



医心评论[®]

CHeart Review

CIT
2012



10th
Anniversary
Martin Leon:
以价值为导向的医学创新

“全球协作：临床研究新趋势”
第四届临床研究专题研讨会后记

STEMI 时间就是生命
沈卫峰教授专访

关注顽固性高血压新疗法
访蒋维京教授

2012年02期 总第59期





TREK and MINI TREK

冠状动脉球囊扩张导管

无所畏惧

No environment too challenging



Crossability, Deliverability
TREKABILITY | 

注册号: 国食药监械(进)字2011第3772528号

CCheart **2**
REVIEW. 2012
EDITOR'S WORDS 医心寄语

CIT十年：见证中国介入发展历程

三月阳光明媚，北京迎来了第十届中国介入心脏病学大会（CIT），全球介入名家共聚 CIT，祝贺她十周岁的生日。CIT 从最初 800 人参与的小型会议，成长为规模仅次于美国 TCT 和 EuroPCR 的世界第三大介入心脏病学会议，并与 TCT 等 9 个国际学会开展了广泛的战略合作。CIT 的十年，是中国介入心脏病学快速发展的缩影，书写了中国介入成长的历程，为促进国内和国际的交流做出了巨大贡献。

CIT2012 会议以“实践和规范”为主题，给参会者提供了分布在 18 个会场 4 天累计 360 个小时以上的教育课程，超过 150 场学术会议，1100 个讲座及 50 例示教演示转播。在开幕式及 CIT-TCT 全体大会上，来自亚太最具代表性的十个国家和地区的专家讲述了本国介入心脏病学的发展状况与特点，亚太地区俨然成为心血管介入治疗学新兴中心，讨论形式新颖，场面热烈。我们可以看到，CIT 会议在迅速扩大规模的同时，也坚守质量与创新的精神。

本期杂志将与您一起回顾来自 CIT2012 会议的部分精彩内容，包括重点与特色场次如临床研究专题研讨会、介入创新峰会、最新临床试验、青年医师研究奖的深度报道；学术热点如 STEMI 患者救治、经导管肾神经消融、FFR 临床应用的专家访谈及其他学术热点专家述评。

正如 CIT 大会主席高润霖院士所期望的：CIT 将继续推广新技术、规范普及现有技术，在快速发展的同时强调规范性，并且促进国际交流、搭建国内外合作平台，成为引进国外最新研究进展、展示我国研究成果的平台。CIT 目前已经颇具规模，我们祝福她继续健康快速发展，开拓更光明的未来！

刘瑞琦

Editorial 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 刘瑞琦 赵一珍 徐波 (特邀)

Contributing Writers 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 蒋雄京 金泽宁 李崇剑 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 杨伟宪 殷跃辉 俞荣辉 苑飞 张奇 张树龙 张宇晨 赵继义 赵新然

Editors 编辑 胡利红 康瑞 刘瑞琦 李祥强
 Executive Editor in Chief 执行主编 刘瑞琦
 Art Director 美术设计 冯松丽 郭悦
 Publisher 出版者 永铭诚道(北京)咨询有限公司
 Printing 印刷 北京文海彩艺印刷有限公司
 Beijing Office 中国大陆联络处 北京市朝阳区工体北路世茂国际中心1号楼806室(邮编: 100027)

Reader Service 读者服务
 Telephone 电话 010-84059198
 Email 电子邮件 ccheart@ccrmed.com
 Web Site 网址 www.ccheart.com.cn

ISSN 国际刊号 ISSN 2225-0379
 Price 港澳及海外零售价 港币30元/册(港澳) 美元6元/册(海外)



声明：《医心评论》是免费赠予中国内地读者的。本公司拥有 医心® (CCHeart)、医心网® (www.ccheart.com.cn) 及 医心评论® 的商标、知识产权以及所有内容的独家拥有权，非经本公司书面同意，不得以任何形式和方式翻印或转载部分或全部内容。本刊发表的文字仅代表作者本人见解，与本刊立场和观点无关。



CCRF
专业更因信任成就伙伴
Expertise Trust Partnership



CCRF专注于心血管领域，其核心业务为临床研究管理服务（CRO），并同时提供媒体、会务、信息系统服务。CCRF作为CRF（美国心血管研究基金会）在中国的战略合作伙伴，将不断提高其在临床研究管理服务、媒体服务、信息系统技术上的专业优势，致力于提供更高效、更高品质的专业化服务，与行业专家、行业伙伴建立紧密的合作伙伴关系，共谋发展。

06 医心资讯

CIT2012 专题回顾·深度报道

12 Martin Leon: 以价值为导向的医学创新
杨进刚

14 “全球协作：临床研究新趋势”
第四届临床研究专题研讨峰会后记
康瑞

20 原创研究 未曾停歇的脚步
——CIT2012最新临床试验首次公布
康瑞

22 严选下的青年才俊
——“CIT2012 青年医师研究奖”
康瑞

CIT2012 专题回顾·专家访谈

24 STEMI 时间就是生命
——沈卫峰教授专访
康瑞

26 IVUS: 辅助信息应用如何最优化?
——刘学波教授访谈录
康瑞

28 关注顽固性高血压新疗法
——访蒋雄京教授
刘瑞琦

30 中国主动脉瓣疾病诊疗展望
——阜外心血管病医院吴永健教授专访
康瑞

32 FAME研究结果影响临床实践吗?
——访李建平教授
刘瑞琦

CIT2012 专题回顾·专家视点

34 ST段抬高急性心肌梗死患者经桡动脉介入治疗研究进展
王雷 赵林

37 经皮二尖瓣球囊成形术: 适应证与结果
曾智

Page 12

Martin Leon: 以价值为导向的医学创新



Page 14

“全球协作：临床研究新趋势” 第四届临床研究专题研讨峰会后记



Page 24

STEMI 时间就是生命 ——沈卫峰教授专访



Page 28

关注顽固性高血压 新疗法 ——访蒋雄京教授



40 《2011 ESC UA/NSTE-ACS指南》的解读
郭静莹

43 冠脉内影像学技术对糖尿病患者血管情况的判断及介入治疗的指导
郭宁

46 心功能不全患者在PCI术中的获益
郭文怡

50 经皮肾交感神经去神经术治疗顽固性高血压
卢成志

CIT2012 专题回顾·病例讨论

52 CIT - TCT全体大会病例讨论选登

56 急性冠脉综合征患者复杂冠脉病变介入治疗策略的困惑
刘健 王伟民

59 介入诊疗并发症何以继续降低?
——CIT2012精选并发症专场侧记
康瑞

心衰论坛再回首

60 心力衰竭与心房颤动的互为因果影响
尹晓盟 高连君

63 慢性心力衰竭与运动训练
王珂 毋健

66 慢性心力衰竭的器械治疗
张丽丽 王晓云 李学奇

69 心脏再同步化治疗心力衰竭的现状与展望
董颖雪 王楠 杨延宗

72 心力衰竭治疗的新视点
——重视甲状腺功能异常在心衰中的作用
唐熠达

75 心力衰竭与免疫调节
唐婷婷 廖玉华 程翔

78 糖尿病与心力衰竭
刘乃丰

DEB-AMI 结果公布：药物洗脱球囊不能给 STEMI 患者带来更多益处

2012年4月11日在线发表于《美国心脏病学杂志》的一项研究显示，行急诊 PCI 患者中，在置入金属裸支架之前采用药物洗脱球囊扩张，在预防再狭窄方面，似乎并不比单用金属裸支架效果更好。

药物洗脱球囊治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死 (DEB-AMI) 研究的结果初次于 TCT2011 公布。研究人员将 STEMI 患者随机分为三组，一组置入 BMS (Genius Magic; Eurocor, Bonn, Germany; n = 51)，一组采用紫杉醇洗脱球囊 (DEB; Dior, Eurocor) 扩张后置入同样的 BMS (n=50)，第三组采用紫杉醇洗脱支架 (PES; Taxus Liberté, Boston Scientific, Natick, MA; n = 49)。在行急诊 PCI 之前，所有患者都成功进行了血栓抽吸。三个治疗亚组的所有变量都进行了很好地平衡。每组中造影成功率约 98%，手术成功率至少 96%。六个月造影随访，随访率约为 85%。结果显示，试验主要终点支架内晚期管腔丢失方面，DEB 和 BMS 组相差不大，但都劣于 PES 组。支架内再狭窄方面也是如此。(译自：<http://www.tctmd.com/show.aspx?id=112028>)

心力衰竭患者 ICD 使用趋势研究

杜克大学临床研究所等医疗机构的最新研究表明，所有性别和种族人群的 ICD 置入率均显著增加，黑人中 ICD 的使用增长最为显著；ICD 应用的种族差异不复存在，但性别差异依然存在。

研究人员调查了 2005 年 1 月到 2009 年 12 月中参与“跟着指南走—心力衰竭”(GWTG-HF) 质量改善计划的 11880 例患者，他们都具有心力衰竭病史，左室射血分数 $\leq 35\%$ ，年龄在 65 岁及以上。研究人员检测了所有人群及不同种族不同性别人群的 ICD 利用率。结果表明，2005 ~ 2007 年，ICD 总体利用率从 30.2% 增长至 42.4%，但在 2008 ~ 2009 年保持不变。校正潜在的混杂因素后，2005 ~ 2007 年，所有人群的 ICD 使用率显著增加 (比值比 (OR) 1.28; 95% 置信区间, 1.06 - 1.59 每年, $P=0.010$)。黑人女性 (OR 值 1.54; 95% 置信区间, 1.28-2.58 每年, $P=0.0008$)。白人女性 (OR 值 1.30; 95% 置信区间, 1.06-1.59 每年; $P=0.010$)。黑人男性 (OR 值 1.54; 95% 置信区间, 1.19-1.99 每年; $P=0.0009$)。白人男性 (OR 值 1.25; 95% 置信区间, 1.06-1.48 每年; $P=0.0072$)。黑人中 ICD 的使用增长最为显著。(译自 <http://circ.ahajournals.org/content/125/9/1094.abstract>)



决策支持有助于患者自主选择介入路径

2012年4月10日在线发表于《循环》杂志上的一项单中心非随机研究表明，帮助患者了解经桡动脉及经股动脉介入的优缺点，有利于患者自主作决定，并增加了患者对介入的了解。McMaster University-Hamilton Health Sciences (Hamilton, Canada) 的研究人员随机将其中心的 150 名患者分为常规护理组 (n=74) 和受教育组 (n=76)，后者在造影前 30~60 分钟阅读一个 3 页的小册子，册子中介绍了这两种介入路径，以及已知的风险和益处。受教育组的总体平均冲突分数更低，更可能自主选择经桡动脉或经股动脉路径。但是患者指导并未改变最后的临床结果。约四分之三的患者选择经桡动脉路径，受教育组为 73.7%，对照组为 78.8% ($P=0.50$)。实际接受的介入路径也没有明显区别，受教育组 68.4%，对照组 75.7% 接受经桡动脉介入。这两组的介入成功率分别为 94.7% 和 97.3%。

另外一项随机研究 RIVAL 表明，7000 多名急性冠脉综合征患者中，冠脉造影显示，这两种介入路径的总体安全性和有效性相当。尽管在大手术量的中心中，经桡动脉介入路径的血管并发症更少。(译自：<http://www.tctmd.com/show.aspx?id=112070>)



纽约稳定性 CAD 患者行 PCI 与单纯药物治疗结果比较

最新研究发现，纽约稳定性冠心病 (CAD) 患者采用 PCI 治疗的比例远远高于常规药物治疗 (RMT, Routine Medical Treatment)，而且接受 PCI 治疗的患者死亡率更低。研究人员随访了 2003 ~ 2008 年间纽约进行心导管检查的稳定性 CAD 患者，以确定这些患者都接受了什么样的治疗。共有 89% 的患者接受 PCI 配合 RMT 治疗。四年后，相对于 RMT 患者，PCI 配合 RMT 治疗患者的不良事件发生率显著更低：死亡率 / 心肌梗死 (16.5% vs. 21.2%, $P=0.003$)，死亡率 (10.2% vs. 14.5%, $P=0.02$)，MI (8.0% vs. 11.3%, $P=0.007$)，再次血运重建 (24.1% vs. 29.1%, $P=0.005$)。调整后 RMT 患者和 PCI/RMT 患者危险比 (Hazard Ratios) 1.49 (死亡率/MI 95% CI (1.16, 1.93)，死亡率 1.46 (1.08, 1.97))。年龄 65 岁以下的患者或单一血管病变的患者中，两种疗法没有明显差异。(译自 *Circulation, Published online, 2012,3,22*)



PCI 术后心肌梗死的肌钙蛋白标准

哈佛临床研究机构、哈佛医学院及波士顿等多家研究机构的最新研究发现，经皮冠状动脉介入术 (PCI) 后，肌钙蛋白和 CKMB 水平的升高与一年死亡率的增加有关，但对于同样的事件频率和死亡风险，肌钙蛋白的阈值远远高于 CKMB。研究人员分析了 2004 年 7 月 1 日 - 2007 年 9 月 30 日行择期冠状动脉支架置换术的 4930 名患者的研究结果，发现：CKMB：危险比 (HR)，1.38；95% CI, 1.22 - 1.55。肌钙蛋白：HR, 1.35；95% CI, 1.18 - 1.54。这两个指标都与一年死亡率有关。CKMB 比肌钙蛋白对死亡率的影响更大，增加了三倍以上，其中 CKMB，调整后 HR 2.5，95% CI 1.5 - 4.1；肌钙蛋白，调整后 HR 1.7，95% CI 1.1 - 2.5。同样的频率 (7%) 和死亡风险 (调整后 HR, 2.6；95% CI, 1.6 - 4.3)，肌钙蛋白的阈值为诊断水平的 20 多倍，CKMB 阈值为诊断水平的 4 倍。采用样条回归模型评价肌钙蛋白和一年死亡率之间的关系，结果表明当肌钙蛋白增长水平从 3 倍增加到 20 倍时，死亡风险从 1.02 增长至 1.67。(译自 *Arch Intern Med. 2012;172(6):502-508*)



左心室置入电极导线靶向性引导 CRT

左心室电极导线置于左心室收缩最晚的部位，远离靶部位瘢痕，CRT 效果更佳。英国剑桥大学 Addenbrooke 医院的 David P. Dutka 教授等开展了一项随机对照试验，比较了左心室电极导线靶向性引导 CRT 与常规 CRT 的临床疗效。研究涉及共 220 名将进行 CRT 的患者，基线检测超声心动图超声斑点追踪二维应变成像，然后 1:1 随机分为两组。第一组 (目标组，左心室植入电极导线靶向性引导心脏再同步化治疗) 中，左心室电极导线位于顶峰收缩最晚的部位，振幅 >10%，意味着与瘢痕无关。第二组 (对照组) 中，患者进行标准的无引导 CRT。

研究结果显示：六个月，目标组反应者的比例更高 (70% vs. 55%, $P=0.031$)，15% 的主要终点绝对差 (95% 置信区间: 2% - 28%)。与对照组相比，目标组患者的临床反应更高 (83% vs. 65%, $P=0.003$)，复合终点事件发生率更低 (时序检验, $P=0.031$)。(译自 *J Am Coll Cardiol, 2012; 59:1509-1518*)

国产 EXCEL 支架：CREATE 临床研究 5 年结果发布

在 2012 年 3 月 15 - 18 日召开的中国介入心脏病学大会上，以研究顾问高润霖院士、研究负责人沈阳军区总院韩雅玲教授为首的科研协作组正式公布了目前国内唯一一个完成五年临床随访观察的大规模临床试验——EXCEL 可降解涂层药物洗脱支架多中心注册研究 (Multi-Center Registry of EXCEL Biodegradable Drug Eluting Stent, CREATE) 的研究结果。

CREATE 研究经过长达 5 年的临床随访，访率达到 95.4% (1982 例 / 2077 例)。5 年 MACE 累计发生率 7.47% (155 例)，其中心源性死亡累计发生率 3.13% (65 例)，非致死性 MI 累计发生率 1.38% (29 例)，TLR 累计发生率 3.78% (76 例)。根据美国学术研究联合会 (ARC) 定义标准，CREATE 研究术后 5 年血栓事件累计发生率 2.5% (50 例)。其中 Definite/probable 血栓事件累计发生率为 1.3% (26 例)，证明新一代 EXCEL 支架治疗冠心病，晚期血栓事件 (5 年) 发生率仍处于较低水平，肯定了 EXCEL 支架的长期安全性。

BuMA™ 冠脉支架科研成果发布会

3 月 16 日，“BuMA™ 冠脉支架科研成果发布会”在北京国家会议中心举行，哈尔滨医科大学附属第二医院的于波教授公布了自主知识产权冠脉支架 BuMA™ 和国际一线品牌冠脉支架进行比较研究的初步结果。中国医师协会心血管内科医师分会会长霍勇教授表示，自主知识产权冠脉支架 BuMA™ 在整个药物支架研发过程中是一个里程碑，将在降低患者服用抗栓药物的医疗负担方面做出贡献。

据赛诺医疗科学技术有限公司 CEO 孙箭华博士介绍，2007 年以来，赛诺一直将研发目标定为：用技术创新解决药物支架晚期安全性问题。赛诺在整个产品研发过程中严格遵循国际标准，并提供国际上认可的动物和临床研究数据。BuMA™ 在国际上率先解决了第一代药物洗脱支架普遍存在的安全性隐患难题，有效抑制了冠心病介入治疗后的血栓形成，为解除患者术后需长期服药的全球性难题奠定了技术基础。OCT 研究再次证明了 BuMA™ 的晚期安全性，这将惠及更多中国冠心病患者。

创新科技全力提升心血管病诊疗流程

2012 年 3 月 16 日，GE 医疗携带全球领先的心血管病诊疗技术隆重参展“2012 中国介入心脏病学大会”，旨在借助创新科技为推动力，打造更准确、更安全、更高效的诊疗环境，助力中国心血管病诊断和介入治疗水平迈向新的高度。

展会上，GE 医疗展出仅有手机大小的“掌上型彩色超声诊断仪”- Vscan，使临床医生可以随时随地进行检查，及时发现心包积液并对急性心包压塞、急性胸痛综合征 ACS 等疾病进行心脏瓣膜的评估，为抢救患者的生命赢得宝贵时间。新一代专业心血管便携彩色超声系统 Vivid q 可以高效、便捷地应用于介入治疗的术前、术中和术后，提供全面的影像诊断和指导方案。第三代数字平板血管造影系统 -Innova 2100 IQ 在降低 X 射线量达 50% 的情况下，仍可帮助医生应对 TAMI 和复杂的 PCI 手术。另外，GE 医疗提供的 Centricity 心血管数据管理分析系统 (CVIT) 打造一个全方位的“心脏介入室数字化网络平台”，覆盖心脏介入诊疗全流程，帮助多科室心血管信息的充分共享，实现心血管病全数字化的流程诊断。

重交流 促健康 共建美好社会

第十四届南方国际心血管会新闻发布会在穗召开



第十四届南方国际心血管病学术会议组委会 4 月 12 日上午在广州东方宾馆召开新闻发布会，本届大会秘书长谭宁教授介绍，大会代表和来宾近六千人，其中包括港、澳、台地区代表 100 余人，境外专家 100 余人。

推动预防 加快规范

大会名誉主席胡大一教授指出，单纯生物技术很难挽救人类健康，心血管疾病预防已经到了该“亮剑”的时刻。“价格昂贵的影像、技术不能解决所有老百姓的问题，预防显得尤为重要。”胡大一教授说，“大会的双心论坛、行为医学论坛等都非常活跃，而预防心脏学国际论坛则相对有些冷落，这也凸显了我国医学领域存在的问题。”胡教授对我国心血管疾病的现状忧心忡忡，为推进心血管疾病的预防奔走呼吁。他指出，推进全民健康是整个社会的责

任，需要社会各个部门的协同配合，在政府主导下，推进政策法规的变革。

传递知识 提高水平

大会主席林曙光教授强调南方会的办会宗旨是通过学术会议交流，将最新的科学知识传递给医生，医生再利用这些知识为患者服务，提高临床上对心血管疾病的预防、治疗及服务水平。南方会在一定程度上发挥了对医师的继续再教育作用，同时通过媒体的宣传将最新的知识传递给公众。南方会今年的主题——“从指南到实践”即是临床上所说的个体化，这也是全国各地医院正在积极推动的一个“对患者更加负责，治疗效果更好”的指导方针。我们希望冀此南方会将个体化这一方针推得更远，提升国内诊疗水平，实现患者利益最大化。

加强交流 优势互补

大陆地区病例之多，复杂程度之高，香港及台湾地区难已望其项背。大会主席王国耀教授表示，“香港所处理病例远没有内地那么复杂，通过与国内同道的交流，可以增加对复杂病例的认识。同时希望内地与香港医院之间增加交流合作，欢迎国内一流医生到香港去，增进交流，共同提高临床水平。”大会主席常敏之教授介绍说，“大陆地区 PCI 介入数量多，经验丰富。而台湾地区介入相对规范，介入医师需持有介入专科医师执照。两地交流可实现优势互补。”另外，常教授指出，台湾实现全民健保已有很长时间，尽管面临着很多问题，但也积累了较为丰富的经验，希望能为国内医改提供一些借鉴。

增进理解 共享和谐

我国的心血管学术会议尽管还存在一些值得完善的地方，但从总体上都起到了扩补科学信息，交流工作经验，向社会推荐研究成果，造福人类的作用。大会主席黄从新教授希望通过媒体将这些知识传递给大众，增加民众对现代医学的认识。提及前段时间哈尔滨医科大学附属第一医院发生的医务人员被伤害事件，黄教授表示，理解与包容可能要比暴力更能解决问题。他呼吁社会各界携起手来进一步推进医疗体制改革，推动和谐医患关系的建立，加强社会大家庭中每一个人的自我完善，加强行业之间科学工作秩序的建立，进一步推进法制和文明的进程，促进国家富强、人民安康，让整个社会充满爱。



CIT 2012

10th
Anniversary

www.citrnd.com

CHINA
INTERVENTIONAL
THERAPEUTICS
IN PARTNERSHIP WITH TCT
▶ March 15th-18th, 2012
(Thursday-Sunday)

Special report 专题回顾



编者按：第十届中国介入心脏病学大会期间 Martin Leon 教授发表主题演讲，结合美国及世界介入医学的发展，探讨了创新对于医学发展的重要作用，特刊登如下，以飨读者。

Martin Leon: 以价值为导向的医学创新

文 / 杨进刚 阜外心血管病医院

何谓创新？根据经典的概念，能够创造价值的技术变革就是创新。根据这个定义，浮现在我们眼前的身影就是发明大王爱迪生和苹果掌门人乔布斯。他们在实验室中忙碌，让社会发生巨变。

但医学的创新有所不同。以心肌梗死的救治为例，1955年，当时在医院治疗心肌梗死所用的手段也无非是阿司匹林、吸氧和肝素，然后住上三个星期，即使是美国总统也不例外。但是，三十多年后，心肌梗死相关的死亡率下降了18%。我们所用的药物和器材等手段并不是出于某个天才的发明，这一结果是社会、政治和经济的合力，也只有在社会生态系统中，医学的发明和进展才会发挥作用。

创新正面临危机

当今时代显现的一些趋势，则提示我们又处在变革的前夜。

首先，世界上大部分地区的冠状动脉介入治疗的手术量已经达到了平台期，从中获取的经济收益也有下滑

趋势，药物洗脱支架（DES）的价格下降。今后十年内不会继续增量。

其次，介入市场已经越来越昂贵了，对价格越来越敏感。政府已收紧了对介入器材上市许可的监管，现在美国已交出了介入治疗获利全球第一的宝座。与此同时，包括中国在内的亚太地区介入例数迅猛增加。2006年，美国冠状动脉支架置入量占全球总额51.3%，2010年缩水至不足4成。

再次，器械审批越来越严格。美国和欧洲之间器械上市的时间已经有了一定的差距。比如，欧洲比美国批准Cypher支架上市的时间早了1.2年，而批准Endeavor Resolute支架上市的时间则早了5年。

与此同时，器械研发的费用也大幅度攀升。上世纪80年代，研发球囊的费用约10万美元，90年代研发支架的费用约1000万美元，本世纪初的DES研发费用5亿美元，2010年之后的生物可降解支架的研发费用不下10亿美元。新器械必须经过包括上市前研究、随访等一系列研究后，才能取得上市的许可。器械研发的费用不断

升高的原因是多方面的，包括上市许可越来越严格，器械设计越来越复杂，对器械性能的要求越来越高，临床证据的标准不断提高等等。

也正因为如此，在美国入选临床研究的患者减少，对于器械研发的学术贡献和专利有减弱的趋势。而亚太地区有些国家采取政府补贴和政策扶持，加上有医生、技术人员和企业等多领域专家的合作精神及资金充足等优势，正在迎头赶上。

此外，媒体对治疗选择的影响已经不可忽视了。之前有DES支架内血栓风波，近期针对过度介入治疗的报道，让器械企业感觉是碰到了“公关梦魇”。

美国医改的不断推进，带来了出人意料的结果，促进了学科的交叉融合，让医疗保险的赔付压力骤增，同时介入治疗的适应证愈发严格。医生和企业的关系开始受到监察，医生参与厂家支持研究、教育培训和相关活动受到限制。

但现在创新正面临着危机。因为创新实际上是一个闭合的环路，企业

投资，创造就业机会，研发新技术，之后患者体验并从新技术获益，企业从新技术中获得利润，再投资到研发中，形成一个完整的链条。但新技术由于各种原因若不能到达患者，如医疗保险的报销受限和上市标准提高等等，导致链条不完整。有些人则因为患者没有享受到有前景的治疗方法而倍感沮丧，认为阻碍了科技向公众转化。

因此，目前的大环境已经发生了很大的变化，科学进展进入到医生手中的裂隙变大。从研发到批准上市的时间延长，监管力度加大，企业的获利减少了。创新需要更长的时间，更多的金钱，风险反而增加。

传统观点认为，创新需要经济的刺激、资源的储备、环境和政策的支持，以及患者的强大需求和不计较费用，总体上就是各种条件的支持力度。但与2005年相比，美国初始的评估下降55%，医疗保健费用支付下降52%，企业投资下降25%，私募股权基金下降了65%。但在全球经济持续走低，心血管医药市场沉寂，各地对医保报销采取紧缩态度，专利减少，监管政策有问题，媒体和政府创新越来越苛刻，医生和企业关系被控制的情况下，创新举步维艰。

基于系统和价值的创新才是介入的未来

我的观点是，我们需要与时俱进。在美国关于创新的社会生态系统已经永远的变化之际，我们吸取以前的教训，需要更有策略，要强调以满

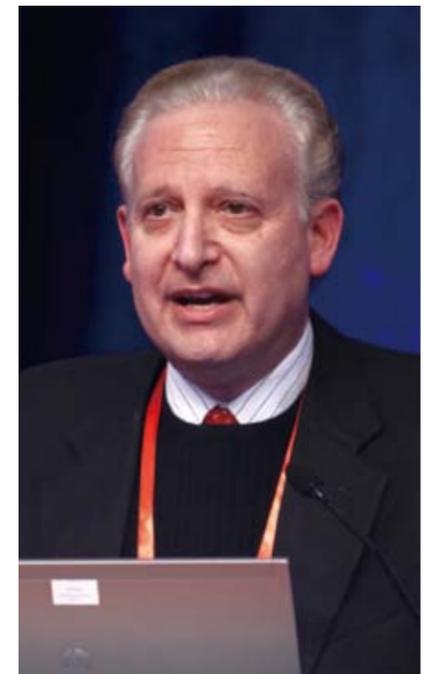
足患者的需求为前提，以患者为中心，寻找临床上在更大的群体中尚未满足的需求，如高血压。

高举微创大旗，简化技术，以方便易用为理念，以改善远期预后为目的，避免复杂的操作，将循证医学证据作为检验产品的试金石，避免采用替代指标，保障患者安全。同时符合上市规章，具备全球视野，灵活定价策略，即使在经济萧条时也能占据一席之地。在PCI发展过程中，我们不断地改善患者预后，减少不良事件的风险，不正是这样走过来的吗？

创新的未来将会是基于系统的、以价值为导向的，不但在全球寻求资金来源，也需要全球的学术中心合作。通过个体化治疗，对不同经济条件的患者能够采取不同的手段，最终实现双赢。创新不只是一个人的事，也不是一个医院的事，而是全球的合作，包括理念的创新、设备的研发、临床研究、上市许可、商业利润的分配以及投资。

SYNTAX研究证实了内外科医师联合的重要性，由介入医生及外科医生组成的“心脏团队（heart team）”对复杂冠状动脉病变尤其是左主干病变患者术前进行综合全面的风险评估、权衡患者采用PCI或CABG的利弊，选用最适宜的血运重建策略，已经深入人心。除冠脉介入治疗外，无论是瓣膜病，还是高血压，多学科团队通力合作已成为势不可挡的趋势。

未来的市场将在主动脉瓣膜置入术（TAVI）、高血压、左心耳封堵术、先天性心脏病封堵器和二尖瓣膜修



补术方面展开。

《世界是平的》一书的作者托马斯·弗里德曼在《纽约时报》上撰文表示要“相信炒作”。他的观点是中国和印度在全球化进程中采取了务实的态度，没有效仿花里胡哨的新技术。这些沉睡的巨人在20年中已完成基础的技术和教育设施，成为创新的枢纽，而我们可能对此视而不见，现在美国正面临着技术优势不断丧失的危机，迫切需要FDA提高其审批过程，需要税收的刺激，也需要政府扶持创新产业，松绑医生和企业的关系。目前很多国家仍缺乏创新的土壤，如企业创新文化、商业运作、医疗保险的补偿机制、创新理念的保护体制、管理的专业化，以及产品的经销网络，美国在很多方面还是占有很大的优势，只要抓住机遇，与时俱进，美国就能够扭转颓势，重振雄风。

文 / 康瑞 本刊编辑部

“全球协作：临床研究新趋势”

第四届临床研究专题研讨会后记



我们一直在不断探索提高中国医学水平的道路和方式，经过几十年的实践证明，从临床学习、科研模仿走到技术同步、科研创新，目前的中国心血管病领域已经悄然步入了发展过程中的质变时期。然而，在享受进步带来的喜悦的同时应该如何平稳地登上下一个更高的层次成为了画在我们面前的一个问号。

2011年，中国PCI总量达到332,992例。而就在2009年，中国全年PCI总量还仅为228,380例，两年十万例的增长幅度不仅凸显出了中国心血管行业的市场价值潜力，更加证明了它即将成为亚太地区甚至全球心血管循证医学新证据的重要推动力之一。在最佳证据、临床经验和患者的价值观及个体情况这几个循证医学的基本要素中，最佳研究证据始终是指引循证医学发展的主导因素，来自高质量临床研究的新证据不仅可以淘汰旧的、无效的诊断试验和治疗措施，还可能以更准确、更有效和更安全的新措施取而代之。从第一届中国介入心脏病学大会(CIT)

开始，组织者便坚持开创Late Breaking Clinical Trial专场来鼓励和支持中国医生开展原创性临床研究。并且从2009年开始，与全球最负盛名的心血管研究机构——美国心血管研究基金会(CRF)合作在CIT大会中设立临床研究专题研讨会(Clinical Research Workshop)，为有志投身于心血管临床研究的人们裁剪了一套量身定做的“盛装”，只有置身其中，你才能体会到何其受用。磨砺至今，中国医生的临床研究能力初露锋芒。来自CRF的临床研究大师们对课程的设计也随着“中国情况”的变化而不断改进。当然，在他们眼中，曾经的“小学生”正在悄悄地变成可靠的合作者。

2012年3月15日上午，CIT2012第四届临床研究专题研讨会在国家会议中心一层多功能A会议室举行，会议由来自CRF的Alexandra J. Lansky、Ajay J. Kirtane和Roxana Mehran轮流主持。CIT大会主席高润霖院士在致辞中表示，本届峰会将为大家解答临床试验启动、设计和实施操作过程中的很多问题。Lansky介绍说，本次峰会的主题是“如何启动并维持一个成功的研究项目”。今年的CRW仍然沿用以往三段式的会议形式，分为临床研究项目的基础、临床试验解读和主旨辩论三个部分，其中第二部分也是本届峰会的核心内容。出席研讨会的包括来自美国心

血管研究基金会的临床试验专家和来自中美两国的统计学专家以及来自国家食品药品监督管理局医疗器械审评中心的史新立处长。

扎实的基础 成功的保障

“无条件”地遵循

作为临床研究基本要素和基础知识的讲解，在第一部分中，Roxana Mehran教授就临床研究的基本原则进行了细致的讲解，她首先提出并回答了一个很重要的问题，那就是“我们为什么要牵头或参与一个成功的临床研究？”。“我们完成一项成功的临床研究可以对心脏病学的发展做出贡献、将研究结果转化为医疗实践、让自己尽早接触更加尖端的技术、



完成研究结果的临床转化以及让自己更加出色”，Roxana Mehran说，完成临床研究的要点很多，但最为重要的则是“遵守规则”，众所周知，单纯入选大量患者并不能说明这是一个优秀的临床研究，我们必须做到使入选的患者符合所有的入选标准，并且不违背排除原则。这是临床研究最为重要的原则，无论它是否符合你的意愿！对于研究者、患者和监管机构来说，另外一个非常重要的文件就是《知情同意书》，Mehran还就患者的入选、修改研究方案时对伦理委员会的通告、试验的主要研究者(PI)的责任等问题对研究产生的影响进行了讲解。Mehran认为，研究者应该切身地进入到研究工作中去，并且定期与监察员沟通，她说：“实际上，我一直将监察员和申办者看做是我的朋友，因为他们会及时帮助我应对FDA等监管部门的稽查，并且经常帮助我们检查自己的工作是否正在按照正确的轨道前进。”

谈到“无条件”遵循，除了最初设计方案制订的执行规则，相关的法律法规更无“通融”可言。在一个完整的临床试验中，国家食

品药品监督管理局 (SFDA) 和伦理委员会对试验的监管是不可或缺的。虽然这已是老生常谈,但对于课程的基础部分来说却显得尤为重要。来自沈阳军区总医院的韩雅玲教授和来自 SFDA 的史新立处长以及来自美国的 Jenny Zhen Qin 分别从试验的外部及内部层面介绍了开展临床试验的基本指导原则和国家食品药品监督管理局对临床研究单位进行监督和管理的相关法规。

全球研究的利与弊

在美国、欧洲、日本和中国,科学家们已经开展了大量的心血管临床研究工作。来自杜克大学医学中心心脏内科的 Mitchell W. Krucoff 谈到了区域性研究和国际多中心临床试验的特点以及开展国际合作研究所必须注意和解决的问题。Krucoff 认为,开展全球性多中心临床研究无疑是评价临床治疗方法和器械科学性的重要趋势,但我们现在要讨论的是如何更好地开展这样的大规模研究。就区域性研究而言,我们所获得的信息受到地区限制,需要进行全球性研究对这些信息进行整合。但是,在准备开展全球性临床研究之前,我们必须直面一些可能直接影响研究进展的问题,这包括全球中心



的选择、数据质量的控制、样本入选过程中选择性的差异、不同地区之间治疗常规的差异、基因的差异以及语言的差异等。Krucoff 表示,全球协作的临床试验具有更高的挑战,我们必须仔细评估可能存在的 uncertainty,以保证试验结果的可解释性。

临床研究的新趋势

进行多中心临床研究很可能是一件困难重重的事情, Martin B. Leon 教授在题为“设计、实施协作性临床试验的益处”的特色演讲中说道:“从协作性研究中我们可以学习到新的技术和策略,这对中国医生非常重要”。在系统地回顾了心血管介入治疗从第一例 PTCA 至今的发展历程后他表示,师徒之间口口相传的经验医学时代已经成为遥远的历史,开展全球协作性临床研究时我们交流的不仅仅是医学技术,更重要的是医学信息。在循证医学与实践医学的天平面前,我们很难找到循证医学证据与实际临床工作中所遇到的诸多因素



之间的绝对平衡。中国和亚太地区的很多国家已经在临床研究方面做出了很多努力。Leon 表示,协作研究可以带来更多的科研实践机会,并激发你产生很多具有创意性的想法,它可以使你了解不同的临床医疗方法,提高参与者对医学文献的解读能力,改善你对于本领域学科发展的掌握,并掌握最新的科研思维方法。最后他表示:“在未来的十年中,亚太地区的 PCI 数量会与美国持平,甚至更有可能超过美国而成为心血管介入领域的新兴中心”。他认为,积极推进全球协作性的临床研究对于发展中的中国心脏病学来说,无论怎样强调都不为过!

我们该如何看待?

均可很好,亦可很差

随机对照研究优于观察性研究,这似乎已经深深地植根于大多数医生和研究者的心中。不可否认,随机对照试验在诸多临床研究形式中拥有最高的证据级别,而 Alexandra J. Lansky 在这两者的关系中持这样的看法,她表示,虽然随机对照研究可以相对减少由于人为因素对试验造成的偏倚,但我们并不能就此盲目地否定观察性研究的价值。如果没有出色的前期设计,随机对照研究很有可能丧失它的研究把握度、临床价值及意义,且在有些情况下,我们无法保证对结果进行绝对的盲法评价。在各方面都准备充足且执行良好的观察性研究与随机对照研究往往会得到相似的结果,而观察性研究则可以作为随机对照研究的补充。Roxana Mehran、Davide Capodanno、Donald E. Cutlip 等专家就这一问题展开了热烈的讨论,他们认为,随机对照研究并不适用于所有的情况,观察性研究中可能仍然存在着很多不可把握的混杂因素,我们可以从



观察性研究中收集到更多可能影响临床研究结果的混杂因素，这将是非常有价值的收获。就试验本身而言，我们可以通过观察性研究找到一些假设，然后通过随机对照研究对其进行验证。

为何选择“非劣效”？

众所周知，在医学领域某一学科的临床技术发展至一定水平之后，大多数临床研究会在“优效试验”与“非劣效试验”之间选择后者。在此，我们必须首先明确一个概念，那就是非劣效并非等效，实际上我们无法在统计学上完全证明等效。当现有可用的治疗手段存在一定的局限性时，非劣效临床试验是评价新技术的一个重要手段。我们使用严格的统计学手段来保证新方法对安慰剂组的优势，代价则是需要加大试验的样本量。出于实际临床医疗情况的考虑，修改统计学标准带来的便捷可能导致非劣效试验的滥用，但 Donald E. Cutlip 认为，我们不能因此而忽略非劣效试验在推动临床技术持续进步中所产生的价值。



“亚组”结果的价值

在临床工作和临床试验中，我们面对的患者可能存在各种各样的特点，他们对于治疗表现出不同的应答。所以，一个成功的临床试验所提供的亚组数据对于实际临床治疗的指导更有意义。但在此我们必须提出两个问题，第一是试验的阳性结果是否适用于所有亚组？第二是在某些亚组中我们是否会得到试验的阴性结果？Davide Capodanno 在他的演讲中提出“我们应该对亚组分析结果保持怀疑态度，除非它已经被单独验证。”同时他还认为，事后的亚组比较则可以成为一个未来的研究假设。亚组分析应视未来研究提供线索的探索性分析，当然这会在分析和结论的解释中带来挑战。而亚组分析的主要价值体现在通过验证亚组间的一致或不一致性来评估主要结论的稳定性。

“P”的价值与魔力

对于“P 值”的意义，现在有人挑起了这样的争论“一类误差与‘有魔力’的 $P < 0.05$ ”。争论的双方都是生物统计学中的高手。Donald E. Cutlip 说“P 的价值是重要且有意义的，它是我们观察到的真实差异，并与样本量成反比，所以，P 值在研究中得出有意义的结果是基于足够的样本量入选，也就是对研究抱有足够的把握度。”同时他认为，P 值只是证据强度的标尺， $P < 0.05$ 并不具备所谓的“魔力”，即此时组间不一定存在差异。反之，在把握度不足的研究中， $P > 0.05$ 也不意味着差异一定不存在。但 Ajay J. Kirtane 认为“P 值的意义在减少”，他认为，我们在撰写文章时非常注重 $P < 0.05$ 所体现出的显著统计学差异，却忽略了它真正的意义。Ajay 说：“我们在查看研究结果时都会不自觉地关注 P 值，但这就

像是你在看别人的时候发现别人也在看你一样的巧合。”所以我们经常会为了得到 $P < 0.05$ 的结果而调整统计学分析方法，实际上最初的 P 值表格并不存在类似于 0.05 的界值，而 P 值在很大的区间中都具有它的实际意义，只是达到一定程度后会使我们相信其试验结果出现假阳性的概率变得非常渺小。当然，Ajay 举出了阴性结果被著名期刊发表的例子。所以，辩论的双方殊途同归地回到了 P 值的实际意义中来，它只是证据级别的标尺，而非界定临床疗效实际差异的金标准。



中国研究的未来

“在过去的 20 年间 PCI 数量在中国稳步上升。2011 年，中国的 PCI 手术量再次刷新了一个历史记录。目前，中国 PCI 年手术量超过 1000 例的中心有 53 家，丰富的病例资源为我们提供了更多的研究假设。”高润霖院士在发言中说，目前我们可以进行很多类型的前瞻性、多中心注册研究。无论是冠脉介入治疗策略、新型药物洗脱支架，还是传统中药在冠心病治疗中的作用、TAMI 和顽固性高血压病肾动脉去神经化治疗等非冠脉介入治疗方面的临床研究，我们都已经或即将开展。中国良好的心血管介入诊疗现状为我们开展各种临床研究提供了很好的基础。

在最后的总结性发言中 Roxana Mehran 作为最后阶段的主持人对所有发表演讲以及参与讨论的专家、所有参会代表以及高润霖院士和徐波秘书长表示感谢，并希望与所有的朋友再聚 2013 年 CIT 大会的第五届临床研究专题研讨峰会，继续对临床研究话题的讨论！



文 / 康瑞 本刊编辑部

原创研究 未曾停歇的脚步

——CIT2012 最新临床试验首次公布

2012年3月16日，作为历届CIT大会最重要的核心专场之一的最新临床试验首次公布在国家会议中心再次拉开大幕。诚如徐波教授所说，当代国际学术会议的水准很大程度上反映在其所公布的最新临床研究的质量上，一个有三万人参加的大会，可能其中的一万人是冲着某一个临床研究结果来的。当然，我们还没有达到这样的水平，但我们不会停下脚步。本次首场公布的临床试验都是来自中国的原创性随机对照研究。其中包括全世界首次进行的针对糖尿病合并慢性肾功能不全患者使用瑞舒伐他汀能否降低对比剂诱导急性肾损伤讨论的TRACK-D研究；将无保护左主干末端病变PCI术式DK-CRUSH与Culotte技术进行安全性对比的DK-CRUSH III研究；对比评价桡动脉治疗冠脉复杂病变5进6双导管方法与传统方法支撑力的DOCA-TRI研究以及评价超选择性梗死血管内给予替罗非班对于急性心肌梗死再灌注治疗及出血并发症风险的SUIT-AMI研究。研究者们带着自己悉心完成的试验结果接受全世界最苛刻的审视。

DOCA-TRI：有趣的5进6双导管

在经桡动脉进行心血管介入治疗的过程中，由于桡动脉特殊的解剖特点造成的指引导管支撑力不足可能对球囊和支架的通过造成困难。DOCA-TRI研究是评价桡动脉治疗冠脉复杂病变5进6双导管方法与传统方法（双导丝、球囊锚定等）支撑力的单中心、前瞻性、小样本随机对照研究。张奇医生介绍，研究一共入选了187例患者，所有患者均为首次尝试无法通过球囊或支架，之后随机分入5进6双导管组或常规对照组。研究的主要终点是无论使用DOCA-TRI或传统双导丝及球囊锚定技术的成功率，次要终点的评价标准是治疗过程中X线照射时间和造影剂量等。基线状态下的相关变量资料两组间没有统计学差别，具有可比性。两组的病变特点显示双支病变在DOCA-TRI组合常规组分别是38%和31%；三支病变在DOCA-TRI和常规组分别为53%和57%；左主干病变约占22%，而回旋支和右冠状动脉病变在两组间的分布是均衡的。DOCA-TRI组有28例中等程度钙化病变，而两组均有超过50%患者存在严重钙化病变；近端扭曲病

变DOCA-TRI组和常规组的分布是52%与46%。由此可见，DOCA-TRI组与常规组均入选了高度复杂的冠脉病变，其球囊和支架通过的困难程度可想而知。

结果显示，研究的主要终点即技术成功率DOCA-TRI组达到98%，而传统技术治疗组使用双导丝和球囊锚定技术也只达到40%的成功率。而随机进入常规技术组中的56名患者在尝试失败后再次进行5进6双导管技术治疗全部成功。研究的次要终点也显示，DOCA-TRI组明显优于常规技术组。该研究的1年随访结果显示试验组与对照组相比MACE事件（可能或确定的支架内血栓）发生率以及生存分析结果均无明显差异。

与常规双导丝或球囊锚定方法相比，5进6双导管技术在经桡动脉进行复杂冠脉病变介入治疗时可作为有效的加强指引导管支撑力的方法，显著提高PCI治疗成功率。特别是当PCI治疗进行过程中，传统技术尝试失败或球囊已经完成预扩张而支架不能顺利通过的时候，5进6双导管技术可有效增加指引导管系统的支撑力，避免临时更换指引导管或导丝面临的预扩张后冠脉急性闭塞的风险。但张奇医生在最后也提到，双导管技术存在的最大问题是可能造成血管夹层，这是需要特别注意的。但他也表示，在DOCA-TRI研究的实际临床操作中并未出现过血管夹层

的情况，这可能与5F导管头柔软的端设计有关。Martin Leon教授表示，由于术者经验和技术水平的差别等原因在随机过程中可能会造成一些偏差，所以技术性研究在临床试验中实行的难度会更大一些。这是一项非常有趣的研究，研究的结果与临床观察是一致的，并对研究者明确提出该技术对血管可能造成的损害表示赞赏。

SUIT-AMI：动脉给药能否显示差异？

SUIT-AMI研究是评价超选择性梗死血管内给予替罗非班对于急性心肌梗死再灌注治疗及出血并发症的影响的多中心随机对照研究。阜外心血管病医院的颜红兵教授说，PCI已经是STEMI最有效的治疗手段，联合使用机械的血运重建技术包括血栓抽吸和血小板糖蛋白IIb/IIIa受体拮抗剂。局部的高浓度给药能够为患者带来更好的预后，因此我们进行超选择的冠脉内给药，并对使用血栓抽吸导管和指引导管进行比较。该研究的假设是基于梗死相关血管内的高浓度替罗非班能够降低患者的出血风险并改善其临床获益。研究的目的是探讨通过血栓抽吸导管和指引导管给予替罗非班对于心肌再灌注以及患者30天和180天结果的影响。患者随机分为两组，一组在指引导管内给予负荷剂量的替罗非班，另一组通过血

栓抽吸导管抽吸后在梗死相关动脉内给药。观察院内、30天以及6个月的有效性和安全性终点，包括冠脉造影、心功能、心电图、心肌酶等，30天时主要观察安全性终点以及通过心脏MRI观察心功能终点情况，6个月时观察有效性终点。该研究的患者入选标准包括年龄、胸痛症状、ECG改变、TIMI血流等级等，而其排除标准包括左束支传导阻滞、溶栓成功后补救性PCI治疗、心源性休克、梗死相关血管为左主干者、支架内血栓以及预期寿命小于6个月等。

本研究的主要终点：有效性终点MACE包括心源性死亡、再梗死发生、靶病变再次血运重建风险。安全性终点包括严重和轻微的院内出血事件。

次要终点：完全性ST段回落的程度、术后TIMI血流等级、酶学评价的心肌梗死面积、心脏MRI评价的梗死范围等。

研究结果显示，两组患者的主要和次要终点观察并未发现明显的有统计学意义的差别。STEMI患者的梗死相关动脉超选择性给予替罗非班，同经指引导管给予替罗非班相比，并未显著降低30天缺血或出血事件发生，也没有降低180天缺血事件的发生。两种治疗策略的有效性没有显著差异，根据患者梗死血管位置分类做进一步分析亦未发现两种治疗策略的差异。



文 / 康瑞 本刊编辑部

严选下的青年才俊 ——“CIT2012 青年医师研究奖”

2012年3月16日，在国家会议中心举行的CIT2012欢迎晚宴上，CIT大会重要学术活动之一的青年医师研究奖结果揭晓。来自上海瑞金医院的张奇和上海复旦大学中山医院的葛雷分享了CIT2012青年医师研究奖优秀奖，而来自哈尔滨医科大学附属第二医院的侯静波则荣膺本届青年医师研究奖的一等奖。青年医师研究奖是CIT大会设立的重要学术活动之一，凡年龄低于45周岁、从事心血管介入医学领域临床研究不超过10年、在SCI可检索杂志上至少发表过一篇介入心脏病学相关原创学术论文者均可参选。可见，这一奖项的设立目的是鼓励在心血管介入临床和研究领域有突出表现的青年医师，并促进他们的成长和不断进步。

本次决赛的评审团阵容可谓耀眼，评审团主席由来自美国心血管研究基金会的Roxana Mehran担任，在她的介绍下Joseph D. Babb, Davide Capodanno, Donald E. Cutlip, Fausto Feres, Fumiaki Ikeno, Spencer B. King III, Ajay J. Kirtane, Mitchell W. Krucoff, Yean-Leng Lim等九位评审团成员也陆续登场，这些名字在世界心血管学界可谓如雷贯耳。Mehran对站在台上的七位决赛入围选手说，“站在今天的舞台上，你们都是胜利者。”最后，她宣布了最终的评选结果。之后谈及此事，侯静波说：“获奖对于我来说很意外也很欣喜，最初我以为自己只是个‘陪榜生’，与北京和上海的大中心比起来，我们的国际认可度还有些差距，所以根本没想过得奖的事。但大会用最客观和最公正的方式给予了我和我的团队的努力最终的认可。”

本次评奖是通过中国专家初筛，外国专家评审的方式进行的。在决赛的答辩过程中，评审团提出了目的性很强的问题，侯静波回忆说，如果你并不是一个善于做科研或并没有在科研工作中深入进去的人，是无法回答这些问题的。在决赛过程中，JACC主编Spencer B. King III问候静波：“你有这么多原创研究的数据而为什么没有向更高分值的SCI杂志投稿？”她的回答是，因为高分值期刊一直以来都比较质疑来自中国的研究数据，我们的数据要拿到别处去分析，同时还会低估我们的数据质量。Spencer B. King III对此表示认同，并且表示非常高兴看到来自中国青年专家的原创研究，且将考虑在JACC上为中国介入医生提供专门的数据平台。

谈到对临床研究最初的参与，长时间从事单一的临床工作你会觉得缺乏挑战。她说，我是一个喜欢挑战的人，通过临床研究来验证临床工作中产生的一些想法，然后得到结果。这是一件非常美妙的事情，当你深入其中则无法自拔。

作为临床医生的同时参与研究并不是一件轻松的事情，你必须先有足够的临床医疗工作积累，在不影响临床工作的前提下利用业余时间查阅文献和设计课题，遇到动物实验则更是不分昼夜地工作。侯静波在介绍自己的经验时表示，年轻医生要参与临床试验工作首先要进行大量文献阅读；深入地了解统计学原理以帮助你完善自己的试验设计以及试验数据的分析等一系列的知识储备。同时她也表示，临床研究不是一个人完成的工作，而是一个团队的共同协作，如果你没有较强的协作意识，是无法成功地完成一项研究的。当我问及获奖之后的心情时，她说：“我获奖的消息传回哈医大二院后，我的同事们比我本人更加兴奋，这是对我们团队中所有人的认可。”最后她说，这个奖项对于哈医大二院年轻医生的鼓舞，其意义远远超过她本人。 医惠



编者按：ST段抬高型急性心肌梗死作为致死率较高的冠脉疾病，其救治的问题一直受到政府和学界等多个层面的高度关注。从二十世纪八十年代中国的七五攻关开展以来，对于STEMI的研究就从未间断，国内的救治水平也在不断提高，心血管介入技术的发展、药物洗脱支架的应用、院前急救速度的提高以及院内救治流程的优化更是使得STEMI的死亡率从上世纪的15%下降到8%，但这一数字目前尚不能代表我国的平均水平。STEMI目前在我国的最新发病情况如何、如何继续优化STEMI的救治流程、怎样对救治技术开展全国性普及等问题依然摆在我们的面前。就此，我们在CIT大会期间采访了在STEMI的流行病学进展和提高临床救治技术方面一直进行不懈努力和深入研究的沈卫峰教授。

整理 / 康瑞

STEMI 时间就是生命 ——沈卫峰教授专访



沈卫峰 上海第二医科大学附属瑞金医院副院长兼心内科主任，主任医师，教授，博士研究生导师，中华医学会心血管病分会常委兼冠心病和动脉粥样硬化化学组组长，中国医师协会常委，卫生部心血管疾病预防研究中心委员，中国介入心脏学会委员，卫生部“单病种质量监控急性心肌梗死与心力衰竭专家组”成员，上海市医学会心血管病学会主任委员兼介入学组组长，上海市心脏介入质控中心主任，上海交通大学医学院心血管病研究所所长，法国心脏病协会会员，香港心脏学会荣誉会士。

CHeart:请您介绍一下目前我国STEMI发生的流行病学情况。

沈卫峰：急性冠脉综合征是冠心病领域中较为常见的一个病种，其中有一些是STEMI，有一些是不稳定型心绞痛等。STEMI经过众多心脏病学家多年的努力，在临床治疗策略上已经基

本达成了统一。2010年，我与高润霖院士一起组织编写了中国的STEMI治疗指南，对这一领域进一步规范。就流行病学来看，我国对STEMI治疗经验还很不足，2011年PCI报告总量是33万例，我们还不清楚其中有多少是STEMI患者。以上海为例，STEMI患者2011年PCI总量大约18,000例，其中

有2000~3000例是行直接的PCI治疗，也就是说占到了12%~15%。根据卫生部提供的数据，我国十万人中有约25人可能患心肌梗死。最近几年来STEMI患者可能会有所增加。从实际的临床情况来看，冠心病尤其是心肌梗死的患者年轻化也可能是总体患者数量上升的原因之一。据我所知，绝大多数大城市基本不对心肌梗死患者进行溶栓了，瑞金医院已经四、五年不做心肌梗死溶栓治疗了。目前，上海有30家医院可以做PCI，我们要求开展直接PCI的中心承诺执行导管室介入医生24小时值班。Gregg W. Stone教授谈到急性心肌梗死的治疗过程有五个方面要注意，将这五个方面做好，可以大大改善患者预后。第一、要做直接PCI，而不是溶栓治疗；第二、速度要快，要争取最佳的治疗时机；第三、使用药物洗脱支架；第四、使用比伐卢定，但国内没有这个药；第五是一些其他方面的治疗。因此我觉得绝大多数方面我们是能做到的。其中我想强调的是“快”的问题，我们可以采取各种措施来缩短

患者进门到手术开通血管的时间。但院前时间是医生所无法控制的，这个时间实际上是非常重要的。很多患者从出现症状到医院的时间要大于院内急救时间。所以，对于急性心肌梗死相关知识的宣传显得尤为重要，对百姓要尽可能地普及这一病种的相关知识，包括如何识别、了解它的危险程度和一些必要的简单处理措施。而对于院前的急救人员，也要进行必要的培训，要使急救部门了解所在城市医院对于急性心肌梗死患者诊治能力情况，比如哪些医院可以进行急诊PCI手术，那些医院可以完成心脏CABG手术等等。其次是通过药物干预改善心肌细胞微循环的问题，心肌细胞本身的血液供应是改善症状和预后的关键因素。

CHeart:根据相关数据报道，我国每年大约有54万人死于急性心肌梗死，仅有2~3万名患者得到有效救治，其中，STEMI患者应该占据了相当大的比重，您认为我国目前STEMI有效救治率水平较低的问题在哪里？

沈卫峰：由于心肌梗死这一病种一直受到政府的高度重视，总体来说，我国如北京、上海、广州这些大城市对心肌梗死的治疗情况与欧美已经非常接近了。我从上世纪八十年代开始承担心肌梗死相关的国家七五攻关计划的研究，到现在已经二十几年了。经过我们的不懈努力，急性心肌梗死的临床死亡率已经得到了明显降低，80年代心肌梗死的住院期间死亡率是15%，目前我们已经达到了约8%的水

平，但这个数字目前也只能代表我国心肌梗死治疗较高水平的地区，而非平均水平。我们在上海对开展直接PCI的医疗中心进行了强制性的规范和质量控制，这是本着宁缺毋滥的原则发展的。就城市范围来讲，我们应该尽可能地做到区域医疗能力的平均发展，目前，上海市和北京市的城市化进程都很快，城市范围也在不断扩大，上海核心区外的每一个郊区都有一个较大医疗中心可以担负一定范围内急性心肌梗死患者的救治工作，大大缩短了患者的院前急救时间，也赢得了更多的救治时机。根据我们的一些经验，这些中心建立初期人员技术可能存在一定的问题，大型心血管病中心在根据就近原则进行挂钩帮带的同时采取了“医生转移”而非“患者转移”的方法大大缩短了路程所需的时间。当然，这种方法只是一种过渡。当地医院的医生技术成熟之后，则可以更加快捷地服务于当地患者，进一步提高心肌梗死的抢救成功率。目前，瑞金医院的D to B时间是72分钟，我也听到了很多国内医院达到了60分钟甚至更短的时间，这是令人感到欣喜的。但就全国平均水平来讲，我们还有很长的一段路要走。

CHeart：TCT2011发布的美国关于冠脉血运重建指南中已经将D to B的评价标准修改为首次医疗接触的评价标准，且首次医疗接触的时间要小于90分钟。而刚刚在CIT 2012上发布的我国PCI治疗指南（简版）也对D to B 90分钟的时间进行了强调，您对此有何看法？

沈卫峰：指南对于时长的强调我认为很有必要的，如果不能有效地缩短救治时间，也就无从谈起心肌梗死患者救治死亡率的不断降低，更无法与国外同行进行交流。指南不是法律，它只是行业规范，告诉医生应该怎样做。我们试行这个时间规范有几年了，90分钟的完成时间没有问题。在国外治疗心肌梗死的救治时间还要短。新版指南中要求在90分钟是最起码的要求。如果这个标准都无法做到，我们与国外的差距就太大了。我国目前针对STEMI患者的再灌注治疗的标准就是PCI，如果我们能够做好Stone教授所说的那五个方面，我认为实现心肌梗死死亡率7%降至5%的跨度是大有可能的。

但是现在STEMI人群越来越复杂。卫生部颁布的心肌梗死患者救治临床路径是我和杨跃进教授负责制定的。患者来到医院后，我们就可以按照临床路径流程进行治疗，几天后患者就可以康复出院。当然，这个路径仅针对于单纯的心肌梗死患者，如果存在其他并发症或疾病还要延长住院时间。但从患者进门到进行PCI治疗之间的做法是相同的。所以，严格地执行临床路径规范化治疗，在我国是非常值得重视，是评价医院重点专科很重要的标准，其分数权重也是很高的。一方面可以提高医院治疗质量，另一方面可以减轻患者治疗费用的负担。因此我觉得一些政府部门和管理部门的协作工作是很关键的。

编者按:IVUS、OCT、FFR, 这些看似已经不是最新鲜的话题了。IVUS 在中国经历近二十年使用现状如何, 目前还没有明了地呈现在我们面前。而对于新技术应该如何更好地使用以发挥其最大的优势服务临床也还处于众说纷纭的状态之中。刘学波教授说, 血管内超声发展至今已经证明它是冠脉介入治疗领域非常优秀的影像辅助手段, 无论对于即刻手术效果还是患者远期预后以及介入医生的成长进步都具有不可否定的重要作用, 但基于我国目前还处于发展中阶段的现状, IVUS 不可能像近邻日本一样达到 95% 的使用概率, 所以, “好钢用在刀刃上” 目前应该是 IVUS 使用的基本原则。对于每一个介入医生来说, 熟练掌握 IVUS 的适应证都是一项非常重要的技能。

整理 / 康瑞

IVUS : 辅助信息应用如何最优化?

——刘学波教授访谈录

CCheart : 相比 OCT 和 FFR 来说, IVUS 在冠脉介入治疗领域已经不是一个新的技术, 随着冠脉介入治疗的不断深入和拓展, IVUS 技术被不断应用于更多的患者, 但就我国的实际情况来看, 相对欧美和日本 IVUS 的使用可能受到一些限制, 首先请您介绍一下目前全国 IVUS 使用大致情况。

刘学波 :我想无论 MUS、OCT 还是 FFR 都只是一种辅助工具, 各有特点。血管内超声的发展时间比较长, 它具有近二十年的发展历史, 技术和设备等方面都比较成熟。虽然我们的使用时间已经不短了, 但国内的普及率非常低, 其原因一是我们开展的比较晚, 二是费用问题。目前对医生来讲最大的问题就是对它的深入了解和使用还有很大的提升空间。不同层次的医院可能对 MUS 的使用率不尽相同,

刘学波 同济大学附属东方医院心内科主任, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师。中国生物医学工程学会介入医学工程分会第一、二届委员会委员。2005~2006年美国Columbia大学医学中心和心血管研究基金会进修学习。主要从事心血管内科的临床工作, 擅长冠心病的诊断和介入治疗, 熟练应用血管内超声 (IVUS)、光学相干断层扫描 (OCT) 和冠状动脉血流分数储备 (FFR) 等新型冠心病诊断方法。

总的来说它的普及率非常低。我们对 MUS 的使用应该解决相应的问题, 而不是为了使用而使用。还有一个问题就是, 很多医生在潜意识中更愿意尝试最新的技术, 但对于临床工作来说, 能够解决实际问题的和对临床工作有指导的技术和器械可能更具意义。从这个方面来讲, MUS 可以为心血管介入诊疗提供更多的临床证据和指导。

CCheart : 目前我国的冠脉介入治疗指南是否对 IVUS 的使用进行了建议? 基层临床医生应该如何执行指南所给出的建议?

刘学波 :血管内超声是一种非常有价值的临床工具, 它可以帮助患者和医生规避血管造影所无法发现的临床风险。这些问题可能是来自于病变本身的问题或来自于造影技术的局限。特殊部位的病变, 比如左主干钙化病变有时在造影上表现得非常模糊, 有时候是临界病变, 或者某种血栓。在血管造影中可能会由于病变的透视效果, 二维轮廓的局限性导致我们对病变不能作出准确的判断。血管内超声可以帮助我们对病变提供判断。第一, 病变是什么性质, 这既决定了医生即刻的治疗策略也决定了长期的临床预后。第二, 病变的严重程度。第三, 病变的形态和分布状况, 可以采取什么样的血运重建方式, 选择一个什么样的最佳治疗策略。如果我们在手术当中决定采取干预治疗, MUS 则可以帮助医生看到更好的结果。细节决定成败, 虽然使用 MUS 手术成本会略有升高, 但是对患者的预后可以起到明

显的改善作用。血管内超声给我们的提示包括如何把支架放得更好、怎样避免再狭窄, 或者支架血栓的形成以及帮助我们发现支架边缘夹层。所以, 在我国冠心病介入指南中, 血管内超声应该是一个值得推荐的影像辅助工具, 看得更清才会做得更好。如果我们在平时对这方面不了解, 不去积累对病变的理解能力, 单纯地根据二维轮廓影像从事介入治疗工作, 对进一步提高成为一个顶级介入医生会产生巨大的障碍。

CCheart : 就您多年来对冠脉介入治疗影像学技术的研究来看, 您对 IVUS 的使用时机选择有哪些体会?

刘学波 :我曾经与一位日本专家讨论这个问题, 他说, 在日本 MUS 的使用率是百分之九十五。七年前我在哥伦比亚大学学习时他们的血管内超声使用率在百分之三十左右。由于我们是一个发展中国家, 超声导管的费用比较高, 我们无法在所有病变中都使用, 但是我们必须掌握它明确的适应证。当我们通过二维图像难以决定是否要置放支架; 是选择药物治疗还是介入治疗时 MUS 就可以帮助我们找到答案。在治疗之前我们必须要把每个病变的结构和分布情况了解清楚, 这样可以帮助我们选择更加合理的治疗策略。

我们在选择使用 MUS 时, 应该将它的作用发挥得淋漓尽致。在左主干病变、慢性闭塞性病变的真假腔鉴别、特殊形态病变、支架扩张是否良好、后期随访时支架内情况的评价等方面

MUS 都可以起到很好的辅助作用。我想好钢要用在刀刃上, 特别是作为发展中国家, 我们不可能让所有患者都去接受血管内超声检查。

CCheart : IVUS 与 FFR 的联合使用是目前讨论的热点话题, 您认为采用解剖学与形态学的联合评价是否更有利于复杂冠脉病变患者的治疗和临床预后?

刘学波 :目前我们找不到一种工具可以解决所有问题。所以 MUS 与 FFR 结合在一起, 可以让我们成为更聪明的医生。就目前提出的功能性血运重建看来, FFR 具有很大的发展前景。用血管内超声来评估病变的严重程度, 以前的标准有很大的问题。对于缺血判断, 我们必须要考虑病变的每一个节段、每一个血管直径的大小、考虑同一个临界程度下其病变的长短可能造成不同的缺血结果。所以, 用影像学去判断缺血存在很大问题。我认为 MUS 与 FFR 结合在一起非常好, 但是我们也必须考虑到获益/费用比的问题, 我们不能无选择地跟着国外的技术走, 否则代价会越来越高。当然, 单纯从技术和学术角度来说, 这肯定是个比较好的方向。尽管两种技术融合在一种界面上操作起来比较方便, 但是我们更关心的是会不会导致我国的治疗费用进一步上升。我们必须更好地运用患者的临床症状, 运用单个影像学信息结合临床症状去判断, 不能完全依赖于某种新的技术。

编者按：“经导管去肾神经化”作为治疗顽固性高血压的新技术，患者仅需局部麻醉，穿刺股动脉将一根直径 1.3 mm 的射频消融导管头端送到肾动脉内，传递射频能量至肾动脉外膜，选择性消融肾交感神经。操作时间不到 30 分钟，术后恢复快，并发症少。欧美发达国家已开始进行该疗法临床研究，取得了明显的降压疗效，给医生和患者带来了新希望。2012 年 3 月 16 日第十届中国介入心脏病学大会（CIT）开幕式召开之前，德国 Horst Sievert 教授和北京阜外医院蒋雄京教授共同完成了“顽固性高血压的经导管去肾神经化”示教演示，本刊就此项技术采访了蒋雄京教授。

整理 / 刘瑞琦

关注顽固性高血压新疗法 ——访蒋雄京教授

CCheart：蒋教授您好！首先请您介绍一下“经导管去肾神经化”手术。

蒋雄京：“经导管去肾神经化”是一种治疗顽固性高血压的新技术，全世界对其寄予很大希望，我们国家 2012 年 2 月末在高润霖院士的推动下将目前欧洲获得上市认证的去肾交感神经射频消融专用导管引进了阜外医院，开展“经导管去肾神经化”消融手术，在这次 CIT 十周年大会首次演示了“经导管去肾神经化”病例，引起了大家的关注。

顽固性高血压是指经生活方式改善，同时服用 3 种或 3 种以上不同机制的降压药，血压仍不能降至正常的患者，此类患者由于血压长期得不到有效控制，心、脑、肾并发症多，预后差。“经导管去肾神经化”在世界很多国家经过了初步的研究，对降低血压有一定的作用，并发症低，燃起了大家对治疗顽固性高血压的新希望，但是由于应用时间较短，从临床应用以及患者的安全角度来看，还有很多问题需要继续深入研究，在得到明确的结论之前，广泛地应用于临床治疗还为时尚早。

从我们医院应用“经导管去肾神经化”的经验来看，考虑到该术式安全性，首先要对顽固性高血压患者进行严格筛查。有的患者接受“经导管去肾神经化”新技术治疗后，停用降压药，这显然是过分乐观。从高血压发病机制来看，血压的维持由三个重要方面决定，一是心脏收缩功能，二是循环系统血容量，三是血管外周阻力。这三方面共同决定人体血压的高低。肾去交感神经对血压的调节不是起主导作用，而是起缓解作用。这种作用是有病理生理依据的。众所周知，肾脏是调节血压的最重要的器官，肾交感神经是调节肾脏的非常重要的神经，作用于这个环节可能对血压产生重要影响。肾交感神经在解剖分布方面适合做这种手术，因为 95% 的神经分布在肾动脉内膜表面，通过选择性地去除大部分交感神经，包括传入和传出神经，可以对肾脏的血压调节产生重要影响。

射频消融技术来源于心脏的射频消融，它的特点是创伤小、高度选择，基于这样的技术基础，经导管进行肾脏神经射频消融从技术上能够实现。从目前一些国家积累的“经导管去肾神经化”1~3 年经验来看，患者血压确实有显著的下降，但是也有 10% 左右的患者对该术式没有反应，80%~90% 血压有不同程度的下降，这个结果很好。因为即使好的降压药仅 60%~70% 起到降压作用。但是由于观察的时间比较短，最长的只有三年，我们不知道患者术后四年、五年甚至十年以后的预后怎样，有些问题到目前还是一个问号，有待进一步临床观察。现在的结论是：从近中期效果来看，“经导管去肾神经化”使患者血压下降，但我们希望看到除了血压下降之外，最重要的是心血管事件的显著下降，这是临床追求的最重要目标。如果血压下降但心血管事件却没下降，那么血压下降则是伪下降。我们更期待硬终点，希望开展这样的研



蒋雄京 中国医学科学院阜外心血管病医院心内科主任医师，高血压与外周血管病诊治中心和病区副主任。

究：一组患者接受“经导管去肾神经化”治疗，另一组服用降压药，经过较长时间的随访，观察这两组患者的心血管事件是否存在显著差异。不奢望通过一项技术把高血压治愈，这不现实。要从科学的观点出发，根据临床研究和临床实践的结果，逐步认可和推进这项技术，而不是蜂拥而上把这项技术当作治疗高血压的灵丹妙药。

CCheart：“经导管去肾神经化”技术的安全性和有效性怎么样？需要注意哪些问题？

蒋雄京：从手术操作本身来看，做心血管介入治疗的医生可能都很容易掌握，要求患者肾动脉解剖结构正常：肾动脉主干长度 2cm 以上、直径 5mm 以上，肾动脉血管过细、导管不易通过的患者不能接受这项手术。导管操作技术也很简单，经过几次培训之后很容易掌握。关键是要注意一些术中操作的问题，从患者的反应来看，

能量释放过程中患者感到腰部疼痛；移动过程中导管拉出或移位的可能性比较大，疼痛引起的血压急剧上升导致高血压危象，疼痛导致的迷走反射，心跳减慢，在手术过程中都要注意处理和预防。

手术过程中大家比较关注的是导管推送过程对肾动脉的损伤，一些肾动脉狭窄或者解剖异常的，操作不当可能导致夹层，在消融过程中刺激肾脏动脉内膜引起血管收缩痉挛，急性血栓形成，手术时都应该加以避免。一般不需要术后常规进行抗血小板治疗，但也有人主张术后服用一个月小剂量阿司匹林，毕竟对血管内膜产生了损伤，对预防血栓形成有一定帮助。

由于血压自身波动比较大，术后一天下降是不够的，我们需要的是持续的下降。希望通过严格、科学的方法，评估患者的血压是否下降。观察“经导管去肾神经化”术后一个月、三个月、半年、一年的血压，并且术后降压药种类不变或者减少的情况下，

做 24 小时动态血压监测，评估血压是否真正下降，而不是依靠偶测的临床血压。

“经导管去肾神经化”手术要排除继发性高血压，区分高血压是由继发原因引起的还是真正的顽固性高血压。继发原因包括通过各种检查之后发现引起高血压的特殊原因，比如肾上腺肿瘤如嗜铬细胞瘤，原发性醛固酮增多症，肾动脉狭窄，严重的睡眠呼吸暂停，肾功能不全，如蛋白尿、肌酐尿素氮升高等，这些情况引起的高血压用经导管去肾神经化效果就不好，不是解决病因问题。继发性高血压把病因解除就可以，而不是要去去除肾脏的交感神经，但是很多医院没有评估高血压的手段，血压降不下来就使用“经导管去肾神经化”技术，可能出现并发症或是没有起到降压效果，增加了手术风险。所以该项手术需要严格限制，在有条件的高血压专科医院率先开展，根据临床研究结果再推进该技术。

编者按：第十届中国介入心脏病学大会（CIT 2012）将中国介入心脏病学创新的时代引领到我们的面前。谈到介入创新，心脏瓣膜疾病的介入治疗无疑是目前这一领域最为引人注目的创新亮点之一。“中国主动脉瓣疾病介入治疗的时代很快就会到来”，阜外心血管病医院的吴永健教授这样对我说。在阜外医院北楼导管室找到吴永健教授的时候他刚刚从手术台上下来，一脸倦容地坐在休息室里。但谈到 TAVR，我还是看到了他眼中的各种乐观、喜悦、期待和理智。我可以从采访的过程中看出，关于 TAVR 的思考，在他的脑海中从未中断。我问他为何对瓣膜疾病介入治疗发展如此乐观？他说，这是时代的需要和选择。

整理 / 康瑞

中国主动脉瓣疾病诊疗展望

——阜外心血管病医院吴永健教授专访

CHeart：经皮主动脉瓣介入治疗技术在我国开展的总体情况怎样？

吴永健：中国的主动脉瓣疾病介入治疗是从 2010 年开始开展的，全国已经有三家医院进行了尝试。从患者的接纳程度来看还是比较理想的，这使我们回想起当年冠脉介入治疗刚刚开展的时候，很多患者是不能理解和接受的，随着冠脉介入治疗的发展，目前，很多患者对不开胸的经皮导管瓣膜介入治疗技术都抱以期待的心情。

TAVR 在国外已经有十年的发展历程。经过十年的发展，这项治疗手段的技术越来越成熟、器械越来越精细、医生的操作也越来越娴熟，全世界已经有近 5 万名患者接受了这项手术的治疗。目前，TAVI 的术中死亡率也只有 1%~2%，而这些患者如果进行传统外科的开胸瓣膜置换术所承担的术中死亡风险要大于 20%，而这些患者如果不接受任何手术治疗，其一年死亡率超过 50%，两年死亡率可以达到 80% 以上。而接受 TAVR 治疗的患者两年死亡率已经降至 30% 以下。所以，目前 TAVR 技术所达到的死亡风险是完全可以被接受的。

我国需要介入治疗进行主动脉瓣置换的患者比例还没有西方高，但随着中国老年化进程的加快，这部分患者的数量在 5~10 年之后会呈现明显的增长趋势。现在尽快地开展这一技术的使用，不仅可以服务于目前需要手术治疗的患者，经过这一时期的发展和成熟，也可以更好地服务于未来的适用人群。目前，中国市场适用的主动脉瓣瓣膜均依赖于进口，全面进入中国市场尚需 SFDA 的审批。对于急切需要治疗的患者，阜外医院在两年前就已经开展经皮导管主动脉瓣单纯球囊扩张治疗用以改善高危患者的临床症状，帮助他们过渡到能够接受外科换瓣手术或经导管瓣膜植入技术的时候。单纯球囊扩张虽然只是权宜之计，但确实可以化解面前的危机，为患者接受换瓣治疗赢得时机。就我国目前的时机情况来看，经皮导管单纯主动脉瓣球囊扩张是非常值得推广的“权宜之计”。

CHeart：您认为这项技术在中国进行推广的工作应该如何进行？

吴永健：中国主动脉瓣置换术的时代很快就会到来。早期国内几家较大的中心进行调查之后证明，这一治疗技术对于中国患者是切实可行的。但这同时也是一项高风险技术，其操作风险性高且患者均为主动脉瓣疾病的高危人群，所以开



吴永健 阜外心血管病医院22病区主任兼7病区副主任，主任医师，教授，硕士研究生导师。《中华心血管病杂志》、《中国循环杂志》、英国《BMJ》杂志中文版审稿人，北京市医疗事故鉴定委员会成员。

展初期应该集中在我国大型的心血管病中心。以阜外医院为例，我们将全院各个技术部门组成了技术团队，包括外科、内科、放射科、麻醉科、术后恢复室、杂交手术室等各个部门的协调合作。不具有完备的心血管技术团队的医疗机构尚不适合开展这项治疗。即使开展单纯球囊扩张成形术，也应该具备由外科、内科和麻醉科组成的团队。相对冠脉介入治疗的发展而言，瓣膜疾病介入治疗的发展之路会更加漫长，这可能与患者数量和经济因素有关。首先，进行外科开胸瓣膜置换还是主动脉瓣疾病治疗的“金标准”，在所有的主动脉瓣疾病患者中，只有约 1/3 的患者因无法耐受外科开

胸手术而需要进行介入治疗，这会使医生需要更长的时间才能积累足够的临床经验。所以，在 TAVR 的早期阶段应该集中在大型中心开展，积累到一定经验之后再向其他医院传播。

CHeart：您认为 TAVR 技术的发展是否会受到社会经济因素的影响？

吴永健：社会经济因素是 TAVR 发展过程中另一个重要的问题。相对冠脉介入治疗来讲，瓣膜疾病的介入治疗成本是一个较高的费用。但我相信，随着时间的推移经济因素对 TAVR 的发展影响会慢慢变小。就像药物洗脱支架，现在的费用几乎比它刚刚上市

时降低了 3 倍。目前我们使用的进口瓣膜售价几乎都在 20 万元以上，预计在将来的一段时间之后，经过市场调节和研发成本的降低，以及瓣膜国产化的出现，介入治疗心脏瓣膜疾病的成本有可能下降到多数患者可以接受的水平。让我们感到欣慰的是很多中国企业都在努力地对瓣膜技术进行不懈地研发。2012 年 4 月 8 日是值得我们纪念的一天。就在这一天，中国企业生产的第一个心脏瓣膜已经在海外成功置入。我们有理由相信，在将来的中国市场中，国产瓣膜在价格上一定会占据更加明显的优势。

编者按：2009年FAME研究在美国和欧洲的20个医学中心入组了1005例冠脉多支病变患者，随机分为FFR引导的PCI组和血管造影术引导的PCI组，结果显示FFR组支架置入数目明显少于血管造影组，FFR指导的PCI组患者不良事件比对照组明显减少，提示使用FFR辅助检查可优化PCI效果。2012年初，FAME II研究者发布了中期分析结果，显示FFR指导的PCI加优化药物治疗（OMT）明显优于单纯OMT，数据安全监察委员会于是建议立刻终止患者入选。FAME研究及其提出的FFR辅助PCI能否影响临床实践？我们就此采访了北京大学第一医院的李建平教授。

整理 / 刘瑞琦

FAME 研究结果影响临床实践吗？

——访李建平教授

CCheart：李教授您好！我们应该如何解读FAME II研究？它对临床实践有哪些影响？

李建平：PCI往往用于治疗急性冠脉综合征和有广泛缺血的患者，起到减少心梗、提高患者生存率的作用。从FAME II研究结果来看，尽管是稳定的冠心病患者，如果有证据证明介入治疗干预的确实是一个引起缺血的病变，可明显使患者获益。过去也有一些研究如COURAGE研究，入选的也是稳定型冠心病患者进行血运重建治疗，与单纯药物治疗进行对比，但是限于当时的条件，没有进行FFR的测定，虽然两组患者的症状都有所改善，但是从患者的MACE事件来看，两组并没有显著性差异。

但是FAME II研究不一样，入选的患者是稳定型冠心病患者，但是在做血运重建之前进行了FFR评估，对FFR评估确实是有意义的病变进行介入治疗。由此看来，对引起缺血的病变进行介入治疗效果要优于单纯的药物治疗，FFR为稳定的冠心病患者做介入治疗提供了一个客观的指标，稳定型冠心病患者如果有FFR证据，进行介入治疗还是获益的。

FAME研究给我们临床医生的启示在于，对于稳定的冠心病患者，在做介入治疗之前最好有客观的证据和指标，证

明所干预的靶病变是有意义的病变，是真正引起缺血的病变。其实除了FFR以外，其他一些检查也可以提示病变是否引起缺血，如负荷试验，包括运动负荷试验、药物负荷试验、心电图负荷试验、同位素心肌灌注负荷试验、超声心动图负荷试验等，这些检查和FFR都是提供客观的诊断指标，评价病变是否有意义、是否需要干预。只有客观检查指标显示病变确实引起缺血再为患者进行介入治疗，即使是稳定的冠心病患者、跟单纯的强化药物治疗相比，患者仍然是获益的。我想这是FAME II研究给我们带来的临床提示。

CCheart：FFR对于PCI有哪些积极作用？今后能否成为常规检查手段？

李建平：个人认为FFR应该成为常规的检查手段，特别是对于FAME研究所入选的这些患者，如多支血管病变、临界病变等，应该作为常规的检查手段。FFR对PCI发展的意义主要是规范了介入治疗，给医生做介入治疗提供了一个客观的证据，所干预的病变是不是有意义的病变。因为做介入治疗的目的有两个层面的意义，第一层面是改善患者症状，最理想的第二层面是希望改善患者的预后，包括



李建平 北京大学第一医院心内科，主任医师，教授，北京大学第一医院心血管病研究所副所长。

降低患者死亡的风险。但是如果我们PCI治疗没有达到这两个目的，甚至连缓解症状的目的都没达到，那么给患者做介入治疗是无用的，甚至可能是有害的。因为对不需要置入支架的临界病变置入了支架，即使置入的是药物洗脱支架，1年内也有5%的再狭窄发生率，近1%的支架内血栓发生率，所以这种情况下不但是没用的反而是有害的。所以在做介入治疗之前要有很好的评估。

CCheart：我国目前FFR的使用现状是怎样的？FFR主要应用在哪些病变的检查？

李建平：我们医院很早就开始使用FFR，当时是试用，给患者免费，到目前为止北京市没有一个明确的关于FFR收费标准，所以这可能是在目前这个阶段限制FFR广泛使用的瓶颈。可能有些部门包括一些医院也在申请，作为一个新技术申请，但不知道目前进展到什么程度。FFR主要应用在临界病变，其实临界病变也包括左主干、特殊部位的病变，另外对于一些分支病变以及长节段弥漫病变采取FFR指导介入治疗也是有帮助的，可以提供一定的指导作用。

ST 段抬高急性心肌梗死患者经桡动脉介入治疗研究进展

文 / 王雷 赵林 首都医科大学附属北京友谊医院



王雷 首都医科大学附属北京友谊医院心血管中心副主任，心导管室主任。主任医师，副教授，博士，硕士研究生导师。

经桡动脉介入治疗 (TRI) 因其创伤小、患者术后无需卧床、住院时间短、住院花费低、患者接受度高等优势，在择期冠脉介入治疗 (PCI) 中越来越受患者和医生的青睐。我们曾在 2006 年和 2007 年连续两年在国内展开调查，发现国内已有半数以上患者接受经桡动脉介入治疗，其中急诊 PCI 中 TRI 的比例达 30% 且逐年增多。对于 ST 段抬高急性心肌梗死 (STEMI) 患者，因为忌惮于延误再灌注时间、操作难度大、技术要求高等，很多医生不愿选择经桡动脉入径，更多选择经股动脉行冠脉介入治疗 (TFI)。随着技术进步、器械改进、经验积累、认识提高等，STEMI 患者中 TRI 越来越受到认可，尤其是 2011 年 ACC 上公布的 RIVAL 试验和 2011 年 TCT 上公布的 RIFLE 试验，证实了 TRI 能减少患者的出血与死亡。随着研究的开展和经验的汇总，更多的事实让我们相信 STEMI 患者中，不同的 PCI 操作路径能够改变患者的预后。现将有关该主题的相关资料汇总如下。

一. 出血与预后

近年来，随着治疗药物 (主要是各类抗凝和抗血小板药物) 和治疗手段 (急诊冠状动脉介入治疗相关器械与技术) 的进步，急性冠脉综合征，特别是 STEMI 患者的临床预后得到明显改善。随着

研究进展和经验积累，我们越来越认识到如何平衡抗凝减少缺血而又不增加出血风险极为重要，因为出血更预示着不良预后。新近发表的一项 Meta 分析荟萃了 2003 ~ 2010 年有关急性冠脉综合征和接受 PCI 治疗患者的注册和随机对照研究 12 项。结果显示，大出血是死亡的最大预测因子 (RR: 1.6~10.6)，可增加患者远期死亡风险。ACUITY、OASIS5 和 HORIZON-AMI 等研究的 post-hoc 分析都证实了上述研究结论。究其原因，可能与如下因素相关：(1) 出血导致患者血流动力学障碍，增加了患者多脏器功能衰竭风险；(2) 出血引起交感兴奋，增加了心脏负荷，导致不良预后；(3) 出血后输血引起微循环障碍，NO 释放耗竭，激活免疫反应等；(4) 出血诱发全身炎症反应；(5) 出血后会停用抗凝、抗血小板药物，从而进一步导致缺血风险增加。

如何在高危患者中减少出血风险是在进行抗凝、抗血小板治疗同时需要考虑的问题。临床工作中减少出血的手段包括：评价患者出血风险，鉴别出血高风险患者；调整抗凝药物使用，根据患者情况选择药物种类、药物剂量；良好控制操作流程，减少操作风险，降低出血几率。这其中，更换介入治疗的入径是减少出血的重要手段，越来越多的证据正在证实这一论断。

二. TRI 与 TFI 治疗 STEMI 对比荟萃分析

自 1992 年 Kiemeneij 报道了首例经桡动脉途径冠状动脉介入治疗以来，这项技术越来越普及。有关 STEMI 患者的 TRI 治疗也积累了越来越多的经验。2011 年 12 月 6 日 *Heart* 杂志发表了英国曼彻斯特心脏中心 Mamas A 等的最新荟萃分析，该 Meta 分析严格入选了 2003 年至 2011 年已发表的有关 STEMI 患者行 TRI 与 TFI 的 9 项随机对照研究 (包括 RIVAL、TEMPURA、RADIAL-AMI、FARMI、Yan 等，RADIAMI, Gan 等、Hou 等，RADIAMI II)，总计入选 2977 例 STEMI 患者。分析结果显示，死亡终点分别为 TRI 组 28/1460，TFI 组 54/1517，OR 值 0.53 (95%CI, 0.33~0.84)；MACE 终点分别为 TRI 组 47/1461，TFI 组 77/1508，OR 值 0.62 (95%CI, 0.43~0.90)；大出血 (根据各自的定义) 终点分别为 TRI 组 18/1435，TFI 组 33/1492，OR 值 0.63 (95%CI, 0.35~1.12)。穿刺部位并发症 TRI 组也明显减少 (OR 0.30, 95%CI: 0.19~0.48)。该分析显示，TRI 治疗 STEMI 患者的死亡率比 TFI 治疗减少了 48%。早在 2009 年 Vorobcsuk A 等在 *Am Heart J* 上发表了荟萃分析，汇总了有关 STEMI 患者的前瞻性、回顾性、随机性或观察性研究，总计 3324 例患者，也发现死亡率在 TRI 组下降

了 46%。

这些荟萃分析在一定程度上表明，TRI 在减少 STEMI 患者穿刺部位并发症和大出血，改善患者预后方面存在优势。随着证据增加，这将会成为大家的共识。

三. TRI 与 TFI 治疗 STEMI 对比新近证据

循证医学的发展是指南改进和临床进步的重要依据。有关本文主题的研究也层出不穷，现就最近公布的两项大规模前瞻性随机对照研究和一些注册研究进行详述，以便让读者获得更多信息。

2011 年 ACC 首次公布的 RIVAL (Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes) 研究是迄今最大的国际多中心、前瞻、随机、对照研究。该研究结果已于 2011 年 4 月 4 日在 *Lancet* 在线发表。该研究自 2006 年 6 月 6 日至 2010 年 11 月 3 日入选了来自亚洲、南北美洲、欧洲以及澳大利亚和新西兰等 32 个国家 158 家医院的 7021 例 ACS 患者，随机分为 TRI 和 TFI 组。结果显示，两组手术成功率相似 (95.4% vs. 95.2%, $P=0.58$)，TRI 组 ACUITY 大出血发生率 (1.95% vs. 4.5%) 和主要血管并发症发生率 (1.4% vs. 3.7%, $P<0.001$)

均显著低于 TFI 组。遗憾的是, 两组患者 30 天内的首要复合终点 (3.7% vs. 4.0%, $P=0.5$) 和死亡率 (1.3% vs. 1.5%, $P=0.47$) 均无显著性差异。

虽然 RIVAL 研究充分证实了 TRI 的安全性和有效性, 但似乎再一次否定了 TRI 的生存优势。不过, 进一步分析发现, RIVAL 研究中术者的年平均 TRI 例数仅为 40 例, 这使研究缺乏足够的说服力。同时, TRI 成功率及并发症的发生与术者 TRI 个人例数密切相关。Louvard 等的研究显示, 当 TRI 例数达到 1000 例时, 失败率降至 1%, TRI 与 TFI 的成功率已无差异。RIVAL 研究将参与中心的 TRI 例数分为高容量组 (中心术者年 TRI > 146 例)、中等容量 (61~146 例) 和低容量组 (≤ 60 例)。亚组分析显示, 虽然三组中 TRI 出血发生率均低于 TFI, 但只有在高容量组 TRI 组首要复合终点事件才显著低于 TFI 组。这提示 TRI 的生存优势在手术容量大的中心才更明显, 而在中低容量中心, 术者的经验不足抵消了 TRI 优势。同时, 该研究还进行了 NSTEACS 和 STEMI 亚组分析, 结果也证实了 STEMI 组患者获益更明显 (HR0.60, 95%CI, 0.38~0.94, $P=0.026$), 而在 NSTEACS 组 (HR1.11, 95%CI, 0.83~1.48, $P=0.49$), 这种优势尤其体现在对死亡的减少上。从该研究的其他亚组分析, 包括年龄、性别、BMI, 临床诊断等的亚组分析, 我们可以看出随着出血风险和患者疾病风险的增加, 其获益更明显。

2011 年 TCT 首次公布的 RIFLE-STEACS (Radial versus Femoral randomizEd investigation in ST Elevation

Acute Coronary Syndrome) 研究是迄今为止最大的针对 STEMI 患者 TRI 与 TFI 治疗效果的多中心、前瞻性、随机、对照研究。总计入选 1001 例 STEMI 患者, 随机分为 TFI 组 ($n=501$) 和 TRI 组 ($n=500$)。初级研究终点是 NACE (包括 MACCE+ 出血) 和非 CABG 相关出血。结果显示, TRI 组 30 天 NACE 明显下降 (21% vs. 13.6%, $P=0.003$), 主要为心源性死亡 (9.2% vs. 5.2%, $P=0.020$) 和穿刺部位出血发生率 (6.8% vs. 2.6%, $P=0.002$) 明显下降。30 天 NACE 预测因素包括女性、CKD、基础冠脉血流、最终冠脉血流、LVEF < 50%、LAD 闭塞和 Killip 分级, 其中只有桡动脉入径是预后良好的预测指标, OR 值 0.60 (95%CI, 0.4~0.9, $P=0.012$)。再次证实了经桡动脉途径 PCI 能够减少 STEMI 患者出血和心源性死亡。

2012 年伊始, JACC 发表了意大利医生 Valgimigli M 等的 REAL 研究。该研究为注册性观察研究, 纳入 2003 年 1 月 1 日至 2009 年 7 月 30 日意大利北部 Emilia-Romagna 地区因 STEMI 而行急诊 PCI 治疗的患者, 根据介入途径分为 TRI 组和 TFI 组, 比较了 TRI 和 TFI 组患者 2 年的死亡率差异。总计 11068 例患者入选该研究, 其中 TRI 组 3068 例, TFI 组 8000 例。2 年时死亡率分别为 8.8% (TRI 组) 和 11.4% (TFI 组), TRI 组死亡率明显下降, 差异具有显著统计学意义 ($P=0.0250$)。需要手术或输血的血管并发症也明显下降 (1.1% [TRI] vs. 2.5% [TFI], $P=0.0052$)。研究者进一步分析认为, 2 年随访时 11% 死亡归因于 30 天内患者的大出血

或穿刺部位并发症。研究者根据研究结果, 认为 TRI 能够明显减少因 STEMI 接受急诊 PCI 治疗患者的 2 年死亡率和出血与血管并发症, 再一次证实了 TRI 在 STEMI 患者中的优势。

在我们自己的临床实践中, 也总结了 TRI 治疗 STEMI 患者的相关经验。入选 2002 ~ 2009 年接受直接冠脉介入治疗的 STEMI 患者 661 例, 观察 TRI (340 例) 对比 TFI (321 例) 的近期疗效, 术后一月内主要心血管不良事件终点 TRI 组优势明显 (2.49% vs. 6.54%, $P < 0.05$), 严重出血事件两组间无统计学差异, 但 TRI 组具有更低的穿刺部位并发症发生率 (1.76% vs. 5.60%, $P < 0.01$) 以及更短的住院时间 (5.4 ± 2.6 vs. 7.1 ± 3.7 d, $P < 0.01$) (*J Anesthe Clinic Res* 2012, S9)。

尽管已有上述证据充分证实了 TRI 的优势, 但是赢得大家的共识或指南的修改, 还有更长的路要走。目前正在进行的大规模、多中心、前瞻性、随机、对照研究包括 MATRIX trial, STEMI-RADIAL、SAFE-PCI for women、EASY B2B 等。

随着证据的积累和认识的提高, 对于出血风险高的 STEMI 患者来说, TRI 更应成为首选的治疗途径选择。这不只是因为患者更舒适、医生更轻松, 更是因为在 TRI 技术熟练的心脏中心, TRI 能比 TFI 减少大出血和血管并发症, 挽救更多 STEMI 患者的生命。相信随着中国 TRI 技术的飞速发展, 在不久的将来会出现我们自己的大规模、多中心、随机、对照研究, 为该热点主题提供更充足的证据。 责编 / 胡利红



曾智 四川大学华西医院心内科教授, 博士研究生导师。中华人民共和国卫生部医疗服务标准专业委员会委员; 中国医师协会心血管医师分会常委; 中华医学会内科学分会副主任委员。

经皮二尖瓣球囊成形术： 适应证与结果

文 / 曾智 四川大学华西医院

二尖瓣狭窄 (MS) 的主要病因包括风湿性心脏病、老年瓣膜退行性变, 以及先天性瓣膜病。近年随着国内卫生条件逐年改善, 风湿性心脏病发病率有所下降, 老年瓣膜退行性变有逐年升高趋势, 但风湿性心脏病所致二尖瓣狭窄仍占二尖瓣狭窄患者的绝大多数。据文献报道, 我国风湿性心脏病患病率约 1.86%, 而欧美发达国家风心病患病率早已降至 0.01% 以下, 亚洲邻国日本、韩国的风心病患病率分别为 0.14% 和 0.5%。风湿性心脏病仍是威胁我国人民群众身体健康的重大疾患之一, 给我国医疗卫生事业带来较大的经济负担。风湿性心脏病所致瓣膜损害 80% 至 90% 累及二尖瓣, 而二尖瓣病变超过半数者为二尖瓣狭窄。自 1982 年 Kanji Inoue 首次提出经皮二尖瓣球囊扩张 (PBMV) 治疗二尖瓣狭窄以来, Inoue 球囊法已成为目前国内治疗二尖瓣狭窄的重要方法之一。

经皮二尖瓣球囊成形术适应证

美国 ACC/AHA 于 1998 年首次发布了美国瓣膜性心脏病治疗指南, 并分别于 2006 年和 2008 年作了部分更新。欧洲 ESC 于 2007 年发布了欧洲瓣膜性心脏病治疗指南。ACC/AHA 指南 I 类适应证包括: 有症状 (心功能 NYHA 分级 II - IV 级) 的中、重度二尖瓣狭窄且瓣膜形态适合, 不合并左心房血栓或中、重度二尖瓣返流 (证据等级 A); 或无症状的中、重度二尖瓣狭窄, 瓣膜形态适合, 肺动脉高压 (静

息肺动脉收缩压 $>50\text{mmHg}$ 或运动时 $>60\text{mmHg}$), 无左心房血栓或中、重度二尖瓣返流的患者 (证据等级 C)。

II a 类适应证包括: 心功 III-IV 级, 中、重度狭窄, 瓣膜僵硬钙化, 外科手术风险高的患者 (证据等级 C)。II b 类适应证包括: 无症状的中、重度二尖瓣狭窄和瓣膜形态适合, 新发房颤, 无左心房血栓或中、重度二尖瓣返流 (证据等级 C); 或有症状, 二尖瓣瓣口面积 $>1.5\text{cm}^2$, 二尖瓣狭窄致血流动力学改变 (肺动脉收缩压 $>60\text{mmHg}$, 肺动脉楔压 $>25\text{mmHg}$, 运动时二尖瓣平均跨瓣压差 $>15\text{mmHg}$) (证据等级 C); 或 III-IV 级心功, 二尖瓣瓣口面积 $<1.5\text{cm}^2$, 瓣膜钙化, 外科手术替代方案 (证据等级 C)。指南推荐级别 III 包括轻度二尖瓣狭窄患者; 或合并左房血栓或中-重度二尖瓣返流 (证据等级 C)。ESC 指南关于经皮二尖瓣球囊成形术适应证部分与 ACC/AHA 指南相似。关于无症状的中、重度二尖瓣狭窄患者, 瓣膜形态适合, 合并孤立性房颤, ESC 指南推荐级别为 II a 类; 关于肺动脉收缩压增高, 近期需行外科手术或妊娠的患者, ESC 指南将其归为 II a 类适应证。

目前国内尚无统一的瓣膜性心脏病诊疗指南。根据我们的手术经验, 单纯中、重度二尖瓣狭窄且瓣叶较柔软, 无明显钙化, 无左房血栓或中重度二

尖瓣返流, 心功能 II ~ IV 级者最为适宜, 合并肺动脉高压或有明确外科手术禁忌的 MS 患者亦可考虑。国内也有学者提出 MS 合并中度二尖瓣返流患者亦可取得良好疗效。

经皮二尖瓣球囊成形术即时疗效

国内 PBMV 手术成功率较高, 达 95% 以上, 手术并发症低。我们曾报道, 回顾分析 1063 例接受经皮二尖瓣球囊成形术的患者, PBMV 手术成功率达 98.2%, 严重手术并发症以心包填塞最常见, 约 0.75%, 其次是脑栓塞 (0.28%)、二尖瓣重度返流 (0.28%) 和房间隔缺损 (0.19%)。手术成功最主要的评定标准是术后二尖瓣瓣口面积 $>1.5\text{cm}^2$, 无中或重度二尖瓣返流。PBMV 术后即刻疗效与外科直视下瓣膜分离术相当。根据我们的经验, PBMV 取得较好即刻疗效的患者, 二尖瓣瓣口面积常增加 1 倍以上, 平均跨瓣压力阶差下降超过 50%, 左房平均压下降约 30%~40%, 肺动脉平均压下降约 8~10mmHg, 心排出量增加约 0.5~0.8L/min。有研究发现, 老年、较小的二尖瓣瓣口面积、此前接受过外科二尖瓣成形术及术前合并二尖瓣返流等因素与较差的 PBMV 术后即刻疗效相关。

经皮二尖瓣球囊成形术远期结果

虽然在全球范围内已经完成了数目庞大的 PBMV, 也证实了其良好的即刻疗效, 但可用的远期随访的资料较为有限。Ben Farhat 等人报道, PBMV 术后患者随访 7 年, 二尖瓣再狭窄发生率 6.6%, 87% 的患者心功维持在 NYHA I 级, 无手术事件生存率达 90%, PBMV 术后远期结果同外科直视瓣膜分离术相当, 优于外科闭式分离术。lung 等报道, 1024 例 MS 患者 PBMV 术后随访 10 年, 56% 的患者心功维持在 NYHA I - II 级, 较差的远期心功能可能与老年、不适宜的瓣膜形态、术前心功较差、房颤、术前较小的瓣口面积、术前二尖瓣返流以及术后较大的跨瓣压力阶差等因素相关。Arora 等人报道, 3500 例 PBMV 术后患者平均随访 7.8 ± 3.4 年, 二尖瓣再狭窄发生率 4.8%, 0.97% 的患者接受了瓣膜置换手术, 96.2% 的患者心功维持在 NYHA I - II 级。Fawzy 等人报道, 520 例 MS 患者 PBMV 术后平均随访 7.3 ± 4.4 年, 10 年、15 年和 17 年的二尖瓣再狭窄率分别为 27%、57% 和 77%, 无事件生存率分别为 82%、45% 和 31%。Song 等报道, 329 例 MS 患者 PBMV 术后平均随访 9 年, 1、3、5、7、9 年二尖瓣再狭窄发生率分别为 1%、3%、5%、14% 和 28%, 无事件



生存率分别为 99.7%、96.4%、94.5%、90.8% 和 90%。

国内远期结果随访资料较少, 且规模有限, 失访率高。第四军医大学西京医院报道, 227 例 MS 患者 PBMV 术后平均随访 6.3 ± 2.1 年, 二尖瓣再狭窄率 22.9%, 心功能改善仍维持 1 个级别以上者达 77.1%。海南省人民医院报道, 344 例 PBMV 术后患者随访 3.6 ± 2.5 年, 5 年再狭窄发生率 27.1%, 无事件生存率 91%。广东省人民医院报道, 128 例 PBMV 术后患者平均随访

18.2 ± 2.1 年, 5、10 和 15 年二尖瓣再狭窄发生率分别为 25.78%、32.81% 及 40.62%。山东省临沂市人民医院报道, 426 例 MS 患者 PBMV 术后平均随访 10 年, 死亡率 7.5%, 再狭窄率 33.3%, 67.6% 患者心功维持在 NYHA I - II 级。

外科或经皮瓣膜成形术后再狭窄

研究表明 PBMV 术后二尖瓣再狭窄患者行二次 PBMV 手术安全有效,

手术即刻成功率 75%, 1 年、2 年和 3 年总的生存率分别为 74%、72% 和 71%, 无事件生存率分别为 61%、54% 和 41%。韩国一项研究报道, PBMV 术后再狭窄患者, 接受外科换瓣手术与二次 PBMV 相比, 3 年无事件生存率分别为 96.6% 和 90%, 6 年无事件生存率分别为 93% 和 75.9%, 9 年无事件生存率分别为 90.4% 和 36%, PBMV 术后再狭窄患者接受外科换瓣手术远期结果优于行二次 PBMV。另一项研究发现, 新发 MS 患者行 PBMV, 与外科瓣膜成形或 PBMV 术后再狭窄患者行二次 PBMV 相比, 即刻疗效相当, 10 年随访二尖瓣再狭窄发生率分别为 32% 和 42%, 10 年无事件生存率分别为 80% 和 54%, 瓣膜成形术后再狭窄行二次 PBMV 远期结果逊于新发 MS 初次 PBMV。

小结

尽管国内风湿性心脏病患病率有所下降, 但仍有较多二尖瓣狭窄患者。经皮二尖瓣球囊成形术成功率高, 并发症少, 即刻疗效与外科手术相当, 远期结果疗效确切。在严格把握手术指征的前提下, 经皮二尖瓣球囊成形是一项安全、有效的治疗二尖瓣狭窄的重要手段。

(参考文献略) 责任编辑/胡利红

2011年8月29日,在巴黎召开的欧洲心脏病学会年会(ESC)上,发布了更新的UA/NSTEMI治疗指南。该版指南是在2007年ESC UA/NSTEMI治疗指南的基础上进行的更新。重点更新的内容着重在以下4个方面:(1)诊断:a.高敏(超敏)肌钙蛋白检测:床旁检测,快速分诊(I,B);b.CTA检查分诊:中-低危冠心病患者(IIa,B);c.心脏超声:常规检查(I,C)。(2)危险评估:应同时评估缺血与出血风险,继续强调GRACE评分作为评价缺血风险的有利工具(I,B),同时首次推荐CRUSADE评分作为评价院内外出血风险的工具,建议医生广泛使用(I,B)。(3)抗栓药物治疗:a.将P2Y₁₂受体拮抗剂增至3种:氯吡格雷(I,A),普拉格雷(I,B)或替格瑞洛(I,B);b.高剂量氯吡格雷600mg LD(1B)/150mg×7天(IIa,B)。c.给予高剂量氯吡格雷治疗之前无需常规检测血小板聚集功能(IIb,B)。(4)冠脉血运重建:强调早期介入治疗:24小时内(I,A)。

《2011 ESC UA/NSTE-ACS 指南》 的解读

文 / 郭静萱 北京大学第三医院

郭静萱 北京大学第三医院内科,教授,主任医师,博士研究生导师。特长为冠心病、高血压病、介入性心脏病学与心脏导管术等。人工心脏起搏术及心脏电生理检查及治疗,激光心血管重建术的研究,血管再狭窄机理及预防的研究。

一、诊断

临床背景下,具有高度排除性(阴性预测值)和高度正确性(阳性预测值)诊断急性冠脉综合征的试验至关重要。新的检测方法如高敏(超敏)肌钙蛋白检测的优越性,尤其在胸痛发作早期,已经得到前瞻性证实。阳性结果通常可靠,对阴性结果,如果仍怀疑有不稳定性冠脉疾病,应由专业化实验室稍后重复检查并且予以确认。指南推荐,有条件检测高敏(超敏)肌钙蛋白的机构可据此进行快速排除方案(0~3小时)。

冠脉疾病可能性为低、中度,并且肌钙蛋白和心电图不具诊断作用的患者,应当考虑行冠脉CT检查,而非有创造影检查以排除急性冠脉综合征。

超声心动图检查因其快速和广泛

配置是急诊时最重要的手段。左心室收缩功能是冠脉疾病患者最重要的预后参数,应用超声心动图容易和精确评估。有经验的操作者可以显示缺血期间的短暂节段性运动减弱或运动消失,且还可以发现主动脉夹层、肺栓塞、心包积液等进行鉴别诊断。故在急诊室或胸痛病房应常规配备超声心动图并且应用于所有患者,评估左心室节段和整体功能并纳入或排除鉴别诊断。

二、危险评估

该指南强调,缺血与出血风险相并行,高缺血风险的患者,同时具备高出血风险,增加院内外死亡率。在临床实践中,强调危险评估的重要性,可以从以下3方面考虑:(1)通过危险

评估,可以确定高危患者,给予更为有效,成本经济效益良好的抗栓治疗方案。(2)可以帮助临床医生快速识别患者的风险,决定早期血运重建治疗或是强化药物治疗。(3)危险评估可以用于临床流行病的研究中,作为风险评估工具。

GRACE 评分预测住院期间和出院后长期缺血风险

评价的指标:年龄、心率、收缩压、心肌坏死标志物、血肌酐、心跳骤停、心衰(Killip分级)、心电图ST段变化。

急性冠状动脉事件全球注册(GRACE)登记研究是评估ACS患者住院期间、出院至ACS发病后6个月的死亡/心梗再发的风险,并在多个大型数据库中验证了其有效性。GRACE评

分系统回答了以下问题:危险分层评估能否最大程度地使患者获益?强化治疗措施是否增加了出血风险?旨在提高临床诊治水平的措施是否改变了患者治疗和临床结局?该评分还可预测长达5年的患者生存率,GRACE评分高危的患者,5年生存率远低于中低危患者。该评分网络版可下载, www.outcomes-umassmed.org/GRACE。

CRUSADE 评分系指南首次推荐使用的出血风险评估工具

应用CRUSADE评分可评估ACS患者院内大出血风险,以加强对患者的风险评估,给予积极治疗。该评分系统是从71,277例患者纳入的登记研究CRUSADE数据库中衍生而来,并在同一数据库17,857例患者中验证其有效性。其中评价的指标有:性别、心

率、收缩压、糖尿病、肌酐清除率、血球压积、充血性心力衰竭、既往血管性疾病史。CRUSADE出血危险评分越高,患者的出血风险越高。CRUSADE评分>30分的出血中高危患者死亡风险较无出血患者升高2~3倍。

三、抗血小板治疗

该指南在抗栓药物治疗方面较2007年指南有了很大变化。首先,除了原有的P2Y₁₂拮抗剂氯吡格雷300mg负荷量、75mg/天维持治疗(I,A)外,增加了普拉格雷(I,B)或替格瑞洛(I,B)的推荐。其次,提到既往有消化道溃疡或消化道出血史患者,同时给予PPIs(最好除外奥美拉唑),也推荐应用于其他多重危险因素患者(如幽门螺旋杆菌阳性,年龄≥65岁,或同时

接受抗凝或皮质激素治疗)(I,A)。第三,给予600mg氯吡格雷负荷量(已给予300mg负荷量治疗患者在PCI术前再补充300mg)(I,B),PCI患者无高出血风险者给予150mg×7天短期高维持量治疗(IIa,B)。最后,针对血小板功能检测的问题,指南明确提出,处方高剂量氯吡格雷之前无需常规检测血小板功能(IIb,B),也无需常规测基因型(IIb,B)。

CURRENT-OASIS 7(Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes)研究比较了氯吡格雷双倍剂量组:(600mg负荷剂量之后150mg/日×7日之后75mg/日长期维持)和标准剂量组(300mg负荷剂量

之后 75 mg/日长期维持) 的疗效和安全性。于 2010 年 9 月首次发表于《新英格兰医学杂志》和《柳叶刀》。结果显示: 氯吡格雷加倍剂量与标准剂量组相比, 显著降低 30 天主要疗效终点事件率 [3.9% vs. 4.5%, HR 0.86 (0.74~0.99), $P=0.039$] 及支架血栓形成率 [0.7% vs. 1.3%, HR 0.54 (0.39~0.74), $P=0.0001$] 而不升高 TIMI 大出血 [1.0% vs. 0.7%, HR 1.36 (0.97~1.90), $P=0.074$]、颅内出血 [0.04% vs. 0.05%, HR 0.77 (0.17~3.43), $P=0.73$] 和致命性出血 [0.07% vs. 0.2%, HR 0.46 (0.18~1.22), $P=0.12$] 风险。

TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) 研究是普拉格雷的 III 期临床研究, 于 2007 年 11 月发表于《新英格兰医学杂志》。结果表明: 与氯吡格雷相比, 普拉格雷可显著降低缺血性事件发生率 [12.1% vs. 9.9%, HR 0.81 (0.73~0.90), $P=0.0004$], 但引发各种出血风险, 包括大出血 [2.4% vs. 1.8%, HR 1.32 (1.03~1.68), $P=0.03$]、致死性出血 [0.4% vs. 0.1%; 4.19 (1.58~11.11), $P=0.002$] 升高。同时亚组分析明确得出, 既往有卒中/TIA 史、体重 <60kg、年龄 >75 岁的人群无获益。而且 TRITON-TIMI 38 研究与所有抗栓治疗临床试验一样, 都将出血风险较高的患者排除在外, 真实世界的注册数据显示, 老年、体重 <60

kg 或既往有卒中/TIA 病史的 ACS 患者的数量几乎是 TRITON 研究人群的 2 倍。因此在真实世界中出血风险可能更高。

PLATO 研究 (PLATelet inhibition and patient Outcomes trial) 是替格瑞洛的 III 期临床研究。于 2009 年 8 月发表于《新英格兰医学杂志》, 结果显示: 与氯吡格雷相比, 替格瑞洛显著降低 CV 死亡、MI 或卒中复合终点发生危险 16% [9.8% vs. 11.7%, HR 0.84 (0.77~0.92), $P=0.0003$]。总体大出血风险相当 11.6% vs. 11.2%, $P=0.43$, 但 CABG 不相关性出血风险明显升高 [4.5% vs. 3.8%, HR 1.19 (1.02~1.38), $P=0.03$], 呼吸困难、室性心律失常和血肌酐、尿酸升高明显, 提示在真实世界中此药的临床应用前景尚待探讨。

基于 TRITON-TIMI 38、PLATO 以上两个研究的出血风险, 美国 FDA 在批准普拉格雷、替格瑞洛上市时, 同时给予了出血风险的黑框警告。

四、冠脉血运重建术的更新

2007 年指南提出紧急介入和早期介入治疗的时机取决于当地医疗状况, 但都应在 <72 小时内完成。而 2011 年指南明确提出更短的时间行介入。在极高危缺血风险患者(反复发作心绞痛、引发心功能衰竭、致命性室性心律失常、或血流动力学异常不稳定), 应进行紧急介入治疗 (<2 小时) (I, C)。GRACE 评分 >140 或至少伴有一项高危因素的患者, 推荐给予早期

介入治疗措施 (<24 小时) (I, A)。症状反复发作, 且合并高危因素糖尿病、肾功能不全、左室功能减低、既往心肌梗死、PCI、CABG 病史, GRACE 评分 >109~139 分推荐介入治疗 (<72 小时) (I, A)。

同时推荐了 ACS 诊疗路径: 第 1 步: 初始评估; 第 2 步: 明确诊断及危险分层: GRACE 评估缺血风险, CRUSADE 评估出血风险。第 3 步: 介入治疗策略: 介入治疗: 小于 72 小时, 其中紧急介入治疗策略: 首诊后 120 分钟之内进行; 早期介入治疗策略: 首诊后 24 小时内进行。以及初始药物保守治疗策略。第 4 步: 选择血运重建治疗的模式。第 5 步: 出院及出院后管理: 12 个月 P2Y₁₂ 受体拮抗剂治疗。

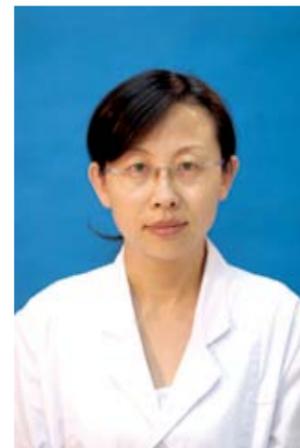
综上所述, 2011 年 ESC 指南提高了高敏(超敏)肌钙蛋白检测和心脏超声的地位, 强调了早期危险分层评估和充分平衡抗血小板治疗的缺血/出血风险的重要性, 提高了氯吡格雷 600mg 负荷剂量的推荐级别, 将普拉格雷、替格瑞洛两种 P2Y₁₂ 抗血小板药物首次写进了指南, 明确提出了在更短的时间内行介入治疗。

临床指南是临床实践的重要指导, 但是在实际临床工作中应该根据每个患者的情况, 基于个体化原则进行诊疗, 而不应照搬指南。普拉格雷和替格瑞洛目前未在中国上市, 尚缺乏中国患者人群的大规模临床数据, 需进一步临床实践。

(参考文献略) 责任编辑/李祥强

冠脉内影像学技术对糖尿病患者血管情况的判断及介入治疗的指导

文 / 郭宁 西安交通大学医学院第一附属医院



郭宁 医学博士, 西安交通大学医学院第一附属医院心内科副教授, 副主任医师。美国哥伦比亚大学医学中心/美国心血管研究基金会访问学者。

最新冠脉内成像技术在 PCI 中的作用主要体现在两方面: 介入前评估与随访。

一、介入前评估

最新冠脉成像技术进行介入前评估的内容包括斑块负荷、血管重塑、斑块破裂、斑块的组成、血管大小的差异性等。

为什么糖尿病患者 PCI 术后的预后往往不好? 我们知道有以下几点原因: (1) 糖尿病能导致更严重的动脉粥样硬化和弥漫性病变; (2) 普遍存在多支血管病变; (3) 往往累及小血管, 而且是长病变; (4) 病变狭窄更加严重, 斑块负荷也更加严重。另外, 有两种学说可以解释糖尿病患者在影像学上表现出来的小血管、更加严重及弥漫性病变: (1) 糖尿病患者动脉粥样硬化斑块负担更加严重; (2) 糖尿病患者负性重塑更多或者正面重塑减少。

临床应用 IVUS 进行术前评估

1. Kornowski 等^[1]的一项临床研究比较了糖尿病患者与非糖尿病患者应用 IVUS 进行术前评估的结果, 其中糖尿病患者 220 人、非糖尿病患者 607 人。结果发现: 参照位置上, 非糖尿病患者的管腔面积大于糖尿病患者, 但斑块及中膜面积小于糖尿病患者, 且具有统计学意义。在病变部位, 血管外弹力膜横截面积、管腔面积、斑块及中膜面积两组间没有明显差别。与此同时, 研究对比了 10 年以上及 10 年以下糖尿病患者应用 IVUS 进行术前评估的结果, 其中 10 年以上糖尿病患者 120 人、10 年以下糖尿病患者 100 人。结果发现, 无论是在参考部位, 还是在病变部位, 10 年以上糖尿病患者的外弹力膜横截面积、管腔面积、斑块及中膜面积均小于 10 年以下糖尿病患者, 且均有统计学意义。10 年以上糖尿病患者中 52% 的人长期使用胰岛素控制血糖, 10 年以下糖尿病患者中 19% 的人长期使用胰岛素, 两组之间有统计学意义。另外, 研究人员还在介入前对使用胰岛素与未使用胰岛素的糖尿病患者进行了 IVUS 对比, 其中使用胰岛素的患者 70 人, 没有使用胰岛素者 150 人。结果发现, 无论是在参考部位还是病变部位, 没有使用胰岛素的糖尿病患者的外弹力膜横截面积、斑块及中膜面积均大于使用胰岛素的糖尿病患者, 具有统计学差异。但两组在管腔面积方面没有差别。因此, 胰岛素可以作为参考部位或病变部位的外弹力膜横截面积、斑块及中膜面积的一个负向独立的预测因子。

2. 在 Hong 等^[2]最近进行的关于急性冠脉综合征合并糖尿病与非糖尿病运用 IVUS 测量数据的对比试验中, 糖尿病患者 147 人, 非糖尿病患者 275 人。结果发现: 在参照部位, 糖尿病患者的外弹力膜横截面积 ($16.2 \pm 5.4 \text{mm}^2$) 远远小于非糖尿病患者 ($18.2 \pm 5.9 \text{mm}^2$) ($P < 0.01$); 糖尿病患者的管腔面积 ($10.0 \pm 3.3 \text{mm}^2$) 远远小于非糖尿病患者 ($11.6 \pm 4.1 \text{mm}^2$) ($P < 0.01$); 最小管腔部位, 糖尿病患者的管腔面积 ($3.0 \pm 2.2 \text{mm}^2$) 远远小于非糖尿病患者 ($3.9 \pm 2.5 \text{mm}^2$) ($P < 0.05$); 斑块负荷方面, 糖尿病患者的斑块负荷 (79.7 ± 9.8)% 远远大于非糖尿病患者 (74.2 ± 8.9)% ($P < 0.01$); 在远端参照部位, 糖尿病患者的管腔面积 ($8.3 \pm 3.7 \text{mm}^2$) 远远小于非糖尿病患者 ($9.2 \pm 3.3 \text{mm}^2$) ($P < 0.05$); 斑块负荷方面, 糖尿病患者的斑块负荷 (40.2 ± 10.6)% 远远大于非糖尿病患者 (36.6 ± 11.1)% ($P < 0.01$)。

3. Tamada 等^[3]比较了糖尿病组与非糖尿病组“冠状动脉造影正常”而行 PCI 的患者的 IVUS 检测结果。其中糖尿病患者 54 人, 非糖尿病患者 106 人。结果发现: 在外弹力膜横截面积、管腔面积方面, 糖尿病组明显小于非糖尿病组 ($P < 0.01$); 在斑块及中膜面积、斑块负荷方面, 两组没有明显差异。

4. Tamada 等^[4]又对有 30 年病程的糖尿病组与相匹配的非糖尿病组中非狭窄处的冠脉节段进行了 IVUS 的体积分析试验。其中糖尿病患者 26 人, 非糖尿病患者 28 人。结果发现: 外弹力膜横截面积方面, 糖尿病组明显小

于非糖尿病组 ($P < 0.01$); 斑块负荷方面, 糖尿病组明显高于非糖尿病组 ($P < 0.01$); 在管腔面积、斑块及中膜面积、血管重塑方面, 两组没有统计学差异。

5. Jensen 等^[5]做了一个糖尿病患者运用 IVUS 与冠状动脉造影评估血管参考大小的对比试验。结果发现: ①应用 IVUS, 血管腔的参考直径 $2.80 \pm 0.42 \text{mm}$, 而冠状动脉造影下血管腔的参考直径为 $2.63 \pm 0.36 \text{mm}$; ②两者对于血管腔参考直径的平均差为 $0.18 \pm 0.44 \text{mm}$; ③在 2 型糖尿病患者参考血管直径方面, IVUS 检测值要大于冠状动脉造影。

6. Hong 等^[6]做了一个心肌梗死与稳定型心绞痛破裂斑块的比较试验, 其中急性心肌梗死 122 例, 稳定型心绞痛 113 例。结果发现急性心肌梗死破裂斑块的发生率明显高于稳定型心绞痛。另外, 研究发现糖尿病是稳定型心绞痛患者中出现破裂斑块的独立预测因素, 但在急性心肌梗死患者中, 没有得到这种结果。

7. Hong 等^[7]还发现薄纤维帽的纤维化粥样硬化斑块特征是合并有糖尿病的急性冠脉综合征患者发病的主要原因。研究发现糖尿病组中多斑块破裂、IVUS 发现血栓的概率明显高于非糖尿病组。另外还发现糖尿病患者的罪犯病变发生率明显高于非糖尿病患者。

二、随访

最新的冠脉成像技术在随访中的作用主要体现在评估新生内膜的增

生情况及评估病变进展或逆转的差异性。

临床应用 IVUS 评估随访阶段病变

现在有许多关于糖尿病患者与非糖尿病患者行 PCI 但未置入支架并进行 IVUS 对比的临床试验。WHC 研究^[8]发现, 外弹力膜横截面积方面, 两组没有差别; 斑块及中膜面积方面, 糖尿病组大于非糖尿病组, 但没有统计学意义 ($P = 0.072$)。OARS 研究^[9]发现, 在外弹力膜横截面积方面, 糖尿病组小于非糖尿病组, 但没有统计学意义 ($P = 0.19$); 在斑块及中膜面积方面, 糖尿病组明显大于非糖尿病组 ($P < 0.05$)。

另外也有关于糖尿病患者与非糖尿病患者行 PCI 术置入金属裸支架应用 IVUS 比较其结果的临床试验。Abizaid^[10]等发现在支架置入后面积方面, 非胰岛素依赖型糖尿病组要大于非糖尿病组, 并大于胰岛素依赖型糖尿病组, 且具有统计学意义。Komowski 等^[9]发现, 在管腔面积与内膜增生面积方面, 糖尿病组均高于非糖尿病组, 具有统计学意义。

Takagi 等^[11]发现非糖尿病患者置入支架后, 口服葡萄糖耐量试验导致高胰岛素血症, 可能促使血管内膜组织增生。其中糖耐量正常组及异常组分别有 34 名受试者, 结果发现糖耐量异常组的最小管腔面积、血管内膜增生面积及发生率明显高于糖耐量正常组。

Tanaka 等^[12]分析了糖尿病组与非糖尿病组置入药物洗脱支架后冠状动脉造影随访具体数据的结果。其中糖

尿病组 32 人, 非糖尿病组 31 人。结果发现: 最小管腔直径方面, 糖尿病组 ($2.21 \pm 0.55 \text{mm}$) 明显小于非糖尿病组的 ($2.70 \pm 0.39 \text{mm}$) ($P < 0.01$); 再狭窄的发生方面, 糖尿病组 (17.1 ± 12.8)% 明显高于非糖尿病组 (11.0 ± 9.2)% ($P < 0.05$); 管腔直径丢失方面, 糖尿病组 ($0.32 \pm 0.39 \text{mm}$) 也明显高于非糖尿病组的 ($0.02 \pm 0.34 \text{mm}$) ($P < 0.05$)。另外, 研究还分析了糖尿病组与非糖尿病组置入药物洗脱支架后 OCT 的检测结果, 发现糖尿病组的内膜覆盖率及内膜厚度明显高于非糖尿病组, 具

有统计学意义; 斑块特征方面, 糖尿病组的低增殖情况明显高于非糖尿病组, 高增殖情况低于非糖尿病组。

三、总结

1. 在许多糖尿病患者, 特别是长期使用胰岛素治疗的糖尿病患者中, 有损害的重塑导致更加严重而弥漫的动脉粥样硬化, 并导致管腔变得更小 (图 1);

2. 糖尿病之所以导致事件风险增加是因为它能导致更多疾病的进展,

以及更频繁的斑块破裂和血栓形成 (图 2);

3. 糖尿病能增加 PCI 术后再狭窄的风险 (无论是置入支架, 还是不置入支架, 无论是置入金属裸支架还是药物洗脱支架):

- 使参考直径缩小 (无论是斑块负荷增加还是负性重塑);
- 使最后管腔直径缩小 (依赖于参考部位);
- 无论是置入支架的 PCI 还是没有置入支架的 PCI, 它都促进了内膜增殖 (图 3)。

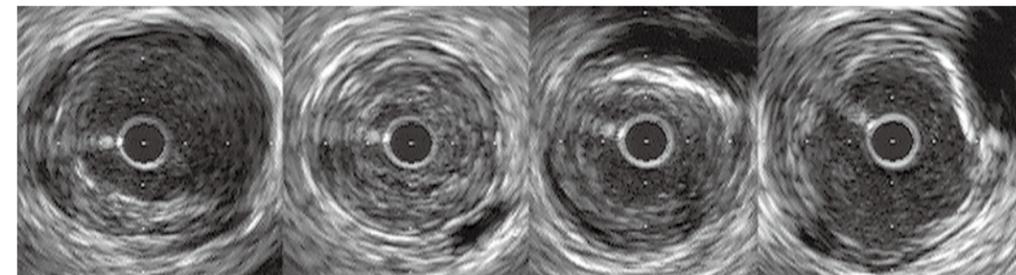


图 1

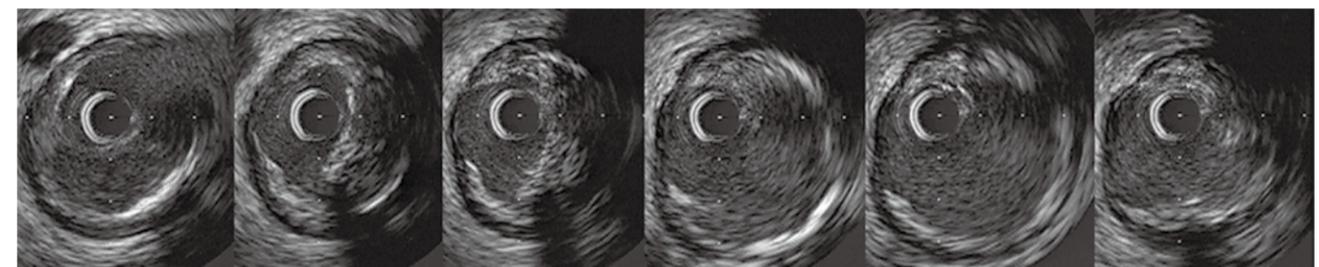


图 2

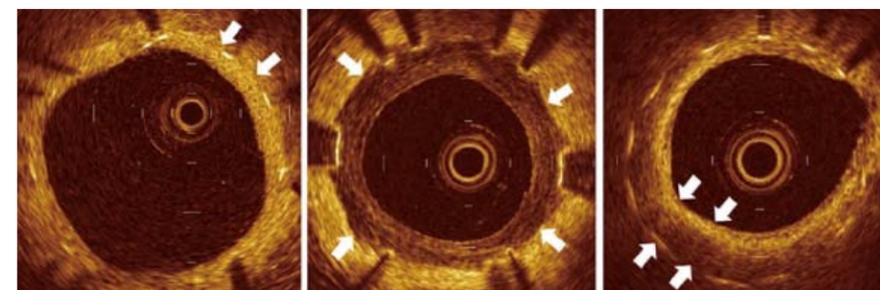


图 3

(参考文献略) 责编/胡利红

文 / 郭文怡 第四军医大学西京医院

心功能不全患者在 PCI 术中的获益

一、前言

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是导致心力衰竭最常见的潜在原因。在常规经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的 CHD 患者中, 存在相当比例的心功能不全患者, 但极少文献提及具体的发生比例。由于目前 PCI 策略和技术已十分成熟, 对左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 较低的心功能不全患者行 PCI 十分安全, 而且主要不良心血管事件 (main adverse coronary events, MACE) 的发生率是可以接受的。但文献报道心功能不全患者进行 PCI 的比例非常低。

以“功能紊乱的存活心肌”可能在“改善缺血后恢复其正常功能”形成的病理生理学基础, 奠定了血运重建可能使患者获益的理论。因此冠状动脉血运重建 (coronary revascularization)——包括冠状动脉旁路移植术 (coronary artery bypass graft, CABG) 和 PCI——治疗缺血性心脏病是一项革命性的转变。虽然 PCI/CABG 方法成熟, 但由于患者人群的特殊性,

尚未获得足够的获益证据, 血运重建治疗缺血性心肌病尚未有专家共识。

一些观察性研究显示, 与单纯药物治疗相比, 合并左心室功能紊乱的 CHD 患者可能在 CABG/PCI 后改善预后。虽然注册研究资料的结果认为 CABG 优于 PCI。但对存在合并症/禁忌症者 PCI 仍是可行选择。

已有的资料证明血运重建的生存获益如下:

- 1、ACS 患者;
- 2、MI 后残余心绞痛/残余心肌缺血患者;
- 3、慢性稳定性 CHD 患者。

检测存活心肌可以用于筛查在血运重建中可能获益的人群。但面对一个无心绞痛的心衰患者, 临床医生很难决定是否推荐其进行血运重建。

二、不同类型 CHD 患者合并心功能不全时的处理策略

(一) 合并心功能紊乱的 SA 患者的推荐处理

对于怀疑 CHD 进行选择性冠脉造影的 SA 患者, 已经规范足量药物治

疗后如果仍存在心功能不全征象, 提示可能存在不良预后, 强烈建议应进行进一步的血运重建策略, 并进行更加强化的药物治疗以改善血流动力学指标和预后。

(二) UP/NSTEMI 合并心功能不全患者的推荐处理

首先需要评估这些患者静息时的心功能, 将既往曾经有过失代偿性心力衰竭 (heart failure, HF) 史的患者定为高危患者, 需要优化药物治疗尽快稳定患者的状况, 目标是尽早进行冠脉造影和必要的血运重建, 以期待获得良好预后。

(三) STEMI 伴心功能不全患者的推荐处理

已有足够资料证实在急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 之后进行血运重建可以明显改善同时伴有心功能不全患者的生存预后, 应尽可能在稳定患者情况后即将患者送入导管室, 对于特别危重的患者还需要考虑以下措施: (1) 补充容量和升压措施; (2) 是否需要各种辅助装置

(IABP 和其他); (3) 甚至需要插管等。

目前国外已经应用的辅助装置如下: (1) 主动脉内球囊反搏术 (IABP), 可以增加心排量 (CO), 减少心肌氧需求; (2) 心肺支持 (CPS): 允许心脏获得短暂“休息”, 对高危患者应做好应用准备; (3) 左心室辅助装置 (LVAD): 使获得复原的心肌得到短期的稳定, 高危 PCI 中应备好。

三、相关文献

(一) 涉及心功能不全/PCI 文献主要与以下因素相关: (1) ACS (主要为 STEMI); (2) 心源性休克; (3) LMCA 病变; (4) CTO 病变。

(二) ACS 患者合并心功能不全患者在 PCI 中的获益

GRACE 注册研究是一项大型有关 ACS 治疗相关研究, 患者人群来自于 14 个国家的 120 家医院, 共纳入 1999~2007 期间 29,844 例患者, 用于评估血运重建对低 LVEF 的非 ST 抬高型急性冠脉综合征 (NSTEMI-ACS) 患者生存情况的影响。研究中 4953 例患者入院时有 HF 表现, 对 HF 患者进行 PCI 的比例明显低于无 HF 的患者。

结果显示: ACS+HF 患者主要接受的血运重建术为 PCI, 几乎每个亚组均显示出血运重建的绝对优势:



郭文怡 第四军医大学西京医院心血管内科主任医师, 教授, 行政副主任, 硕士研究生导师。中国医学促进会心血管分会全国委员, 中华医学会西安市心血管病分会常务委员。

死亡率明显低于非血运重建组；显著差异一直延续至长期随访期；无论患者的肌钙蛋白是否升高同样获益；PCI 或 CABG 均可带来好处。但是女性患者则未见获益。

由于研究长达 9 年，可以从趋势上显示出，随着药物治疗的规范化和 PCI 患者数量的增加，患者的预后明显改善。

（三）心源性休克（CS）在 PCI 中获益

GUSTO-I/GUSTO-III 研究是两项相关的 AMI 伴心源性休克（CS）患者溶栓治疗的研究。GUSTO-I（1990~1993），GUSTO-III（1995~1997），各入选 695 和 2814 例患者。GUSTO-III 入选的患者病情更加严重。结果显示：CS 死亡率/再梗死率/缺血发作在 GUSTO-III 明显高于 GUSTO-I。

但 GUSTO（亚组分析）发现美国亚组（US cohort）存在更高比例的血运重建数，加拿大亚组（Canadian cohort）等非美国国家血运重建率较低，其死亡率明显高于美国，心功能状态/生活质量更差，研究分析认为美国死亡率较低的主要原因是更多的患者进行了 PCI/CABG。

瑞士一项研究纳入 1997~2006 年间瑞士 23,696 例 ACS 伴 CS 患者，在 10 年中由于 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂应用，特别是 PCI 明显增加使 ACS 患者住院期间 CS 发生率及 CS 患者死亡率明显减少。

（四）急性心力衰竭患者的 PCI 获益

从 OPTIMIZE 注册研究入选的急性心力衰竭患者出院后死亡率可以看出，存在缺血证据而未行血运重建的患者死亡率明显高于及时行血运重建的患者（ $P=0.0001$ ）。

研究还将其中收缩功能失调（LVSD）的患者进行了细化分析。结果显示血运重建组的急性心力衰竭患者早期生存率更高。

一项荟萃了 24 个存活心肌研究的分析对存活心肌和血运重建的相关性进行了评估。研究纳入了 CHD 合并 LVSD 患者 3,088 例，平均随访 25 ± 10 个月。结果显示：如果没

有存活心肌，血运重建与单纯药物治疗并无差别。

有一项小样本研究比较了 PCI 和 CABG 在心功能低下患者中的作用。入选患者 LVEF $< 35\%$ ，结果显示，第 1 年生存率在 CABG 组为 72%，在 PCI 组为 69%；两组无显著差异；而围手术期死亡率在年轻患者组中，CABG 组为 5%，PCI 组为 2.5%；老年组中 CABG 组为 30%，PCI 组为 5%。虽然样本量小，但可见 PCI 组在围术期死亡率的优势。

李成祥、贾国良等早在 2002 年就报道了早期西京医院心功能不全患者在 PCI 术后的获益的资料。研究纳入了 74 例连续 EF $\leq 40\%$ 患者，其中 81% 进行了支架术，平均随访 29.1 ± 22.9 个月；成功率为 89.2%，死亡率 1.4%，MI=2.7%，无急诊 CABG。术后 6 个月在成功控制 HF 的 40 例患者中 NYHA 心功能分级下降 ≥ 1 级者达 73%；术后 6 个月 87.9% 存活，其中 68.6% 无事件存活。即使在 PCI 早期（存在技术不够成熟/器械不够先进等问题），在高流量的导管室，对于存在不同程度心功能不全的患者进行 PCI 是安全有效的，成功率高，死亡率低，中远期疗效良好。

（五）CTO/PCI 对患者心功能的获益

与 CABG 相比较，慢性缺血性 LV 功能紊乱患者在 PCI 中的获益资料匮乏，目前只有 CTO 患者的部分观察性研究资料。Canadian CTO 注册研究入选的显著 CHD 患者中，约 1/5（22%）的病变为 CTO 病变，而且 50% 的 CTO 患者存在不同程度的 LVEF 损害。

CTO 患者行 PCI 可能的获益如下：（1）改善症状/纠正缺血：通过减轻心肌缺血缓解心绞痛，通过改善 LV 功能减轻心力衰竭；（2）改善生存。

比较经典的研究是 PRISON II 研究。纳入患者的心绞痛分级（CCS）从 PCI 前的 CCS II:29%，CCS III:42%，CCS IV:23%；降至随访时的 CCS III:9%，CCS IV:2%。究其获益原因认为即使 CTO 患者拥有 III 级以上的侧支循环，仍不足以防止缺血事件。



一些观察性研究显示开通 CTO 的确能带来益处。一项纳入了 1997~2005 年间 3277 例 STEMI 患者的研究中，单支血管病变（SVD）占 65%，MVD 占 23%，MVD + CTO 占 13%，观察随访了 5 年（平均随访 3.1 年）。其结果显示：CTO 患者的累计死亡率明显高于其他组；综合分析显示 CTO 为独立死亡预测因素（ $P < 0.01$ ）；随访 1 年时 LVEF 下降至少 1 级的患者比例明显高于 SVD 组和 MVD 组，成为致使 1 年 F/u 时 LVEF 下降独立危险因素。

开通 CTO 还能带来生存价值。Roxana Mehran 在 2009 年 CTO Summit 会议上发表一篇随访 2 年的 CTO 研究，纳入患者 1301 例。结果显示成功开通 CTO 者较未开通者带来明显生存获益（ $P=0.012$ ）。

那么是不是所有 CTO 患者都会受益呢？另有一项 MAHI 长期随访研究，纳入 1931 例单支血管 CTO 的患者，随访 5 年，发现只有左前降支（LAD）的 CTO 患者经 PCI 开通后方能获益（ $P < 0.001$ ），右冠状动脉（RCA）和左回旋支（LCX）则未见显著差异。

一项 2000~2007 年入选 1341 例连续患者的研究，随访 3 年，发现 LAD-CTO 的 PCI 成功与否影响死亡率，非 LAD-CTO 则差别不大（ $P=0.02$ ）。

四、结语

冠心病合并心功能不全患者的 PCI 是安全有效的，无论是 ACS，特别是 STEMI/NSTEMI，还是慢性稳定性心绞痛患者，绝大多数都能在血运重建中，特别是 PCI 中获益。随着器械和技术的进步，PCI 在合并心功能不全的冠心病患者中的优势将进一步显现。 责编/胡利红

编者按：经皮肾交感神经去神经术是目前世界上治疗顽固性高血压最先进的技术，在我国发展刚刚起步，在第十届中国介入心脏病学会外周和腔内血管治疗会议专场中，天津市第一中心医院的卢成志教授与大家分享了应用这项新技术的经验。

经皮肾交感神经去神经术治疗顽固性高血压

文 / 卢成志 天津市第一中心医院



卢成志 天津市第一中心医院心内科主任，医学博士，教授，主任医师，硕士研究生导师。

高血压病由于其高发病率及高致死、致残率而成为一种主要的全球健康问题，目前我国成人高血压患病率为 18.8%，我国约有高血压患者 2 亿。随着老龄人口的增加，到 2025 年将有 15 亿人口（大概是全球人口的 30%）诊断为高血压。然而，在这些高血压患者中有 10%~20% 为顽固性高血压。近来出现了一种新的治疗顽固性高血压的介入方法，即经皮肾交感神经去神经术（renal sympathetic denervation, RSD）。RSD 是一种经皮导管消融技术，即运用射频消融导管消融肾动脉壁上的交感神经达到去肾交感神经支配的目的。

早在 2009 年美国 ACC 年会上就公布了一项由澳大利亚墨尔本莫纳什大学心血管研究与治疗中心主任 Henry Krum 教授牵头完成的一项经皮肾动脉射频消融治疗顽固性高血压的研究结果—Sympathetic HTN-1 研究，此后该组成员陆续发表了 Sympathetic HTN-2 研究及 Sympathetic HTN-1 24 个月随访的结果。这些研究的结果都显示了经皮交感神经射频消融治疗顽固性高血压的有效性，并且该项技术至今未有不良并发症的发生以及肾功能的损害。2011 年 10 月，Sympathetic HTN-3 研究启动，该研究是一项随机对照试验，预计纳入来自 60 个中心的 530 名顽固性高血压患者，其目的是为了验证肾动脉射频消融术的有效性及安全性。

目前，经皮肾动脉交感神经射频消融术越来越受到关注，人们对其的研究也越来越深入。本中心使用普通的 EP 导管对 21 例顽固性高血压患者进行了经皮肾交感神经去神经术，下面笔者将介绍一些本中心的研究结果。

正如国外的研究所示，我们的研究结果也同样证实了经皮肾交感神经去神经化治疗顽固性高血压的有效性。患者去神经术后的平均血压显著下降，继续观察未出现血压回升，12 周时血压水平仍可以维持在较低水平并进一步降低，患者术前平均收缩压为

186.5±18.95mmHg，术后 4,8,12 周的平均收缩压分别降至 151.7±16.62 mmHg，145.2±17.33 mmHg，142.4±16.39 mmHg ($P < 0.001$)。术前平均舒张压为 105.6±11.96mmHg，术后 4,8,12 周平均舒张压分别降至 90.9±8.73mmHg，85.5±7.03mmHg，84.9±5.86mmHg，($P < 0.001$)。并且术后肾素、血管紧张素 II 及醛固酮水平均明显低于去肾交感神经去神经化前。

虽然我们的研究和国外的研究有很多相似之处。但是，又与国外的研究有部分的的不同。首先，国外采用的是 Symplicity 导管（美敦力公司），而本研究采用的是普通的 EP 导管，并且通过观察发现我们的降压效果更安全、可靠、持久；其次，国外所有的患者均是采用股动脉穿刺的方法，而在本研究中，一半的患者采用肱动脉路径穿刺，减少了患者术后伤口出血、水肿的风险以及卧床时间；第三，本研究中部分患者的肾功能较差，eGFR 小于 $45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ ，这不同于 Symplicity HTN 研究中要求的 eGFR 值在 $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 以上。对这类小于 $45 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 的患者，我们的研究发现术后 eGFR 不但没有下降，反而明显升高。所以我们推测这种肾功能较差的患者或许可以从这种治疗中获益。第四，部分患者去神经化后血压降低明显，我们减少降压药物的

使用量后患者血压并未回升。

有趣的是，在我们的随访过程中，部分糖代谢异常的患者的胰岛素抵抗有了一定的改善以及部分鼾症的患者睡眠呼吸暂停的情况有所改善。这个结果迎合了 Felix Mahfoud 等人 and Adam Witkowski 等人的研究。这或许可以提示肾交感神经去神经化可能更适用于伴有糖代谢异常和 / 或睡眠呼吸暂停的患者。

肾脏交感神经去神经化是一项局部的操作，侵入性非常小，没有交感神经的副作用，并且手术操作和预后的时间都比较短。其关注点是消融后潜在的组织损伤是否会导致肾动脉的结构改变。然而，从本试验当中也可以观察到，在这些射频术后的患者并未出现肾脏及肾血管的并发症，并且射频前后的血肌酐水平和 eGFR 未有明显的改变。这可能是因为肾脏交感神经去神经化所需要的能量比较小，使得肾脏交感神经去神经化潜在的危险性较小。至于手术的安全性，在超过 100 个患者中只有 1 个人出现肾动脉剥离，并且这与肾动脉消融无关，消融后可以治愈，而在本研究中，迄今为止未发现不良反应。

近来的研究显示经皮肾动脉射频消融术不仅可用于单纯顽固性高血压的治疗，还可用于伴有其它方面异常的疾病，甚至可能更适用于后者。

除了 Felix Mahfoud、Adam Witkowski

等人发现经皮肾交感神经去神经术能够改善伴有糖代谢异常及睡眠呼吸暂停综合征的顽固性高血压患者的糖代谢水平以及睡眠呼吸暂停状况以外，目前一些学者，还利用肾交感神经射频消融术治疗交感风暴及妇科的多囊卵巢综合症，并且取得了满意的疗效。

鉴于交感神经激活是许多心血管疾病的中枢环节，当肾缺血或腺苷增加时，肾脏交感传入神经将信号传至中枢系统，中枢神经系统经整合后作用于心脏，可引起心室肥厚、心肌缺血、心律失常甚至心衰，作用于血管可引起动脉硬化、血管收缩和动脉顺应性降低，作用于肾脏可引起水钠潴留、蛋白尿及 RAAS 的激活。所以基于这个原理，越来越多的学者开始研究肾交感去神经术对交感神经过度激活相关的疾病（例如心衰、心律失常、慢性肾功能不全以及肝硬化等）的作用，并且做了很多临床前期的工作，这些研究都取得了满意的结果。这些临床前期的工作也将运用于临床。

经皮肾交感神经射频消融术由于其显著的降压效果和对心血管系统的保护作用，该项技术被评为 2012 年度“十大医学革新”的榜首，这也充分说明了经皮肾交感神经去神经术的重要作用，这项技术充满了无限的挑战及前景，需要我们不断的研究及探索。

（参考文献略） 责编 / 刘瑞琦

编者按:CIT2012 全体大会的学术专场采取了非常新颖的形式, 由一名医生报告一个临床常见病例或情形, 十几位国际专家就此展开讨论, 并最终做出核心经验总结, 成为国际专家不同学术观点碰撞的舞台。

CIT - TCT 全体大会

病例讨论选登



双联抗血小板问题： 介入治疗后持续间期和左右为难之处

病例报告 / 金泽宁 北京安贞医院

病例: 53 岁男性患者, 20 天前发生急性心梗, 未接受再灌注治疗。曾发生心梗后心绞痛, 血流动力学稳定。风湿性心脏病史 21 年, 2 年前接受二尖瓣置换术治疗。有高血压、十二指肠溃疡病史, 血脂正常。入院前应用华法林维持 INR 在 2~3, 应用钙拮抗剂控制血压。心电图检查示窦性心律, ST-T 改变, 胸导联 R 波振幅降低, T 波倒置。超声心动图见前壁和下壁局部室壁运动 (RWM) 异常, 射血分数 (EF) 51%, 二尖瓣功能正常。冠脉造影见 (图 1~2) LAD 中段完全闭塞, 行 PCI, 于 LAD 置入 1 枚 3.5mm × 29mm 西罗莫司支架。出院时用药: 华法林 3mg QD, 阿司匹林 100mg QD, 氯吡格雷 75mg QD, 氟伐他汀 40mg Qn, 钙拮抗剂, ARB, PPI。随访时患者有胃部不适, 心电图无改变, 常见鼻出血和瘀斑。

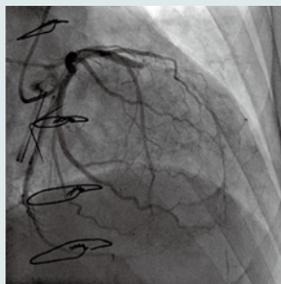


图1

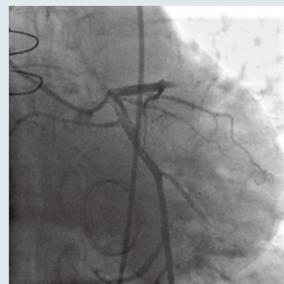


图2



专家讨论：

在 Roxana Mehran 主持下, 专家们针对该病例进行了讨论。这例患者存在两个出血风险: 瓣膜置换手术和急性冠脉综合征, 抗凝治疗后会增加患者的出血风险, 关键是介入治疗怎么给予患者合适的抗血小板治疗。有专家提出, 患者前降支闭塞的原因是由于斑块破裂引起还是由栓塞导致的, 如果是血栓事件, 可以先进行血栓抽吸然后再进一步处理。最后 Roxana Mehran 总结道: “这个病例患者曾经接受过瓣膜置换手术, 所以要长期抗凝治疗, 但是患者同时又有急性冠脉综合征, 需要进行介入治疗。对于这样的病例我们存在这样的困惑: 如何平衡出血风险和缺血风险? 根据风险评估来调整抗栓治疗的强度, 患者能否耐受三联抗血小板药物? 对于双抗一年以上的持续时间, 有的觉得太长, 有的认为还不够, 对于同时伴有瓣膜置换的究竟该如何给药目前还没有定论。所以我们需要对具体患者进行个体化治疗, 给处方时要考虑到患者的依从性, 不是所有患者都能够坚持用药, 从支架角度看能否用新型支架来减少双抗时间? 我们目前对急性冠脉综合征患者的双抗治疗是阿司匹林终身服用, 氯吡格雷至少一年, 置入 BMS 后双抗至少一个月, DES 双抗至少一年。”



复杂经皮冠脉介入治疗： 慢性完全闭塞、分叉病变及 多支血管病变

病例报告 / 葛雷 复旦大学附属中山医院

病例：

57岁男性患者，反复胸痛发作8年，前壁心梗病史7年，无高血压，无糖尿病，无吸烟史，心电图示V1~V5导联有病理性Q波，左室收缩功能良好，LVEF 65%。冠脉造影示LAD近端重度狭窄，发出第二对角支后完全闭塞，第二对角支近端狭窄50%，回旋支细小。右冠基本正常，向LAD远端提供侧支循环。

治疗策略及过程：

1. 由于残端非常短小，无钙化，有侧支循环，可以采用逆向技术。
2. 使用Crosswire NT、Miracle 3、Miracle 6导丝，都不能通过CTO病变。
3. 采用边支技术，但是导丝仍无法进入前降支，Fielder FC不能通过病变，患者出现胸痛，血压降低到80/50mmHg，左主干血栓或夹层形成，从左主干到回旋支置入1枚支架，患者血压回升到120/80mmHg。
4. 由于Fielder FC不能通过病变，换用硬钢丝，但是微导管不能通过侧支循环到达前降支，采用小球囊序贯低压扩张，通过后使用球囊捕获技术抓住逆向导丝。置入1枚3.0x30mm Endeavor支架，14atm扩



张，左主干前降支置入3.5x30mm支架，16atm扩张，最后做对吻扩张。手术完成，无残余狭窄，无夹层。

5. 复杂的CTO病变处理，有时会遇到非常紧急的情况，CTO逆向技术使用特殊器械，可以使手术更方便、效果更满意。

专家讨论：

在Antonio Colombo主持下，专家们对该病例进行了讨论。大家主要关注这样的患者是该接受外科手术还是PCI，以及复杂病变的处理。有专家提出，该患者57岁，他会首先建议患者首选外科手术，因为PCI和CABG患者预后比较接近，但是CABG再次血运重建发生率更低，更重要的是要根据术者经验和医生判断，开通完全闭塞病变可使患者生存获益，美国前降支近端CTO的患者也很多，但是做PCI还是会引发争议。葛均波教授认为，治疗方式的选择受文化习惯因素影响，特别是东方国家患者，不愿意接受开胸治疗，如果医院有很好的外科力量做支持，患者更倾向于PCI手术，同时复杂病变PCI对患者进行综合评估包括心功能评价是非常重要的。Antonio Colombo最后指出，“对于这样的病变如果有很好的训练是有可能做成的，就像现在经皮瓣膜置换术，一般外科手术可以取得比较好的效果，关键是你是否能够进一步改善患者的预后，如果通过介入治疗能获得更好的结果，这需要经过长期的训练。我们会采用优化技术处理病变，但是所谓的优化技术还远没有达到完美，所以对复杂病变处理的长期疗效和综合管理是我们所关注和讨论的。分叉病变介入技术主要包括provisional支架术、TAP技术、保持分支开放、双支架Culotte或Mini Crush技术，我认为只要掌握好这四种技术就可以了。CTO的治疗非常重要，需要非常专门的技术人员进行，包括熟悉逆向操作的术者，在手术量比较大的中心至少要有两名以上有CTO丰富经验的医生，有时亦可转诊到更有经验的医院/医生。多支血管病变分次手术可以降低并发症发生率，提高长期存活率，这一点非常重要，进行SYNTAX评分以及影像学检查非常重要。”

责编 / 刘瑞琦

CIT 最具教育意义病例竞赛获奖病例

急性冠脉综合征患者复杂冠脉病变介入治疗策略的困惑

文 / 刘健 王伟民 北京大学人民医院



刘健 北京大学人民医院心脏中心，医学博士，主任医师，副教授，硕士研究生导师，美国哥伦比亚大学医学中心/美国心血管研究基金会血管内超声博士后，中华医学会心血管病学分会第八届委员会青年委员会委员，中华医学会心血管病学分会第八届委员会心血管影像学组委员，卫生部海峡两岸医药交流协会心血管专业委员会委员，卫生部心血管疾病介入诊疗培训基地（冠脉介入）导师。

患者男性，52岁；主因“阵发性心前区疼痛4天，加重6小时”于急诊入院。患者入院前4天步行500米后突发胸骨后烧灼样疼痛，无放射痛，伴胸闷、气短，伴心悸、大汗，无头晕、乏力，无黑矇、晕厥，无恶心、反酸、呕吐等不适表现，停下休息2至3分钟后自觉症状明显缓解，接着步行500米后再次出现前述症状，休息后仍可缓解，未予诊治。此后患者每日于傍晚散步时出现胸痛，其诱因、性质、程度及缓解方式无变化。入院前6小时，患者睡眠中突发心前区隐痛，部位同前，症状持续不缓解，遂就诊我院急诊，测血压220/140mmHg，查心电图提示I、II、aVL、V3-V6导联ST段压低0.05~0.2mV，aVR导联ST段水平抬高0.05mV（图1）。急诊科以“急性冠脉综合征”收入院。

既往史：发现高血压1年余，未规律监测血压，未规律用药治疗。银屑病病史10余年。

个人史：吸烟史30余年，15支/日。饮酒10年，折合约酒精50克/日。

家族史：否认早发冠心病家族史。

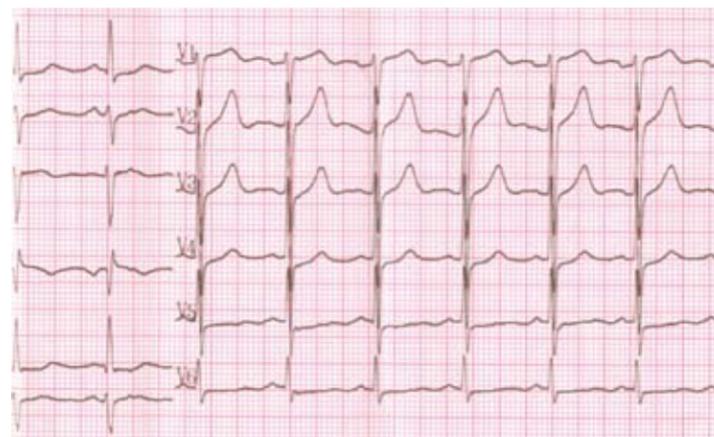


图1 入院心电图（11:28AM）

患者转入心内科病房后，留取血样标本回报结果：

- 全血细胞分析：WBC $10.06 \times 10^9/L$ ；HGB 155.4g/L；PLT $241.8 \times 10^9/L$
- 生化：Urea 5.02mmol/L；CRE $59 \mu\text{mol/L}$ ；GLU 10.25mmol/L
- 电解质分析： K^+ 4.02mmol/L； Na^+ 138.9mmol/L；Cl⁻ 105.2mmol/L
- 心肌损伤标志物：MYO 108ng/ml；CK-MB 30.1ng/ml；TnI 1.11ng/ml

入院诊断：冠状动脉性心脏病

- 急性非ST段抬高心肌梗死
- 窦性心律
- 心界不大
- 心功能I级（Killip分级）
- 高血压病（3级，极高危）
- 银屑病

患者在短时间内胸痛加剧，持续时间>30min，有心肌损伤标志物升高，危险分层为高危，且患者心电图呈现前壁、侧壁导联缺血改变，有显著aVR导联升高，考虑左主干病变可能，应予尽早行冠状动脉造影评价，辅助制定治疗策略。向患者及家属交待病情，征求知情同意后，患者转往导管室行冠状动脉造影。

冠状动脉造影结论：左主干末端80%狭窄，前降支开口80%狭窄，近段70%×15mm狭窄；回旋支开口90%狭窄（图2，3）。右冠未见明显狭窄。

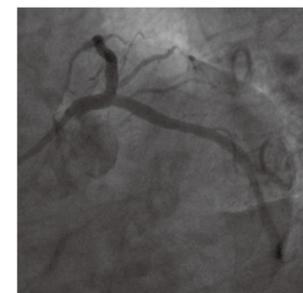


图2 左冠造影（头位）



图3 左冠造影（蜘蛛位）

冠脉造影提示左主干远端，前降支开口，回旋支开口的分叉病变，Medina分型为1,1,1，前降支和回旋支远端血管结构良好。另外，根据患者的病史为急性冠脉综合征，其治疗策略应当首先考虑冠状动脉旁路移植术（CABG），遂邀请心外科医师会诊。心外科医师会诊后，认为患者的血管条件适合进行CABG术，在征求患者及家属意见后，均表示欣然接受外科手术，遂将患者转往心外科病房准备行急诊手术治疗。

但是，半小时后，心外科医师返回导管室，表示因患者在前胸和双下肢存在明显银屑病所致的皮肤损害（图4，5），外科开胸手术后皮肤愈合可能存在困难，建议采取内科介入治疗策略解决病变。再次与患者及家属沟通，获得冠脉介入治疗的知情同意后，准备开始冠脉介入治疗。



图4 正中开胸部位有银屑病皮肤损害。



图5 双下肢取大隐静脉部位均有银屑病皮肤损害。

考虑患者病变高危、复杂，术前予负荷量抗血小板治疗（阿司匹林300mg嚼服，氯吡格雷600mg顿服），静脉滴注血小板糖蛋白IIb/IIIa（GP IIb/IIIa）受体拮抗剂，替罗非班治疗（14ml/3分钟推注，8ml/h持续泵入），以及阿托伐他汀40mg顿服后，选择经股动脉途径进行介入治疗，为了保证手术的顺利安全进行，主动脉内球囊反搏（IABP）备用。

对于该患者的手术治疗策略的选择存在困惑。首先，急性冠脉综合征患者的治疗原则应当是“简单和快速”，所以，单支架“骑跨”技术应该考虑。但是，鉴于前降支和回旋支均粗大，且存在严重狭窄，单支架技术可能会引起某一支主要血管缺血或闭塞，一旦发生结果往往是致命的。其次，为了避免单支架“骑跨”技术带来的问题，双支架技术似乎可以更好地保障两大重要分支的畅通。同时，无

论何种双支架技术，势必导致手术复杂，操作步骤较多，在急性冠脉综合征的急诊手术时，风险之大也是可想而知。经过权衡利弊，慎重思考之后，术者最终选择了双支架技术，计划采用“裙裤”技术进行处理。

术者选择 7F EBU3.5 的导引导管，采用 BMW 及 Rinato 导引导丝分别进入左前降支和左回旋支。当导丝通过左回旋支时，其血流变为 TIMI 2 级。患者出现胸闷症状，血压下降为 70/40mmHg，随即给予多巴胺静脉滴注后，血压回升至 110/70mmHg。使用 Sprinter 2.5 × 15mm 预扩张球囊分别扩张前降支和回旋支开口后，从左主干（LM）至左回旋支（LCX）置入一枚 Xience V 4.0 × 23mm 药物洗脱支架，随后，将左前降支的导丝撤回至 LM 内，重新进入 LAD（Re-wire 技术），Sprinter 2.5 × 15mm 球囊扩张 LM 内支架网眼后，从 LM 至 LAD 置入另一枚 Xience V 4.0 × 23mm 药物洗脱支架，再次使用 Re-wire 技术，将导丝重新进入 LCX。随后，于 LM 至 LAD 开口，LM 至 LCX 开口分别放置 NC Sprinter 4.0 × 15mm 非顺应性球囊，分别采用 14atm 扩张，然后，同时以 12atm 压力“对吻”球囊扩张。术后造影提示支架膨胀和贴壁良好，LAD 和 LCX 血流均为 TIMI 3 级。此时，进行血管内超声（IVUS）检查，其结果（图 6）提示 LAD 支架远端存在一处临界病变，其管腔最小面积（MLA）为 4.46mm²，斑块负荷为 72%。根据 IVUS 检查的标准，非左主干病变 MLA 小于 4.0mm² 可以考虑置入支架，但是，基于患者为急性冠脉综合征病史，以及 MUS 存在较明显低回声斑块和信号衰减斑块等易损斑块证据，术者于 LAD 支架远端再次置入一枚 Xience V 3.5 × 23mm 药物洗脱支架。MUS 最终的复查结果提示 LM，LAD 开口和 LCX 开口的最小支架面积分别为 17.16mm²、14.86mm² 和 10.93mm²（图 7）。支架膨胀和贴壁情况良好。造影提示血流 TIMI 3 级。术后患者症状明显改善，血压维持在 130/80mmHg 左右。术后即刻心电图（图 8）较术前明显改善。患者安返心脏监护病房（CCU）。

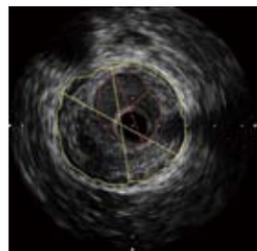


图6 前降支近中段临界病变的 IVUS 检查，结果：MLA= 4.46mm²，EEM= 15.82mm²，PB= 72%。

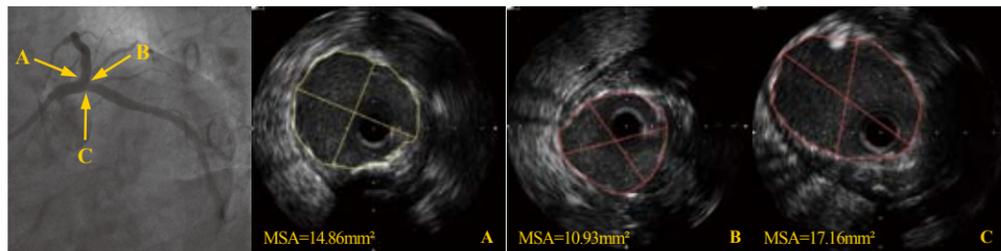


图7 PCI术后IVUS检查结果



图8 术后心电图（20:53PM）

小结：

1. 急性冠脉综合征患者的介入治疗原则是简单。复杂的术式会增加术中血栓形成等不良事件发生的几率。但是，若存在重要分支血管，为了避免分支闭塞所引起的严重缺血，可以考虑选择较为复杂的术式。

2. 对于涉及到左主干的真分叉病变，特别是合并急性冠脉综合征时，外科的 CABG 治疗仍然是首选的治疗策略。内科介入医生要主动征求心外科医生的意见，寻求对患者最佳的治疗方式。要与患者和家属认真和负责任地建议接受外科手术。

3. 血管内超声检查可以帮助我们术前评价病变特点，确定手术方式。术后，可以评价支架的贴壁和膨胀情况，对保证即刻和远期预后起到重要的指导意义。但是，对于术前病变不稳定的情况，一味强调 MUS 的评价也是不可取的。 责编/李祥强



文 / 康瑞 本刊编辑部

介入诊疗并发症何以继续降低？ ——CIT2012 精选并发症专场侧记

2012年3月18日的国家会议中心一层多功能A厅，这里已经是本年度CIT大会的最后一天。在可以容纳300人的多功能A厅，我没有找到一个空位，只能站着听完了本届CIT的最后一个专场。即便有前三天对于代表们参会热情的体验，我还是感到非常意外。如果不是亲眼所见，你很难相信眼前中国医生所表现出的学习热情。即便已经经历了三天的大会日程，他们仍然拖着“超载”的大脑如期而至CIT介入治疗精选并发症专场。这就是临床医学对临床医生的魅力吧。

精选并发症专场是历届CIT大会都会保留的传统专题场次，用以介绍和讨论在介入临床医疗过程中困扰医生和患者的各种难治性并发症的预防和治疗经验。这样的会场对着迷于临床工作的医生来说吸引力是可想而知的。如果不是早早到场，出现文章开始的那一幕也就不足为奇了。

本届并发症专场由上下两场共12位讲者就器械使用、围手术期护理、手术治疗全程难度评估、导管室操作规范、介入诊疗质量控制等几个方面引起的支架脱载和断裂、各种原因引起的冠状动脉夹层、支架内晚期血栓形成、CTO术中出现的导丝回撤问题、桡动脉入路护理不当导致的骨筋膜室综合征、介入术后血管急性闭塞等导管室常见的，且严重威胁患者预后的并发症进行了以病例为形式的专门阐述。两场会议分别由朱国英教授和吕树铮教授主持，并由国内在介入诊疗技术中深得体会的著名专家对报告进行点评和讨论。

经过三十年的不断发展，DES已经给予了我们一个又一个惊喜。随着介入诊疗器械的不断进步和技术的不断优化，为降低介入诊疗并发症的发生起到了重要作用。当我们已经通过器械的改良将介入治疗并发症的发生降低到一定程度时，介入导管室的质量控制和规范化操作将成为下一个时期的重要执行因素。从介入医师的培养、手术团队或中心团队的建设细化到患者入院直至远期随访每一个细节的规范化执行，这不但是降低介入诊疗并发症发生的重要因素，也必将是中国介入心脏病学乃至中国医学下一个时代的主题“规范”。 医思

心力衰竭与心房颤动的互为因果影响

文 / 尹晓盟 高连君 大连医科大学附属第一医院

心力衰竭（心衰）是所有心脏病的最终结局，随着人口老龄化和心血管疾病发病率的不断升高，心衰的发生率逐渐增高。心房颤动（房颤）是临床常见的心律失常，这两种主要的心血管疾病经常共同出现，并且可以互相加重。房颤的患病率随着心功能的恶化而不断上升。在 Framingham 研究中，男性房颤患者 20.6% 出现心力衰竭，无房颤者为 3.2%，女性对应的发病率为 26.0% 和 2.9%。以心衰就诊的患者，房颤 2 ~ 3 年的发病率为 5% ~ 10%。这两种疾病都具有较高的发病率和死亡率，疾病负担重。发病机制上也存在着相似的基础，并且有着共同的危险因素，二者之间存在某种关联性。在临床实际中往往需要面对二者共存现实，因此本文力图阐明心衰与房颤之间复杂的相互作用关系，为临床实际中更好地处理这两种疾病提供指导。

心衰导致房颤的机制

心衰与房颤的发病机制都十分复杂，涉及的相关危险因素众多，目前虽然尚不完全清楚心衰导致房颤发

生的确切机制，但二者的关系紧密相关。具体来说，目前认为有多种机制共同参与房颤的始发和维持。主要涉及两个方面，其一是房颤的触发因素（trigger），其二是房颤发生和维持的基质（substrate）。触发因素是多种多样的，包括肺静脉起源的房早、交感和副交感神经刺激、心动过缓、其他部位起源的房早或室上性心动过速、房室旁路和急性心房牵拉等。房颤基质是房颤发作和维持的必要条件，包括心房有效不应期缩短和心房扩张为特征的电重构和结构重构，逐渐加重的心房肌纤维化和一系列神经体液因子的异常等，上述改变构成了房颤形成和维持的必要基础。此外，还与心房某些电生理特性变化有关，包括有效不应期离散度增加、局部阻滞、传导减慢和心肌束的分隔等，即心房的电学与解剖重构。由于心衰患者的房颤都为持续性，因此房颤的维持基质显得更加重要，而在维持基质中，心房肌纤维化应该是导致房颤发生发展的核心机制。

心衰的确可以导致心房肌纤维化，这已在动物实验中得到证明，而且抗纤维化的药物能够显著降低导致房

颤的重构进程，降低房颤的易感性。犬的心衰模型中，心房纤维化可以导致心房肌出现分隔、小块的传导缓慢区域，引起心房肌传导的各向异性程度升高，导致心房内多条折返径路存在，在多条大小不等、方向各异的心房内折返径路上产生折返激动，并且更使形成的折返性激动更易于维持。激动标测研究显示心衰房颤的折返形式为大折返，应用 III 类抗心律失常药物多菲利特而不是钙拮抗剂能够终止该折返，这一现象也支持该房颤的机制是大折返。炎症反应和氧化因子已被证实参与了心衰与房颤的发生。心衰发生时出现的包括局部血管紧张素 II 的生成，单胺氧化酶的激活，组织细胞的凋亡和坏死，以及白介素的生成等均参与并促进了心房肌的纤维化。血管转换酶抑制剂可以降低房颤的易感性，其中的机制可能与其能够抑制这一进程有关。有研究证实他汀类药物可以通过其所具有的抗炎和抗氧化作用降低心房肌的纤维化和各项传导异性，从而抑制心衰模型中房颤的发生。值得注意的是，有研究发现，即使终止心衰的进程，使实验犬的心房大小基本恢复正常，但心房肌的纤维化仍然

存在，传导异常也无法恢复，仍然保持着房颤的易感性，提示心房肌纤维化是一个持续而稳固的结构重构过程。

人体研究的结果与动物实验相一致，心衰患者也存在心房肌的重构，其特征为心房的扩张、心房肌的纤维化和瘢痕形成，导致缓慢传导区的出现和传导各向异性的形成。心衰的患者房颤易感性明显比正常患者高，且房颤一旦诱发则极易维持。

心房肌纤维化是心衰导致房颤的解剖学基础，而在细胞学水平也出现了一些显著的异常。研究显示，在心衰的犬心房肌细胞中，可以观察到显著的线粒体异常，细胞内钙超载和延迟后除极现象。而基于细胞内钙超载的延迟后除极可以导致房性心动过速，并使房颤易于诱发和维持。与临床研究的观察结果相符，这些起触发作用的房性心律失常通常起源于肺静脉和终末嵴。动物实验还进一步证实这些导致房颤触发和维持的高频局灶激动的机制可以是自律性升高或折返。起源于这些区域的波阵面在遇到传导缓慢组织的不应期等心房内的功能和解剖屏障时便会碎裂，从而形成颤动样传导。而遗憾的是，人体研究尚未证实这一现象及相关机制。

心衰可以导致跨膜离子通道改变也可能对房颤的发生有促进作用。心衰可以导致 $ICaL$ 、 I_{to} 和 I_{Ks} 的降低，导致 Na^+/Ca^{2+} 交换的增强，从而产生



尹晓盟 大连医科大学附属第一医院内科电生理病房副主任医师，博士，全面掌握心血管疾病的诊治，以及相关新进展，多次参与并组织疑难及危重患者的诊治、抢救工作。

Inc_x 电流，而 Inc_x 电流对延迟后除极和房性心律失常的发生起重要作用。已经有研究证实，反复发作的房性心律失常可以导致房颤的发生和维持。但是这方面的研究相互之间尚存在矛盾，目前心衰时，房性心律失常导致心房不应期缩短的离子通道机制尚不明确。

房颤对心衰的恶化作用

首先，房颤发生时伴有快速而不规则的心室率，同时心房的机械功能以及房室同步协调的丧失，可以立即导致急性的血流动力学恶化。房颤引起的快速而不规则的心室率引起心动周期的缩短以及心房功能的丧失，显著影响了心室的舒张期充盈，导致左室舒张末压的进一步上升。在房室传导阻滞的动物模型中，出现房颤可以使心输出量下降 18%，如果同时进行不规则的心室起搏，即模拟房颤发作时的不规则心室率，可以使心输出量进一步下降 9%，同时还可以观察到二尖瓣返流的现象。临床研究的结果与之相似，在接受房室结消融的房颤患者中，在心动周期相同的情况下，与规律的心室起搏相比较，不规则的心室起搏可以使心输出量下降 15%，但是在研究的 10 例患者中，只能在 1 例患者中观察到二尖瓣返流的现象。此外，过度的交感神经激活也是心衰进展的重要一环，有的研究证实房颤可使心衰患者的交感神经张力升高，其机制部分是由于不规则的心室率。但另一项更大样本的临床研究比较了窦律和房颤心衰患者的交感神经张力，发现二组患者的差异无显著性。因此，目前对于房颤是否会导致心衰患者的交感神经张力进一步升高尚存争议。

其次，房颤时长期而快速的心室率可以导致心动过速性心肌病，从而进一步恶化甚至直接导致心衰。该疾病的特征是左室的扩张，伴有收缩和舒张功能的显著下降。在终止了心动过速后，左室的内径以及收缩功能可以逐渐恢复，但左室肥厚和舒张功能仍然存在。其机制包括心脏钙

离子的转运异常，细胞和细胞外骨架结构的重构，冠脉血流灌注的降低等。

最后也是最重要的，房颤可以使心衰患者的死亡率升高。房颤导致的血流动力学恶化，栓塞风险的升高，以及其所需相关治疗的副作用都使得心衰患者的预后更差。但是房颤对心衰患者死亡率的确切影响却存在争议。在 V-HeFT I，V-HeFT II，和 PRIME- II 研究中，多因素分析并未显示出房颤对心衰患者死亡率的影响。一项在等待心脏移植的进展期心衰患者中开展的研究显示，房颤与死亡、心脏移植或植入左室辅助装置的联合终点并无相关性。在 COMET 研究中，单变量分析显示基线水平的房颤是死亡的风险因子，而多因素分析的结论却显示只有新发房颤才是死亡率的独立预测因子。欧洲心脏病学会对住院患者的调查研究也显示，只有新发房颤，而不包括原来存在的房颤是心衰患者院内死亡的预测因子。众多研究显示，房颤对心衰死亡率的影响是不一致的。总的来看，房颤对病情相对轻的心衰患者影响更明显，而对重度心衰的总体死亡率影响不大。对那些左心功能尚可，对扩血管药和利尿剂治疗效果较为明显的患者影响更大，而对那些已经出现明显肺动脉高压，心输出量较低的患者影响不大。

综上所述，心衰与房颤均很常见，二者在发病机制上密切相关，而且可以互相加重，因此临床实际中对于这两种疾病的治疗通常密不可分。前述研究已经证实了房颤对心衰患者死亡率的影响，相关研究也证实了心房功能的重要性。因此，房颤的节律控制治疗应优于频率控制治疗，但目前仍缺乏这方面的有效数据。分析已有的研究，包括著名的 AFFIRM 研究的结果，提示该现象可能是因为节律治疗的优势被抗心律失常药物的副作用抵消所致。随着研究的进展，新型的抗心律失常药物，以及以导管射频消融术为代表的新的节律控制手段有望带来更好的治疗效果。

责编/刘瑞琦

慢性心力衰竭与运动训练

文 / 王珂 毋健 大连医科大学附属第一医院



王珂 大连医科大学心血管病医院副院长，大连医科大学附属第一医院心内科主任，医学博士，教授，国务院特殊津贴专家。

中国成人心力衰竭患病率 0.9%，并随着年龄的增加患病率增加。据 2006 年统计，美国心衰患者有 500 万，其中一半患者大于 75 岁，成为老年人群中第一位的住院原因。据 Framingham 研究结果，心力衰竭患者 5 年死亡率男性达 75%；女性达 42%，与癌症患者 5 年死亡率相近。

目前心衰的治疗包括药物治疗、CRT 治疗、干细胞治疗、心脏移植、心脏康复治疗。心脏康复是一种包括医疗评估、训练、心脏危险因素控制、教育和咨询的全面、长期的方案，以心脏病发病率和病死率下降为目标。ACC/AHA 在 2007 年 ST 段抬高急性心肌梗死治疗指南和 2005 年慢性心功能不全治疗指南中，均将心脏康复和运动疗法推荐为必须开展的项目。2009 AHA 成人心力衰竭指南建议：常规每天中等量训练适用于全部心衰患者（I，B）。

心脏康复的研究大致分为两类，一类以运动疗法为主，另一类试图评价心理治疗和健康教育的效果。运动训练是心脏康复的核心。在过去的 10 余年里，多个临床试验已证实了运动疗法对心衰患者的益处。心衰患者不仅有心功能及其储备能力的下降，而且存在血管内皮功能、神经激素以及细胞炎症因子水平的异常，目前一些研究表明运动训练可以改善心功能以及血管内皮功能等方面的异常：

1. 对心率的影响：正常人运动量的增加其心率是相应增加的，这与迷走神经活性下降，交感神经活性增强有关。而心衰患者心率并不能随运动量而相应增加，反映出心率变时性储备功能下降，可能与心衰患者 β -AR 敏感性下降有关。同时运动后心率没有明显的下降，提示迷走神经张力减低。相关研究表明，通过运动训练能提高心衰患者运动时的心率反应性以及通过对迷走神经的影响而使运动后心率能有较好的恢复，同样适合于服用 β -AR 阻滞剂的患者。

2. 对心搏量的影响：心衰患者往往伴有心搏量的下降，运动时心搏量增加很少甚或进一步减少。目前对于运动训练是否能改善左心功能尚存争议。但大多数临床试验研究表明运动训练能明显提高 LVEF、减小左室舒张末容积改善左室重构。对于缺血性心肌病的心衰患者可以促进冠脉血管侧枝循环的建立，减少心肌缺血区域，从而改善左室功能。

3. 对神经内分泌系统活性的影响

交感神经系统、肾素血管紧张素系统的激活、细胞炎症因子的大量释放对心衰的发生发展起着重要作用。BNP 水平的增高提示预后不良。而运动训练可以通过降低交感神经张力,提高迷走神经活性及心率变异率,使迷走及交感神经达到一个新的平衡,减少细胞炎症因子(白介素-6、肿瘤坏死因子等)的释放以及降低 BNP 水平。

4. 对外周血管及肌肉组织的影响

心衰患者早期表现出乏力症状考虑与心搏出量减少,外周组织低灌注有关,但有研究显示应用多巴酚丁胺强心治疗提高心搏出量,但测得的动静脉氧分压差并没有平行的增加,组织摄氧量没有增加或增加很少,提示外周血管及肌肉组织本身存在着功能异常。肌肉组织的萎缩、脂肪组织的浸润, I 型肌纤维较少而 II 型肌纤维增加(提示心衰时机体所需能量来源于无氧代谢),相关氧化代谢酶类的活性下降以及血管舒张功能及内皮功能的异常是心衰患者运动耐力下降的一个主要原因。而运动训练可以促进内源性 NO 的合成改善血管舒张功能。低强度的运动训练即可使肌肉组织的有氧代谢能力增加、线粒体密度及毛细血管密度增加。而较高强度的训练则可使 I 型肌纤维增加, II 型肌纤维减少。

5. 对通气功能的影响

心衰患者表现出劳累性呼吸困难不仅与肺毛细血管楔压相关,而且也与外周化学感受器的敏感性、肺动脉血流相关。VE/VCO₂ slope 为 CO₂ 通气当量斜率,反映通气效率。不仅反映了生理死腔/潮气量比率(VD/VT)的改变,还受呼吸

中枢和呼吸器官机械障碍的影响,反映了机体呼吸中枢及呼吸系统对体内 CO₂ 的反应,正常人静态时 VE/VCO₂ slope 与生理死腔/潮气量比率(VD/VT)有显著相关关系。VE/VCO₂ slope 正常值是 20~30,一般 <34,若大于正常值,则表明机体的肺循环血流障碍、通气/血流比值失调、患者生理死腔及解剖死腔增加。VE/VCO₂ slope 与患者预后相关,增高提示预后不良,而心衰患者中 VE/VCO₂ slope 是增加的。有研究表明运动训练以及单纯的呼吸肌功能的训练都可以明显改善通气功能,降低心衰患者的 VE/VCO₂ slope。

6. 对生存质量的影响:目前心脏康复的概念已经发生了很大变化,其目的是使心脏病患者达到身体的、心理的、社会性的最佳状态。因此对于心衰患者生存质量的改善是评价运动训练的一个重要指标。

(1) Belardinelli 等进行的一项随机、对照试验,共入选 99 名稳定的心衰患者,随机分为运动训练组(ET,药物治疗+运动训练)与对照组(NET,药物治疗),2 组患者在入组初期包括最大耗氧量、心功能分级、射血分数及内科药物治疗方面无差异,在试验的 2、14、16 个月采用 MLHFQ 评分,只有 ET 组患者生存质量评分得到明显改善。

(2) ELVD-CHF (Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure Trial) 试验共入选 90 例病情稳定的心衰患者,同样分为运动训练组(ET,药物治疗+运动训练)与对照组(NET,药物治疗),2 组患者在入组初期包括最大耗氧量、心功能

分级、射血分数及内科药物治疗方面无差异,6 个月后采用采用改良的李克特问卷调查量表(Likert symptom questionnaires)评分,ET 患者临床评分及生存质量评分均显著改善。

(3) HF-ACTION 试验目的检测运动与心衰患者健康状况的关系,随机选取从 2003~2007 年 2331 例病情稳定的心衰患者,分为常规护理加上有氧运动训练(n=1172)组及对照组,对照组仅有常规护理。采用堪萨斯城心肌病调查表评分,得分从 0 到 100 分,得分越高就对应着健康状态越好。平均随访时间为 2.5 年,在第 3 个月时,常规护理加上运动训练能更好地提高 KCCQ 总得分。

7. 对运动能力的影响:美国心脏协会收集并分析 15 个针对收缩性心脏衰竭的患者接受运动训练的研究,虽然这些研究的运动训练计划中的训练强度、频率、时间差异很大,但各研究中接受运动训练组的患者最大摄氧量都明显增加,增加的幅度为 12%~31%。

8. 对临床结果的影响:HF-ACTION 试验共入选 2331 例心衰患者,随机分到运动训练组和对照组,运动训练组接受为期 3 个月、每周 3 次在医院监测指导的运动训练后再转为居家自主运动训练,运动训练组和对照组的患者都接受一般的药物治疗,患者平均随访 30 个月,发现在运动训练组共有 759 例患者(65%)死亡或住院,在对照组共有 796 例患者(68%)死亡或住院,接受运动训练的患者比对照组的患者全因死亡率或住院率降低了 7%(P=0.13),经过调整了基线运

动能力、左室射血分数、贝克忧郁量表分数基础值的差异,运动训练组的患者全因死亡率或住院率降低了 11%(P=0.03)。研究者因此推断心衰的患者接受运动训练至少有部分降低重大心血管事件和死亡的效果。

虽然目前大多数临床试验的结果表明运动训练对心衰患者能够带来很多好处,但是对于心衰患者这类运动高风险患者,运动训练还是考虑其安全性。年龄、有无心脏疾病和运动强度是决定运动是否安全的重要因素。

Smart 等人发表的系统性回顾和综合分析研究发现:心衰的患者接受超过 60,000 人·时的训练,没有发生运动相关的死亡事件。另外 HF-ACTION 研究也发现对于病情稳定而纽约心功能分级为 II-IV 的患者接受运动训练,在运动中或运动后三小时内因身体不适而住院者,运动训练组有 37 例患者(3.2%),而在对照组的患者虽然没有接受正式的运动训练,也有 22 例患者(1.9%)在自行运动时或运动后 3 小时内发生不适而住院,两组皆有 5 例患者在运动时或运动后 3 小时内死亡,因此作者认为对于已经接受 6 周以上的内科治疗,心衰患者接受运动训练是相对安全的。对于心脏衰竭患者接受运动训练还要考虑是否会使得心脏功能进一步恶化,主要是因为 Jugdutt 等人针对前壁 Q 波心肌梗死后的患者接受 12 周运动训练,对照组则选取同一时间也发生前壁 Q 波心肌梗死后的患者,发现接受运动训练的患者比对照组有明显的左心室收缩不协调和左心室射出率进一步地恶化。

目前没有研究证明左室射血分

数低到何种程度就不适合接受运动训练,但是也有研究发现即使左室射血分数低到 9% 的心衰患者接受运动训练仍为安全而有效的治疗。目前心脏运动康复的对象已由开始的 MI 患者扩大到所有的心血管疾病患者。欧洲心脏病协会心脏康复和运动生理工作组和美国心脏协会下属运动心脏康复和预防分会建议,运动训练应作为心脏康复的一部分而应用于所有的稳定心衰患者。

美国运动医学会规定的的心脏运动康复禁忌症:(1)不稳定心绞痛;(2)静息时收缩压 >200mmHg 或静息时舒张压 >110mmHg;(3)体位性血压降低 >20mmHg,并伴随症状;(4)严重主动脉狭窄(收缩压峰值梯度 >50mmHg,且对于中等体型的个体主动脉瓣口面积 <0.75cm²);(5)急性全身系统疾病或发热;(6)未控制的房性或室性心律失常;(7)未控制的室性心动过速(>120 次/分);(8)失代偿的心力衰竭;(9)III 度 AVB(未安装起搏器);(10)活动期的心包炎或心肌炎;(11)近期栓塞史;(12)血栓性静脉炎;(13)静息时心电图表现 ST 段移位 >2mm;(14)未控制的糖尿病(静息时血糖 >400mg/dl);(15)严重的体位改变性、导致禁止运动的问题;(16)其他代谢问题如急性甲状腺炎、低钾血症、高钾血症或血容量不足。

运动训练分耐力训练、弹力训练、阻力训练,耐力训练能最大程度增加运动者的最大氧耗量(VO₂ max),有氧运动为其中一种运动方式。运动训练计划的组成包含了训练强度、时间、频率、及运动形式的种类,运动训练计划应该依照患者疾病严重程度、心肺

功能和身体状况及目标而有所差异。

目前多数临床试验在运动训练前多采用症状限制性心肺运动试验,以确定心衰患者运动的靶强度,主要根据心电图运动试验中出现缺血症状、心电图异常、血压异常或达到最大运动时的心率、VO₂ max、无氧代谢阈值(AT)等来计算。目前慢性心衰的有氧运动尚缺乏标准方案,多提倡分为三期训练:初期多建议采用间歇有氧运动方案,在这阶段建议起始水平为低至中度(25%~60%VO₂ max)的运动量,训练时间要短,等患者适应后再慢慢增加运动强度及延长运动时间。中期,心衰患者完成一期运动后,再次进行症状限制性心肺运动试验评价 VO₂ max、最大心率及 AT,重新确定靶强度,这一阶段的运动训练可仍在监测环境中进行。如果成功地完成了前两期运动训练,而不出现任何负面事件,这时安全性已经建立,则可继续家庭运动计划。

如果在训练期间有发生不明原因的水肿、体重增加,或运动时疲劳和气喘的程度异于平常,要注意除外心衰病情的恶化。Tabelt 等研究发现对于运动训练后其最大耗氧量增加 >6% 的心衰患者可以从运动训练中获益,而最大耗氧量增加 <6% 的心衰患者心脏事件发生率明显增加。目前的运动训练主要集中在收缩性心功能不全的患者,而对于舒张性心衰的患者研究较少。Smart 等研究发现运动训练可以改善此类患者的运动能力及生存质量,尚需进一步的临床研究证实。

(参考文献略,本文刊登时有删节) 责编/刘瑞琦



慢性心力衰竭的器械治疗

文 / 张丽丽 王晓云 李学奇 哈尔滨医科大学附属第四医院

张丽丽 哈尔滨医科大学附属第四医院内科副主任医师, 副教授, 医学博士, 博士后, 硕士研究生导师。擅长心律失常、冠心病及心力衰竭的临床诊断与治疗, 尤其是复杂心律失常的介入治疗。

慢性心力衰竭 (Chronic Heart Failure, CHF) 是心血管内科医生治疗上的难题, 临床发病率高, 死亡率高, 在过去的 10 年中, 随着各种新技术的应用及指南的规范化实施, 大多数心血管病患病率及死亡率均明显下降, 而心力衰竭的状况却不容乐观, 患病率及病死率逐年增加。

据流行病学资料显示: 慢性心力衰竭在整体人群中的发病率为 1% ~ 2%。在美国, 每年有 55 万人新发生慢性心力衰竭, 总体心力衰竭的患者可达 400 ~ 500 万。以此推测, 全球罹患心衰患者可达 2240 万人。CHF 是一种常见的老年性疾病, 大约每增长 10 岁发病率增长一倍, 在 65 岁以上的老人中发生率约为 6% ~ 10%, 它不仅严重影响患者的生活和工作, 还耗费了巨大的医疗资源。20 世纪, 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 和血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 和 β 受体阻滞剂的临床应用成为 CHF 药物治

疗的里程碑, 大大改善了 CHF 的预后。即使接受最积极的药物治疗, CHF 的病死率仍然很高, 因此尝试非药物治疗 CHF 是一个新的发展方向。目前心力衰竭的器械治疗包括心脏再同步治疗 (Cardiac resynchronization therapy, CRT) 和心室辅助装置 (Ventricular Assist Device, VAD)。

心脏再同步治疗 (CRT)

CRT 不仅能改善心衰患者运动耐量及生活质量, 而且能延长生存, 逆转心肌重塑。2002 年 ACC/AHA/NASPE 制定的起搏器指南中建议, 对于已经接受理想药物治疗而临床症状仍未改善, 扩张型心肌病或缺血性心肌病, 同时 QRS > 130ms, 左室舒张末径 ≥ 55 mm, 左室射血分数 $\leq 35\%$ 的 NYHA 分级 III 级或 IV 级心衰患者归入 CRT 的 II a 类适应证。2009 年的欧洲心脏病协会 (ESC) 和 ACC/AHA/NASPE

更新的指南均把 CRT 列入改善慢性心力衰竭患者症状, 降低住院率, 改善病死率的 I 类适应证。但并非所有心衰的患者都能从 CRT 治疗中获益。

(一) CRT 治疗慢性心力衰竭的机制

心脏再同步治疗通常指心房同步的双心室起搏治疗慢性心力衰竭。主要作用在于通过双心室起搏纠正室间或心室内不同步, 增加心室排血和充盈, 减少二尖瓣返流, 提高射血分数。CRT 治疗后, 置于左心室的电极可以按照设置提前激动左心室最为延迟收缩的部位, 通常为左心室侧壁或后侧壁, 使室间隔和左心室游离壁同步球形收缩, 恢复室间隔对左心室收缩的支持作用, 左心室压力上升速率加快, 缩短左心室等容收缩时间, 同时相应增加了左心室充盈时间, 左心室充盈的进面增加了前负荷, 而最适前负荷可提高心肌收缩力。通过程控 AV 或 PV

间期优化房室传导, 提高心房收缩对左心室充盈的作用, 减少因为房室延迟造成的舒张期二尖瓣返流, 增加前向射血和有效 EF 值。

慢性心力衰竭患者心脏失同步化使额外的能量消耗在心室内分流和无效射血中, 降低了心肌的工作效率。CRT 由于提高各个心腔协调工作的效率, 减少了室间隔反常运动和血液在心室的分流, 减少二尖瓣返流和心脏无效做功。提高了能量的利用率。

除了上述的电机机械机制以外, 部分研究还发现双心室起搏可降低血浆中去甲肾上腺素的浓度, 改善心力衰竭导致的神经内分泌紊乱。有证据表明长期心脏同步化治疗会增加脑钠肽等神经激素, 并且能重建自主神经平衡。对于改善心力衰竭具有一定意义。

(二) CRT 治疗的适应证

2005 年欧洲心脏病学会的慢性心力衰竭诊断与治疗指南将 CRT 治疗列为 I 类适应证, 同年, 美国 ACC/AHA 在更新的成人心力衰竭诊断与治疗指南中也将 CRT 治疗列入慢性心力衰竭伴心室收缩不同步患者 I 类适应证, 中华医学会心电生理和起搏分会结合我国的情况, 制定了 CRT 治疗的适应证:

I 类适应证 同时满足以下条件者: (1) 缺血性或非缺血性心肌病; (2) 充分抗心力衰竭药物治疗后, NYHA 心功能分级仍在 III 级或不必卧床的 IV

级; (3) 窦性心律; (4) 左心室射血分数 $\leq 35\%$; (5) 左心室舒张末期内径 ≥ 55 mm; (6) QRS 波时限 ≥ 120 ms。

II a 类适应证: (1) 充分药物治疗后 NYHA 心功能分级好转至 II 级, 并符合 I 类适应证其他条件; (2) 慢性心房颤动患者, 合乎 I 类适应证的其他条件, 可行 CRT 治疗, 部分患者结合房室结射频消融以保证有效夺获心室。

II b 类适应证: (1) 符合常规心脏起搏适应证并心室起搏依赖的患者, 合并器质性心脏病或 NYHA 心功能分级 III 级以上者; (2) 常规心脏起搏并心室起搏依赖者, 起搏治疗后出现心脏扩大及 NYHA 心功能分级 III 级以上者; (3) QRS 时限 < 120ms 并符合 I 类适应证的其他条件, 经超声心动图或组织多普勒检查, 符合下列不同步条件者: 左室射血前时间 > 140ms、心室间机械收缩延迟, 左心室射血前时间较右心室延迟 > 40ms、左心室后外侧壁激动延迟。

III 类适应证: 心功能正常, 不存在室内阻滞者。

2009 年 MADIT-CRT 和 REVERSE 试验结果公布, 显示优化药物治疗后的心功能 I 级 ~ II 级患者, 能够从 CRT 治疗中获益, CRT 的应用可以减少心衰临床事件发生率, 延缓心衰进展, 同时强调 CRT 获益多见于 QRS ≥ 150 ms 和 (或) 心电图呈典

型 LBBB 患者, 女性 LBBB 患者可显著获益, 但对生存时间无显著获益。故 2010 年 ESC 欧洲心力衰竭器械治疗指南根据以上的阳性研究结果再次进行更新, CRT 建议应用于 NYHA II 级人群, 限用于 QRS ≥ 150 ms, 器械治疗具有对心力衰竭患者延缓病情进展的作用。

(三) CRT 的治疗效果

CRT 用于治疗心力衰竭主要通过心脏同步性的改善, 包括房室同步性、左心室同步性和左右心室间的同步性, 它可以改善左室收缩功能, 增加左室充盈时间, 减少二尖瓣返流, 降低间隔矛盾运动等。很多试验已经表明 CRT 能改善心衰患者的生活质量、NYHA 分级、6 分钟步行距离, 并且降低死亡率。但也有一小部分患者治疗无效甚至恶化, 在治疗有效的患者中, 改善的程度也不尽相同。因此, 评价 CRT 是非常重要的。

CRT 治疗的临床评价目前一般采用 QRS 宽度、NYHA 心功能分级、6 分钟步行距离、心肺运动试验、生活质量评分、死亡率等进行评价。超声心动图是一个重要的评价方法, 超声心动图的各种方法可用于评价 CRT 的临床疗效, 包括 M 型超声、二维超声、三维超声、血流多普勒、组织速度显像、组织追踪显像、斑点追踪显像等。可用于评价心脏机械不同步、心室功

能和结构重构,尤其是组织多普勒和斑点追踪显像评价心室机械同步性已成为该领域的一个热点。组织多普勒显像技术能够测量不同节段心肌的收缩速度和时间,提供电机械耦联的准确信息,在 CRT 中得到了广泛的应用,二维斑点追踪显像是近 5 年来发展的一项超声新技术,与磁共振的原理类似,这种显像技术通过追踪二维的心肌自然回声分析心室的运动,可以测量心肌的变形能力和变形率。根据二维斑点追踪显像测量的应变率可靠性优于组织多普勒,可能是未来评估左心室不同步的理想方法,目前各项研究正在进行中。另外组织同步化显像及实时三维超声也可以根据一些参数来预示心室的同步性,用于指导体外起搏器参数的设置可以在一定程度上提高 CRT 治疗的疗效。

心室辅助装置 (VAD)

VAD 是将心房或心室的血液引流到辅助装置,通过血泵升压后,再回输到动脉系统,起到部分或全部替代心脏做功,维持血液循环。LVAD 目前使用较多,能显著减轻左心室的负荷,使左心室压力-容量曲线恢复正常闭,使压力-频率关系曲线恢复正常;能降低循环中神经内分泌激素和细胞因子的水平,使组织内去甲肾上腺素水平正常化,使钙释放通道磷酸化恢复正常化,从而减轻左心室游离壁质量,逆转左心室肥厚。急性心肌梗

死引起的心力衰竭、心脏移植前的过渡治疗,心脏手术后心力衰竭在主动脉内球囊反搏 (IABP) 辅助下无效时,均可使用 LVAD,也可用于治疗一些不适合心脏移植的终末期心力衰竭,能延长患者生命。

右心辅助时,血泵的流入管插入右心房,流出管与肺动脉端侧吻合;左心辅助时,血泵的流入管可与左心房或左心室相连,流出管均与主动脉相连;双心室辅助时,血泵与自然心脏并联,即血泵流入管与自然心脏左右心房或心室相连,血泵流出道管与自然心脏主动脉和肺动脉相连。

体外 VAD:即经皮心室辅助装置,由股静脉插管穿过房间隔从左心房抽出血流,通过体外离心泵,连续泵入一侧或双侧股动脉,最大泵血速度可达 3.5L/min,需要抗凝。该装置主要用于短期血流动力学支持,初步研究显示能改善心源性休克患者的血流动力学,降低血清乳酸水平,改善组织氧供。研究表明,与 IABP 相比,这种装置能增加心输出量,升高血压。

体内 VAD:目前美国批准的 HeartMate LVAD 有气动和电动两种,可植于腹前壁或腹腔内,产生搏动性血流,最大流量达 10L/min,只能用于左心室支持。均使用表面覆盖聚氨酯膜的推动叶片来推动血流,装置的外壳为经特殊处理的软合金,能使血细胞快速粘附形成假内膜。因为这种创新技术和生物瓣的应用,故不用抗凝,血栓发生率低,而且患者能自由走动,

可以院外进行,除了游泳以外,患者可进行几乎所有的活动。缺点是患者体表面积必需大于 1.5m²,因为传动轴系是经皮的,故有感染的可能。

Jarvik2000 是一种微型轴流泵,安置一般于体外循环下进行,经胸骨入路,入口位于心尖部,出口进入胸降主动脉,通过人工血管吻合于降主动脉,产生连续性血流,流速 5~6L/min,需长期抗凝。优点体积小,机械构造简单,耗能少,经皮电线拉外部电源,也可应用于较瘦小患者。

安置 AVD 常见的并发症有:出血、栓塞、心衰加重以及后期的感染、血栓栓塞、溶血及泵失功。近年来由于辅助装置的改进及围术期精心护理,并发症的发生率有所下降,甚至有报道可以降至 2.5% 左右。

总之,近年来心力衰竭通过药物治疗及临床辅助装置的应用,大大改善了心衰患者的预后,但目前应用的辅助装置各有一定的缺陷,临床医生应根据患者的自身特点及经济状况做出个性化的选择,同时,在应用之后进行必要的随访并及时调整治疗方案。相信随着科学技术的发展和进步,临床经验不断积累,手术技术不断提高,会有更加人性化及先进的辅助装置应用于临床患者。

(参考文献略,本文刊登时有删节) 责编/刘瑞琦

心脏再同步化治疗心力衰竭的现状与展望

文 / 董颖雪 王楠 杨延宗 大连医科大学附属第一医院

慢性心力衰竭常为心血管疾病的终末期表现及主要死亡原因之一。近年来,心脏再同步化治疗 (CRT) 心力衰竭已经取得了很大的进展,是除了药物治疗外,能显著改善预后的有效治疗方法。经过十年的临床应用,CRT 已被 CARE-HF 研究等多个临床随机研究证明有助于进一步改善心衰患者的症状、提高左室功能、运动耐量、生活质量和生存率。在药物治疗的基础上,CRT 堪称心衰治疗的有历史意义的突破,且随着大规模临床试验的开展,起搏治疗心衰也正朝着更精确、更有效、更生理的方向发展。现将 CRT 治疗心衰的现状 & 未来可能发展方向做一综述。

一、心脏再同步化治疗心力衰竭适应证的拓展

心功能对心脏再同步化治疗选择性的影响:以往指南关于心脏再同步化治疗的适应人群主要限定于心功能 III 级以上的患者。而临床工作中左室收缩功能严重受损而心功能轻度减低者并不罕见。针对这一情况,MADIT-CRT 研究纳入了 LVEF ≤ 30%、LVEF ≤ 30% 且 NYHA I - II 级的 1840 例患者行 CRT-D/ICD 治疗,该研究是迄今为止规模最大 CRT 临床研究 4。结果显示:对于这些心功能轻中度受损的心衰患者,心脏再同步化治疗 (CRT) 能使左室容积显著下降且左室射血分数显著增加。长期 CRT-D 治疗可降低 NYHA II 级心衰患者心衰发生率。虽然在 MADIT-CRT 研究中入选了 NYHA I 级患者,但比例仅占 15%。而其他关于 NYHA I 级患者的起搏治疗的临床研究少见报道,所以 2010 年欧洲心脏病学会 (ESC) 指南也将 CRT 的应用限制在 NYHA II 级及以上心衰患者。

心房颤动 (房颤) 对心脏再同步化治疗选择性的影响:以往研究将房颤合并心衰患者排除在 CRT I 类治疗指征之外。PAVE 研究得出了不同的结论:该研究入选快心室率的房颤患者,行射频消融术后随机植入 CRT 和双腔起搏器,随访 6 个月结果显示:CRT 能提高心衰合并房颤患者的生活质量、增加左心室射血分数和降低病死率。此外,心衰合并房颤治疗策略比较研究 (PABA-CHF) 比较了肺静脉前庭隔离与房室结消融术后双心室起搏疗效,随访 6 个月发现,肺静脉前庭隔离组 6MWD、生活质量、心功能改善明显。因此,2010 年欧洲指南规定 LVEF ≤ 35% 合并房颤的症状性心衰患者,QRS 波时限 ≥ 130 ms,是 CRT-D 植入的 I 类指征。并同时限定:为了得到 CRT 临床获益最大化,需要完全 (>95%) 的心室夺获。若药物不能很好的控制心室率时,心室起搏会变得不充分,此时可通过房室结消融术来提高 CRT 的临床获益。

心脏除颤模式备用 (CRTD) 对心脏再同步化治疗的影响:大规模研究多中心 InSyncICD 随机临床评价 (MIRACLE ICD) 和另一项荟萃分析均支持 LVEF ≤ 35% 和 QRS 宽度 ≥ 120 ms 的心功能 III/IV 患者可以选择 CRT-D,CRTD 较 ICD 更有益于降低死亡率和改善心衰预后。由此 2010 年欧洲指南认为具备 CRT I 类植入指征的患者无需具备 ICD 的 I 类植入指征,可直接选择 CRTD 治疗。

由普通起搏器升级为 CRT 后的疗效。Foley 等对 336 例直接行 CRT 治疗和 58 例从右心室心尖部起搏升级为 CRT 治疗的患者进行对比研究,随访 1 年时 NYHA、6MWD 和生活质量评分两组无显著差异,随访 7.7 年时死亡率和心衰再住院率无显著性差异。Paparella 等也认为对右心室起搏后进展为心衰者升级为 CRT 治疗,可获得与初始行 CRT 治疗相同的改善临床症状和血流动力学效益。故 2010 年 ESC 认为具备 CRT 指征的普通起搏器携带者应升级为 CRT。

二、QRS 时限与形态在 CRT 治疗中的重要地位

心脏再同步化治疗直接解决的是电学问题,因此,我们首先要从电学异常着手,不断修订 CRT 适应证。以往研究发现,心衰患者中大约有 1/3 的患者存在 QRS 波增宽,提示 QRS 波宽度可能与心衰密切相关。RETHINQ 研究结果确立了我们对 CRT 适应证与 QRS 波宽度的新认识,该研究证实:QRS 时限 ≥ 120 ms 的患者 CRT 治疗后其最大耗氧量显著增加,QRS 时限 < 120 ms 的患者 CRT 治疗后最大耗氧量无显著增加,CRT 治疗未能使存在心室非同步运动的窄 QRS 患者获益。MADIT CRT 亚组分析结果显示,1780 例患者随访 5 年,LBBB 患者植入 CRT 后死亡率明显低于室内传导阻滞和右束支阻滞的患者,RBBB 的患者再住院率明显升高。CARE-HF 等研究

结论明确提出,左束支传导阻滞是临床预后改善的预测因子,而右束支传导阻滞则提示 CRT 预后不佳,且不良事件发生率更高。

鉴于上述研究结果,2010 年欧洲指南将 QRS 波宽度作为一项重要的适应证指标:对于 EF 值低于 35% 且 NYHA III ~ IV 级的窦律患者,QRS 波需 ≥ 120 ms; NYHA II 级患者,QRS 波需 ≥ 150 ms;若患者为房颤,则 QRS 波 ≥ 130 ms,是 CRT 植入的 II 类指征。窄 QRS 波群的患者 CRT 无应答率高,不推荐;RBBB 者 CRT 无应答率及不良反应率高,不推荐。

三、心脏再同步化治疗的优化程控与 CRT 治疗机制

Duval 等用 3D 射血分数和主动脉流速-时间积分(VTI)评价左室功能,74 例患者进行不同程度的 W 间期优化后,左室功能有所改善。AV 间期优化使 AV 延迟适当延长,增加心房主动泵血的时间,增强了心房的辅助射血作用,延长心室被动充盈时间,使心室更充分的舒张进而增加心排出量。W 间期优化可选择性先起搏左室并可设置预先激动的程度,纠正左束支传导阻滞,降低室壁矛盾运动,使室间隔与左心室游离壁心肌运动基本同步。最佳 AV/W 值存在较大的个体差异,应进行个体化程控。CRT 植入术后数月内患者的临床状况仍未改善甚至恶化,可考虑进行间期优化以提高应答率。

通过以上研究,CRT 治疗心衰的可能机制为:调整 AV 间期,恢复正常房室关系,增加左心室充盈时间;调整 W 间期,使左右心室同步收缩;冠状静脉分支处起搏,增强左后乳头肌收缩,减轻二尖瓣返流;使后侧壁心肌电机械活动提前,收缩同步达峰,减少室内分流;调节脑钠肽水平,显著改善心率变异性,改善神经内分泌功能。

四、CRT 起搏电极植入技术及电极位置对应答效果的影响

Aiba 等的研究发现,CRT 可提高心室侧壁细胞瞬时钙离子流衰减速度和振幅,能纠正侧壁细胞的动作电位时程延长,其从分子水平上解释了 CRT 左室电极大多放置在左室侧壁或后侧壁的获益机制。除了常规途径,左室电极的植入方法多种多样:用 Cardiop-B 系统重建冠状窦 3D 解剖结构,用精确的磁导航系统介导左室电极植入;Overlay Ref 可易化左室冠状窦电极固定过程,缩短左室电极植入时间,减少 X 线的曝光时间;Medtronic Attain Hybrid 将探针引导(styilet-guided)和导丝引导(over the wire)电极植入的特点相结合,提高了靶静脉电机固定的成功率,缩短了操作时间,在植入过程及 6 ± 4 个月随访中,未见不良反应和电极相关并发症;而对于血管条件不好的患者,近期研究认为可直接穿刺心房植入电极,避免了开胸心外膜起搏。

关于左室电极位置对治疗效果的影响,MADIT-CRT 研究显示,同左室其他部位起搏比,心尖部起搏会增加 64% 的心衰和死亡风险;心尖部起搏的死亡率是非心尖部起搏的 2.59 倍。左室电极位于基底段或心室中段时,临床症状改善更明显。Fung 和 Knackstedt 等采用超声、CT、MRI 观察心室最迟收缩部位与左室起搏电极位置之间的关系,两者之间的距离与预后无显著关联,但在 Knackstedt 等的研究中存在一个趋势:最迟收缩节段与左室电极距离越近,LVEF 改善越好。

右室电极位置对 CRT 疗效的影响:单独右心室起搏时,很多大规模试验都已证实高位室间隔起搏较心尖部起搏能显著提高心功能和改善临床症状,对左室的副作用小。Delnoy 等认为同右室心尖部、右室流出道起搏比,单独左室起搏或双心室起搏在急性期能获得更好的左室功能改善。Haghjoo 等将研究对象按右室电极在心尖部和高位室间隔部分为两组:当左室电极位于侧壁静脉处时,两组患者 LVESV、NYHA、BNP 下降程度无差异;当左室电极位于前侧壁静脉处时,右室心尖部组较高位室间隔组的 LVESV 和 BNP 下降程度显著;当左室电极位于后侧壁时,高位室间隔 3 个指标均优于右室心尖部起搏组。Hay 等对比 9 例左室电极置于外侧静脉处的双心室起搏患者右室电极分别位于心尖部和高位室间隔处起搏时的急性血流动力学情况,发现两组结果无显著差异。Buck 等认为两室电极水平距离越大、两室

间运动延迟越显著,应答率越高。综上所述,当左室电极能固定于侧支静脉处时,右室电极的位置对治疗效果无显著影响;当左室电极不能固定于侧支静脉处时,这时可对右室电极位置进行优化,可选择性的将右室电极置于右室室间隔处,这样能更好的逆转心室重构作用。

五、CRT 应答的预测因子评价与治疗展望

虽然 CRT 在治疗心衰方面取得了很大的临床效益和较好的预后,但是临床较低的应答率却是不容忽视的。截止到目前,并无明确的单一因素能对 CRT 治疗的应答做出准确判断。有研究认为 BNP > 281 pg/ml 对识别显效组和无效组患者的敏感性达 93%,特异性为 71%。Soliman 等认为心衰伴糖尿病是 CRT 后疗效差的一个独立预测指标,因为这类人群有更高的心衰缺血性病因的发生率。Kjaergaard 认为三尖瓣环平面运动过程可多为 CRT 治疗能否逆转心室重构的一个独立预测因子。结合以上研究,我们有理由相信,CRT 是否应答可能与多种因素共同作用有关,未来 CRT 急需解决的问题是如何提高应答率。

应答率的提高可以从三方面来解决:(1)细化 CRT 治疗的适应证,虽然 CRT 治疗的适应证范围有所拓展,但是针对每种不同情况,精确的辅助条件依然缺乏。目前的指南中突出了 QRS 波时限及波形的作用,而心脏

组织和血流多普勒、CT、MRI 甚至是 SPECT 的结果能否为 CRT 治疗提供更有利的证据也是值得进一步探讨的,这些辅助检查在提高应答率方面的潜在应用价值有待发掘。(2)由于冠状窦解剖的特殊性,受电极植入器材和术者经验的限制,左室靶静脉的电极固定率并不是很高,而左室电极位置与临床症状的改善和长期预后结果是密切相关的,所以提高应答率的另一种途径就是提高靶静脉的成功固定率。(3)进行个体化的程控,优化 AV/W 间期,使恢复正常房室传导时间和增强室间收缩同步性。

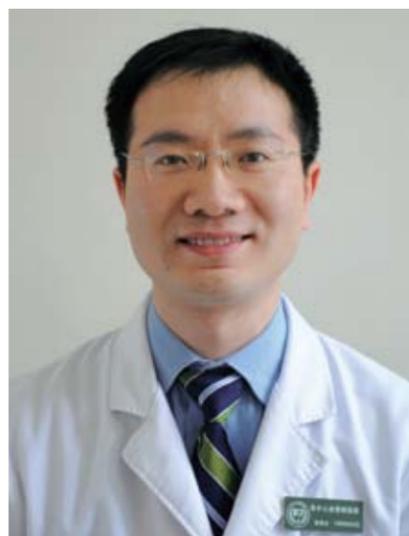
CRT 对有适应证的心衰患者的治疗具有里程碑式意义,期望通过现有预测因子的联合有效重组、新技术新方法的临床经验增加,能够在术前有效实现患者筛选、减少无应答。相信随着治疗理念的进步,CRT 植入技术和智能化程度的提高,CRT 将使更多的心功能不全患者从中获益。2010 年 ESC 指南首次将 CRT 治疗范围进一步拓宽,CRT 进行干预治疗有了一个提前化的趋势。随着 CRT 治疗的提前化,CRT 能否预防无症状但有心衰危险因素患者发生心衰、对长期预后的影响及应答率的问题有待后续更多的临床试验来解决。

(参考文献略,本文刊登时有删节) 责编/刘瑞琦

文 / 唐熠达 中国医学科学院阜外心血管病医院

心力衰竭治疗的新视点

——重视甲状腺功能异常在心衰中的作用



唐熠达 中国协和医科大学阜外心血管病医院内科管委副主任，副教授/副主任医师，硕士研究生导师，2010年度中国医学科学院系统归国人员唯一临床型“协和新星”获得者。

目前，心力衰竭的治疗得到了很大进展，从药物到器械治疗策略层出不穷，但其发病率和死亡率仍不断增加，这提示我们对心力衰竭病理生理机制的认识仍欠充分。近年来，人们对甲状腺激素（THs）在心衰中的作用日渐关注，认为其在心力衰竭的发生和发展中起到重要作用。各家研究结果的总结可概括为几个方面：（1）甲状腺功能异常对心脏收缩和舒张功能的影响；（2）实验研究显示甲状腺激素在心脏结构、心脏功能、心肌受损时信号通路的影响；（3）心肌梗死和心力衰竭发生和恶化是出现的甲状腺功能的轻微改变。另外，心脏作为甲状腺激素的主要靶器官，受到甲状腺激素作用后可有：（1）舒张和收缩功能的异常；（2）外周血管阻力和血流动力学的改变；（3）心脏做功的平衡和心室-动脉氧和的平衡受到甲状腺激素动态平衡的影响。本文将就甲状腺激素与心血管疾病的关系做一综述。

一、甲状腺激素的代谢

人类甲状腺产生和释放的激素主要为T₄，但甲状腺素中只有T₃具有生物学活性。正常状态下，甲状腺只分泌少量的T₃（4~6g/d），绝大多数的T₃来自于T₄的转化。因此，外周组织中T₄的脱碘在甲状腺素的代谢和作用中是关键步骤，三个脱碘酶调节THs的循环和组织中的聚集：D₁、D₂和D₃。D₁被认为是T₃循环中主要的外周来源；D₂则扮演了于本地转化为T₃的角色；D₃主要涉及T₄到T₃的反转，D₃被认为钝化TH，使T₃转化为没有活性的T₂。心脏组织中T₃的水平取决于T₃产生和破坏之间的动态平衡。

二、甲状腺功能异常和心血管疾病

维持甲状腺激素的动态平衡是心脏维持正常功能的保障。具有生物活性的T₃是心肌收缩及松弛的强有力的调节器，特别是肌凝蛋白同工体和钙调控蛋

白。甲亢和甲减可导致包括心衰在内的心血管功能异常。甲状腺功能状态的激素化验可为心衰和甲减提供鉴别诊断，因为它们均有呼吸困难、水肿、胸腔积液、T波改变、心脏肥厚、扩大等表现。甲减可使血中胆固醇水平升高而加重动脉粥样硬化，通过刺激成纤维细胞促进心肌纤维化，甲亢则相反。

最近的一些流行病学研究和临床观察显示，亚临床甲减是心血管疾病，尤其是心力衰竭的重要危险因素。甲状腺功能正常的心衰患者如果继发亚临床型甲减，其预后较差，住院率增高，与甲状腺功能维持正常的患者群有显著差异。另外，慢性心衰患者若出现TSH水平轻度升高，与TSH正常者相比，其心衰进展的程度也加快。流行病学数据提示，亚临床甲减将导致由于心肌松弛减慢充盈受损而引起的左室舒张功能减低，特别是当TSH >10 IU/mL时，但这种效应是可逆的。而另一项流行病学研究显示，在健康状况相同、年龄匹配、身体结构类似的人群中，TSH >7 IU/mL者较TSH <7 IU/mL者的心力衰竭事件多发生3次。

心血管健康研究也表明，65岁以上且TSH >10 IU/mL的人群有着更高的心衰事件发生率。关于原发性亚临床甲减在一般人群中的流行病学报道呈现很大程度的不同。国家健康与营养调查Ⅲ研究报道，大约4.3%的美国

人患有亚临床甲减，在老龄女性中的发生率更高。在心血管疾病患者中，原发性亚临床甲减的流行病学与一般人群中报道相似。

Nord-Trøndelag健康研究结果显示，女性及血脂异常的患者当TSH水平升高时，哪怕仅仅是正常高限时，其冠心病死亡率亦增加。另外，因为心脏与其他器官不同，心肌细胞不具备在局部将T₄转化为T₃的能力，即便甲减状态与原发性甲减无关，心肌组织也特别容易因血浆中具有生物活性的T₃的减少而功能受损。因此，当循环中T₃的水平减低时，心肌组织易出现相对性的甲状腺功能减低。

低T₃综合征可发生于没有甲状腺疾病的诸多急、慢性心源性疾病的危重和终末期状态，包括心肌梗死、心力衰竭和外科术后的心脏性疾病。阜外心血管病医院的一组心力衰竭患者的资料显示，患者的LVEF水平以及纽约心功能分级也与T₃的水平呈线性相关。低T₃综合征可以成为一个不良健康状况的标记物。与之相对的，进行性的T₃减少是不良病理生理恶性循环中的一部分，包括发生在心衰中的持续心脏重构，神经介质激活，系统性的神经内分泌紊乱，进而导致心血管疾病的整体发病率和死亡率增加。与许多由T₃控制的结构和功能的基因一致，心脏组织中低T₃的状态可以导致心脏舒张和收缩功能的损伤，动

作电位的延长，增加心律失常的易感性。另外，甲减状态的心肌组织呈现出线粒体酶对葡萄糖、乳酸和游离脂肪酸的利用障碍。由于众所周知的多样性和系统的功能，甲状腺素也可以与其他的激素和器官相互影响，并参与心衰中血流动力学与新陈代谢的改变，从而影响心衰的进展。目前，一些临床研究也显示低T₃状态在心衰患者预后分层中的重要作用，这有助于利用甲状腺素的水平和代谢状态来对心衰患者进行分级概念的提出。所有这些研究均显示，T₄向T₃转化的受损与心脏致死性事件及心脏移植的高发生率有关。另外，T₄向T₃的转化功能受损还与患者的NYHA心功能分级相关，导致患者心衰程度的不同。

此外，血浆中T₃的水平与心衰患者的活动耐力与氧耗有着很强的联系。总之，临床观察似乎提示在原发性甲减（或T₄向T₃转化功能受损）与心衰的进展之间有着紧密的病理生理的联系。这对于临床医生和科学家在制定心脏患者的甲状腺治疗方案前公正客观地评估证据非常重要。这有助于筛选心力衰竭治疗的新型治疗靶点。

三、甲状腺激素在心梗后早期阶段的代谢

临床研究和动物实验的结果均提示，在急性心肌梗死后如果甲状腺激

素水平降低，患者的病情通常出现恶化的趋势：多数患者甲状腺激素的减少通常发生在急性心肌梗死后的第一周，而出现甲状腺激素减少的患者，与甲状腺激素水平正常的患者相比，其预后和心功能状态较差。出现明显的T3降低而反T3升高的患者，其住院及出院后的死亡率是最高的。此外，心梗后持续低血清T3状态的患者预后较差。这些临床观察和近来的数据显示轻度的甲状腺素异常不仅与传统的冠心病危险因素有关，还与冠心病的死亡率有关。据此，有学者提出，即便是轻度的甲状腺素减低，其在心肌对急性缺血的反应中也扮演着重要角色。

最近一项关于大鼠的实验研究表明，当心肌组织中的甲状腺素水平显著降低时血清中甲状腺素水平可以正常，也就是说，某些状况下，血浆中甲状腺激素的水平可能并不能反映心肌组织中的水平。然而，相比于血清水平，心肌组织中TH水平是标识左室功能的更可靠的标志物。这就引出了一个重要的问题，有多少被诊为甲功正常的心室功能减低患者实际上存在组织中甲状腺激素水平的低下？而这种组织水平的甲状腺功能异常可能与心衰时甲状腺细胞核受体的下调有关。

四、心脏重构和甲状腺素的影响

既往大量关于心衰的工作都主

要致力于如何改善心脏的收缩舒张功能，目前通过改善心力衰竭的神经内分泌过度激活从而改善左室重构是心力衰竭治疗的新型治疗靶点。

甲亢在正常大鼠中可以导致肌细胞长度和宽度的平衡生长，与正常生理性生长类似。通过丙基硫尿嘧啶造成大鼠甲减导致由于细胞横截面积最初的缩小引起的心脏萎缩。然而，长期的甲减可导致成串肌小节排列的细胞伸长。成串肌小节的相加是扩张型心衰的独一无二的特征，是左心辅助装置术后心衰患者卸载负荷后心肌细胞的反转。所以，左室减负是心衰时由甲减引起的心肌细胞的意外的独特改变，而非机械性的减负。

一些动物实验的结果显示，甲状腺素可通过激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶Akt信号通路来防止心肌细胞纤维化和细胞凋亡。甲状腺素可以提高NO的表达，而己知NO可以提升肋状物蛋白的表达。T3也显示可以激活Akt依赖的变化在肌联蛋白同工体的转变中。当然，还需要更多的工作来阐明这些特殊的机制和因果关系。

五、甲状腺素替代治疗对心衰的治疗效应

一些临床前期的研究尝试了L-T4、L-T3或TH类似物(DITPA)对心衰患者中进行替代治疗的效应。合

成的L-T3或L-T4可以改善左室功能，增强休眠心脏的输出，锻炼能力、减少全身血管的阻力组成。然而，T3治疗的方案在心衰患者中应用具有很大的差异性。独立应用L-T3治疗与DIPTA不同，T3具有很好的耐受性，但过量后的不良反应可能有心律失常、心肌缺血或血流动力学不稳定。在一项临床研究中，通过对心率-压力乘积和全部心脏工作计算的间接评估，得出T3对心脏做功的改善并不提高心脏的耗氧量。重要的是，T3对于心脏功能的益处类似于神经内分泌的钝化作用。

六、结论

虽有研究提示甲状腺功能障碍在心力衰竭的发生和进展中起重要作用，一些临床研究也显示替代治疗能改善心衰的症状，但其在心衰中治疗效应的研究还远远不够。直到现在，大多数的研究目标都是改善左室功能，而动物实验研究提示甲状腺素也可以提供明显的重构上的改善，包括肌细胞形态、微循环、胶原蛋白的有益的变化。因此，需要更多的研究探讨甲状腺素治疗和/或预防心衰的可能性。

(参考文献略，本文刊登时有删节) 责编/刘瑞琦

心力衰竭与免疫调节

文 / 唐婷婷 廖玉华 程翔 华中科技大学同济医学院附属协和医院

自20世纪初至今，慢性心力衰竭(CHF)的病理生理研究经历了心肾学说-血流动力学学说-神经体液学说3个模式变化，而相应的治疗策略亦从针对水钠潴留的利尿剂、血流动力学异常/泵衰竭的扩血管药/强心剂进展到针对神经体液异常的神经激素拮抗剂。虽然大规模临床试验已经证实神经激素拮抗剂包括 β -受体阻断剂(β -RB)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)等能降低CHF患者病死率并改善预后，但是心力衰竭的发病率仍在不断上升，并具有很高的住院率和死亡率，这一现象提示我们CHF中存在尚未阐明的病理生理机制，且现存的治疗策略不能很好地干预尚未阐明的病理生理机制。近年来，炎症学说逐渐受到重视，研究者们认为心力衰竭时持续存在的炎症反应可能是尚未阐明的病理生理机制。因而，深入了解心力衰竭中的炎症及发生机制并以其为切入点进行免疫调节治疗无疑为CHF的治疗提供新的思路。

一、CHF中持续存在的炎症

心力衰竭时炎症持续存在的证据主要体现在三个方面，首先，CHF患者循环中存在促炎/抗炎性细胞因子的失衡；其次，CHF患者的血清中可检测到多种针对心肌抗原的自身抗体；再者，CHF患者体内的多种炎症细胞和非炎症细胞存在不同形式的活化。值得一提的是，心力衰竭时持续的炎症反应独立于心力衰竭的病因学，提示我们炎症可能是心力衰竭时的共同病理生理机制。

1. 促炎性因子/抗炎性因子的失衡

大量研究证实，CHF患者循环中多种促炎症因子包括肿瘤坏死因子(TNF)- α ，白介素(IL)-1 β ，IL-6，IL-18及趋化因子包括巨噬细胞趋化蛋白(MCP)-1和巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1的水平持续升高，然而，抗炎性因子如IL-10则无相应的改变，最终体现为一个促炎症的净效应。TNF- α 是首先发现参与CHF炎症反应的细胞因子，亦是目前CHF中研究最广泛的炎性因子。上世纪九十年代，Levin等首先报道CHF患者血浆中的TNF- α 水平升高。进一步的临床研究发现CHF患者血浆中TNF- α 的浓度与NYHA分级和BNP浓度相关，血浆TNF- α 浓度<6.5pg/ml的CHF患者预后明显好于TNF- α 浓度高于此水平的患者，提示TNF- α 可辅助判断心衰严重程度和预后。此外，亦有报道CHF患者的TNF- α 浓度与食欲减低及恶病质，骨骼肌血流灌注减少和内皮功能不良等临床征象相关。

2. 针对心肌自身抗原的抗体

自身抗体是机体免疫耐受破坏后自身免疫反应发生的特征之一。大量研究证实，心力衰竭患者尤其是扩张性心肌病患者体内多种抗心脏抗体(anti-heart autoantibodies, AHA)滴度升高，作为一种间接证据证明心衰患者体内自身免疫失调。AHA相对应的抗原为心肌自身成分包括心肌细胞的受体(β_1 -肾上腺素能受体和M2胆碱能受体)，线粒体成分(线粒体

ADP/ATP 转移蛋白)或细胞内蛋白(肌球蛋白和肌钙蛋白)等。虽然目前AHA在心力衰竭中的具体作用不清,但仍有一部分研究结果表明AHA参与心力衰竭。

3. 免疫细胞及非免疫细胞的活化

免疫细胞通常是炎症反应的主要参与者和调控者。CHF患者的炎症反应涉及多种免疫细胞的活化。Aukrust P等研究发现CHF患者,无论基础疾病为缺血性心肌病或非缺血性心肌病,T细胞内炎症因子IFN- γ 和IL-18,趋化因子与肿瘤坏死因子超家族成员配体的基因表达均升高,同时伴表面活化分子CD25和CD69的表达升高,提示CHF患者体内的T细胞处于活化状态。CHF患者CD4⁺辅助性T细胞中TNF- α 的细胞比例升高,且与循环中TNF- α 的水平相关联,提示活化的T细胞可能是CHF患者循环中增多的TNF- α 的细胞来源之一。CD4⁺辅助性T细胞根据其细胞因子谱及特征性的转录因子可分为Th1(IFN- γ +Tbet⁺)、Th17(IL-17+ROR γ t⁺)、Th2(IL-4+GATA-3⁺)和Treg(Foxp3⁺)四个亚群,其中前两者具有促炎的作用而后两者主要发挥抗炎的效应。CHF患者存在循环中Th1/Th2细胞的失衡,Th1细胞比例上调而Th2细胞比例不变。我们的研究发现CHF患者Treg细胞的数目和功能存在缺陷而Th17细胞没有变化。因而,CHF患者中的辅助性T细胞亚群存在失衡,总体呈现一个促炎的效应。CHF患者循环中的单核细胞亦呈现活化状态。与正常人和轻度CHF患者相比,中重度CHF患

者新鲜分离的单核细胞或经LPS刺激的单核细胞的细胞表面CD14分子和细胞内炎症因子的水平均升高。除免疫细胞外,CHF患者体内的非免疫细胞包括心肌细胞和血管内皮细胞亦参与炎症的发生。衰竭心脏中心肌细胞表面TLR4的表达水平升高,炎症信号通路NF- κ B和AP-1持续活化,合成TNF- α 、IL-6等炎症因子和多种趋化因子,提示心肌细胞可能是CHF患者循环中持续升高的炎症因子细胞来源之一。相对于体循环,CHF患者冠脉微循环内的TNF- α 水平进一步升高则进一步支持这一推论。血管内皮细胞的活化体现为细胞表面E-选择素的表达升高以及内皮细胞与单核细胞的黏附力增强。

二、CHF中炎症激活和持续存在的机制

1. Toll-样受体(Toll-like receptors, TLRs)

TLRs活化后可以刺激免疫细胞和非免疫细胞合成多种炎症因子和趋化因子。急性心肌梗死后继发的CHF患者单核细胞表面的TLR4活化。受损心肌细胞表面的TLR2和TLR4表达升高,血管内皮细胞在炎症细胞因子刺激后表达高水平的TLR2和TLR4,说明了这些受体可能作用于心力衰竭中心肌细胞和内皮细胞相关的炎症。

2. 内毒素假说

伴有外周水肿的CHF患者体内内毒素水平升高,且水肿减轻后内毒素水平降低。研究者推测由于CHF患者

肠壁水肿,免疫力下降和通透性增高,因而导致细菌增殖以及内毒素移位和(或)释放入血导致内毒素水平升高。内毒素进一步与单核-巨噬细胞表面的CD14受体结合,促进TNF- α 等炎症因子的合成。

3. 神经体液激素的活化

神经体液系统的过度激活,包括肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统是慢性心力衰竭的特征和病理学机制。最近研究表明,过度活化的神经体液激素与CHF时持续存在的炎症反应相关。血管紧张素II本身是一种强大的促炎因子,可以激活循环中的白细胞,促进黏附分子、趋化因子与细胞因子的合成,介导白细胞与内皮细胞的黏附。醛固酮同样具有促炎效应,输注醛固酮可以诱导大鼠体内淋巴细胞、单核细胞和内皮细胞的活化,促进黏附分子和趋化因子的产生。各种淋巴细胞亚群以及单核细胞均表达 β 肾上腺素能受体,体外研究表明, β 肾上腺刺激可以通过上调细胞内环腺苷酸的水平促进这些细胞中细胞因子的产生。

4. 血流动力学异常和氧化应激

研究证实机械刺激和氧化应激可诱导多种CHF中炎症因子的表达,如负荷过重的衰竭心脏中MCP-1和IL-1 β 的表达升高;缺氧和缺血可以诱导内皮细胞,白细胞和心肌细胞表达多种炎症因子如TNF- α 、IL-1和IL-6;氧化低密度脂蛋白胆固醇可以促进内皮细胞和单核细胞细胞因子的表达。

5. 微生物抗原的分子模拟

尽管目前没有证据表明慢性心

力衰竭中的炎症与任何特异微生物有关,但是感染,尤其是肺部感染,可以潜在作用于并进一步加剧心力衰竭的系统炎症反应。有研究表明,微生物抗原可能通过分子模拟诱导心肌损伤。

三、CHF针对炎症的免疫调节治疗

研究发现,CHF现有的一部分治疗药物包括ACEI,ARB和 β -RB都能够调节炎症。临床研究发现,长期大剂量依那普利(40mg/d)治疗可以显著降低CHF患者循环中IL-6的水平并与室间隔厚度减少相关。我们的研究发现,心肌梗死早期应用美托洛尔不仅减少TNF- α 和IL-1 β 的表达,而且可以增加IL-10的表达。Ohtsuka等发现美托洛尔或比索洛尔治疗12周后患者血清中TNF- α 水平下降。然而,即便在现有治疗药物的基础上,CHF患者体内的炎症反应仍持续存在。因此,采用针对性的免疫调节治疗更为积极有效的干预炎症或许能使CHF患者受益。

1. 靶向性抗细胞因子治疗

鉴于TNF- α 在心力衰竭中的有害作用,小样本研究提示应用重组TNF- α 受体融合蛋白(依那西普)阻断TNF- α 生物学效应能够改善CHF患者的心功能。然而,随后的大规模临床试验发现,接受依那西普治疗的心力衰竭患者并未显示出有利的临床作用。对该项临床试验的结果分析,其原因归结为:(1)少量的TNF- α 在心力衰竭中具有保护作用;(2)该研究中依那西普剂量还不足以中和TNF- α

的水平;(3)该研究所针对的靶点尚不能有效阻断心力衰竭中激活的炎症递质网络(如IL-1 β 、IL-6和一氧化氮);(4)依那西普具有内源性生物活性,在某些情况下可以充当TNF- α 的激活剂。

2. 免疫调节药物

Pentoxifylline是第一种在临床试验中显示对心衰患者有效的免疫调节药物。小规模临床试验证实,Pentoxifylline能够改善CHF患者的症状。但Pentoxifylline是一种非特异性磷酸二酯酶抑制剂,对心肌可能具有潜在的与免疫调节活性无关的治疗作用。小规模临床试验表明,应用他汀类药物能够改善CHF患者的心功能,降低循环中的炎症因子水平。然而,近期两项大规模前瞻性的研究显示他汀类药物不能使CHF患者获益。因而,目前关于他汀类药物在CHF患者中的使用有待进一步的研究。此外,他汀类药物在CHF患者中的使用需要警惕两方面的不利效应。首先,他汀类药物能够减少辅酶Q10的合成,而后者是氧化呼吸链的基本组成成分,因而可能导致心功能恶化;其次,脂蛋白可以结合并减弱从肠道进入循环的内毒素活性,失去这种保护作用可能对CHF患者不利。

3. 免疫吸附

CHF患者,尤其是某些扩张性心肌病患者,体内存在高滴度的AHA。免疫吸附是一项可以去除循环中特异性抗体的方法。一项小规模前瞻性病例对照研究中,34例体内具有高滴度抗 β 1-肾上腺素能受体抗体的患者在

接受连续5天免疫吸附治疗后,LVEF明显改善。某些原发性扩张性心肌病患者体内的抗体以IgG3型为主,Baba等发现免疫吸附治疗降低IgG3后,这些患者的心功能改善,心肌炎性反应减少。

4. 免疫球蛋白输注

免疫球蛋白输注的疗效已经在围产期心肌病中得到证实。近期,一项包括不同病因CHF患者的双盲,安慰剂对照研究中提示免疫球蛋白输注能够显著增加左室射血分数。然而,McNamara等一项近期的研究得到了相反的结果,与安慰剂组相比,免疫球蛋白输注对扩张性心肌病患者无效。

5. 心衰中新免疫调节治疗靶点

CHF患者免疫系统激活可以促进系统和心肌局部炎症。我们前期的临床研究表明,缺血性或非缺血性CHF患者循环中的Treg细胞存在缺陷,抑制T细胞增殖活化分泌细胞因子的功能减低。调节性T细胞可能是心衰免疫调节治疗的一个新靶点,从而抑制CHF时免疫系统的过度激活。

综上所述,CHF时持续存在的炎症与疾病的进展与预后密切相关,然而目前关于炎症持续存在的机制有待进一步明确。临床上一些CHF的常规治疗药物能够调节而不能有效地干预炎症,因而应用免疫调节疗法针对性干预炎症将有助于我们更好地控制心力衰竭并改善患者的预后。

(参考文献略,本文刊登时有删节) 责编/刘瑞琦

糖尿病与心力衰竭

文 / 刘乃丰 东南大学附属中大医院

最新流行病学资料显示,我国已超过印度成为世界第一大糖尿病国家,现有 9240 万糖尿病患者和 14820 万糖尿病前期患者。大量临床流行病学资料表明,无论 1 型还是 2 型糖尿病患者合并心血管疾病,远较同年龄、同性别的非糖尿病对照组为高。

糖尿病易引发心衰,显著增加心力衰竭患者的住院率及死亡率,且已证明该联系独立于心衰通常的诱发因子冠心病或高血压。对于心衰患者,糖尿病能加速心衰发展,而且当心衰患者有糖尿病时,死亡率明显增加。一项为期 7 年的临床研究,证实对合并心肌梗死的 2 型糖尿病患者预后进行分析,发现糖尿病患者心肌梗死后易发生左心功能衰竭、猝死和反复发作的心肌梗死,其死亡率较非糖尿病患者明显升高。在高血压人群进行的 ALLHAT 研究显示,合并糖尿病的患者心力衰竭住院率或死亡率增加 2 倍,其危险性与冠心病患者相同,高于左室肥厚和肾功能不全患者。Aronow 等在老年人中进行的心衰研究发现:随访 43 周,糖尿病患者心衰发生率为 39%,而非糖尿病患者为 23%。Framingham 研究表明,糖化血红蛋白(HbA1c)每升高 1%,心衰发生危险就可增加 8%~15%。同样,心衰患者心脏功能降低也会引起糖代谢异常。心力衰竭患者糖尿病发生率明显升高,约为 20%~25%。

糖尿病并发心力衰竭的危险因素较多,包括年龄、病程、血糖水平、微量白蛋白尿、糖尿病并发症及并发症等。应激状态(酮症和感染)下更易发生心衰。DM 并发心力衰竭的机制十分复杂,除冠心病心肌缺血与高血压左室劳损使之恶化外,还可能与糖尿病性心脏损害有关。包括:①糖尿病性心肌病变;②糖尿病性微血管病变;③糖尿病性自主神经病变。此外,DM 患者高动力循环、循环血容量增加,也是诱发心衰的重要因素。

糖尿病性心肌病是一种特殊的心肌疾病进程,独立于心肌缺血和高血压,也不同于原发性心肌病。早期因无症状或症状不典型,DC 的诊断和治疗常被忽视。其发生率男性 DC 较一般人群的增加 2 倍,女性增加 5 倍,心衰相对风险是一般人群的 5 倍。自 1972 年, Rubler 等发现以来,DC 作为一种独立、特异的心肌病,其发病机制一直未完全明了,目前大多研究认为心肌代谢异常、糖基化终产物(ACEs)增多、氧化应激和内皮功能障碍是其主要发病机制。

过去对糖尿病的心脏病变大都仅注意冠心病,主要累及冠状动脉及其主要分支,但近十多年来由于冠状动脉造影未见冠状动脉病变,甚而尸检后也未见冠状动脉阻塞与心肌梗死,因此,为何糖尿病者较非糖尿病者心血管病发病率与病死率高 2~3 倍,其解释需进一步从心肌和小血管等病变中探索。心肌中微小血管病变可以单独存在而主要冠状动脉分支未见病变。糖尿病性微血管病的发生机制尚未阐明,它与大血管病变的发病机制间的异同也有待进一步研究。目前认为,氧化应激、微血管功能障碍和内皮细胞损伤、蛋白激酶 C(PKC) 激活参与了糖尿病性微血管病的发生发展。

糖尿病性心脏自主神经病变是糖尿病的慢性并发症。由于起病隐匿,且长时间无临床症状,是糖尿病性自主神经病变中最易被患者和医师忽视、后果最严重的一种,与 DM 患者发生无痛性心肌梗死和心源性猝死的密切关系。心脏自主神经

病变的发病机制还未完全阐明。已有研究揭示,在某些人群中糖尿病性周围神经病变和自身免疫密切相关,同样的现象也存在于糖尿病性心脏自主神经病变中。

糖尿病患者自主神经功能紊乱的检出率颇高,其由神经内膜微血管及神经纤维脱髓鞘病变所致,早期以迷走神经损伤为主,后期迷走、交感神经均受累。Monteagudo 等的研究显示,糖尿病伴自主神经病变组舒张功能不全者高达 59%,而无自主神经病变组仅为 8%。尤其重要的是,随自主神经病变的进展,糖尿病患者的存活率由 85% 降至 44%。据此,晚期重症糖尿病患者可发生无症状性心肌梗死、严重心律失常,甚至猝死。

血浆脑钠素(BNP)是一种 32 个氨基酸的多肽,与所有钠利尿肽一样含有一个 17 氨基酸环。血浆脑钠素的主要来源是心室。已有数项临床和流行病学研究证实心脏、特别是左室功能的降低与血浆脑钠素浓度升高有关联,因此有可能通过“血液检查”来诊断心力衰竭。其中最有价值的是 N 端心钠素(NTANP),脑钠素(BNP)和其前体 N 端前 BNP(NTproBNP)。

对糖尿病患者心衰的处理原则与对非糖尿病患者基本相同,常规用于非糖尿病心衰患者的心衰治疗药物也可应用于糖尿病心衰患者。ACEI 和 β 受体阻滞剂可延缓心衰进展,但应用于糖尿病患者时,应注意其掩盖低血糖症状、加重葡萄糖耐受不良或胰岛素抵抗的作用。尽管利尿剂能明显减轻心衰症状,但到目前为止,利尿剂能否改善糖尿病患者心衰预后尚不明

确,甚至出现互相矛盾的报道。目前,地高辛是唯一不增加心衰患者死亡率的洋地黄类药物。对于糖尿病心衰患者,如果经 ACEI、利尿剂、 β 受体阻滞剂治疗后,心衰症状仍持续存在,可考虑使用地高辛改善临床状况。

地高辛作为加强心肌收缩力的药物使用已超过 30 年,但其对心衰的疗效最近才被确认。地高辛可抑制单价阳离子的转运,从而增加心肌钙的

有效性。因其具有加强副交感神经兴奋性和恢复压力感受器兴奋性的有益作用,从而能调节神经内分泌和缓解植物神经功能障碍。因为易出现洋地黄中毒,故地高辛的治疗终点很难达到。企图加大地高辛的浓度来优化治疗,结果常导致毒性增强而治疗效果没有明显改善。

由于心衰患者的心输出量减少,可通过多种神经激素的改变对肾功能



产生影响。心衰尚缺少长期使用利尿剂的资料。在地高辛治疗心衰的临床试验中,利尿剂只作为辅助治疗。利尿剂用于治疗血容量过载,其作用是阻断髓袢或远曲小管的离子转运,对近曲小管和集合管的影响一般较小。其中,髓袢利尿剂可产生迅速的利尿作用。呋塞米(速尿)、布美他尼是髓袢利尿剂的两个代表药。它们作用于髓袢升支,抑制钠和氯的转运,促使钾排出增多。其他类的利尿剂也在远曲小管抑制钠和氯的转运,但利尿作用较弱,对肾功能不全患者效果更差。

盐皮质激素受体激活促进纤维化和心衰的进展,心肌纤维化是糖尿病心肌重塑的重要标志。醛固酮是盐皮质激素受体强有力的激动剂,心衰患者醛固酮水平升高可引起水钠潴留,钾镁丢失增加,交感神经兴奋增强,副交感神经兴奋减弱。而ACEI仅能部分抑制醛固酮的产生,在心衰患者中加用醛固酮抑制剂能有效改善糖尿病心肌和血管纤维化并延缓心衰的进展。在EPHESUS试验醛固酮拮抗药依普利酮用于DM心肌梗死后心衰患者获得了生存率的益处,可能与该类药的抗心肌纤维化有关。新近,用螺内酯小剂量(25mg)在随机临床研究中证实,使心衰患者的住院率和存活率有所改善。美托拉宗为一种噻嗪样利尿剂,可加强髓袢利尿剂的效应。利尿剂有助于降低血容量,但能导致钾排出增多、肾前氮质血症和其他电解质紊乱,特别在糖尿病患者中,在处理肾功能不全时尤应慎重。利尿剂也能损害糖耐量,当存在肾功能不全时可导致高钾血症及继发于远曲小管的

肾性酸中毒。

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)是治疗心衰的基石,其抗动脉粥样硬化、抗心肌缺血及改善血流动力学益处对糖尿病患者也十分重要。多项临床试验证实,用ACEI使心衰患者存活率有所改善。在HOPE临床试验中,心血管高危患者射血分数>40%而无心衰者,心肌梗死、死亡率及卒中危险下降,新发心力衰竭的发病率减少22%,在糖尿病患者中疗效更显著。同样,在群多普利心脏评价研究中,以往有心肌梗死和左心室功能不全的患者接受群多普利,预测寿命增加27%。糖尿病患者用群多普利后,心血管死亡率下降44%,猝死下降54%。EUROPA研究在稳定性冠心病患者使用ACEI可使心力衰竭减少39%。还有研究表明,对于慢性收缩性心力衰竭患者,长期使用ACEI可以降低总死亡率24%并显著减少再住院率。这都提示ACEI应当尽早使用并坚持治疗,只有长期治疗才可能降低病死率。

目前认为血管紧张素II受体拮抗剂在预防心衰的发病及死亡上与转换酶抑制剂有相似的作用。对不能耐受ACEI的糖尿病患者,血管紧张素II受体拮抗剂可以替代ACEI,并获得相同的益处,而无缓激肽增加的作用,避免了某些ACEI类药物的副作用,特别是咳嗽,但在心衰中是有利还是不利目前尚无定论,而且,对部分药物进行的治疗心衰的试验,其结果不完全一致。

对于β受体阻滞剂在心衰中的应用,先后有美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛、布新洛尔等进行过临床试验,

对死亡率的影响不一,大多数试验证实β受体阻滞剂可减少心衰患者猝死,患者有无糖尿病的疗效相似,一般是从很低剂量开始(美托洛尔6.25mg或卡维地洛3.125mg)。尽管联合使用β受体阻滞剂与利尿剂可能会对糖代谢产生不良影响,β受体阻滞剂对于心力衰竭的益处远远超过对于糖代谢的影响。不论是否有糖尿病,均应合理给药,从小剂量开始逐渐递增至目标剂量或患者可以耐受的最大剂量。而且,与其他β受体阻滞剂相比,在心力衰竭患者推荐使用比索洛尔、卡维地洛以及琥珀酸美托洛尔,因为这些药物对于糖代谢的影响更小。对于无体液潴留的患者不需要使用利尿剂,可避免利尿剂对糖代谢的不良影响。同时,β受体阻滞剂还可用于舒张功能不全,有研究显示,80%~85%心衰患者可以接受β受体阻滞剂治疗。

从2001年起,每年世界糖尿病日都将关注的重点放在糖尿病并发症的预防和控制上。糖尿病并发症的高致残、致死率已严重危害大众健康。如何有效减少、预防糖尿病并发症,尤其是心血管并发症(包括心衰),是目前和将来糖尿病治疗的重点。大量研究结果显示在DC早期心肌结构的改变可以通过控制血糖、调脂、纠正心衰等综合治疗后明显好转甚至恢复正常,因而DC的早期诊断就显得尤为重要。总之,目前对于DC的诊断与治疗还处于进一步的研究之中,期望能够找到更为有效的检测手段及早诊断疾病并及早治疗。

(参考文献略,本文刊登时有删节) 责编/刘瑞琦

Xience PRIME

依维莫司药物洗脱冠脉支架系统

传承优效, 持续创新

传承XIENCE研究的优效性结果

以更出色的第8代MULTI-LINK支架为平台

38mm支架的输送性和18mm支架相似

Firebird²TM

冠脉雷帕霉素洗脱钴铬合金支架系统

顺畅心脉 信而有证

- ◎ 全新结构设计的薄壁钴铬合金平台
- ◎ 雷帕霉素药物配合生物稳定高分子涂层材料SBS
- ◎ 柔顺性与支撑力的智慧和谐
- ◎ 兼顾侧支保护与病变覆盖
- ◎ 改进的输送系统利于推送轻松过病变
- ◎ FOCUS大规模注册研究 见证临床获益

微创医疗器械（上海）有限公司

地址：上海浦东张江高科技园区牛顿路501号
邮编：201203
电话：86（21）3895 4600
传真：86（21）5080 1305
免费服务热线：800-820-8265
GN-1111-02

国食药监械(准)字2010第3460480号

本产品应由医生使用。使用之前，请仔细阅读包装盒内说明书，了解使用说明，注意事项等。