去年开始我们选择桥血管来作为技术、学术的突破点，取得了比较理想的效果。其实这一领域范围有限，从哪个角度去找突破点，寻求一个更好的技术平台和专业平台，是每位专家都在努力探索的问题。

关注心血管热点纵向论坛

抗血小板治疗、抗栓治疗是一直存在争论的话题，美国 ACC、欧洲 ESC 会议都有相关的临床试验公布和相关新药的发布，波立维服药期由 18 个月变成 12 个月、低分子肝素的使用、IIb/IIIa 受体拮抗剂的使用都是大家关注的焦点。

在 TCI 课程设计方面，包括了 PCI 围手术期治疗的抗血小板治疗与出血的平衡点。有的患者置入裸支架后发生了脑出血、消化道出血，这样的患者该怎样处理？PCI 围术期该如何处理？目前指南均没有明确规定，这也是我们想要讨论的内容之一。现在有双联抗血小板和三联抗血小板治疗，是否一定需要三联抗血小板治疗也将在会上进行讨论。

血脂的问题在国内外争论也比较热烈，在 PCI 手术中降血脂治疗到底是强化加续贯还是常规治疗？血脂专家和介入专家的看法存在不同。他汀类药物一定要联合治疗吗？相关的试验验证有他汀联合烟酸、他汀联合依折麦布等，这些联合治疗到底能给患者带来多大获益，也是需要进一步讨论的问题。还包括降脂外的问题：为什么他汀在围手术期效果好，是降脂带来的获益还是多效性带来的获益，本次会议中我们也邀请到了非介入专家来探讨这个问题。

另外，会上还包括具有多年 PCI 经验的专家讲解旋磨、介入操作技巧等内容，这些分享的个人体会对于学员来说将是一笔巨大的收益。最后是各位专家来会场点评病例，通过病例点评，学员将会有更大的收获。

介入治疗后的抗栓治疗应引起

重视

——吕树铮教授专访 责编 / 邢君

医心：吕教授您好，钙化病变是否非选择旋磨不可？

吕教授：严重钙化病变主要的问题一个是血管扩张不起来，如果用很高压力球囊扩张可能会造成血管破裂。另外，支架贴壁不良会造成支架血栓，这种情况下旋磨效果可能会更好，用旋磨之后，支架比较容易通过，血管内膜钙化磨掉以后，血管柔韧性会增加，有利于支架通过也有利于支架贴壁。所以用旋磨治疗钙化病变使我们的手术更容易，效果更好。

医心：钙化病变旋磨时的技术要点有哪些？

吕教授：旋磨时，钙化部位较直处理时比较容易，如果是钙化部位扭曲，可能会造成旋磨头的嵌顿、中间轴的断裂。因此，旋磨时转速要达到 15 万～18 万转 / 分钟，如果转速突然下降至 5000 转以上时，考虑到磨头的压力过大会造成嵌顿的可能，要注意松开磨头推进压力，回撤恢复转速；注入适当硝酸甘油或钙离子拮抗剂以防止旋磨时刺激血管造成痉挛；旋磨头不要选择的过大，过大则可能造成掉落斑块过多、颗粒过大，造成慢血流或无复流现象。我们目前最常用的为 1.25mm 和 1.5mm 磨头，磨完以后再用球囊进行扩张，进行支架的置入和贴壁。

医心：目前，介入领域有哪些热点问题比较受大家关注？

吕教授：目前介入领域技术日渐成熟，让更多的医生提高了处理复杂病变的能力，如左主干、分叉病变、闭塞病变等；再者，介入领域如何进行抗栓治疗，这是介入领域一大重点问题，也希望医学专业网站与杂志多加推广。目前许多医生只注重介入的技术操作，而没有注意到术前、术后的抗栓治疗，比如如何使用肝素、GP II b/ III a 受体拮抗剂、溶栓药、抗血小板药物（氯吡格雷、阿司匹林）等等，一旦发生药物无效或者耐药等情况，我们应该如何去处理，许多

医生尚不太清楚。我们知道，氯吡格雷多样性的问题大概占到 8%～30%，如果这样的患者在三支血管和左主干都置入支架之后出现了氯吡格雷无效的情况，患者就可能会因为血栓而发生猝死。所以，应该监测抗血小板药物治疗的疗效问题，及早发现无效的现象，替换为维生素 K 拮抗剂类药如华法林等，来解决患者支架内近期血栓的问题。第三是患者多脏器保护的问题，如肾脏，近几年提到了造影剂肾病，但是如何减少造影剂肾病，如何尽量少用造影剂，这是我们医生应该注意的一些问题。第四是神经系统损害问题，比如既往有脑出血或脑梗塞的患者应如何进行介入干预治疗、如何进行术后的抗栓治疗，这些是我们和神经科、肾科医生要共同讨论的，是 2011 年 1 月 13～16 日介入沙龙和临床心血管病会上重点要讨论的问题，临床治疗中与心脏、肾脏、神经科和糖尿病相关的问题，以及在有合并症的情况下如何处理心脏病的问题在近几年的所有会议尚未有具体讨论。

医心：左主干病变是高危病变，左主干病变介入治疗怎样能够提高远期生存率呢？

吕教授：左主干病变是一个容易猝死的高危病变，以前国外的指南主要把它归于搭桥的适应证，中国则归于 II a 类的适应证，但是手术操作技

吕树铮
主任医师、教授，安贞医院心内科主任，博士研究生导师。擅长冠心病、风心病、复杂心律失常等各种心内科疾病的诊断、治疗，并以介入心脏病学为主，尤其是冠心病的介入治疗在国内达领先水平。

巧要比较熟练，现在中国已经有越来越多的医生能做左主干支架手术，但是关于支架贴壁问题以及左主干直径和前降支、回旋支直径不同，如何选择支架和术式的问题是需要关注的。另外左主干开口支架应该突出多少，这是目前最严重的问题，经常是左主干开口处支架突出过多，一旦出现再狭窄和其他血管的新病变时，因为导引导管不能有效的插入支架中，介入就很难再次进行操作，这是需要从技术

上去考虑的。再者，刚才提到了关于左主干支架里面发生血栓后如何进行长期抗血栓治疗，是需要我们谨记的。许多医生会做左主干支架，但做完之后患者不幸出现了支架内血栓，如何鉴别支架内血栓是否会形成，就要监测抗血小板药物的疗效和凝血因子的抑制情况，选择合适抗血栓药物是左主干支架术重点注意的方面。

医心：感谢吕教授的精彩阐述！

眼界放宽 关注患者整体治疗 ATTENTION

——霍勇教授专访 责编 / 孙奉涛



霍勇
教授、主任医师、博士生导师、美国心脏病学院院士 (FACC)，北京大学第一医院心内科及心脏中心主任

医心：2010 国际经桡动脉介入治疗高峰论坛 (TCI) 已举办四届，请您谈一下您对整个会议的评价？

霍教授：经桡动脉介入治疗是冠心病介入治疗的技术核心，为患者、整个手术操作过程以及治疗效果方面都带来了一些新的变化。经桡动脉介入治疗国际心血管热点纵向论坛在周玉杰教授的组织和带领下已经举办了四届，对于我国经桡动脉介入治疗工作的开展起到了一定的推动作用。会议的召开促进了学术交流，参会学员分享经验和教训，从理论上总结目前工作的特点和意义。因此，我认为经桡动脉介入治疗高峰论坛起到了非常重要的作用，希望借助这个会议平台，大家能够进一步开展经桡动脉介入治疗。但是，需要强调一点：经桡动脉介入治疗是介入治疗中可以选择的途径之一，并不是唯一的途径，也不是必须的途径，我们不能为了经桡动脉介入治疗而选择桡动脉，因为既要考虑到桡动脉介入治疗的特点，同时也要考虑到桡动脉介入治疗在某些情况下的局限性。很好地采用这个手段，应当合理地选择，以患者治疗效果的最优化为主要准则，会议应当在这方面进行更为合理的探讨。

医心：您是如何看待经桡动脉 PCI 的发展历程的？

霍教授：经桡动脉介入治疗的发展是伴随着介入治疗经验的丰富、器械的改进和传统的经股动脉介入治疗基础的经验积累。经桡动脉介入治疗是各方面发展和改进的结果，虽然并不是经桡动脉介入治疗水平高而经股动脉水平低，但是经桡动脉介入治疗确实是在经股动脉介入治疗发展到一定程度的产物。从历史上看，没有器械改进、没有经验的积累，不可能从桡动脉进行介入手术，最早的 8F、9F 指引导管在股动脉都显得粗大，更谈不上

经桡动脉。随着经验越来越丰富、器械改进越来越精细，支架置入、旋磨均可进行操作，经桡动脉介入治疗的可行性也越来越大。从历史的发展来说，这是一个历史的发展阶段，但是历史的发展阶段并不意味着桡动脉途径一定要取代股动脉途径，我相信还是各自有各自的用途。由于不同的患者、不同医生的习惯和其他一些特殊的选择而只能选择一个途径是可能的，如：桡动脉或股动脉的闭塞。所以大家要辩证的看待一个问题，从历史的角度来说是不同的发展阶段，但实际上未来也不可能所有的均通过桡动脉介入，因为两者之间有各自不同的特点，是相互弥补、相辅相成的。

医心：本届 TCI 设立中青年论坛，您是如何看待此论坛的？

霍教授：中青年论坛是个非常好的设想，实际上做任何工作都需要形成立体的梯队，中青年一代要能够承上启下，在专业内起到更大的作用。中青年论坛的意义仍然是希望在年轻的医生中形成一个学术交流和相互探讨的氛围，促进学科的发展。我从 1997 年组织全国介入心脏病学论坛，至今已经有十四年，在早期也是称之为“中青年论坛”，当时组织中青年论坛的含义并不是排斥老专家，更多的是以青年人为特点，当时的介入治疗更多的是在老专家的带领下开展工作的，那时的青年专家还非常不成熟，病例数较少，更多的需要老专家的指导。但是当时已经意识到这是学科或

事业发展承上启下的过程，所以从十几年前开始，“青年论坛”每年在不同的地区召开全国介入心脏病学论坛，从中青年到全国更大的范围，中青年专家现在已成长为中老年专家，这种变化也说明这个行业承上启下、蒸蒸日上、后继有人。

医心：今年的 TCI 会议上您选择了“如何做好 PCI”这个题目，您选择这个题目的目的和意义是什么？

霍教授：这是一个很值得讲的话题，但我觉得应把题目改为“如何使 PCI 的效果更好”，这应该更能表达我的意思，更加切题。PCI 发展到现在这个阶段，从技术层面上，无论普及还是作为日常医疗工作的治疗手段，都已经有了相当高的发展程度，2009 年我国做了近 24 万例 PCI 手术，全世界没有几个国家比中国做得多。但是，需要强调的是，PCI 仅仅是个手段，使用恰当确实可以治好疾病，而使用不当则会给患者带来痛苦。所以，强调“如何使 PCI 的效果更好”并不是片面的强调如何放置指引导管、如何放置导丝、如何放置支架，在十几年前都未掌握这项技术时强调这几项内容，强调技术层面“如何做好 PCI”，发展到今天，只是强调这几项是不正确的，尤其是针对目前注重技术、轻视理论、重战术、轻策略这种不好的倾向。作为 PCI 技术的使用，必须首先要考虑患者该不该使用这项技术，然后才能考虑如何使用好这项技术，两者之间不能颠倒，千万

不要形成在患者冠脉造影之后立即考虑如何放置支架而忽略了患者是否该放置支架这个前提。并不是所有的冠脉狭窄都需要放置支架，如大部分慢性稳定性心绞痛的患者介入治疗和规范化药物治疗的差别不大。我讲的这些内容并不是与 PCI 唱反调，不让大家使用这项技术，更多的是大家应该从宏观层面看待这项技术。从三个方面做好 PCI：第一，要有清晰的基本概念，这些概念基于大量的循证医学证据证明，比如药物治疗效果很好的稳定性心绞痛的患者少做，相反 ST 段抬高的心肌梗死患者要抓紧做，这时的介入治疗效果比任何手段都好。第二，我们要了解一些知识，做介入之前要知道指引导管的构成是怎样的，要了解各种支架的不同之处是什么，除此之外还有介入治疗辅助的相关内容，如影像、药物的使用、患者的监测等最基本的知识。最后才是技术，如何将支架放置好的操作技巧。所以，concept、knowledge 和 skill 三者中，skill 永远是最后，手是需要用脑子来指挥做事的。除了要理解 PCI 这个概念外，还要理解动脉粥样硬化的基本问题，不是在放置完支架后就万事大吉了，预防永远是主题，未放支架的阶段尽可能的预防疾病的发展，放置支架的患者则要预防疾病的再次发作，PCI 仅仅是整个疾病过程中的一个小的片段，而我担心的就是大家只关心这个小片段，而忽略了疾病的长期管理和预防。

责编 / 邢君

TO STRENGTHEN 加强桡动脉介 6F指引导管的使用

——傅国胜教授专访

傅国胜

主任医师，心血管病学教授，德国医学博士，博士研究生导师。历任浙江大学附属第二医院内科副主任，浙江大学心血管研究所副所长，学术委员会副主任委员。现为浙江大学邵逸夫医院内科主任，学科带头人，多个医学会、医院学术委员会委员，浙江大学7级教授。

医心：傅教授您好！您认为经桡动脉介入治疗中 6F 导管是否应该作为首选？

傅教授：这个答案是肯定的。因为国际上和国内的很多研究都证明，对大部分患者来讲 6F 指引导管是最适合的。另外，大部分 PCI 技术用 6F 指引导管可以非常顺利的完成，基于这两点，经桡动脉途径 PCI，6F 指引导管应作为临床首选。

医心：6F 导管除了更容易通过相对狭小的桡动脉外，在经桡动脉介入治疗中还有哪些优势？与它相比，在多数男性患者中同样可以顺利通过的 7F 导管在对吻扩张技术中还有哪些优势？

傅教授：从目前来看，男性患者应用 6F 导管理论上讲都没有大问题，6F 与 7F 之间的选择上除了个人的经验以外，很重要的一点是要考虑患者的舒适性，7F 指引导管虽然能放进去，但是患者的

的是对吻支架技术，其实在我们使用 step 技术后 6F 指引导管也可以顺利完成。我们在过去的三年当中做了将近 70 例的经桡动脉逆行导丝技术，均使用 6F 的指引导管，所以，技术上没有问题。确定技术和安全性角度没问题之后，我们考虑最多的则是对患者最舒适的、影响最小的方案。另外，我个人认为 6F 指引导管最大的优势是在进行第二次干预时效果更好，因为 6F 指引导管和 7F 指引导管最大的区别在于桡动脉闭塞率不同。如果使用 6F 指引导管，桡动脉闭塞率低于 1%，而 7F 指引导管在 3% ~ 10% 左右，根据每位患者的具体情况不同，最高可达 15% 的闭塞率。现阶段的 PCI 还未达到一次手术就能把患者所有问题都解决的程度，需要考虑后续治疗。某些患者使用 6F 指引导管做 8 次介入干预后桡动脉仍然开放，如果选择 7F 鞘，最多介入操作两次，第三次导管进入将会非常困难。

医心：您认为在选择 6F 导管支持对吻扩张的操作中要特别注意哪些技术要点呢？

傅教授：这个问题非常好。对吻技术其实是 PCI 技术中最基本的技术。血管分叉较多，如果想把手术做得比较仔细，我们就不能忽略分叉，要做好对分支血管的保护和血管的最终对吻。在 PCI 过程中，我个人认为这是

反映医生是否负责任的表现，因此我对我的患者都非常重视分叉病变对吻技术的运用和实施。6F 指引导管下放两个球囊是没有任何问题的，有时患者出现的问题关键还是导丝，避免两个导丝之间的缠绕非常关键，所以建议在放两个球囊时，重要的一点就是不要太多地转动钢丝，这样会造成两只钢丝的缠绕。我的经验是：第一，首先放进软钢丝，然后再放硬钢丝，先要放亲水型钢丝，再放传统型钢丝，如果确实需要反过来放置时，导丝操作过程要尽可能减少转动，在大多数情况下，第一个钢丝放进去后另外一个钢丝会跟着第一个钢丝往前走，没有必要进行太多的转动；第二，导丝的操作一定要准确，要控制好上下左右，不要凭运气往前送钢丝，要在两个钢丝重叠时尽可能少地转动钢丝，除非确实发现血管走向有偏离时再转动钢丝，并且是准确的转动钢丝。在跨过分叉之后再随便转动钢丝就没有问题了，所以最终失败的大部分原因就是因钢丝的缠绕。要完成最终对吻钢丝操作是首位的。另外，球囊的选择，多数患者我们会选择一只支架球囊和一只高压球囊，都没有大的问题，在 6F 指引导管指引下我们可以放进 4mm、4.5mm、5mm 的高压球囊均没问题。当然，现在高压球囊在质量上仍然有差别，关键还是看术者的操作。



吴永健
主任医师，教授，留德博士后，博士研究生导师，阜外心血管病医院冠心病诊治中心副主任，25病区主任兼7病区副主任，中华医学会心血管病分会青年委员会副主任委员。

静脉桥血管介入治疗进展

PROGRESS

责编 / 康瑞

——吴永健教授专访

医心：静脉桥血管，尤其是大隐静脉作为 CABG 的主要材料来源，在移植后常出现再狭窄、远端血管栓塞和非靶病变的持续进展等问题，这些问题在困扰着我们。能否请您为我们介绍一下这些桥血管问题的解决目前的最新进展？

吴教授：由于中国的冠心病发病率越来越高，进行介入治疗的患者越来越多，但接受搭桥手术的患者也越来越多。接受搭桥手术的患者大多数使用的都是大隐静脉作为桥血管，但它毕竟是个静脉血管，一旦被移植到动脉部位，这些静脉血管就非常容易发生退行性改变。据病理学研究，大隐静脉自从搭桥的第一天开始，就在经受着它所处不同环境带来的不同压力，这会使这些血管随着时间的延长而发生退行性改变。过去的一个静脉血管上的内皮细胞，现在要面对一个高压、高切变力的环境，这些静脉内皮细胞在这种环境中很容易受到损伤，这样就会使很多的脂质成分浸润到内膜下形成“动脉硬化”。而这些发生在桥血管的硬化又不同于动脉血管本身的粥样硬化病变，更容易发生破裂形成血栓，而且会在不同的时间形成不同的血栓。病理学发现，不同的病变会存在不同“年龄”的血栓，有些血栓是三个月以前形成的，有些是一个月之前形成的，而有些则可能是最近才形成的。这些静脉血管会同时存在“年龄”和构成完全不同的血栓产物，所以就会造成在介入治疗的过程中并发症的发生率增高。主要表现在病变扩张后出现血栓脱落，游离到远端血管后造成的远端栓塞，同时有很多不同的血栓和血液物质在病变里面，当进行介入治疗时就可能出现无复流现象。而无论是远端栓塞还是无复流都会造成手术期间的心肌梗死甚至是患者死亡。所以，对于静脉桥血管的介入治疗是非常特别的，与自身冠脉治疗完全不同。因此，对于静脉桥血管的研究也是单独作为一个项目来进行的。

那么谈到我们现在对于这个问题的处理，因为它的发生率很高，总要有一个处理的方法，这些年研究人员在众多方面做了大量的工作，其中之一就是希望药物的使用可以减少血栓的形成，比如 II b/ III a 受体拮抗剂。但经过大量研究发现，它并不能在这些问题上发挥作用，即使术前或术中使用了 II b/ III a 受体拮抗剂，术中或术后发生 MI 或酶学升高的情况几乎是没有改善的。那么反过来很多陈旧的血栓对这种 II b/ III a 受体拮抗剂也是毫无作用的。很多研究人员也发现如腺苷等曾用于预防动脉血管无复流的药物对于静脉桥血管也没有明显作用。所以，在十多年前的裸支架时代，大家对静脉桥血管是持谨慎态度的，除非是病变比较局限，血栓比较少且病变又比较简单，会进行介入治疗。如果病变非常弥漫、有大量血栓的，几乎不予干预。近几年出现了很多新技术，比如许多专家都在使用的远端保护技术，也有许多公司设计了不同的远端保护器械，试图减少术中远端栓塞和无复流的发生。而大量的临床事实也证明，这种远端保护技术在针对桥血管的治疗中存在重要意义，它可以大大地降低术中栓塞、无复流以及术后心肌梗死和酶学升高的发生率。所以，随着远端保护技术的发展，桥血管的介入指征正在不断的扩大。

当然，最近也有一些新的进展。除了远端栓塞之外，桥血管还存在的一个问题是与自身血管相比更容易发生支架内再狭窄，近几年由于 DES 的广泛使用相比裸支架时代已经得到了很大程度的改善。但问题是虽然 DES 植入部位的再狭窄大大减少了，但没有植入支架的部位还是会慢慢出现其他的病变。因此，当务之急是应该教育患者如何控制危险因素，从而减慢桥血管的衰变速度，这可能是我们未来一段时间要认真思考的问题。

医心：桥血管本身作为静脉血管，其管壁的厚度、韧性等相比冠脉本身都要脆弱得多，那么在对桥血管进行介入治疗的过程中应该如何去最大程度地规避风险呢？

吴教授：确实，静脉血管与动脉血管在管壁的构造上有很大不同。动脉血管的管壁更厚、更具有韧性，能够更好的保证动脉传输的功能。而静脉主要执行回收血液的功能，所以，管壁相对较薄。那么，在外界同样的压力下静脉血管更容易受到损伤。而当我们把静脉血管放在动脉位置行使动脉职能时，第一个要面对的问题就是它必须适应新的环境。就像肾脏科的患者在进行血液透析的时候要动静脉瘘，静脉血管也会动脉化，它的管壁也会增厚。但是，这种增厚是一种病理性增厚。因此，在介入治疗的时候

要注意到病理的内在变化。除了刚才提到形成的病变容易脱落、栓塞以外，血管壁的构造相比自身的动脉血管也是相对脆弱的，因此我们在选择支架的时候不能选择过大的，否则更容易造成破裂，在释放的时候压力也不能过高，因此，要选择合适的支架使用恰当的压力放置。

医心：接下来我们想请教您一个技术细节的问题，假设在桥静脉中进行扩张成形或支架贴壁操作，面对脆弱的静脉管壁，我们应该如何控制气压，以不至于在扩张过程中由于压力过大对管壁造成伤害呢？

吴教授：这确实是一个细节问题。对于介入医生而言，每一步都存在着风险，无论是钢丝经过、球囊扩张还是支架释放都有可能存在风险。因此，在面对桥血管进行治疗的时候要尤其注意，首先，要选择一个恰当的支架，支架的大小尤其重要；支架释放的时候压力不能一步到位，要先打一个释放压，如果释放后造影或 IVUS 检查结果不满意可再次进行加压贴壁，但切不可一次到位，这样容易造成血管的破裂。

葛均波

主任医师，博士生导师，长江计划特聘教授，上海市心血管病研究所所长，中山医院心内科主任，复旦大学干细胞和组织工程中心主任。



干细胞移植的最新进展

THE LATEST PROGRES

文 / 黄浙勇 葛均波 复旦大学附属中山医院 / 上海市心血管病研究所 责编 / 孙奉涛

自 2001 年 Orlic 等首次开展干细胞移植治疗冠心病以来，全世界已开展了数十个循证医学研究临床试验，已经有 2000 多例心肌梗死患者接受了干细胞治疗，为冠心病的细胞治疗积累了初步资料。但试验结果的不一性始终困惑着心血管界研究人员和临床医生。本文重点探讨短期疗效荟萃分析、长期疗效临床试验的最新进展和展望。

2007 年以来，共有 5 个骨髓 / 外周血干细胞移植治疗心肌梗死的临床试验荟萃分析公布^[1-5]。如 Abdel-Latif 等^[2]纳入 12 个 RCT 研究和 6 个队列研究进行荟萃分析，骨髓单个核细胞 (BMCs) 移植数量为 $2 \times 10^6 \sim 60 \times 10^9$ ，随访 3 ~ 6 个月，相比对照组，左室射血分数提高 3.66% ($P < 0.001$)，梗死面积减少 5.49% ($P = 0.003$)，左室收缩末期容积减少 4.80 ml ($P = 0.006$)。我们的荟萃分析^[6]纳入 5 个 RCT 研究，共 525 例急性心肌梗死患者，随访 3 ~ 6 个月，与基线相比，冠脉内 BMCs 移植组左室射血分数提高 7.05%，对照组仅为 2.46%。与对照组相比，移植组左室射血分数增加 4.77% (95%CI 1.42% ~ 8.12%； $P = 0.005$)，主要心血管事件 (MACE) 两组差别无统计学意义。Singh 等^[5]的研究结果也相类似。总体说明骨髓细胞移

植对心肌梗死患者心功能有改善作用。

一个非常关键的问题是，现阶段干细胞治疗效果能否满足人们的期待？和药物溶栓、经皮冠脉介入、传统药物治疗相比，细胞移植治疗急性心肌梗死的疗效究竟如何呢？让我们先回顾一下急性心肌梗死传统治疗方法的疗效^[7]：(1) 静脉溶栓：ISAM 试验表明，急性心肌梗死 6 小时内经静脉链激酶治疗后 3 ~ 4 周，链激酶组左室射血分数为 $(56.8 \pm 0.7)\%$ (428 例)，对照组为 $(53.9 \pm 0.7)\%$ (420 例)。但对冠脉或静脉应用链激酶的 10 个随机对照临床试验 (14,355 例) 进行荟萃分析表明，溶栓后 6 周的死亡率降低；但对左室功能的影响是非结论性的，只有进行成功再灌注亚组患者才有左室射血分数的显著改善。(2) 急性经皮血管成形术：Zijlstra 等完成的里程碑式研究表明，即刻血管成形术 (无支架) 患者 [70 例，球囊时间 (61 ± 2) min] 的靶血管再通率高于链激酶溶栓患者 [72 例，链激酶开始治疗时间 (30 ± 15) min]，血管成形术患者出院前左室射血分数高于溶栓患者 [$(51 \pm 11)\%$ vs. $(45 \pm 12)\%$ ， $P < 0.004$]；另一多中心研究比较重组组织型纤溶酶原激活剂 (rtPA) 溶栓 (200 例) 和即刻血管成形术 (195 例) 治疗发病 12h 内心肌梗死患者的疗效，发现血管成形术组的 6 个月死亡和再次心梗发生率更低 [$(16.8\%$ vs. $8.5\%)$ ， $P < 0.02$]，但 6 周左室射血分数相类似 [$(53 \pm 13)\%$ vs. $(53 \pm 13)\%$]。Ribichini 等比较组织型纤溶酶原激活剂溶栓和血管成形术组 (liberal stenting) (55 例，其中 58% 支架置入) 治疗急性下壁心肌梗死患者的疗效，1 年死

亡、再梗、靶血管血运重建的联合终点事件发生率经皮冠脉介入组显著低于溶栓组 (11.0% vs. 52.7%， $P < 0.0001$)，左室射血分数结果与此一致 [$(55.2 \pm 9.5)\%$ vs. $(48.2 \pm 9.9)\%$ ， $P < 0.0001$]。(3) 药物： β 受体阻滞剂治疗急性心肌梗死：CAPRICORN 随机双盲对照研究纳入 1959 例急性心梗后左室射血分数 $\leq 40\%$ 的患者，随访平均 1.3 年；发现卡维地洛组的总死亡率较安慰剂组为低 (12% vs. 15%， $P = 0.03$)；心超亚组分析 (127 例) 发现，6 个月时卡维地洛组的左室收缩末期容积较安慰剂组为低 [(4.8 ± 4.9) ml vs. (4.5 ± 2.8) ml； $P = 0.023$]，射血分数较安慰剂组为高 [$(5.0 \pm 1.1)\%$ vs. $(1.0 \pm 1.2)\%$ ， $P = 0.015$]。SAVE、HEART、VALIANT 试验研究了血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗心肌梗死的左室射血分数改善也在 1% ~ 4% 之间。

综上所述，虽然经冠脉注射骨髓或循环血细胞治疗急性心肌梗死的临床试验大多样本量较小，不同临床试验结果存在极大变异，但通过荟萃分析发现，可轻度提高左室射血分数 (与对照组相比提高 3% ~ 4%)，左室功能和形态学参数的改善效果接近于目前临床上较为成熟的急性心肌梗死治疗策略，包括溶栓、经皮冠脉介入、肾素 - 血管紧张素系统抑制剂或 β 受体阻滞剂等药物治疗^[7]。但细胞移植后大部分临床终点如死亡、靶血管血运重建、因心衰再次住院率等均无显著差别，细胞移植减少心梗再发的统计学结果主要源自 REPAIR-AMI 等极个别研究。因此，以后的临床研究设计更应着眼于对临床终点事件的影响，而不仅仅是心功能



的改善。

另一令人担忧的话题是细胞移植的长期疗效。BOOST 随机对照研究 18 个月长期随访研究中，对照组和移植组左室射血分数分别升高 3.4% 和 6.4%，差异不显著（ $P=0.27$ ），提示急性心肌梗死后单次移植骨髓细胞并不能持久改善心功能。TOPCARE-AMI 研究采用磁共振测量相关心功能数据，5 年随访发现，骨髓细胞移植组患者左室射血分数改善疗效依然保持甚至有进一步加强，血浆氨基末端脑钠素前体水平持续降低，提示细胞移植对左室重构有长期疗效。2009 年 6 月，随访长达 5 年的 BALANCE 研究^[8] 成果正式发表，发现急性心肌梗死患者经细胞治疗可以长期有效的改善急性心肌梗死患者的左室射血分数、生活质量和降低死亡率：62 例急性心肌梗死患者（ 7 ± 2 ）天接受了梗死相关动脉冠脉内自体 BMC 移植。与 62 例对照组患者比较左室射血分数和其他相关检查结果。所有患者进行了冠脉造影、右心导管术、双平面左室造影、休息和运动心电图、超声心动图、晚电位、心率变异性及动态心电图检查。BMC 治疗 3 个月后梗死区域收缩性明显改善，左室缩短速率增加 31%，左室射血分数和心室功能曲线有明显的改善，梗死面积明显减少 8%。治疗后 12、60 个月，收缩性、血流动力学状态和 LV 形状均稳定〔移植组 0、3、12、60 个月左室射血分数分别为（ 51.6 ± 11 ）%、（ 59.5 ± 12 ）%、（ 58.3 ± 11 ）%、（ 56.9 ± 9 ）%，对照组 0、3、12、60 个月左室射血分数分别为（ 50.8 ± 10 ）%、（ 52.4 ± 9 ）%、（ 49.5 ± 9.3 ）%、（ 46.9 ± 8.3 ）%〕：晚电位、心率变异性 和异位搏动等异常活动植入 BMC 后明显减少；细胞治疗患者活动量明显增大，死亡率也明显下降；未发现明显副作用。因此，细胞移植长期疗效尚未定论，但显然，目前的临床证据倾向于有效，BOOST 研究的阴性结果可能与样本量较小（每组 30 例）有关。另外，如果细胞移植疗效呈一过性或暂时性，重复细胞移植可望在一定程度上弥补此缺陷。

干细胞移植治疗心肌梗死的安全性和概念验证研究已有初步的结论，下一步的任务是组织大型的随机对照研究，关注细胞治疗修复心肌在改善心脏功能的同时，是否减少致死率和致残率？这是这项新兴治疗能否最终走向临床常规实践的金指标。在分析临床试验结果时，应注意到积极的再灌注策略本身已经促进了急性心肌梗死患者心脏收缩功能的恢复，极大的改善了患者的预后。但仍有大约 20% 的 ST 段抬高型心肌梗死患者，血运再灌注无法改善心脏功能。

对这部分患者而言，致死率和致残率仍然居高不下，过去 15 年来经皮冠脉介入的进展也没有改变此现状。这部分人群应该成为细胞治疗心肌梗死的主要对象和主要适应证^[9]。

尽管初步研究表明干细胞治疗冠心病是有效的，但存在的潜在风险也不可忽视。临床试验中最早采用的骨骼肌成肌细胞移植到梗死区后不能和宿主细胞构建有效的电机械偶联，可诱发或加重心律失常^[10]。从实用和方便的角度出发，大部分临床研究采用非分选骨髓有核细胞，但输注未过滤的白细胞导致的注射局部炎症反应，另外也存在细胞停留率、存活率和分化能力低下等诸多方面的局限。胚胎干细胞理论上具有最佳的分化特性，但其致瘤可能性和伦理学问题妨碍了临床应用可能性。因此，寻找更有效、更安全的细胞类型一直是干细胞基础研究最活跃的领域之一。

改进现有干细胞功能或筛选新型干细胞是改进细胞类型的两条路径。研究发现，间质衍生因子-1 α 、成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子-1 预处理，能促进骨髓细胞的存活和分化。新近 Robey 等发现甲酰化促红细胞生成素能提高人胚胎干细胞衍生心肌样细胞的存活率，并独立于热休克效应^[11]。进入基础研究视线的新的细胞类型有羊膜干细胞、脂肪源性干细胞、诱导式多能性干细胞（iPS）^[12、13]、残存心脏自身干细胞^[14]、心外膜衍生干细胞^[15]、精原干细胞^[16]等。其中关于心脏自身干细胞的 1 期临床试验经美国 FDA 批准已在 Louisville 大学 Jewish 医院开始实施。必须指出，细胞类型的筛选仅仅是分化潜能的筛选，如何建立定向分化环境可能是科研人员面临的更为艰巨的挑战，这在很大程度上有赖于胚胎发育学的研究进展。另外，虽然实验研究表明不少细胞类型能促进心肌再生，增强收缩功能，但临床应用后能否产生类似疗效尚不清楚。

一种新兴治疗方法要在临床上推广应用，必须客观评价其实际疗效，谨慎评估其潜在风险。冠心病患者再生医学治疗，必须纳入临床试验，而且是符合严格的科学、伦理标准的 CRT 研究。要避免移植对象的盲目扩大，避免低水平的重复研究，避免疗效和安全性的放大，并发现细胞治疗潜在的缺点。在临床细胞移植之前，应特别注意细胞在体外的操作流程，确认细胞的功能状态。同时进行深入的体外和动物实验研究，对作用机制和新方法作深入的临床前研究，让干细胞治疗在不久的将来真正成为常规的临床治疗选择。

参考文献

[1] Lipinski M J, Biondi-Zoccai G G, Abbate A, et al. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 1761-1767.

[2] Abdel-Latif A, Bolli R, Tleyjeh I M, et al. Adult bone marrow-derived cells for cardiac repair: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med, 2007, 167: 989-997.

[3] Kang S, Yang Y J, Li C J, et al. Effects of intracoronary autologous bone marrow cells on left ventricular function in acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis for randomized controlled trials. Coron Artery Dis, 2008, 19: 327-335.

[4] Zhang S N, Sun A J, Ge J B, et al. Intracoronary autologous bone marrow stem cells transfer for patients with acute myocardial infarction: A meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol, 2008.

[5] Singh S, Arora R, Handa K, et al. Stem cells improve left ventricular function in acute myocardial infarction. Clin Cardiol, 2009, 32: 176-180.

[6] Zhang S N, Sun A J, Ge J B, et al. Intracoronary autologous bone marrow stem cells transfer for patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol, 2009, 136: 178-185.

[7] Reffelmann T, Konemann S, Kloner R A. Promise of blood- and bone marrow-derived stem cell transplantation for functional cardiac repair: putting it in perspective with existing therapy. J Am Coll Cardiol, 2009, 53: 305-308.

[8] Yousef M, Schannwell C M, Kosterling M, et al.



The BALANCE Study: clinical benefit and long-term outcome after intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2009, 53: 2262-2269.

[9] Dimmeler S, Burchfield J, Zeiher A M. Cell-based therapy of myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28: 208-216.

[10] Tang Y L. Cellular therapy with autologous skeletal myoblasts for ischemic heart disease and heart failure. Methods Mol Med, 2005, 112: 193-204.

[11] Robey T E, Saiget M K, Reinecke H, et al. Systems approaches to preventing transplanted cell death in cardiac repair. J Mol Cell Cardiol, 2008, 45: 567-581.

[12] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell, 2007, 131: 861-872.

[13] Yu J, Vodyanik M A, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science, 2007, 318: 1917-1920.

[14] Smith R R, Barile L, Cho H C, et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. Circulation, 2007, 115: 896-908.

[15] Winter E M, Grauss R W, Hogers B, et al. Preservation of left ventricular function and attenuation of remodeling after transplantation of human epicardium-derived cells into the infarcted mouse heart. Circulation, 2007, 116: 917-927.

[16] Golestaneh N, Kokkinaki M, Pant D, et al. Pluripotent Stem Cells Derived from Adult Human Testes. Stem Cells Dev, 2009.

TCI 2010胆固醇合成抑制剂与胆固醇吸收抑制剂的

整理 / 马茜 北京安贞医院
责编 / 孙奉涛

联合应用 APPLICATION

低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平升高是动脉粥样硬化的主要危险因素，他汀类药物以其对 TC 和 LDL-C 的强效降脂作用成为调脂治疗的首选用药。然而在临床实践中，许多患者在接受了较大剂量他汀治疗后其胆固醇水平仍不能达到目标值以下，另有一些患者由于种种原因不能耐受他汀治疗。此时降胆固醇新药胆固醇吸收抑制剂的问世，为血脂异常的防治提供了一种新手段。

在 TCI 2010 会议上，解放军总医院的叶平教授，对胆固醇合成抑制剂与胆固醇吸收抑制剂的联合应用问题进行了深入剖析。

人体血液循环中胆固醇主要来自于两种途径，即体内（肝脏与外周组织）生物合成和肠道吸收。在胆固醇的生物合成过程中，其关键性的限速环节是在 HMG-CoA 还原酶作用下由 HMG-CoA 生成甲羟戊酸。他汀类药物即作用于这一步骤，通过抑制 HMG-CoA 还原酶而发挥活性作用，从而减少内源性胆固醇的合成。而肠粘膜吸收胆固醇的过程中，位于小肠粘膜刷状缘的一种特殊转运蛋白 NPC1L1 起到至关重要的作用。胆固醇吸收抑制剂可选择性抑制 NPC1L1 的活性，从而有效减少肠道内胆固醇的吸收，降低血浆胆固醇水平以及肝脏胆固醇储量。而肝脏胆固醇储量的降低，又可进一步增加血液中胆固醇的清除。

依折麦布是目前已经上市的唯一一种胆固醇吸收抑制剂，可选择性抑制胆道和食物中的胆固醇吸收，而不影响对脂溶性维生素、甘油三酯和胆酸的吸收。依折麦布几乎不通过细胞色素 P450 酶代谢，与其他药物间相互作用少，安全性和耐受性良好。依折麦布与他汀类药物联合使用，可以针对体内两种胆固醇主要来源——产生和吸收环节，同时

发挥强有力抑制作用，这种联合应用为降胆固醇治疗提供了新的途径，明显提高降 LDL-C 的达标率。叶教授谈道：“多项临床研究均证实，依折麦布联合他汀类药物降脂的卓越疗效以及良好的耐受性。与单独应用他汀类药物相比，加用依折麦布可以更为有效的降低总胆固醇与 LDL-C 水平；联合应用依折麦布与他汀的安全性和耐受性与单用他汀治疗时相似，联合用药不增加不良反应事件发生率。”

EASE 试验是一项随机、双盲、多中心研究，共入组已服用他汀类药物但 LDL-C 仍高于 NCEP-ATP III 目标的患者 3030 例，治疗组 2020 例患者在原有他汀基础上增加依折麦布 10mg，安慰剂组 1010 例，共观察 6 周。EASE 试验结果表明，依折麦布与他汀联合应用，LDL-C 降低更多，同时，达标比例也增加（达标率达 71%）。不同他汀和不同年龄、性别以及是否伴发糖尿病均得出同样的结果。依折麦布与他汀联合应用除具有显著的降低 LDL-C 作用外，与安慰剂组比较，还可显著降低甘油三酯、升高 HDL-C 水平。

由于依折麦布临床应用时间尚短，关于依折麦布治疗对血脂异常患者以及其他心血管高危患者临床预后

影响的研究尚少。ENHANCE 试验发现，与单独应用辛伐他汀（80 mg）相比，为杂合子型家族性高胆固醇血症患者应用依折麦布 / 辛伐他汀（10/80 mg）联合治疗未对颈动脉内膜中层厚度（IMT）产生显著影响。但 SANDS 试验的亚组分析则显示，联合应用他汀与依折麦布可以降低受试者缺血性心血管事件的发生率。对于 ENHANCE 研究，叶平教授认为其本身存在局限性：研究样本规模较小，且受试者均为家族性高胆固醇血症者，不能代表一般高胆固醇血症人群；受试者基线 IMT 值很低（0.7mm），处于正常范围内，因而难以通过降胆固醇治疗使之进一步减小；多数患者入选研究前正在接受他汀治疗，因而应用依折麦布与他汀联合治疗更难明显获益；随访期限较短（24 个月）；IMT 本身是心血管事件的一种替代指标，不能将其同临床终点事件简单等同起来。

叶教授总结说：“他汀类药物的问世，使降脂治疗领域近 20 年来取得了长足进步。但他汀治疗只使一部分患者降脂达标，超过 50% 的患者仍达不到 ATP III 推荐的胆固醇目标水平。尽管增加他汀剂量能使更多的患者治疗达标，但是，大剂量他汀会增加剂量

相关的毒副作用。第一个胆固醇吸收抑制剂——依折麦布的问世，无疑为调脂治疗带来了新的希望。纵观现有证据：依折麦布是一种有效的降胆固醇药物，单独应用或与他汀联合应用均可显著降低总胆固醇与 LDL-C 水平；依折麦布单用或与他汀联用均具有良好的安全性和耐受性；在有效降胆固醇的同时，依折麦布对临床心血管事件的影响尚不明确。为充分论证其在动脉硬化性心血管疾病一级预防与二级预防中的地位，仍需进行更多、更具一般代表性的以临床事件为终点的随机化对照试验。我们期待正在进行的 SHARP 研究以及 IMPROVE-IT 研究为我们提供更多有价值的信息。”

TCI 2010 热点速递： 桥血管介入治疗

整理 / 高菲 北京安贞医院 责编 / 孙奉涛

搭桥术后桥血管的再次血运重建一直是介入治疗中最具挑战性的领域，其高难度、高风险、低成功率令不少介入医生望而生畏。然而桥血管的再狭窄或闭塞又是临床中无法回避的问题，冠状动脉旁路移植术（CABG）后一年内静脉桥血管出现病变和闭塞的发生率为 15% ~ 30%，至术后 10 年时，50% 的静脉旁路移植血管闭塞，而在未闭塞的静脉桥中也有 40% 有不同程度的狭窄。

在 2010 年第四届经桡动脉介入治疗峰会上，来自阜外医院的吴永健教授为大家详细介绍了桥血管介入治疗的策略及技巧。

一、静脉桥血管病变的特点

在 CABG 术后 1 个月内发生的桥血管病变，多是由于血栓形成或技术操作原因引起，常表现为桥血管闭塞或吻合口狭窄，积极的介入治疗可以缓解患者的缺血症状。

CABG 术后 1 ~ 12 个月出现缺血的原因通常为桥血管吻合口狭窄，静脉桥中段狭窄通常是内膜增生。这一时期的静脉桥血管病变多表现为孤立的局部病变或弥漫的退行性病变，多数孤立的局部病变可行介入治疗。桥血管远端吻合口狭窄对介入治疗反应较好，而桥血管与主动脉的近端吻合口狭窄常常存在致密的纤维组织，使再狭窄发生率增高。

CABG 术后 1 年以上发生的缺血通常说明桥血管和（或）原位冠状动脉出现了新的病变，且往往是弥漫性病变。旁路移植血管粥样硬化斑块为易碎、富含脂质和血栓的粥样斑块，由于斑块松软且多伴有血栓，在介入操作中非常容易脱落，导致无复流现象、远端血管栓塞和心肌梗死。选择桥血管 PCI 还是原位冠状动脉 PCI，原则上应尽量行原位冠状动脉血管重建，同时结合罪犯血管部位、移植桥血管病变与原位冠脉病变的特点等综合判定。

二、桥血管病变的导引导管选择

RCA 静脉桥血管病变，如果开口水平，JR 导引导管可作为首选；其次可以选择 Multipurpose（MP）、AL 导引导管；如果开口向下，一般选用 MP 导引导管，其次可以选择 AL、JR 和 AR 导引导管。起自于升主动脉的前降支和回旋支静脉桥血管可选择 JR、MP、Hockey Stick(HS)、AL、

AR 导引导管（图 1）。

IMA 桥血管一般选用乳内动脉或右冠状动脉导引导管。LAO60° 可以使主动脉弓充分伸展，大血管暴露明显，利于导引导管引入左锁骨下动脉，然后再采用 AP 位使导引导管进入 IMA（图 2）。

应当指出的是：在桥血管 PCI 中，尽管有较多的导引导管可供选择，但往往找不到合适的。此时，术者应根据桥血管开口的形态自行对导引导管前端“塑形”。有时术者多次更换或调整导引导管，尖端仍难以到位，此时用超滑软导丝“钓鱼”常能获得成功。当导引导管支撑差时，“钓鱼”“双导丝”“微导管”深插等技术常有助于手术成功。因此，介入医生应具备丰富的导管经验和熟练的操作技巧。

目前经桡动脉途径介入治疗逐渐普及。已经有专用于经桡动脉途径桥血管介入治疗的导引导管。Kimny Runway 导引导管可满足左、右冠脉以及静脉桥血管的治疗。其特点是具有特殊的弯曲（KIMNY 曲线），并增加了导管的硬度，所以具有较好的支撑力；新型的聚合物材质使导管塑性保持能力较好；导管头端更加柔软和不透线能力，使操控性更加出色。另一种经桡动脉途径专业导管为 Radial Runway 导引导管，其特殊的弯曲（Multivessel curve）设计，可以用于左、右冠脉及静脉桥血管的治疗。

三、血栓保护装置的应用

众所周知，静脉桥血管病变通常伴有较大、松脆的斑块，并且老的、退化严重的静脉桥血管内膜常有明显的散在血栓附着。因此介入方法干预桥血管病变常常伴有远端血管栓塞、无复流现象，严重者导致死亡。已有大量证据显示，在静脉桥血管的介入治疗中应用远端保护装置可减少远端栓塞改善患者预后。最早 2002 年 Baim DS 等人在 Circulation 上发表的 SAFER 多中心随机对照研究就显示，静脉桥血管介入治疗中使用 GuardWire 远端阻塞装置，可使 30 天 MACE 减少 42%（16.5% vs. 9.6%， $P=0.004$ ），围手术期心肌梗死的发生率也明显降低（14.7% vs. 8.6%）。

除远端阻塞装置外，血栓保护装置还包括滤网系统和近端阻塞装置。其中滤网最简单易学，临床应用也最广泛，其突出的优点是在操作过程中不阻断前向血流。SPIDER、FIRE 以及 PRIDE 三项头对头的随机试验结果均显示，滤网远端保护器（FilterWireEX）效果并不亚于 GuardWire。然而，在使用 FilterWire 时应严格掌握适应证，桥血管的参考直径应在 3.5 ~ 5.5cm 之间，并且由于 FilterWire 需置于距病变远端大于 3cm 处，因此要求桥血管病变位置与远端吻合口距离应大于 3cm。在使用 FilterWire 时，应保证充分肝素化，使 ACT>300s，或在应用 GPIIb/IIIa 的情况下使 ACT>200s。定位时，应将 FilterWire 装置近端的标记点置于病变远端 1.5 ~ 2cm 处，如在推送 FilterWire 装置过程中，遇到阻力或难以通过病变，可使用双导丝技术，或用球囊以低压预扩张病变。介入治疗结束后，回撤 FilterWire 装置时需轻柔，以免滤网内血栓脱落，同时整个回撤过程必须在透视下完成。

除技术层面外，对于 CABG 术后再次血运重建的患者，术前了解患者的临床情况并进行危险度分层是非常重要的。此人群往往合并多种高危因素，如高龄、合并其他疾病等。因此需要术前仔细分析患者手术的风险和获益，充分合理用药。术后还必须警惕围手术期出血、心肌梗死、对比剂致急性肾损伤等严重并发症。

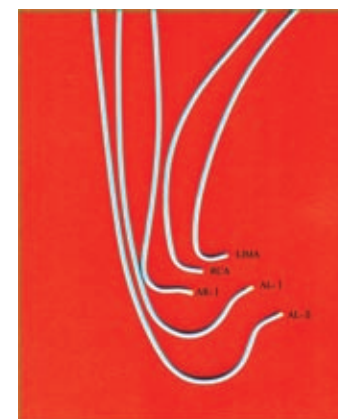


图 1 桥血管病变常用导引导管

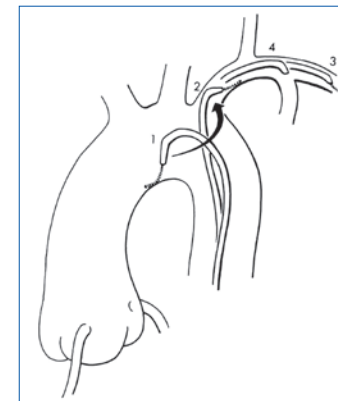


图 2 IMA 导引导管的到位

血小板功能测定方法 临床应用探讨

整理 / 刘晓丽 北京安贞医院 责编 / 孙奉涛

抗血小板治疗是目前冠心病患者，尤其是介入治疗患者治疗的基石，能够减少支架血栓及缺血事件的发生，改善患者预后。然而，尽管服用双联抗血小板药物，仍有部分患者发生支架内血栓、再次心肌梗死等心血管事件。研究显示血小板对药物的反应存在多样性，个体之间的差异很大，因此对患者，尤其对于高危患者的血小板功能进行检测非常重要。在 2010 国际经桡动脉介入治疗高峰论坛暨国际心血管热点纵向论坛研讨会上，来自北京协和医院心脏内科的张抒扬教授就“血小板功能测定方法及临床应用”的题目，从血小板的功能、血小板功能测定方法及血小板功能测定在心血管疾病中的应用几方面做了系统深入详尽的论述。

生理情况下，血小板在机体的出凝血和炎症反应过程中发挥重要作用，当血管壁受损时，它能迅速在血管受损部位形成止血栓。正常情况下纤溶功能和凝血功能相互制约，限制了止血栓的大小，故不会发生血管闭塞事件。血小板在动脉粥样硬化血栓疾病中发挥重要作用，如冠心病、脑卒中、外周血管疾病和糖尿病。血小板有以下几种功能：粘附功能、释放功能、聚集功能、促凝功能、血块收缩功能及维护血管内皮的完整性。张教授强调，血小板在心血管疾病中起至关重要的作用：首先，血小板被激活，参与动脉粥样斑块的形成；粥样斑块的破裂和循环中的血栓是心肌梗死和不稳定心绞痛的重要原

因：血小板与深静脉血栓和肺栓塞的发生相关；抗血小板药物可有效防止心梗和卒中等主要心血管事件。同时张教授还谈到了血小板在心血管系统以外的作用：如在癌症中，血小板携带血管内皮生长因子（VEGF），可能参与癌症的转移（其临床意义尚不确定）；癌症患者静脉血栓风险增加；有不能解释的静脉血栓患者常患有无症状癌症。在系统疾病中血小板数目增加；系统性红斑狼疮等疾病的小血小板微粒增加；结缔组织疾病患者几乎不可避免的合并心血管系统疾病，甚至出现心血管事件如静脉和动脉的血栓形成。

在张教授报告中列举了血小板功能检测方法：出血时间、血小板聚集率、血小板微聚集、流式细胞仪、8-ISO-PGF2a 和 11-DH-TXB2 免疫测定法、救护地点检测（point-of-care testing）和床旁检测（PFA-100、RPFA、CPA、Plateletworks、TEG）、血小板释放颗粒物质的测定、电子显微镜、蛋白组学和基因检测等。理想的血小板功能检测方法应该有以下特性：健康、年龄匹配者得到正常检测结果；血小板功能异常（血小板高活性）者得到异常结果（超出正常范围）。血小板特异性治疗可以使异常结果转向正常（检测结果改善）。检测结果的改善与抗血小板药物的剂量、临床症状和终点的改善相关。在众多的检测方法中，重点谈到了血小板聚集率的检测，认为这是目前血小板功能最为常用的方法，是血小板功能检测的金标准，有比浊法和电阻法两种检测方法。另外，在临床研究中应用较多的流式细胞仪检测，可以在短时间内分析大量血小板样本。最常用的活化标志物是

CD62p（或称为 GMP-140、P-选择素等），它在活化的血小板表面表达，是目前最具特异性的血小板活化分子标志物。其他常用的活化标志物还有血小板表面糖蛋白 IIb/IIIa 受体、血小板-白细胞结合体(PLA)等。8-异前列腺素 F2a（8-ISO-PGF2a）是前列环素（PGI2）代谢产物，11-去氢-血栓素 B2（11-DH-TXB2）是血栓素 A2（TXA2）的代谢产物，8-ISO-PGF2a 和 11-DH-TXB2 免疫测定法，稳定、敏感且特异，能可靠的反映血小板的活化程度。目前的救护地点检测（point-of-care testing）和床旁检测方法，重点谈到血小板功能分析系统（PFA-100）、快速血小板功能分析仪（Ultegra rapid platelet function analyzer, RPFA 或 VerifyNow）、Cone and Plate(let) Analyzer(CPA)、Plateletworks、血栓弹力图(TEG)。PFA-100 检测是使枸橼酸钠抗凝的全血样本在高切力条件下通过胶原和 ADP 或肾上腺素等诱导剂覆盖的微孔，血小板在诱导剂和切力的作用下形成凝血栓封闭微孔的时间称为闭塞时间（Closure time, CT）。其特点为简单快速、样本量小、高切力模拟生理环境、使用全血标本，用于监测 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂的治疗和阿司匹林抵抗的研究，但不推荐用于氯吡格雷的监测。RPFA 是一种自动全血比浊度测定仪，通过纤维素原包被的微球与全血反应，检测某一时间期间内血小板聚集所致光吸收的改变。主要用于床旁评估抗血小板药物治疗的反映。广泛用于阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽等 GPIIb/IIIa 抑制剂的抗血小板疗效的监测。CPA 方法是将少量（0.2ml）枸橼酸钠抗凝的全血在高切力场下旋转，自动染色后经图像分析



GPI 已经失去临床应用价值了吗

整理 / 申华 北京安贞医院 责编 / 孙奉涛

针对 GPI 在 ACS 中应用的大规模临床研究众多，临床应用具有非常充分的循征医学证据，是指南 I 类和 II 类指征推荐的药物。但近年来随着新型抗栓药物的发展和相关大规模临床试验结果的发表，GPI 在 ACS 中的应用价值受到了质疑。

在刚刚结束的 2010 年 TCI 会议上，来自北京朝阳医院的杨新春教授对这一热点问题做了详细介绍。

冲击首先来自大剂量负荷氯吡格雷的广泛应用。在 BRAVE-3 研究中，一共有 800 例在 24 小时内发病的 STEMI 患者入选，拟行 PCI 治疗，术前均服用氯吡格雷 600mg，随机分为常规阿昔单抗治疗和安慰剂治疗。结果提示，阿昔单抗组 30 天血小板减少症发生率高于对照组（1.5%：0）。而两组 30 天的死亡、MI、卒中、以及 TVR 的联合终点事件发生率无显著差异（阿昔单抗组 5.0%，安慰剂组 3.8%， $P = 0.39$ ），6 个月的上述事件亦无显著差异（阿昔单抗组 14.2%，安慰剂组 13.3%， $P = 0.70$ ）。

而对 GPI 更大的冲击来自于新型抗凝药物。HORIZONS AMI 研究是一项多中心前瞻随机试验，比较直接凝血酶抑制剂比伐卢定与普通肝素联合 GPI，以及紫杉醇药物洗脱支架或金属裸支架在 STEMI 急诊 PCI 中的效果。在今年的 TCT 大会上公布了该研究的 2 年随访结果，与应用 GPI 比较，比伐卢定组的长期优势仍然存在。与 1 年的结果类似，比伐卢定的安全性和有效性均明显优于肝素联合 GPI。应用比伐卢定可以减少 36% 的非 CABG 相关严重出血事件（两组分别为 6.4% 和 9.6%， $P < 0.001$ ）。而在疗效方面，比伐卢定组再次心肌梗死发生率降低 25%（分别为 5.1% 和 6.9%， $P = 0.038$ ），心源性死亡率降低 41%（分别为 2.5% 和 4.2%， $P = 0.005$ ），全因死亡率降低 25%（分别为 4.6%

软件测量血小板的粘附。方法简单快速，需要样本量少，高切力条件可模拟生理环境。可用于快速鉴别遗传性和获得性血小板功能障碍和血管性血友病（vWD），监测血小板治疗和测定血小板高活性状态。Plateletworks 是监测血小板聚集反应中单个血小板的缺失。单个血小板的缺失和血小板微聚集体的形成平行，而微聚集体形成和血小板高活性相关。抗血小板药物可以抑制单个血小板的减少。与经典的血小板聚集率测定有很好的相关性。可用于监测抗血小板治疗，但需要进一步深入研究，也尚无研究指出可预测临床终点。血栓弹力图是在肝素化血液样本中加入巴曲酶和凝血因子 XIII 形成初级血栓，再加入花生四烯酸和 ADP 形成血小板纤维蛋白凝块。测定血小板纤维蛋白凝块的最大弹力度，其结果与血小板聚集率的测定结果关联度好、方便和全血测定，但对抗血小板治疗的监测还需进一步研究。现代分子生物学技术和基因工程技术的发展给血小板功能缺陷（尤其是先天性疾病）的诊断和治疗带来了新的曙光。蛋白组学的进步和新的质谱技术的出现给血小板糖蛋白的研究指出新方向。对先天性血小板功能异常的基因探索可以帮助我们进一步了解这些罕见疾病的细胞生物学和病理生理学。这些新技术在诊断中的应用和对血小板异常的评估需要进一步探索和研究。

张教授重点讨论了血小板功能测定在心血管疾病中的应用，主要包括以下几方面：血栓前状态的早期诊断；临床终点和事件的预测；抗血小板药物的监测。对血栓前状态的早期诊断可以帮助判断血小板是否处于活化状态，而血小板的激活是血栓形成的前提。现在临床可用的检测项目很多，包括：血小板聚集率、流式细胞仪测定 P- 选择素、11- 去氢 - 血栓素 B2（11-DH-TXB2）免疫测定法等。很多研究都证实血小板功能测定可以预测心血管疾病的临床终点，临床试验证明对临床终点和事件有预测作用的血小板功能测定方法有血小板聚集率（比浊法、电阻法）、流式细胞仪、PFA-100、RPFA、尿 11-DH-TXB2 免疫测定法等。但是由于这些检测方法大都没有经过大规模临床试验的验证，故尚未在临床工作中推广。

血小板活化在行经皮冠状动脉成形术（PCI）尤其是冠状动脉内支架植入术后是不可避免的。PCI 引起血管损伤，破坏粥样斑块，从而启动凝血酶的生成，激活血小板，最终在血管壁损伤部位生成血栓。另外，需要 PCI 治疗的患者本

身具有血小板高活性的特点。所以，PCI 诱导的血小板活化和血栓形成可能在早期就会发生。基于以上原因，抗血小板治疗是行 PCI 的患者围手术期和手术后药物治疗的基石。阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗是目前 PCI 后病人二级预防的常规治疗。尽管进行规律的抗血小板药物治疗，仍有部分人会再发血栓事件。抗血小板药物不能有效防止动脉内血栓形成的现象称为抗血小板药物抵抗，可分为阿司匹林抵抗、氯吡格雷抵抗和 GPIIb/IIIa 拮抗剂抵抗等。最近的研究则显示血小板对抗血小板药物治疗的反应呈现对称的钟型分布，而不应该简单的划分为抵抗和不抵抗。而这种治疗反应的多样性也被归为抗血小板药物抵抗。用血小板功能测定评估抗血小板治疗的反应是顺理成章的。

目前抗血小板药物监测的方法如下：阿司匹林：PFA-100、血小板聚集率（比浊法、电阻法）、VerifyNow、流式细胞仪测定血小板表面标志物（P- 选择素、GPIIb/IIIa 等）、血浆 TXB2、尿 11-DH-TXB2 免疫测定等；氯吡格雷和 GPIIb/IIIa 拮抗剂：血小板聚集率（比浊法、电阻法）、VerifyNow、Plateletworks、细胞流式仪等。但是由于没有明确推荐针对不同目的和不同抗血小板药物应选用的最佳检测方法（包括不同的检查的界值），也缺乏大规模随机临床研究评估抗血小板药物抵抗的病人改变药物方案的安全性、有效性和效价关系，所以血小板功能测定的临床应用很难进入指南推荐。指南中唯一提及的是对于发生支架内血栓而造成严重后果或致死性事件有高风险的患者（如左主干病变），如果血小板聚集率显示 <50% 抑制，氯吡格雷剂量可以增加到 150mg。推荐级别为 IIB，证据级别 C。支架植入术后服用氯吡格雷的时间是个值得探讨的问题。很多研究证实提前停用氯吡格雷者再发心梗和死亡的比例明显升高。尤其对于糖尿病患者等高危人群（糖尿病本身就是支架内血栓的预测因子），是否延长氯吡格雷的使用时间也是临床经常要考虑的问题。这些问题可能在将来能通过测定血小板功能解决。

最后，张教授谈到，比浊法测定血小板聚集率仍是血小板功能测定的金标准。PFA-100、RPFA、CPA 等快速检测方法使血小板功能测定应用于临床成为可能。未来需要进一步标准化测定过程，完善质量控制。血小板功能测定在心血管领域的应用有待更大规模的临床试验的验证，应用前景广阔。

和 6.1%， $P = 0.049$ ）。

但是，之前同样针对高危 ACS 患者处理的 ISAR-REACT 2 研究则得出了不同结论。该研究共入选 2022 例患者，也接受了氯吡格雷 600mg 负荷剂量，随机分为阿昔单抗组和安慰剂组。结果显示，阿昔单抗组 30 天死亡、心梗、急诊再血管化复合终点事件发生率明显低于对照组（分别为 8.9% 和 11.9%， $P = 0.037$ ），而这种差异在 TnI 阳性患者更为明显，两组的 30 天复合终点事件发生率分别为 13.1% 和 18.3%（ $P = 0.02$ ）。在 TCT 2009 大会上还公布了 DEBATER 研究结果，873 例 STEMI 患者急诊 PCI 前口服氯吡格雷 600mg，随机分为阿昔单抗组和对照组，以及随机应用 BMS 和 DES。结果显示，阿昔单抗组的 30 天靶血管重建失败和支架内支架血栓发生率仍明显低于对照组（分别为 1% 和 7%， $P < 0.0001$ ）。

此外，正如 BRAVE-3 研究者 Julinda Mehilli 所指出的，HORIZONS AMI 研究和 BRAVE-3 研究中 GPI 的不利结果可能与研究中患者死亡率较低有关。BRAVE3 研究中总体死亡率为 2.9%，明显低于既往 GPI 研究的死亡率。在 HORIZONS AMI 研究中，91.5% 的患者心功能为 Killip I 级，而在 BRAVE-3 研究中，Killip III-IV 级患者也仅占 5.5%，高危患者较少，对于高危患者否定 GPI 的作用尚为时过早。另外，与单纯口服氯吡格雷比较，静脉应用 GPI 起效更快，停药后血小板功能恢复更及时，在急诊 PCI 中的优势比较突出。而且，与 GPI 近百项临床研究比较，比伐卢定的试验证据显然仍不够充分。比伐卢定作用于凝血酶，而 GPI 作用于血小板，不同药物通过不同的机制发挥抗栓作用，单纯抗凝（比伐卢定）和抗凝

加抗血小板药物（肝素加 GPI）之间的作用能否互相取代仍有待进一步探讨。

因此，虽然新型抗栓药物的研发和最终取代现有药物是不争的趋势，但是在目前，对于高危 ACS 患者，GPI 仍然具有重要的临床应用价值。在新型抗栓药物尚不完全成熟的情况下，如何用好 GPI 仍然非常重要。所以，近年来国际上对 GPI 的临床研究仍处于非常活跃的状态。为进一步提高 GPI 的临床疗效，近年来国内外对其临床应用的途径、时机和剂量进行了较多的探讨，公布了较多的大规模临床试验结果。

一、探讨合理的用药时机：提前应用

提前应用 GPI，理论上可以促使动脉粥样斑块更早和更好的趋于稳定，降低血栓负荷，提高术前的血管血流自行恢复比率，从而有助于改善冠脉血流和心肌灌注，进而改善

近远期临床疗效。大样本的注册研究结果证实了这一点，NRMI 注册研究结果（ $n = 60,770$ ）显示了提前应用 GPI 对降低 ACS 患者住院死亡率的显著作用（OR 为 0.88）。纳入 5833 例患者的 CRUSADE 研究结果表明，早期应用 GPI 可以降低住院死亡率 5%，降低死亡 / 心梗复合终点事件 17%。在 ESC 2007 公布的 Euro Transfer 注册研究（ $n = 1650$ ）中，与晚期应用 GPI 比较，AMI 患者早期应用组住院死亡率（早期组和晚期组分别为 2.8% 和 5.9%， $P = 0.012$ ）、30 天死亡率（分别为 3.9% 和 7.5%， $P = 0.01$ ）和 30 天主要心血管事件发生率（分别为 5.5% 和 10.3%，

$P = 0.004$ ）均明显下降。

EVEREST 研究为一项随机单中心研究，最终入选 93 名 NSTEMI 患者，被随机分为以下三组：提前应用替罗非班组、导管室高剂量（HDB）替罗非班组和导管室阿昔单抗组。结果显示：提前应用替罗非班组的 TMPGO/1 级比率显著低于其他两组，MCE 数值显著高于其他两组，而术后 cTnI 水平显著低于其他两组。提示对于早期行冠脉介入的高危 NSTEMI 患者，早期使用替罗非班较导管室中使用可以改善组织水平的灌注和减少心肌损伤。

Beeres 入选 446 例 AMI 患者，其中 138 例在转送至导管室之前应用阿昔单抗，另外 308 例在急诊介入治疗开始之前即刻应用。结果提示，早期应用组术前 TIMI2-3 级血流获得率为 35%，明显高于晚期组（19%， $P < 0.001$ ）。术后的 TIMI 3 级血流获得率分别为 91% 和 83%（ $P = 0.05$ ）。对 6 个月的随访结果进行 Kaplan-Meier 分析，结果提示早期接受阿昔单抗治疗的无事件生存率和无急性冠脉综合征的生存率均高于晚期组。

ON-TIME -2 研究是在 ON-TIME -1 研究基础上发展起来的。在 ON-TIME-1 研究中，一共 507 例 AMI 患者入选，其中 251 例患者在入院前应用替罗非班，其余 256 例在导管室应用。结果提示，早期治疗组 TIMI2-3 级的比率为 43%，要高于晚期治疗组（34%， $P = 0.04$ ）。此外早期治疗组造影提示血栓或新鲜阻塞征象的比率要低于晚期治疗组（分别为 60% 和 73%， $P = 0.002$ ）。但是，两组患者 30 天的联合事件发生率为 8.6% 和 4.4%，1 年的死亡 / 心梗联合事件发生率均为 7%，均无显著差异。

与 ON-TIME -1 研究中采用的替罗非班静推剂量（10mg/kg）不同，ON-TIME -2 研究则采用了 25mg/kg 的大剂量静推，应用时机提前至急救车或基层医院，给药后再转运行急诊 PCI。其研究结果最早于 ACC 2008 大会上公布，结果显示，与安慰剂比较，提前应用替罗非班组 ST 段回落明显，而包括死亡、MI、卒中、急诊 TVR 和补救应用 GPI 的联合终点事件明显降低（33.3% VS. 26%， $P = 0.013$ ）。替罗非班组 30 天全因死亡率低于安慰剂组的趋势明显，P 值接近有显著差异（ $P = 0.051$ ）。在 2009 年 ACC 大会上，又公布了 ON-TIME -2 研究的一年随访结果，提前应用替罗非班可以降低开组的全因死亡率 36%（替罗非班组和对照组分别为 3.4% 和 5.3%，OR = 0.78），而双盲组全因死亡率可以降低 37%（替罗非班组和对照组分别为 4.4% 和 7.0%，OR = 0.77）。提前应用替罗非班的患者总体的无事件生存率优于安慰剂组（ $P = 0.007$ ）。

二、探讨合理的用药途径：冠脉内应用

静脉内全身给药由于首关代谢，到达冠状动脉病变处的浓度可能较低，这会降低其治疗效果，更重要的是，由 AMI 时梗死相关血管大多无前向血流，静脉内全身给药时药物可能



会较难到达冠状动脉病变处。而与静脉全身应用比较,冠脉内应用理论上可以使局部存在高浓度的 GPI, 有助于药物进入血栓内部, 从而起到减少血栓负荷, 减少微循环栓塞的作用。

Wohrle 等人入选 403 例行急诊 PCI 治疗的不稳定心绞痛或 AMI 患者, 其中 109 例患者为静脉应用组, 其余 294 例患者为冠脉内注射, 之后均静脉持续应用 12 小时。30 天随访结果表明, 冠脉应用组的急诊 TVR、MI、死亡的发生率分别为 0.3%、0.3% 和 9.5%, 联合事件发生率为 10.2%, 而静脉应用组分别为 4.6%、2.8% 和 15.6%, 联合 MACE 发生率为 20.2%, 冠脉应用组均低于静脉应用 ($P < 0.05$)。而且, 无论是在置入支架亚组、单纯球囊扩张亚组, 还是心源性休克亚组, 这种差异都依然存在。

LIPSIAbciximab 研究发表在 2008 年的 Circulation 杂志上, 该研究入选 154 例接受急诊 PCI 的 STEMI 患者, 冠脉内应用阿昔单抗术后核磁共振测得心梗面积为 15.1%, 小于静脉应用组 (23.4%, $P = 0.01$)。而且, 术后包括死亡、MI、TVR 和心衰的联合事件发生率有下降趋势, P 值接近有显著差异 ($P = 0.06$)。Lversen 在 ESC 2009 大会上公布了冠脉内应用阿昔单抗的随机临床研究结果, 355 例接受急诊 PCI 的 STEMI 患者随机分为冠脉内应用和静脉应用组。与静脉应用比较, 冠脉应用组的 30 天死亡率 (两组分别为 1.1% 和 5.3%, $P = 0.02$) 和 TVR 比率降低 (两组分别为 3.8% 和 9.4%, $P = 0.03$), 而两组的轻、重度出血事件没有差异。

国内, 北京朝阳医院曾对 STEMI 急诊 PCI 时冠脉内应用替罗非班进行了有益的探讨, 结果提示, 与静脉应用比较, 冠脉应用组在术后血流 TIMI 分级、心肌 TMP 分级、心电图 ST 段回落、远端栓塞、以及治疗后 5~7 天的心脏 EF 值等方面均显著优于静脉组 ($P < 0.05$)。两组住院期间 MACE 事件未达到统计学差异, 平均住院日亦相同, 但是 30~90 天 (平均 57 ± 21 天) 随访期间冠脉应用组总的 MACE 事件 (包括死亡、再梗死、TVR、心绞痛再入院、心功能不全加重、心源性休克发作、恶性心律失常发作) 发生率显著少于静脉组 (7.1% 与 30.8%, $P = 0.02$)。冠脉组发生轻度出血与严重出血并发症有增多的趋势, 但未达到统计学差异。

上述有关冠脉内应用 GPI 的研究规模都较小, 目前有两项较大规模的临床研究尚在进行中, 值得期待。其中, INFUSE AMI 研究共入选 452 例拟接受急诊 PCI 的前壁 AMI

患者, 采用比伐卢定抗凝。随机分为冠脉内应用阿昔单抗和安慰剂, 以及是否接受血栓抽吸, 初级终点事件为 MRI 测定的心梗面积。CICERO 则入选 530 例接受急诊 PCI 的 STEMI 患者, 均接受血栓抽吸, 随机分为冠脉内和静脉应用阿昔单抗, 随访 1 年。

三、小分子 GPI 在 STEMI 急诊 PCI 中的作用

国际上目前常用的 GPI 包括阿昔单抗, 替罗非班和依替巴肽, 前者属于 GPIIb/IIIa 单克隆抗体, 后两者为合成小分子 GPI。以往, 有关 GPI 在 STEMI 急诊 PCI 中的应用的临床研究绝大多数为阿昔单抗, 而合成小分子 GPI 的临床研究以非 ST 抬高 ACS 多见。因此, 以往指南对 STEMI 急诊 PCI 应用 GPI 的推荐中, 阿昔单抗为 II a 指证, 而替罗非班和依替巴肽为 II b 指证。与阿昔单抗不同, 小分子 GPI 价格低廉; 半衰期短, 停药后血小板功能恢复快; 抗原性弱, 血小板减少症发生率低。因此, 近年来小分子 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂在 STEMI 直接 PCI 中的应用, 以及和阿昔单抗比较的临床研究明显增多。

2008 年 TCT 大会公布的 EVA-AMI 研究比较了阿昔单抗和依替巴肽在 STEMI 直接 PCI 中的应用, 结果发现两组术后 60 分钟 ST 段回落无差异 (阿昔单抗和依替巴肽组分别为 58.6% 和 62.8%, $P = 0.7$), 而且术后 6 个月随访发现, 包括死亡、MI 和 TVR 在内的临床事件发生率也没有差异。次日 TCT 大会公布的 FATA 研究则比较了阿昔单抗和替罗非班在 STEMI 直接 PCI 中的应用, 结果提示, 两组术后心肌 Blush 灌注分级无差异 ($P = 0.39$), 住院期间和 30 天随访发现, 两组包括死亡、MI 和急诊 TVR 在内的临床事件发生率也没有差异。

在 ACC 2008 大会上公布的 MULTISTRATEGY 研究入选了 730 例接受急诊 PCI 的 STEMI 患者, 随机分为应用阿昔单抗和替罗非班, 以及随机植入 BMS 和 DES, 其正式结果发表在 2008 年 JAMA 杂志上。与阿昔单抗比较, 应用替罗非班术后 ST 回落 $\geq 50\%$ 的比率无差异, 8 个月随访死亡 / 心梗事件发生率无亦差异 (阿昔单抗: 7.5%, 替罗非班组: 5.9%), 而阿昔单抗组血小板减少症的比率则明显增高 ($P = 0.004$)。

在 2009 年春季, JACC 和 Cardiovasc Intervent 杂志几乎同时发表了两项小分子 GPI 在 STEMI 急诊 PCI 中应用的荟萃研究结果。在 JACC 发表的荟萃研究中, DeLuca 共纳入 6

项随机试验 (5 项使用替罗非班, 1 项使用依替巴肽), 2197 例患者。在 Cardiovasc Intervent 发表的荟萃研究中, Gurm H 共纳入 5 项随机试验, 2138 例患者。两项荟萃研究结果均提示, 在 STEMI 急诊 PCI 应用中, 采用阿昔单抗或小分子 GPI 临床结果没有差异, 两组在术后 TIMI 3 级血流、30 天时死亡率和再发心梗发生率均无显著差异, 提示小分子 GPI 可以同样有效地应用于 STEMI 患者的急诊 PCI。

基于近年来上述临床研究的结果, 在 2009 年 11 月最新修订的 AHA/ACC STEMI 和 PCI 指南中, 替罗非班和依替巴肽在 STEMI 介入治疗中应用的推荐级别上升至 IIa, 证据等级为 B 级。

此外, 值得注意的是, 在上述采用替罗非班的研究中, 采用静脉推注剂量均非 RESTORE 研究采用的 $10 \mu\text{g/kg}$ 剂量, 而是所谓的“大剂量 (HDB)” : $25 \mu\text{g/kg}$ 。由于常规推注剂量不能获得满意的早期血小板抑制效果, 近年来涉及替罗非班的临床研究 (FATA、STRATEGY、MULTISTRATEGY、ADVANCE、ON-TIME 2 等) 均采用了所谓的“大剂量”替罗非班, 该推注剂量实际上已经成为替罗非班的“标准有效剂量”, 这也是近年 GPI 研究的另一个新进展。

四、GPI 在抗血小板药物低反应患者中的应用

口服阿司匹林和氯吡格雷是目前 ACS 及 PCI 术后患者的常规抗血小板治疗方案。但是, 即使坚持服用常规剂量的阿司匹林和氯吡格雷, 仍有部分患者发生血栓相关事件, 这些患者临床预后不良, 死亡率明显增高。有研究提

示, “阿司匹林、氯吡格雷抵抗”, 或者“抗血小板药物低反应”可能是其重要原因之一。如何处理抗血小板药物低反应是目前临床治疗较为困难的一个问题, 除了增加抗血小板药物剂量, 加用西洛他唑等方法外, 有学者对合用 GPI 作了有益的探讨。

Cuisset 在 2008 年的 JACC 杂志上发表了研究, 他将 149 例氯吡格雷抵抗 (ADP 诱导的血小板聚集 $> 70\%$) 的患者随机分为常规双重抗血小板治疗组和加用 GPI 组, 结果提示, 加用 GPI 的患者 PCI 术后 1 个月的心血管事件发生率明显降低 (19% VS. 40%, OR 2.8, $P = 0.006$)。两组均无 TIMI 重度出血事件。

3T/2R 研究是由 Valgimigli 在欧洲牵头的一项多中心研究, 通过血小板功能监测检出阿司匹林抵抗 (阿司匹林反应单位 > 550) 和氯吡格雷抵抗 (血小板聚集抑制率 $< 40\%$)。将这些患者随机分为常规双重抗血小板治疗加安慰剂组 ($n = 131$) 和加用替罗非班组 ($n = 132$), 加用替罗非班组平均应用时间 16 小时, 停药后未见反弹。研究结果显示, 加用替罗非班可以明显降低术后 48 小时内肌钙蛋白升高 (> 3 倍正常值上限) 的比率 (安慰剂组和替罗非班组的发生率分别为 35.1% 和 20.4%, RR: 45%, $P = 0.009$), 而术后肌钙蛋白升高 > 5 倍正常值上限比率的降低更加明显, 相对风险降低了 70% ($P = 0.05$)。而且, 与常规治疗比较, 加用替罗非班组术后 30 天的临床心血管事件也明显下降 (分别为 10.7% 和 3.8%, $P = 0.031$)。两组在出血事件和血小板减少症发生率方面无显著差异 ($P = 0.99$)。



大剂量他汀序贯治疗能使 PCI 更上一层楼

整理 / 于淼 北京安贞医院 责编 / 孙奉涛

在刚刚结束的 2010 年 TCI 会议上，与会专家围绕如何改善 PCI 预后以及提高 PCI 围术期安全性展开了讨论，其中大剂量他汀类药物序贯治疗成为关注的中心。

近期众多研究大剂量他汀对 PCI 治疗预后影响的临床试验结果公布，包括 ARMYDA-1、NAPLES I、NAPLES II、ARMYDA-ACS、ARMYDA-RECAPTURE 等。

在今年的 ACC 会议上公布的 NAPLES II 试验是一项前瞻性、随机、双组、2 中心、临床自发性研究，旨在评价 PCI 术前负荷量阿托伐他汀对围手术期心肌梗死的影响。入选择期行 PCI 术的冠状动脉新病灶患者，未服用他汀以及心肌坏死标记物阴性（包括 SAP 和 UAP）的患者共 668 名，分为术前 24 小时服用他汀组（N=338）和术前不服用他汀组（N=330），术后 6h、12h 检测心肌标志物，围手术期心肌梗死的判断标准是 CKMB 升高 3 倍。结果显示：安慰剂组有 15.8% 的患者在 PCI 术后 CKMB 升高超过 3 倍正常高限，阿托伐他汀组 CKMB 只有 9.5%， $P=0.014$ ，差异显著，即与安慰剂相比，阿托伐他汀显著降低了 PCI 围手术期心梗的发生。

另外一项 ACS 患者他汀治疗的研究 ARMYDA-ACS，旨在研究术前他汀治疗是否可以改善接受介入治疗的 ACS 患者的预后。ARMYDA-ACS 是一项随机、安慰剂对照研究。共计入

选了 191 名非 ST 段抬高型 ACS 患者，他们均接受了早期介入治疗（<48 小时）。这些患者被随机分为治疗组和对照组，治疗组：介入术前 12 小时给予阿托伐他汀 80mg，手术前再予 40mg；安慰剂组：完全给予安慰剂治疗。术前两组共有 20 名患者因未行 PCI 而出组（8 名接受了药物治疗，12 名接受了心脏外科手术）。术后两组患者均给予阿托伐他汀 40mg/d 治疗，主要终点为术后 30 天内主要心脏不良事件发生率（死亡、心肌梗死和血运重建）。结果显示：随访期间，治疗组有 5% 的患者发生了主要心脏不良事件，而对照组

高达 17%，两组间有显著差异（ $P=0.01$ ）。术前阿托伐他汀治疗使术后 30 天内主要心脏不良事件的绝对风险显著降低 12%。ARMYDA-ACS 研究的多因素分析结果显示：PCI 术前阿托伐他汀治疗使患者 PCI 术后 30 天内的主要心脏不良事件风险显著降低 88%。而术前应用 β -受体阻滞剂和 ACEI 均未能显著降低事件发生风险，II b-III a 受体拮抗剂治疗更是增加了患者主要心脏不良事件风险（II b-III a 受体拮抗剂的使用率只有 24%，但接受其治疗的患者本身可能存在的风险更高）。

ARMYDA-RECAPTURE 是一项考查长期使用他汀治疗的患者 PCI 术前给予负荷量阿托伐他汀疗效的研究。与 ARMYDA-ACS 不同的地方在于它入选的患者为长期（>30 天）他汀治疗行择期 PCI 的稳定型心绞痛或 NSTEMI-ACS 患者，随机将其分为造影前 12 小时阿托伐他汀 80 mg、造影前 2 小时阿托伐他汀 40 mg 组（N=177）和造影前 12h、2h 安慰剂组（N=175）。主要终点为 30 天心脏死亡、MI 和 TVR（靶血管重建）发生率。阿托伐他汀组 30 天主要终点的联合终点发生率为 3.4%，而安慰剂组为 9.1%， $P=0.045$ ，两组差异显著，即阿托伐他汀显著改善了患者 30 天预后。

还有来自 ESC 2010 最新荟萃分析评估了多种侵入性手术前大剂量他

汀的心脏保护作用，结果均显示术前他汀治疗显著降低了术后非致死性心肌梗塞发生率。

北京安贞医院的周玉杰教授以及北京大学第一医院的李建平教授认为，术前他汀治疗是改善侵入性手术操作的重要策略，他汀类药物通过其抗凝、抗炎、改善内皮功能以及扩张冠脉微血管的作用能迅速出现多效性，这也可能是他汀在 PCI 围术期的获益机制。

然而中南大学湘雅二院赵水平教授认为，PCI 围术期应用他汀应用于临床还为时过早，目前的相关研究并无代表性、缺乏多中心、大样本、随机研究结果支持，尚处于探索阶段，而且他汀在 PCI 围术期应用的药物疗效缺失可信的生物学机制。此外北京安贞医院的赵迎新教授认为鉴于他汀类药物的副作用呈剂量依赖性，因此大剂量他汀序贯治疗存在不可忽视的安全性问题。

【专题策划 / 刘瑞琦】



CIT2011 征稿

各位同道：

2011年3月16日—3月19日，中国介入心脏病学大会（CIT2011）将在中国国家会议中心举行。在线投稿已于2010年7月30日全面启动，稿件征集的截止日期如下：

摘要投稿

截止日期：2010年11月13日

2010年 12月18日	病例投稿截止日
2010年 12月18日	最新临床研究首次公布申请截止
2010年 12月04日	《中华医学杂志英文版》CIT重点号英文全文投稿截止日

大会期待您的投稿，并欢迎您能踊跃参加2011年中国介入心脏病学大会！

CIT大会秘书处

会议策划

中华医学会

地址：北京市东四西大街42号 100710

电话：010-8515 8150

传真：010-8515 3754

电子邮箱：kevinchen@citmd.com

专业媒体 绝佳平台

招商

医心网 / 《医心评论》杂志 / 医心微博 / 医心掌中报
四大广告平台
虚位以待

TEL

010-84094928-829

Address: 北京市东直门南大街9号华普花园A座802室 E-mail: mtlv@ccrfmed.com

Cordis Fire Star™

PTCA 快速交换球囊

更小的外径

卓越的通过性

成功的保障

预扩球囊

产品名：球囊扩张导管（商品名：FIRE STAR）
注册号：国食药监械（进）字2008第3771583号

Cordis

双星共闪耀

挑战复杂病变

卓越安全护航

Cordis Dura Star™

PTCA 快速交换球囊

高度精确扩张

更高的压力

优异的通过性

后扩球囊

Johnson & Johnson
MEDICAL

产品名：球囊扩张导管（商品名：DURA STAR）
注册号：国食药监械（进）字2008第3771582号