



医心评论[®]

CHeart Review

冠心病中西医结合研究： 敢问路在何方？

经皮冠状动脉介入治疗中的药物应用进展
抗血小板药物的胃肠道损伤及其防治



心血管领域全新媒体平台

关注**医心**微信
思辨源自学术

了解每日行业精粹
沟通创造价值



添加医心为微信好友：
扫描左侧二维码
或搜索微信帐号：

ccheart2013

CHeart **5**
REVIEW. 2013
EDITOR'S WORDS 医心寄语

“大医学”时代的冠脉介入药物学发展

一个时代的发展通常总是伴有其鲜明的特征。心血管疾病患病人数的不断攀升既是时下医疗领域的一个聚焦，同时也体现着时代的“烙印”。相应而生的各类诊疗技术、策略乃至医学/医疗理念也随之不断推陈出新。或许，以往还没有任何一个时代，能像现在一样将“新”与“旧”，“传统”与“现代”这些看似“对立”，但又有着千丝万缕关系的元素进行交叉、融合，进而共同发展。

冠脉介入治疗是伴随心血管疾病的发展孕育而出的“新一代”治疗手段之一。它的出现带动了医疗领域的诸多改变与思考、交叉与融合。冠脉介入药物学是深受其影响的学科之一，其受关注程度始终伴随着冠脉介入的产生及发展。《医心评论》也曾多次就类似传统药物治疗与冠脉介入治疗之于冠心病患者孰优孰劣这样的热点问题展开不同角度的探讨，其结论越来越多地聚焦在“因患者而异”的个性化治疗策略上。在遵循指南标准的基础上，针对个案进行药物治疗、PCI术或CABG的优化利用或结合是目前提倡个体化治疗的重点。

近年来，冠脉介入药物学自身也在不断发展，成就着这条个体化治疗“链条”的完善化。每一次的指南更新，新型抗血小板、抗凝等药物，乃至是一款新型药物支架的研发上市，以及临床应用的进展总结等，或许都能够使广大医师从中得到启发或发现不足，从而改进、调整“旧”的治疗策略。从注重开通血管到同时关注患者其他机体的健康，医师们在将药物学与不同学科知识进行交叉与结合的过程中，不断获取冠脉介入治疗的“新”认知，挖掘最优化的治疗策略，以此实现患者获益的最大化。

中西医结合医学亦是近年来该领域硕果频结的学科之一，其发展备受瞩目。究其历史，渊源已久，在与时俱进的步伐中，中西医结合医学聚焦心血管疾病诊疗领域，利用传统中医辨证治疗的特点，结合现代医学诊断的优势，使用诸如活血化淤方药使冠心病一类的心血管疾病患者获得了提高生活质量或改善预后的效果，成为西药以外有效的补充治疗手段，为心血管疾病的诊疗发展做出了我国特有的贡献。

“无论医学发展到什么水平，都不能满足人类对健康的需求”，在本期人物采访中，中国中医科学院心血管病研究所所长史大卓教授如是说。他强调了以“人体健康”为首要目标，积极发展应用和探索任何有益于人类健康的治疗方法、技术，其或理念的“大医学”概念。我们相信，这或许也应是冠脉介入药物学未来发展的一个重要方向。

池晓宇

Planners 策划 刘瑞琦 徐波（特邀）
Publisher 出版者 北京怡兴智策咨询有限公司
Editors 编辑 池晓宇 胡利红 刘瑞琦 郑建洁 周荣卫
Executive Editor in Chief 执行主编 池晓宇
Art Director 美术设计 刘琼
医心网 www.ccheart.com.cn
Printing 印刷 北京文海彩艺印刷有限公司
Beijing Office 中国大陆联络处 北京市东城区东直门南大街9号华普花园A座802室（邮编：100007）
Telephone 电话 010-84094350
Email 电子邮件 review@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）

CIT 2013
中国介入心脏病学大会合作伙伴
Partner of China Interventional Therapeutics

医心
CHeart

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® (CHeart)、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。

目录

06

医心资讯

介入药理学

11

经皮冠状动脉介入治疗中的药物应用进展

卢成志 吕炜

14

新型抗血小板药物在冠脉介入治疗中的应用

秦勤 李杨

17

ACS患者抗血小板治疗新视点

张大鹏 杨新春

21

阿托伐他汀联合普罗布考对PCI患者血尿酸水平和CIN的影响

金冬霞 丛洪良

26

抗血小板药物的胃肠道损伤及其防治

蓝宇

29

新型西罗莫司涂层药物支架（BuMA）与依维莫司涂层支架重叠置入治疗冠状动脉长病变的OCT研究

千波

中西医结合专题

33

冠心病中西医结合研究：敢问路在何方？

徐浩 史大卓 陈可冀

38

中西医结合、优势互补，为人类健康做出更大贡献
——访中国中医科学院心血管病研究所所长史大卓教授

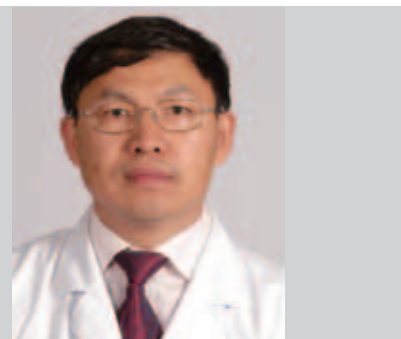
池晓宇 本刊编辑部

43

热点聚焦之——
从西医视角对中西医结合防治心血管病研究的建议
本刊编辑部整理

Page 11

经皮冠状动脉介入治疗中的药物应用进展



Page 33

冠心病中西医结合研究：敢问路在何方？



Page 38

中西医结合、优势互补，为人类健康做出更大贡献



Page 75

国内首例经皮心室重建术



CONTENTS

47

热点聚焦之——
如何病证结合开展中西医结合心血管病研究？
本刊编辑部整理

50

抗动脉粥样硬化中药的研究进展
张文高

54

中医药防治心衰研究的难点及对策思考
朱明军 王永霞 李彬

影像学

56

超声心动图评价左心室舒张功能进展
智光 汪晶晶

59

CT-FFR临床研究进展
徐亚伟

转化医学

63

动脉粥样硬化遗传学研究进展与应用
涂欣

66

微小RNA在血管损伤和重塑中的作用及其在高血压血管损伤和保护中的意义
宋晓伟 荆清

高血压诊疗

70

白大衣高血压
杨天伦 夏珂

经典病案

75

国内首例经皮心室重建术
马为 洪涛 李建平 陈明 刘兆平 龚艳君 张宝妮 杨颖 贺鹏康 霍勇

9月9日，我国首位接受完全可降解支架置入术的冠心病患者康复出院。据悉，复旦大学附属中山医院心内科主任、中国科学院院士葛均波教授带领团队，历时6年自主研发了该款完全可降解聚乳酸支架，这种支架的材料能够在人体内完全降解。相关临床试验于9月5日启动，葛均波教授成功完成该例支架置入术。

爱荷华大学健康和人体生理系的 Gary Pierce 教授发明一项新方法，通过放置一个传感器在指动脉或肱动脉上测量两指间脉搏搏动速度（称为动脉脉搏波传播速度）再联合患者 BMI 和年龄确诊是否动脉硬化。此方法刊登于 *The American Journal of Physiology Heart* 和 *Circulatory Physiology* 上。

荷兰 Alkmaar 医学中心 Victor Umans 博士及同事研究称，在单中心 BIOMArCS-2 研究中，与接受标准血糖管理患者相比，随机接受强化胰岛素治疗患者的反映体内梗死面积的生物标志物——高敏肌钙蛋白 T 在 72h 时的值（hsTropT72）没有显著差异。研究人员称，基于数据并不推荐强化胰岛素治疗。

阿姆斯特丹学术医学中心的心脏病专家 Groenink 博士报道为期3年纳入218例患者的随机临床试验 COMPARE 的结果称，马凡综合征成年患者每日应用氯沙坦可明显减少主动脉根部扩张率。此研究结果在线发表于《欧洲心脏杂志》上。

IshakMansi 博士及其同事进行的一项匹配研究表明，他汀类药物虽然可以清除血液胆固醇，但使用此类药物患者存在视觉障碍风险。研究人员称，在匹配研究中，使用降低胆固醇药物的患者进展为白内障的风险增加了9%（95% CI：1.02~1.17）。

RELAX-AHF 研究显示 serelaxin 对不同心力衰竭患者的临床终点的影响具有一致性。研究共分为20多个不同的亚组。结果表明，松弛素组与安慰剂组相比，在60天内因心力衰竭或肾功能衰竭导致的心血管病死亡或住院以及呼吸困难抢救等方面，两组之间无显著差异。该研究结果发表于《欧洲心脏杂志》。

PRAMI 研究中研究人员入选英国5个医学中心2008年~2013年接受梗死动脉 PCI 治疗的465例 STEMI 患者，随机分配为两组，一组接受预防性 PCI 治疗，一组未接受预防性 PCI 治疗，平均随访23个月，结果发现预防性 PCI 可显著降低 STEMI 患者的心血管不良事件风险。此研究结果发表在2013年9月1日的 *NEJM* 上。

首个机器人辅助 PCI 系统于2012年在美国获批准，CorPath200 系统能让介入医师坐在导管室外，使医生不再暴露在射线下，不用穿沉重的铅衣，减少疲劳，能够更好地集中注意力。通过机器人辅助控制让导丝和导管的操作更精确，固定的设备让器械的放置更平稳，更好地操控设备。

CTO 闭塞远端处临近存在的冠脉分支，导丝不容易进入主干真腔，导致手术失败。2013年8月发表在《心血管重建医学》(*Cardiovascular Revascularization Medicine*) 杂志的文章显示。远端侧支技术使进入分支的导丝在 Tornus 导管的作用下形成一个微孔道，改变 CTO 远端纤维帽的几何形态，使第二根导丝容易进入主干真腔。

英国 Ankur Gulati 等人进行前瞻性研究发现，右室收缩功能不全（RVSD）对诊断非缺血性扩张型心肌病有重要意义。研究平均随访6.8年，发现 RVSD 增高全因死亡率或心脏移植率。研究者认为 RVSD 对预测未接受心脏移植患者的存活率及不良心力衰竭事件是一项强有力的独立预测因素。该研究结果发表于 *circulation*。

直接 PCI 后应用抗生素可帮助延缓 STEMI 患者左心室重构

在接受直接 PCI 后立即应用四环素类抗生素多西环素可延缓低射血分数的 STEMI 患者的左心室重构。多西环素是一种基质金属蛋白酶抑制剂，在临床研究中被证实用于减轻梗死后的心室重构。以意大利佛罗伦萨大学 Giampaolo Cerisano 博士为首的研究人员进行的 TIPTOP 试验，入选2007年5月~2011年2月间接受直接 PCI 的射血分数 <40% 的110例初次 STEMI 患者。患者随机分为多西环素治疗组（n=55；直接 PCI 后立即口服100mg 多西环素，服用7天，每天2次）和对照组（n=55）。两组间基线特征相似。在随访过程中，完成单分子发射计算机断层成像术 (SPECT) 的患者显示多西环素组患者的最终梗死面积（中位数 5.5% vs. 10.4%； $P = 0.052$ ）和梗死严重程度指数（中位数 0.53 vs. 0.44； $P = 0.014$ ）较小。总体上，多西环素组患者在死亡率、缺血性卒中发生率、发生 NYHA III-IV 恶化和 / 或因充血性心力衰竭再次入院方面均低于对照组患者。而来自美国德州理工大学健康科学中心的 Debabrata Mukherjee 博士也指出多西环素的作用机制是合理的，其在梗死后重构过程中起着重要的作用。（<http://www.tctmd.com/show.aspx?id=120225>）

霍勇教授完成我国首例经皮心室重建术

“经皮心室重建术”是针对急性心肌梗死患者易发的心力衰竭的陈旧前壁心肌梗死伴心力衰竭患者的新的治疗方法。这类患者常因本身病情危重而无法承受外科手术治疗。“经皮心室重建术”基于国外最新研发的一种新的器械，该器械是一个左（心）室隔离装置，形似“降落伞”，采用微创介入的方法，经股动脉置入到左室心尖部，将异常收缩的室壁隔离开，从而减少左室容积，改善心力衰竭患者临床症状及心功能。该项技术最早报道于2007年，近年来在国外逐渐开展，积累了上百例的经验，并获得欧洲 CE 认证。2013年10月9日，北京大学第一医院心血管内科在科主任霍勇教授的带领下，在国内率先通过微创介入的方法对两名陈旧前壁心肌梗死合并室壁瘤患者施行了经皮心室重建术，实现了国内在该项技术零的突破。截止目前，北大医院心内科已经成功完成两例患者的治疗。两例患者恢复良好。在本期【经典病案】版块，本刊将详附患者手术情况，敬请留意！

MitraClip 获美国 FDA 批准用于非耐受外科手术患者

2013年10月25日 Abbott Vascular 宣布其导管输入设备——MitraClip 日前获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于重度退行性二尖瓣关闭不全患者的治疗，该类患者通常为外科手术的“高危禁忌”人群。

据 Abbott 公司在其新闻稿中的介绍，“高危禁忌”由心脏团队做出的临床判断而定，其根据是以往存在至少一项外科手术危险因素。同时，Michael J. Mack 博士谈到，作为外科医生，就技术而言，为严重二尖瓣关闭不全患者实行外科手术并不是问题，问题在于这些患者往往高龄且十分虚弱或伴有严重合并症，因而存在术后生存以及生活质量降低的风险。现在，心脏团队的医生们可通过基于导管、创伤更小的 MitraClip 系统，帮助那些不能耐受外科手术的患者重获高质量生活。此外，2项旨在评估 MitraClip 系统对心衰治疗进展的前瞻性随机临床试验目前已开始患者入组工作。

（译自 <http://www.tctmd.com/show.aspx?id=120337>）



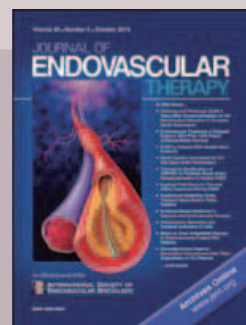
SYNTAX: 与移植闭塞相比支架血栓形成对死亡率的影响更大

一项发表于 *Journal of the American College of Cardiology* 的研究结果显示左主干或三支冠状动脉疾病患者行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后支架血栓形成的发生率同行冠状动脉旁路移植 (CABG) 术后移植闭塞的发生率大致相同。然而,与移植闭塞相比,支架内血栓形成更可能导致短期和长期的死亡。Patrick W. Serruys 博士及其同事分析了纳入 1800 例左主干病变或三支病变患者随机分配到 PCI 组 (使用一款紫杉醇洗脱支架) 或 CABG 组的 SYNTAX 研究。随访数据由 PCI 组的 871 例患者 (96.5%) 和 CABG 组的 805 例患者 (89.7%) 中获得。其 5 年随访结果显示,全因死亡率或脑卒中率 PCI 组与 CABG 组无显著差异。但 CABG 组的心源性死亡率、心肌梗死率、再次血运重建率和 MACCE 发生率较低。而发现支架内血栓形成 47 例 (5.2%), 发现移植闭塞 32 例 (3.6%)。在随访中发现,ARC 明确的支架内血栓形成发生率和 ARC-like 明确的移植闭塞发生率相似。但报道的心源性死亡中,有超过三分之一的患者 ARC 明确 (35.4%) 和 ARC 确定/可能支架血栓形成 (41.3%)。相反,ARC-like 明确的移植闭塞患者无心脏性死亡,ARC-like 确定/可能移植闭塞患者 12 例心源性死亡 (23.1%)。该作者指出,人群中死亡原因是多方面的,直接归因于支架内血栓形成的死亡率是很难确定的,尽管这其中也存在强烈的因果关系。(译自: *J Am Coll Cardiol* (2013) doi:10.1016/j.jacc.2013.07.106)



研究支持对 ACS 患者进行 DAPT 持续 3 个月以上

一项发表于 *European Heart Journal* 的研究结果发现对急性冠脉综合征 (ACS) 患者给予持续 3 个月以上的双联抗血小板治疗 (DAPT), 其在死亡、卒中或再梗死方面比短期治疗有较好的获益。以 Christoph Varenhorst 博士为首的研究人员对 2006 年 1 月~2010 年 7 月间 SWEDEHEART 注册表中接受 DAPT 和入院的 56 440 例 ACS 患者展开研究。研究人员分别根据患者执行的氯吡格雷粒数分为 3 个月治疗组 (84 粒~100 粒)、> 3 个月治疗组 (>100 粒)、6 个月治疗组 (168 粒~200 粒) 及 > 6 个月治疗组 (> 200 粒)。两组间基线特征相似。结果显示,与进行 3 个月 DAPT 组的 858 例患者相比,进行 DAPT 组 > 3 个月的 654 例患者再梗死事件发生率相对较低(校正 HR 0.83; 95% CI 0.70-0.98; $P = 0.03$), 且发生联合主要终点 (定义为全因死亡、卒中或再梗死) 发生 ($P < 0.0001$)。而持续时间较长的治疗组出血风险较高 (> 3 个月 vs. 3 个月 校正 HR 1.56; 95% CI 1.18-2.017; $P = 0.0018$)。Varenhorst 博士指出,持续时间 >3 个月的治疗组患者出血增加,除存在持续 DAPT 时间较长外,反重血运重建也会造成相应的出血增加。而这项研究最有利的信息就是在临床实践中,持续较长时间 DAPT, 可使 ACS 患者获得更好的结果。(译自: *Eur Heart J* (2013) doi: 10.1093/eurheartj/eh438)



自主研发的覆膜支架对高风险的复杂主动脉瘤患者安全、可行

一项发表于 *Journal of Endovascular Therapy* 的研究结果表明,对复杂的主动脉瘤患者利用烟囱或潜望镜技术是安全、可行的,同时可保持血液通畅。在随访的 2 年中,大多数患者的动脉瘤直径缩小。以 Felice Pecoraro 博士为首的研究人员针对 2002 年 1 月~2012 年 8 月间接受主动脉覆膜支架置入术治疗的 77 例高风险复杂主动脉瘤患者进行研究。大部分 (80.5%) 的患者为男性,平均年龄为 73 岁,超过一半 (62%) 的患者伴有多种并发症。结果显示,手术成功率为 99%。总体上,约 111 例患者应用烟囱技术和 58 例患者应用潜望镜技术,共治疗 169 个靶血管,使用 228 个支架。经过 25 个月的随访,约 13.3% 的患者动脉瘤的平均直径缩小至 61.1 毫米。4 例患者动脉瘤直径增加 (5.2%)。但 1 例出现 Ia 型内漏,9 例患者不明原因死亡。而 16.8% 的患者因覆膜支架相关并发症需要附加的腔内治疗。有 4 例患者发生移植闭塞 (98% 靶血管通畅), 均发生在 30 天内。Pecoraro 博士指出,烟囱和潜望镜技术可作为复杂主动脉瘤患者的另一选择,而对胸腹部开放性手术的患者不适宜。而 Ralf R. Kolvenbach 博士指出,“对细节一丝不苟”、对所有患者都使用双联抗血小板治疗是这些技术成功的关键。(译自: *Journal of Endovascular Therapy* (2013) Vol. 20, No. 5, pp. 597-605)



医学整合 全程关爱

——第二十四届长城国际心脏病学术会议主题综述

第二十四届长城国际心脏病学术会议暨亚太心脏大会于 2013 年 10 月 10 日~13 日在北京成功召开。“本届长城会的主题‘医学整合,全程关爱’是对医疗服务模式和医疗服务文化的探讨,强调‘整合的医疗服务模式’和‘以患者为中心的服务’。随着人口的老龄化和生活方式的改变,慢性病成为威胁人类健康的主要疾病,老年人常同时患有多种疾病。WHO 的数据表明,尽管合并两种慢性病的患者只占人群的 20%,但他们消耗 50% 以上的医疗资源。为这些患者提供整体的、更顺畅、更高效的服务,需要建立各医疗单位间的合作,不同级别的医疗机构,不同专业领域要实现有效沟通,为患者提供基于团队的医疗服务,这种新的医疗服务模式称为整合医疗服务模式。”这是胡大一教授于 2013 年 10 月 11 日在长城国际心脏病学会议上针对我国医疗情况作出的介绍。

据悉,本届大会由中国国际科技会议中心、长城国际心脏病学术会议组委会、亚太心脏联盟、中华医学会心血管病分会、中国医师协会心血管内科医师分会、中国康复

医学会心血管病专业委员会、中国老年学学会心脑血管病专业委员会、中国生物医学工程学会心律分会等联合主办,ACC、ESC、WHF、AHA/ASA、IAS、HRS、BCVS 等 20 多个国内外著名心血管学术组织和医院单位联合协办。

胡大一主席在发言时指出,整合医疗服务模式指不同级别、不同专业领域的医疗机构实现有效沟通,为患者提供基于团队的医疗服务。患者常合并多种疾病,复杂的病情需不同专业的协作;从住院治疗到出院康复,无缝隙看护需要连续的医疗服务链。团队协作和医疗服务的整合是现代心血管疾病治疗的核心,是提高医疗质量、降低医疗费用、改善患者健康状况的必由之路。以患者为中心的医疗服务要求医生很好理解患者的价值观,除了要问“What is the Matter?”外,还要问“What Matters to You?”要帮助患者理解不同检查和治疗措施的风险和获益,鼓励患者参与诊疗康复过程,实现医患共同决策。

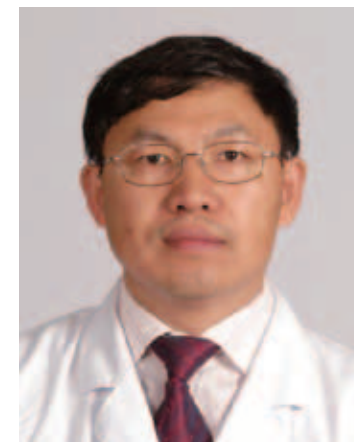
马长生教授向与会嘉宾介绍了本次会议的基本情况:本届大会以“医学整合,全程关爱”为主题,继续长城会

介入药理学专题

药理学的应用在心血管疾病治疗的发展中始终占据重要一隅。新型药物的研发、相关药物临床应用的最新标准等一向备受瞩目。近年来,随着转化医学与整合医学的兴起,药理学与多学科交叉、融合的发展模式也逐渐在优化冠心病治疗方面显示出巨大潜力。本专题旨在聚焦药理学在冠脉介入治疗发展中的热点问题与最新趋势等,以展示其在心血管疾病治疗领域中的突出特点及重要作用,内容涵盖抗血小板等药物在冠脉介入治疗中的应用进展、新近视点,以及跨学科应用中的经验等,例如抗血小板药物对心脑血管患者其他器官诸如胃肠道的损伤及防治,以及新型药物涂层支架用于冠脉长病变的 OCT 研究等。此外,随后的中西医结合专题亦将从展现中医学与现代医学的交叉、融合与不断互补发展的过程,以另一个角度与广大医师分享中西医结合医学聚焦心血管领域的发展与成果。

文 / 卢成志 吕炜 天津市第一中心医院

经皮冠状动脉介入治疗中的药物应用进展



卢成志 天津市第一中心医院; 主任医师, 医学博士, 硕士研究生导师, 天津市第一中心医院血管病中心主任, 中国医师协会心血管内科医师分会委员, 中国医师协会先心病工作委员会委员, 海峡两岸心血管学会委员, 中华医学会心血管学会天津市心血管分会常委, 中国生物工程学会天津市介入分会委员。

经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 根据血管的狭窄严重程度进行治疗, 是目前最常见的侵入性治疗手段, 在缺血性心脏病的治疗中起着重要作用。对于 PCI 治疗患者, 合理、规范应用药物治疗对于减少 PCI 术后心血管不良事件的发生起着极为重要的作用。在 PCI 治疗相关的药物治疗中, 抗血小板药物、抗凝药物、他汀类药物以及质子泵抑制剂的使用较为重要。本文主要介绍抗血小板药物、抗凝药物、他汀类药物以及质子泵抑制剂几类药物的应用进展。

1. 抗血小板药物

阿司匹林: 阿司匹林是目前抗血小板治疗的基本药物, 阿司匹林通过抑制体内环氧化酶 (Cyclooxygenase, COX) -1 活性减少血栓素 A₂ (Thromboxane A₂, TXA₂) 的合成, 从而抑制血小板的聚集。

选择合适的阿司匹林剂量对于 PCI 术后出血事件以及缺血事件的发生有着重要

特色, 充分整合心血管病及相关学科科研与临床, 彼此融合, 共同促进; 同时积极倡导前期预防、早期诊断、及时治疗、康复管理的全程理念。内容涵盖 10 大学术领域、16 种会议类型、近 50 个专业门类、400 余场次的学术交流、专题会、培训工坊、展览展示等, 将有 20 多个国际著名学术组织举办联合论坛, 来自近 30 个国家和地区千余名学者、全国各个省市自治区 2000 余名专家和 13 000 余名嘉宾和代表将在 4 天会议中, 共同交流和学习心血管及相关领域最新进展与知识、创新理念与技术、临床疑难与对策等, GW-ICC & APHC 将再一次成就学术与创新、引领与发展的辉煌! 同时, 本届大会继续与 BMJ 联合征文, 录用 16 个国家和地区的研究 1521 篇, 英文 891 篇首次超过中文 630 篇, 将有近 200 余人次参加青年医师奖、英语演讲比赛和大会交流, 1100 余篇壁报展示, 充分体现了长城会这一国际学术舞台的吸引力和广大医学工作者将中国原创研究推向世界的魄力和愿望!

本次会议还开展了众多国际联合论坛: ACC @ GW-ICC 联合论坛, 重点关注心血管疾病的临床实践、新的治疗方法、新药应用的利弊并更加关注高危人群。中美双方的学术精英分享了各自的临床实践经验, 心血管疾病的新诊疗方法备受关注。ESC in China 从 ESC 2013 的五大提示开始, 重温 ESC 2013 亮点, 再通过病理解读 2013 年稳定性冠心病、高血压、糖尿病、起搏与再同步化治疗等指南。AHA @ GW-ICC 联合论坛重点关注心力衰竭的发展现状, 以及如何为临床医生转换知识结构、优化指南。分别介绍心力衰竭与高血压的转化医学研究。WHF @ GW-ICC 联合论坛通过阐述相关指南, 介绍心血管疾病二级预防的重要内容, 比较中外二级预防治疗的不同之处及中国二级预防和心脏康复的现状, 从而阐明加强中国心脏康复建设的理念和原则。

胡大一主席多次强调, 实现有效、及时、安全、平等、以患者为中心的高效率的医疗服务, 是医疗体制改革的要求和最终目标。医生在诊疗过程中, 要保证患者安全的八项基本要求: 尊重患者的价值观、选择权和需要; 协调和整合不同专业的医疗服务; 以患者能理解的语言与其交流; 缓解患者不适症状, 控制疼痛; 给予患者情感上的支持, 缓解其恐惧和焦虑; 做出决策时征求患者和家属的意见; 保持医疗服务的连续性; 保证医疗服务的可及性, 提高医疗质量。

展望未来, 长城国际心脏病学会议暨亚太心脏大会将继续秉承“创新、引进、合作、发展”宗旨, 搭建与国际合作的桥梁, 分享国际最新的研究成果, 促进国内外心血管领域国际交流, 展示中国心血管界近年来做人成就, 奉献给国内外与会嘉宾一场亚太地区规模最大、涉及学科最齐全、最具影响力之一的心血管病综合性学术盛宴, 最终引领中国乃至国际心血管病学事业的发展; 继续坚持“学术、开放、引领、传播、服务”的方针, 回归人文、回归临床、回归基本功, 在“公益、规范、预防和创新”的旗帜引领下, 谱写国际性、学术性、可持续性的辉煌篇章, 携手医学传播, 推进学术进步, 共促人类健康!

作用。HORIZONS-AMI 临床研究纳入 2851 例行 PCI 治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者,比较服用高剂量 (>200mg/ 天) 和低剂量 (≤ 200mg/ 天) 阿司匹林的 3 年预后,结果显示,与低剂量阿司匹林相比较,高剂量阿司匹林增加严重出血的风险,而并不减少缺血性事件的发生。

P2Y12 拮抗剂: ADP 和血小板受体 P2Y12 的结合在血小板激活和聚集中起着重要的作用, P2Y12 拮抗剂能够抑制 ADP 介导的纤维蛋白原与血小板糖蛋白 GPII b / III a 受体结合,抑制血小板的聚集。

氯吡格雷和普拉格雷为噻吩吡啶前体药物,经肝脏细胞色素 P450 酶代谢,转变为与 P2Y12 受体不可逆结合分子,从而发挥抗血小板聚集的作用。普拉格雷较氯吡格雷有着更强的抗血小板聚集作用。一项纳入 3534 例行 PCI 治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者的双盲随机对照研究结果显示,与氯吡格雷相比,普拉格雷 30 天 ($P=0.0205$) 以及 15 个月 ($P=0.0250$) 的心源性死亡、心肌梗死或紧急血运重建发生风险显著降低。

替格瑞洛为新型的抗血小板药物,不需经过生物转化,与 P2Y12 受体可逆性结合,拮抗 ADP 信号和血小板活化,发挥抗血小板作用。在一项前瞻性、单中心、单盲的临床研究中,行 PCI 治疗的 ST 段抬高型心肌梗死患者在 ST 段抬高型心肌梗死的最初 24 小时内,替格瑞洛并没有显示出优于普拉格雷的抗血小板聚集作用。

PCI 治疗后双联抗血小板治疗是预防支架围手术期以及术后血栓事件的常规方法。通过对 2000 年 ~2013 年期间 PCI 后治疗的 91 个研究进行分析,发现双联抗血小板 (阿司匹林 + 一种 P2Y12 抑制剂 [噻氯匹定、氯吡格雷、普拉格雷、替格瑞洛]) 治疗明显降低支架血栓和 PCI 治疗后心血管事件发生的风险。对于择期 PCI 治疗的患者,置入裸支架者推荐阿司匹林 (75 mg/d ~325mg/d) 和氯吡格雷至少 1 个月,置入药物洗脱支架者至少 3~6 个月,所有种类支架

都推荐应用小剂量阿司匹林和氯吡格雷联用 12 个月,双联抗血小板治疗后推荐长期应用阿司匹林 (75 mg ~100mg)。

血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂: 血小板 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂通过阻断纤维蛋白原和血小板的结合,从而抑制血栓的形成。常用的药物包括阿西单抗、依替巴肽以及替罗非班。

ACC/AHA 2007 年 UA/NSTEMI 指南中提出,对于预行 PCI 的 UA/NSTEMI 患者,抗血小板药物除阿司匹林外,可应用 GP IIb/IIIa 抑制剂 (I/A); 阿昔单抗仅在可能进行的不能估计的血管造影延迟时间,可能行 PCI 时,作为上游 GP II b / III a 抑制剂的首选,否则,依替巴肽或替罗非班是 GP II b / III a 抑制剂的首选 (I/B)。

2. 抗凝药物

普通肝素 (Unfractionated Heparin,UFH): 普通肝素通过与抗凝血酶 III (antithrombin-III,AT-III) 结合,增强抗凝血酶的活性,从而使凝血酶失活。肝素分子具有 Xa 和 / 或 IIa 的结合位点。

需行 PCI 治 疗 的 患 者 UFH 负 荷 剂 量 为 70IU / kg ~100IU / kg,之后监测 ACT 结果(250s~300s) 进行追加,或直接给予 100IU/kg,不进行 ACT 监测。若与血小板糖蛋白 IIb/IIIa 抑制剂 (GPI) 合用,ACT 需调整至 200s~250s。普通肝素的缺陷为治疗窗较窄,一项比较依诺肝素和普通肝素的临床试验提示,当活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 值 >325s 时,出血风险显著增高,而当 ACT 值 <325s 时,缺血事件显著增加。

低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH): 普通肝素具有很多局限性,与普通肝素相比,低分子肝素具有更强的抗 Xa 活性。

一项荟萃分析显示,PCI 治疗的患者使用低分子肝素有

效性和出血风险与普通肝素相当。在 ST 段抬高型患者 PCI 治疗后使用 GP II b / III a 抑制剂的患者中,与普通肝素相比,使用低分子肝素 30 天内的心源性死亡和心肌梗死的风险显著降低 (4.1% vs.10.8%; $P=0.006$),严重出血风险并不增加 (0.5% vs.0.4%; $P=1.00$)。

目前,低分子肝素中研究最多的是依诺肝素。ExTRACT-TIMI 25 临床研究提示,与普通肝素相比,ST 抬高型心肌梗死的患者溶栓后行 PCI 治疗,使用依诺肝素的死亡率和再梗率显著降低 (10.7% vs.13.8%; $P<0.001$), 并且不增加严重出血的风险 (1.4% vs.1.6%; $P=NS$)。

上述结果表明,使用依诺肝素较普通肝素更为安全,并且发生缺血事件的风险降低。

3. 他汀类药物

他汀类药物具有调脂、改善血管内皮功能、抗炎、稳定动脉粥样硬化斑块等作用,在冠心病的一级预防和二级预防中都起着重要作用。

一项包括 13 项随机研究入选 3341 例患者的荟萃分析显示,在 PCI 治疗之前,与不用或应用低剂量他汀类药物相比,应用高剂量他汀类药物的围手术期心梗发生风险下降 44% (7.0% vs.11.9%; $P<0.00001$), 30 天内主要心血管不良事件发生风险下降 44% (7.4% vs.12.6%, $P<0.00001$)。同样有研究表明,PCI 治疗前 24 小时以内,与安慰剂组比较,应用高剂量阿托伐他汀 (80mg) 围手术期心肌梗死发生风险显著下降 (3.1% vs.10.5%; $P=0.04$)。因此,高剂量他汀能够减少围手术期心血管不良事件的发生率。

PCI 术后应用他汀药物能够长期获益。一项多中心前瞻性研究通过对 3227 例进行 PCI 治疗患者进行随访,第一年的随访结果表明,PCI 术后使用他汀药物能够显著降低死亡率 [风险比 (Hazard ratio, HR) = 0.58 ; 95% 可信区间

(Confidence interval, CI) : 0.36-0.93, $P=0.02$]、冠状动脉旁路移植术 (HR: 0.49, 95% CI:0.24-1.00, $P=0.05$)、再次血运重建 (HR: 0.74, 95% CI: 0.56-1.00, $P=0.05$) 的风险。

因此,PCI 术前大剂量应用他汀类药物,并且在 PCI 术后长期应用能够减少心血管不良事件的发生,使患者长期获益。

4. 质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs)

PCI 治疗的患者术后双联抗血小板治疗,有增加消化道出血事件的风险,2008 年 ACCF/ACG/AHA 指南推荐接受抗血小板药物治疗的患者可合用 PPIs 以预防消化道出血的发生。氯吡格雷需经肝脏细胞色素 P450 酶 (CYP2C19) 代谢激活,而 PPIs 也由该酶代谢,有研究发现氯吡格雷和奥美拉唑的相互作用显著降低氯吡格雷的抗血小板聚集作用。2009 年, *JAMA* 上发表的一项回顾性研究表明,急性冠脉综合征的患者联合应用氯吡格雷以及 PPIs 增加了不良事件的风险,其中 60% 的患者服用奥美拉唑。

但之后又有研究表明,联合使用氯吡格雷和奥美拉唑与单独使用氯吡格雷相比较,心血管事件无明显差异。近期,一项新的研究显示, PPIs 的使用并不影响氯吡格雷的有效性,而氯吡格雷对于不使用 PPIs 的患者有益,但对于使用 PPIs 的患者不利。

综上所述,在 PCI 治疗中,抗血小板药物、抗凝药物、他汀类药物以及质子泵抑制剂的合理应用,包括具体剂量的调节以及应用的时间都对减少 PCI 术后不良心血管事件的发生起着极为重要的作用。(参考文献略) 责编 / 郑建洁 (Tel: 010-84094350 Email: jizheng@ccheart.com.cn)

编者按

随着人们生活水平的提高,心血管疾病及相关的动脉硬化疾病尤其冠心病已成为中老年人群致残和致死的主要原因。预防冠状动脉和其他动脉硬化疾病的发生、发展,阻止病情恶化和复发,可改善患者生活质量,显著降低死亡率。当前,经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已经成为冠心病治疗的有效手段之一。而在PCI相关血栓形成过程中血小板激活是最关键的因素之一,因此相关的抗血小板治疗得到日益重视。传统药物氯吡格雷存在药物起效慢、个体疗效差异大等不足。尤其是东亚人群对传统药物的抵抗性和低反应性明显高于西方人群。近来,新型抗血小板药物成为广大医师关注焦点之一。下文作者主要介绍新型抗血小板药物在冠脉介入治疗中的应用。



文 / 秦勤 李杨 天津市胸科医院

新型抗血小板药物在冠脉介入治疗中的应用

秦勤 天津市胸科医院; 心内三科主任, 硕士研究生导师, 天津市“131”创新型人才, 中国医学会心血管分会女性健康学组委员, 中国医师协会心血管分会女医师工作委员会委员, 中华医学会天津市内科学会委员, 中国医促会心血管分会委员, 《中华心血管病杂志》通讯编委, 《中国分子心脏病杂志》编委, 《中国循环杂志》通讯编委。主持天津市科委基金项目2项、天津市卫生局基金项目2项, 参与国家自然科学基金项目1项, 核心期刊发表论文40余篇, 获天津市科技成果7项。

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)已经成为目前冠心病治疗的有效手段之一,尤其是近年来药物洗脱支架(DES)的广泛应用更加推动了PCI治疗的发展,然而PCI术后血栓形成并发症可能会给患者带来灾难性后果。在PCI相关血栓形成过程中血小板激活是最关键的因素之一,因此相关的抗血小板治疗越来越受到重视。

目前临床上常用的抗血小板药物主要有3类:1. 血小板环氧化酶I(COX I)抑制剂,如阿司匹林;2. 二磷酸腺苷(ADP)P2Y₁₂受体拮抗剂,以临床上广泛应用的氯吡格雷(clopidogrel)为代表;3. 血小板GP II b/III a受体拮抗剂,包括阿昔单抗(abciximab)、依替巴肽(eptifibatide)以及替罗非班(tirofiban)。目前阿司匹林联合氯吡格雷的双联疗法为PCI围手术期最常用的抗血小板治疗策略。

然而,氯吡格雷在临床上的应用仍存在诸多不足:

1. 抗血小板作用不够强,许多患者在联合应用阿司匹林和氯吡格雷后仍发生血栓栓塞事件;
2. 氯吡格雷的抗血小板作用起效较慢,口服氯吡格雷后一般需数小时起效,这是氯吡格雷应用于急性心肌梗死急诊PCI时的主要缺陷;
3. 不同人群对氯吡格雷的反应不同,一些患者对氯吡格雷无反应或低反应;
4. 由于氯吡格雷不可逆地抑制ADP与血小板膜上P2Y₁₂受体结合,所以当氯吡格雷使用后出现出血等不良反应时无特异性的对抗药物。为克服上述氯吡格雷抗血小板治疗的缺陷,众多临床专家与药学专家一直致力于新型P2Y₁₂受体拮抗剂的研发。近年来一系列新型抗血小板药物包括普拉格雷(prasugrel)、坎格瑞洛(cangrelor)、替格瑞洛(ticagrelor)等相继问世,并已通过多个大型临床试验

证实其在抗血小板治疗上的优势,从而逐渐开始应用于急性冠脉综合征(ACS)包括PCI患者的治疗。

普拉格雷为第三代P2Y₁₂受体拮抗剂,与第二代抗血小板药氯吡格雷一样都是一种前体药物,需要经肝脏细胞色素P450(CYP)酶系统代谢将其转化为活性代谢产物,从而与P2Y₁₂受体不可逆结合发挥抗血小板作用。与氯吡格雷相比,普拉格雷起效更为迅速,血小板抑制作用更强。动物实验表明普拉格雷的抗血小板聚集作用强度为氯吡格雷的10倍以上。口服普拉格雷60mg负荷量6h后ADP 20 μmol/L诱导的血小板聚集被抑制75%,而口服氯吡格雷负荷量300mg后6h同等剂量ADP诱导的血小板聚集仅被抑制32%($P<0.001$)。另外普拉格雷的抗血小板聚集作用在人群中变异较小,对普拉格雷的无反应者或低反应者较氯吡格雷更少。

TRITON-TIMI 38是一项大规模、多中心、随机、双盲的临床试验,其分析评估了13 608例接受PCI治疗的急性冠脉综合征(ACS)患者使用普拉格雷60mg负荷量+10mg/日维持量或氯吡格雷300mg负荷量+75mg/日维持量治疗6~15个月的临床疗效。主要研究终点(心血管源性死亡、非致死性心梗、非致死性卒中)事件发生率及支架内血栓发生率普拉格雷组均显著低于氯吡格雷组[9.9% vs.12.1%,风险比(HR)0.81,95%CI 0.73~0.90, $P<0.001$;1.1% vs.2.4%,HR 0.48,95%CI 0.36~0.64, $P<0.001$]。但普拉格雷组出血事件发生率显著增高(5.0% vs.3.8%,HR 1.31,95%CI 1.11~1.56, $P=0.002$)。亚组分析显示对于急性ST段抬高型心肌梗死合并糖尿病患者,普拉格雷亦能明显获益,但在既往有卒中或TIA史、75岁以上老年患者、体重低于60kg的患者普拉格雷治疗无净获益。

2012年ESC会议上最新公布的TRILOGY ACS研究,旨在比较普拉格雷和氯吡格雷在未接受血运重建的非ST抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)患者中的疗效及安全性。结果显示,随访2.5年,普拉格雷组与氯吡格雷组在主要终点事件(心血管死亡、心肌梗死和卒中)发生率方面

无显著差异(16.0% vs.13.9%,HR 0.91,95%CI 0.79~0.15, $P=0.21$),进一步分析显示,虽然1年内患者的转归相似,但在1年后生存曲线出现晚期分离,普拉格雷有时间依赖性获益趋势。亚组分析还显示,在吸烟患者以及同时合用质子泵抑制剂的患者中,普拉格雷的有效性优于氯吡格雷。同时普拉格雷组在大出血或危及生命出血、致死性出血及颅内出血方面的发生率与氯吡格雷组相似,这一结果可能与TRILOGY ACS研究者调整了高危患者使用普拉格雷的剂量(>75岁或体重<60kg的患者服用半量普拉格雷5mg/d)有关,据此证明了对于老年及低体重患者减少普拉格雷的剂量可以在达到同样效益的同时更好的规避出血风险。

替格瑞洛属于全新化学结构的口服ADP-P2Y₁₂受体抑制剂,为非前体药,无须肝脏代谢激活即可直接发挥作用。与氯吡格雷相比,替格瑞洛起效更快,对血小板聚集抑制的作用更强、更一致。同时它也是第一个与受体可逆性结合的P2Y₁₂受体拮抗剂。停药后随着血药浓度下降,抑制作用消退得也较快速,循环中血小板功能可快速恢复。

著名的PLATO研究入选了18 624例ACS患者,随机接受替格瑞洛180mg负荷剂量继以90mg每天两次的维持剂量或氯吡格雷300mg~600mg负荷剂量继以75mg/天的维持剂量。结果发现,替格瑞洛组联合终点事件(心血管死亡、心肌梗死和卒中)发生率显著低于氯吡格雷组(9.8% vs.11.7%),相对危险度降低16%,大出血发生率两组无差别(11.6% vs.11.2%)。

PLATO研究遗传学亚组还分析了细胞色素酶(CYP)2C19和三磷酸腺苷结合盒蛋白B亚家族成员1(ABCB1)基因多态性对替格瑞洛和氯吡格雷药效的影响。结果显示无论CYP2C19和ABCB1基因型为何,替格瑞洛均较氯吡格雷显著降低主要复合终点(心血管死亡、心梗、卒中)发生率达23%。并且在携带CYP2C19功能缺失等位基因的患者中,替格瑞洛与氯吡格雷相比,在预防缺血性事件如心血管死亡、心梗和卒中方面上的优势出现更早。

基于上述多个大型临床试验,2012年8月美国心脏病

编者按

抗血小板治疗始终贯穿于 ACS 发病急性期甚至终身，因此，抗血小板治疗是冠心病患者治疗和预防的基石，也是 PCI 术后及围手术期防治血栓事件的重要环节。在临床试验中发现，服用阿司匹林和氯吡格雷的患者因存在抗血小板药物低反应、无应答或抵抗，从而会存在较高的发生 PCI 术后急性或亚急性支架内血栓形成的风险。其发生机制可涉及多个方面，诸如患者的依从性是否良好、药物之间的相互作用等等。而荟萃分析显示，置入 DES 的患者晚期不良事件，尤其是迟发性支架内血栓发生率较 BMS 有所增加。早期的研究表明，对置入 DES 的患者至少使用 12 个月的氯吡格雷，其远期死亡率和 / 或心肌梗死的发生低于单独应用阿司匹林者，同时基于上述循证医学，AHA/ACC NSTEMI-ACS 指南推荐也有所变更。在现有的新型抗血小板药物中，由于不同患者间变异较大，部分患者会因此发生抗血小板失效。而对有证据支持的新型抗血小板药物在 ACCF/AHA 指南中也有所推荐与建议。在下文中，来自北京朝阳医院心脏中心的杨新春教授就 ACS 患者的抗血小板治疗新视点与广大医师一一分享。他同时指出，抗血小板治疗合理的做法应该是首先对 ACS 患者进行危险分层，包括血栓事件的危险分层和出血风险的评估。

文 / 张大鹏 杨新春 首都医科大学附属北京朝阳医院

ACS 患者抗血小板治疗新视点

学基金会 (ACCF) 和美国心脏协会 (AHA) 更新了不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死 (UA 和 NSTEMI) 治疗指南,强调了新 P2Y12 受体拮抗剂普拉格雷和替格瑞洛在 UA/NSTEMI 患者中的抗栓地位。2012 年 ESC UA/NSTEMI 指南指出,中、高危 UA/NSTEMI 患者无论采取何种初始治疗策略或是否使用氯吡格雷,推荐首选使用普拉格雷用于 UA/NSTEMI 接受 PCI 治疗的患者。2013 年美国 ACCF 及 AHA ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 治疗指南中关于 STEMI 患者直接 PCI 的抗血小板治疗 I 类推荐为:(1) 直接 PCI 前口服阿司匹林 162mg~325mg(B), (2) PCI 术后,坚持口服阿司匹林 (A), (3) STEMI 患者应尽早或直接 PCI 时,口服负荷量 P2Y12 受体拮抗剂,包括:氯吡格雷 600mg(B) 或普拉格雷 60mg(B) 或替格瑞洛 180mg(B), (4) STEMI PCI 治疗 (DES 或 BMS) 后,应该口服 P2Y12 受体拮抗剂至少 1 年,每日维持量:氯吡格雷 75mg(B); 或普拉格雷 10mg(B); 或替格瑞洛 90mg 每日 2 次 (B)。

2012 年中国 UA/NSTEMI 指南中建议,UA/NSTEMI 患者 PCI 术前可给予氯吡格雷 300mg~600mg 负荷剂量,或普拉格雷 60mg 负荷剂量,维持剂量 10mg/d。在 2012 年中国 PCI 指南中,替格瑞洛也被推荐用于 PCI 患者的抗栓治疗,不仅在 NSTEMI-ACS 患者中获得与氯吡格雷相同证据等级 (IC) 的推荐,而且在 STEMI 患者中,替格瑞洛 (IB) 获得推荐的证据等级高于氯吡格雷 (IC)。

综上,普拉格雷、替格瑞洛等新型抗血小板药物的出现,为临床上的抗血小板治疗提供了新的有力武器,氯吡格雷已不再是 ADP-P2Y12 受体拮抗剂的唯一选择。普拉格雷和替格瑞洛强大的抗血小板作用已得到临床研究的证实,并获得多项指南推荐,成为 ACS 及 PCI 患者更为有效的替代治疗,尤其是对于氯吡格雷低反应的患者,选择新型抗血小板药物治疗可有效的减少 PCI 后支架内血栓的发生,使血栓相关的心血管残余风险进一步降低。此时治疗相关的出血可能成为影响临床净获益的重要因素,因此在应用此类药物减少临床终点事件的同时,应进一步评估出血风险,实现个体化分层治疗,以期达到抗栓和出血之间最大化的获益风险平衡。最后,需要说明的是,目前指南中应用的循证证据主要来自于北美及欧洲进行的研究,在中国乃至亚洲患者中代表性不强,可能会存在种族差异,因此我们期待着普拉格雷及替格瑞洛在中国 ACS 患者中的应用实践及循证医学证据。(参考文献略)

责编 / 郑建洁 (Tel: 010-84094350
Email: jizheng@ccheart.com.cn)



杨新春 首都医科大学附属北京朝阳医院; 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 享受政府特殊津贴专家。现任首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心主任、首都医科大学心血管病研究所所长、首都医科大学心血管病学系副主任; 中华医学会心电生理和起搏分会常委、中华中医药学会络病分会常委、卫生部心血管防治研究中心专家委员会委员、中华医学会心血管介入培训中心学术委员会委员、北京高血压防治学会副会长、北京中医药学会络病专业委员会副主任委员。承担并参与多项基金项目及重大课题。参与 Creat 试验、Wave 试验、Ontarget 试验、CCSII、TIMI25、PLATO、OASIS6 等多项国际多中心临床试验; 在国内外刊物上发表文章 200 余篇。

急性冠状动脉综合征 (ACS) 的病理生理基础为斑块破裂及继发血栓形成,这一过程中,血小板活化是发病的关键环节,不但斑块破裂的急性期,而且在防治动脉粥样硬化血栓形成的长期过程中均需要抗血小板,因此,抗血小板治疗作为冠心病患者治疗和预防的基石,也是 PCI 术后及围手术期防治血栓事件的重要环节。大规模临床试验已证实,与安慰剂相比,标准氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗可使 ACS 患者的心肌梗死、心源性死亡和卒中的发生率分别降低 20%、7% 和 16%。氯吡格雷联合阿司匹林已成为现阶段 ACS 患者抗血小板治疗的标准治疗,但目前该领域也存在诸多尚待解决的问题。

一、抗血小板药物抵抗问题

1、抗血小板药物抵抗的定义及机制

在临床中发现,服用阿司匹林和氯吡格雷的患者中约 4%~50% 的患者由于存在抗血小板药物低反应、无应答或抵抗

(Antiplatelet Resistance),从而有较高的发生PCI术后急性或亚急性支架内血栓形成的风险较高。抗血小板药物抵抗的定义目前一般包含两个方面:一是指临床上长期口服治疗剂量抗血小板药物但仍然发生血栓事件者称为“临床抗血小板药物抵抗”;二是指使用治疗剂量抗血小板药物后实验室检测提示不能很好抑制血小板活性,称为“实验室抗血小板药物抵抗”。主要包括阿司匹林抵抗(aspirin resistance, AR)和氯吡格雷抵抗(clopidogrel resistance, CR)。

发生机制涉及多个方面。包括:(1)患者的依从性是否良好。(2)药物之间的相互作用。如阿司匹林与其他非甾体类抗炎药物合用,氯吡格雷与脂溶性他汀类药物、奥美拉唑、大环内酯类抗生素等合用均会影响其对血小板的抑制疗效。(3)血小板激活反应涉及多个调节通路,阿司匹林和氯吡格雷只是阻断其中的一个通路,尚存在其他通路的过度激活。(4)遗传因素也会影响药物的药代动力学和药效学。

2、抗血小板药物抵抗的检测与评估

目前临床较常用的血小板功能筛查工具包括:光学比浊法(LTA)血小板聚集仪、阻抗法血小板功能检测仪及血栓弹力图(TEG)检测,床旁血小板功能检测设备(如Verifynow)等等。

虽然检测方法诸多,但目前尚无统一的诊断标准,实验室“生化抵抗”与“临床抵抗”两者之间是否存在必然联系尚不清楚,根据血小板功能监测的定量指标指导临床用药结果也尚存争议,不同临床研究亦往往使用不同检测方法和标准,而且检测方法之间缺乏可比性。另外这些检测方法普遍存在特异性差、可重复性差、受主观影响大、不能真正反映患者体内真实情况等缺点。因此在临床实际工作中可能更主要根据患者的具体临床情况(有无较多冠心病危险因素、在抗血小板治疗过程中有无重复血栓事件发生),结合其冠状动脉病变干预情况(简单术式、复杂术式)以及所采取的治疗方案(药物保守治疗、简单介入治疗、复杂介入治疗、外科旁路移植术治疗),再参照某一项实验室检测结果,综合评估该患者有无或有可能存在抗血小板治疗抵抗及其程度。

3、抗血小板药物抵抗的处理对策

针对其可能机制,基础处理包括增加患者的依从性、严格控制冠心病高危因素并达标、尽量避免使用可能影响氯吡格雷及阿司匹林疗效的药物等。对于存在较多复杂临床因素的高危患者做到提前进行实验室检测,结合临床情况综合评估其发生抗血小板药物抵抗的风险,进行合理规范的个体化治疗方案。如果患者存在较多冠心病危险因素,在抗血小板治疗过程中有重复血栓事件发生,病变涉及左主干,或为多支、钙化、弥漫性长病变,或为急诊PCI手术,或拟采用多支架、复杂介入治疗技术(如Crush技术、Kissing stent等术式)等有高危血栓事件发生风险者,预期采取更加积极、长期的双联抗血小板治疗,但如存在实验室抗血小板药物抵抗,则应增加抗血小板药物剂量、换用或联合应用作用不同机制的抗血小板药物(包括新型抗血小板药物)等,进行抗血小板药物剂量或方案调整治疗后仍然存在实验室抗血小板药物抵抗,则考虑药物保守治疗或外科手术治疗,或至少不采取复杂冠状动脉介入术式。基因多态性所致的血小板反应性差异对个体临床结果的影响还不能肯定,目前尚不推荐常规进行。

二、晚期支架内血栓形成与双联抗血小板时程问题

1、晚期支架内血栓形成的发生情况

冠脉介入治疗发展到现在,再狭窄的发生从BMS时代的20%~30%降低到DES时代的10%以下。再狭窄率和靶病变的血运重建率大大降低,但DES也并非完美无缺,荟萃分析显示,置入DES的患者晚期不良事件,尤其是迟发性支架内血栓(Stent Thrombosis, ST)发生率较BMS有所增加。ARRIVE、E-CYPHER、SCAAR注册研究以及诸多荟萃分析结果表明,晚期支架内血栓形成的发生率是0.5%~1.1%,40%的患者发生急性心肌梗死,死亡率达30%以上。因此,虽然DES晚期支架内血栓发生率很低,但是其后果极其严重。

晚期支架内血栓形成与药物局部作用导致血管内皮化延迟、血管壁对支架涂层过敏产生局部炎症反应、支架贴壁不良、长支架置入,以及过早停用双联抗血小板治疗(Dual

AntiPlatelet Therapy, DAPT)等均相关。

2、有关双联抗血小板治疗时程的循证医学及指南变更

早期的PREMIER、BASKET-LATE等研究提示对置入DES的患者,仅使用6个月的氯吡格雷是不够的,而至少使用12个月氯吡格雷的患者,远期死亡率和/或心肌梗死的发生低于单独应用阿司匹林者。基于以上研究,2007年AHA/ACC NSTEMI-ACS指南推荐所有置入DES的PCI患者,氯吡格雷75mg/天应至少持续使用12个月,2007年ACC/AHA重点更新的PCI指南则建议置入DES的患者,可以考虑延长氯吡格雷治疗超过12个月。2007年ESC NSTEMI-ACS指南亦推荐氯吡格雷每天75mg维持剂量持续使用12个月,除非有极高出血风险。随后PCI-CURE及CHARISMA研究的亚组分析提示,延长DAPT超过1~2年后仍可见明显获益,而无明显出血事件增加,TRITON-TIMI 38试验亦显示延长氯吡格雷或普拉格雷治疗至15个月后获益仍大于风险。基于上述研究结论,2009AHA会议上公布的PCI及STEMI指南更新中建议,无论置入BMS或DES,其联合阿司匹林的DAPT均应维持12个月(I),对于置入DES的患者,可考虑维持15个月(IIb)。

但是DAPT的最佳时程争议反而愈发激烈。如j-Cypher注册研究亚组分析显示,与仅服用阿司匹林相比,应用DAPT超过6个月并没有进一步降低支架内血栓的发生率。2007TCT会议上公布的TAXUS Landmark分析提示接受DES治疗的患者服用1年以上氯吡格雷并未进一步降低晚期血栓事件的发生,不支持在原发单支冠脉病变患者中将氯吡格雷的常规使用时间延长到支架置入术后1年以上。2010ACC年会上公布的韩国DES-LATE研究结果显示,2年的随访结束时,心肌梗死、脑卒中和全因死亡率的联合终点在DAPT组反而有升高趋势(1.2% vs. 1.8%, $P=0.051$),虽然出血事件两组相似(0.2% vs. 0.1%, $P=0.35$)。结论不支持DES置入12月后继续进行DAPT。2011年ESC公布的意大利PRODIGY研究则提示,DES置入后DAPT持续24个月以上与仅仅进行6个月的DAPT相比并无更多获益,而出血并发症显著升高。ESC 2010心肌血运重建指南更新相对趋于保守,建议DES术后DAPT为6~12个月。2012年

ESC STEMI管理指南指出,PCI患者DAPT应持续12个月(I类推荐,但仅有C级证据),置入BMS的患者至少治疗1个月(IC),置入DES的患者至少治疗6个月(IIbB)。而2013版美国STEMI指南推荐DAPT为12个月,推荐级别为IB,而12个月以上的DAPT推荐级别仅为IIbC。

3、推荐与建议

在无更多临床研究证据的情况下,根据新版欧美指南,DES置入后仍应进行至少12个月的DAPT,对于多个支架置入或采用复杂术式或累及左主干且出血风险较低的患者,在DAPT超过12个月后如果临床和经济上均可耐受,还可以适当延长;而对于出血风险较高,且采用简单PCI操作或单个支架置入,或采用新一代生物可降解支架的患者,可以考虑12个月甚至仅仅6个月以内的DAPT。对已经发生晚期支架内血栓形成者,再次PCI干预时应用OCT或IVUS评估有无支架贴壁不良、未完全覆盖病变斑块或有无支架边缘及分支开口夹层征象等,可以更好指导抗血小板药物的应用。

三、新型抗血小板药物合理选用问题

1、新型抗血小板药物的研发理由

现有抗血小板药物主要包括阿司匹林、氯吡格雷、潘生丁以及GPI类,这些药物在减少动脉粥样硬化性血栓形成疾病的临床事件中曾经起到了不可或缺的作用,但是这些药物的作用均有待提高(尤其对防治支架内血栓),且出血并发症较高(尤其GPI类),有不同程度的胃肠道反应(尤其阿司匹林)等。对于噻吩并吡啶类药物如氯吡格雷与噻氯吡啶通过不可逆抑制血小板表面的ADP受体—P2Y₁₂来达到抗血小板作用,虽然以往推荐氯吡格雷代替噻氯吡啶,但是氯吡格雷对ADP诱导的血小板聚集的最大抑制率仅有70%,在不同患者中变异较大,部分患者会因此发生抗血小板失效。不仅如此,噻吩并吡啶类为前体药物,需要经肝脏代谢转变为活性成分,因此发挥抗血小板作用会有一定时间延搁,虽然负荷量应用会使其抗血小板作用提前,但是其最大血小板抑制效用仍然是延迟的,尚不能完全满足临

编者按

他汀类药物是临床治疗冠心病的一线药物，主要通过降低体内胆固醇水平、促进 NOS 合成并增强其活性来改善内皮细胞的功能。该类药可增加体内 NO 的生物利用度、促进血管内皮的舒张功能，也可通过降低炎症性趋化因子的合成来减少动脉内膜巨噬细胞浸润，从而保护血管内膜并改善其功能。普罗布考为人工合成的抗氧化剂，通过抑制载脂蛋白 B 的合成，从而减少 LDL-C 的生成。由于 LDL-C 可引起内皮依赖性血管舒张减弱，NOS 水平降低，进而使 ADMA 浓度显著增加。因此，应用普罗布考可同时降低冠心病患者 LDL-C 和 ADMA 的水平。下文中作者将呈现给读者关于阿托伐他汀联合普罗布考对 PCI 患者血尿酸水平和 CIN 的影响相关内容。

文 / 金冬霞 丛洪良 天津市胸科医院

阿托伐他汀联合普罗布考对 PCI 患者血尿酸水平和 CIN 的影响

摘要

目的：观察介入治疗术前联用不同剂量的阿托伐他汀和普罗布考对围手术期血尿酸水平的影响。

方法：入选接受择期冠状动脉造影（CAG）或经皮冠状动脉支架置入术（PCI）的冠心病患者 208 例，随机分为标准联合剂量治疗组 55 例：阿托伐他汀每晚顿服 20mg 及普罗布考 250mg，3 次 /d，术前无强化；强化联合剂量治疗组 79 例：阿托伐他汀每晚顿服 40mg 及普罗布考 250mg，3 次 /d，术前 2h 顿服阿托伐他汀 40mg 普罗布考 500mg；强化剂量治疗组 74 例：阿托伐他汀每晚顿服 40mg，术前 2h 顿服阿托伐他汀 40mg。所有患者均于术前、术后 24h 抽取静脉血检测尿素氮（BUN），肌酐（Scr），尿酸（SUA），MDRD 方法估算肾小球滤过率（eGFR）。

结果：①与术前比较，三组术后血 BUN 均下降；标准联合剂量组及强化剂量组术后 Scr 升高，只有标准联合剂量组 eGFR 下降（ $P<0.05$ ）；强化联合剂量治疗组术后 Scr

及 eGFR 无明显变化（ $P>0.05$ ）；②标准联合剂量组及强化联合剂量组术后 SUA 下降（ $P<0.05$ ），而强化剂量组无明显变化（ $P>0.05$ ）；③高血压亚组，标准联合剂量组和强化剂量组术后 Scr 升高，eGFR 下降（ $P<0.05$ ），血尿酸无明显变化；强化联合剂量组术后 Scr 和 eGFR 无明显变化（ $P>0.05$ ），但 BUN 及 SUA 下降（ $P<0.05$ ）。结论：介入术前联用阿托伐他汀和普罗布考可以降低围手术期血尿酸水平，同时强化联合剂量可以改善对比剂急性肾损伤（CIAKI）。对于高血压患者，强化联合治疗不仅降低血尿酸，也可改善 CIAKI。

关键词：阿托伐他汀、普罗布考、血尿酸、对比剂急性肾损伤、介入治疗。

对比剂急性肾损伤（contrast induced acute kidney injury ,CIAKI）是目前院内获得性肾衰竭的第三大病因。其中尿酸可以激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，导致肾血管收缩,并且有研究提出高尿酸血症是 CIAKI 的危险因素。阿托伐他汀和普罗布考可以改善 CIAKI，但是阿托伐他汀联合普

床的需要。另外，它们对 P2Y12 的抑制是不可逆的，在停药后至少 5 天其作用才会消失，这会引起另一个问题，即如果患者需要行紧急冠脉旁路移植术时，需要停用氯吡格雷至少 5 天后才能手术。

2、有证据支持的新型抗血小板药物

主要是普拉格雷与替格瑞洛。普拉格雷（Prasugrel）亦为一前体药物，需要在肝脏代谢转化后才能发挥对 P2Y12 的不可逆抑制作用，但在这一转变过程中几乎没有非活性代谢物产生，因此普拉格雷在效果上要强于氯吡格雷。另外，参与肝脏代谢转变的细胞色素酶类其基因多态性不会导致普拉格雷发生药物抵抗。TRITON TIMI-38 试验提示虽然普拉格雷在血小板抑制效果上优于氯吡格雷，而且起效迅速，但是出血事件包括致命性出血亦高于氯吡格雷，尤其对于老年（75 岁以上）、低体重（60 公斤以下）或具有卒中病史者。而且，该试验研究入组患者为接受 PCI 治疗的 ACS 患者，因此结论并不一定适用于药物保守治疗的 ACS 患者。2012 年欧洲心脏病学会年（ESC）上公布的 TRILOGY-ACS 研究亦显示，对于药物保守治疗的急性冠脉综合征患者应用普拉格雷与氯吡格雷相比无明显获益。

替格瑞洛（Ticagrelor）是 ATP 的类似物，与普拉格雷或氯吡格雷不同，为一口服非前体 P2Y12 抑制剂，可直接发挥作用，它和 P2Y12 受体结合后仍然可以分离，因此可以发挥迅速而可逆的抗血小板作用。应用时不需负荷给药，但是为了达到充分的 P2Y12 抑制作用需要一天两次给药。该药具有起效快速和作用可逆的特点，但该药在体内代谢后会转变为腺苷，部分患者可以出现呼吸困难与心动过缓，其它副作用包括体液潴留、亚临床血栓性血小板减少性紫癜以及尿酸升高。PLATO 研究提示 ACS 患者不论接受 PCI 或接受药物保守治疗，与氯吡格雷相比，均可显著降低心血管事件，且未见出血风险增加。

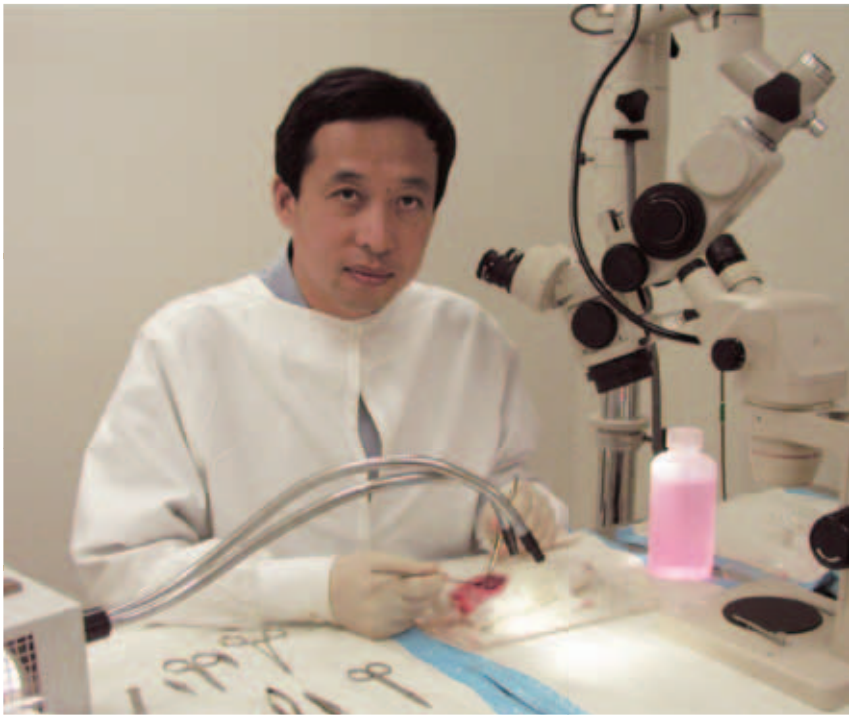
3、新型抗血小板药物的指南与建议

2012 年 ACCF/AHA 再次更新的 UA/NSTEMI 指南建议抗血小板治疗中，除阿司匹林以外，还可选择替格瑞洛及普拉

格雷和氯吡格雷进行抗血小板治疗，主要是对于不能服用阿司匹林的患者，以负荷剂量给药，继以每日维持治疗（1 至 12 个月）。同时亦指出，对没有接受 PCI 的 UA/NSTEMI 患者，不应当常规应用普拉格雷。另外，指南也强调了替格瑞洛的风险问题，美国 FDA 于 2011 年批准替格瑞洛用于 ACS 患者同时提出警告，该药应避免用于有活动性出血和既往有颅内出血病史的患者。而 2011 年 ESC UA/NSTEMI 指南对该两种药物的推荐力度较大，对二者副作用的重视程度则低于美国指南。但与美国指南相似的是，普拉格雷亦是仅推荐用于接受 PCI 治疗的 UA/NSTEMI 患者。

四、总结与建议

抗血小板治疗贯穿 ACS 发病急性期甚至直至终身，是预防和治疗 ACS 的基石，但同时又是一把双刃剑，本身就存在有效性和安全性的矛盾问题。对于一些年龄较大、肾功能较差、存在脑卒中、胃肠道慢性炎症或合并肿瘤等其它疾病的患者，更容易出现药物的不良反应和抗栓药物相关的出血并发症等情况，对于侵入性诊治的风险与获益评估上应更注重出血风险的发生情况。合理的做法应该是首先对 ACS 患者进行危险分层，包括血栓事件的危险分层和出血风险的评估。血栓事件低危而出血风险高危，则 DAPT 时间可相对缩短，对普拉格雷或替格瑞洛这些新型抗血小板药物的应用亦需谨慎；血栓事件低危而出血风险亦低危，从减少缺血事件上考虑，还是建议双联抗血小板治疗 12 个月，此后终生单一抗血小板治疗；血栓事件高危而出血风险低危，则要重视 PCI 术前的实验室检测结果，警惕临床抗血小板药物抵抗的发生，积极应用高剂量氯吡格雷或新型抗血小板药物，并适当延长 DAPT 时间，以尽量减少血栓事件发生；血栓事件和出血风险均高危者，则应慎重选择治疗策略，尽量采取非介入干预策略，或至少不采取复杂、高危术式的介入治疗，以减少对抗血小板药物用量和时程的依赖，以尽量减少出血并发症。 医惠 责编 / 周荣卫（Tel: 010-84094350 Email: rwzhou@ccheart.com.cn）



丛洪良 天津市胸科医院；医学博士，主任医师，教授，博士生导师，天津市心血管病研究所所长，天津市胸科医院心脏科主任，美国心脏病学会（AHA）会员、世界高血压联盟（WHL）会员、美国心脏病学院（ACC）中国培训基地负责人、中国医师协会中西医介入学组副主任委员、中华医学会老年病分会心血管病学组委员、中华医学会心血管病分会介入学组委员、中国医师协会心血管分会委员、中国医师协会高血压分会委员、中国医师协会心血管分会预防专业委员会委员、中国老年病学会心脑血管病分会委员、天津市心血管介入质量控制中心主任、中华医学会天津心血管学会委员兼秘书、天津医学会第七届理事、天津市心脏病学会常务理事，天津医药、中国慢性病预防杂志、中国心血管病杂志、天津医科大学学报、心肺论坛等编委，国际心血管病学杂志特邀编委等。发表SCI等论文50余篇。获天津市科技成果8项。

罗布考对围手术期尿酸的影响尚未见报道。本研究主要观察介入术前联合不同剂量的阿托伐他汀和普罗布考对围手术期血尿酸水平的影响。

1. 研究方法与对象

1.1 对象

连续筛选 2010 年 5 月～2010 年 12 月需住院接受择期冠状动脉造影（coronary angiography, CAG）或经皮冠状动脉支架置入术（percutaneous coronary intervention, PCI）的冠心病患者 208 例，男 123 例，女 85 例，年龄（61.22±9.97）岁。冠心病诊断标准符合 2007 年中国慢性稳定性心绞痛，不稳定心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死的诊断与治疗指南以及 2008 年我国采用的心肌梗死全球统一定义。排除标准：急性心肌梗死行直接 PCI；肝功能不全（丙氨酸氨基转移酶≥80U/L，且丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨

基转移酶>1);肾功能不全（血清肌酐>264μmol/L）或合并肿瘤，患急性血液系统疾病和免疫系统疾病；左心室射血分数≤30%；痛风；住院期间使用利尿剂；使用丙磺舒、苯溴马隆、别嘌呤醇等降低血尿酸的药物；对对比剂、阿托伐他汀或普罗布考过敏；7d 内使用过对比剂；QT 间期延长（校正的 QT 间期>0.44s）；入选前 30d 内接受过强化调脂及普罗布考治疗；入院时正在服用非固醇类抗炎药、N-乙酰半胱氨酸等具有抗炎抗氧化作用药物的患者。入选患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者入院后服药情况：阿司匹林，氯吡格雷，低分子肝素，硝酸脂类,血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI），β受体阻滞剂，并于介入术前 1~2 天服用阿托伐他汀和（或）普罗布考。按照完全随机化原则分三组：①标准联合剂量治疗组：阿托伐他汀（立普妥）

20mg，每晚顿服；普罗布考（之乐）250mg，3 次/d，术前无强化；②强化联合剂量治疗组：阿托伐他汀 40mg，每晚顿服；普罗布考 250mg，3 次/d；术前 2h 顿服阿托伐他汀 40mg，普罗布考 500mg；③强化剂量治疗组：阿托伐他汀 40mg，每晚顿服，术前 2h 顿服阿托伐他汀 40mg。术后阿托伐他汀与普罗布考仍按术前剂量服用。所有患者术前 6h 口服 1000mL 饮用水，术后 6h 持续静点 0.9% 生理盐水 1mL/（kg•h），介入手术均采用低渗非离子型对比剂碘帕醇注射液。

1.3 检测指标

采集并记录患者年龄、性别、体重指数、高血压、糖尿病病史等基本临床资料，测定血脂，血糖等各项生化指标，并于术前、术后 24h 抽取静脉血，采取酶学方法检测血尿素氮、肌酐、尿酸、并采用适合我国人群的简化 MDRD 方法估算肾小球率过滤（effective glomerular filtration rate, eGFR）。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件包进行统计分析，计量资料以均数 ± 标准差表示，主要统计指标均进行正态性及方差齐性检验，组内均数比较采用配对设计资料 *t* 检验；组间采用方差分析，多个样本均数的两两比较采用 SNK 法；计数资料以率表示，采用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 一般临床资料（表 1）

三组患者基本资料间的差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。

表 1. 三组患者基本临床资料（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	例数	年龄（岁）	性别（例男/女）	BMI（kg/m ² ）	吸烟（例/%）	CHO（mmol/l）	TG（mmol/l）	LDL-C（mmol/l）
标准剂量	55	62.33±9.49	30/25	27.24±10.23	19/34.55	4.81±1.21	1.83±0.96	2.74±0.92
联合强化剂量	79	60.65±10.11	46/33	25.96±3.51	33/41.77	4.91±1.59	1.71±0.78	2.98±1.32
强化剂量	74	61.00±10.23	47/27	28.35±17.26	36/48.65	4.68±1.27	1.67±0.93	2.72±1.02
<i>P</i> 值		0.616 ^a	0.579 ^b	0.454 ^a	0.274 ^b	0.592 ^a	0.553 ^a	0.291 ^a

组别	血糖（mmol/L）	红细胞计数 1012/l）	白细胞计数（109/l）	糖尿病（例/%）	对比剂剂量（ml）	高血压（例/%）
标准剂量	5.66±1.56	4.50±0.76	6.91±1.53	11/20.00	187.96±103.22	38/69.09
联合强化剂量	5.62±1.71	4.53±0.41	7.29±1.87	23/29.11	185.53±142.32	53/67.09
强化剂量	5.65±2.00	4.35±0.46	7.73±1.92	16/21.62	185.71±123.69	49/66.22
<i>P</i> 值	0.993 ^a	0.116 ^a	0.211 ^a	0.398 ^b	0.993 ^a	0.548 ^b

注：BMI：体重指数，CHO：胆固醇；TG：甘油三酯；LDL-C：低密度脂蛋白；a：Student’ t 检验；b： χ^2 检验；

2.2 三组患者介入前后肾功能的变化（表 2）

三组患者术前血尿素氮、肌酐、尿酸、eGFR 基线水平无明显差异（ $P>0.05$ ）。与术前比较，三组术后血尿素氮均下降；标准联合剂量组及强化剂量组术后血肌酐升高，只有标准联合剂量组 eGFR 下降（ $P<0.05$ ）；强化联合剂量治疗组术后血肌酐及 eGFR 无明显变化（ $P>0.05$ ）；标准联合剂量组及强化联合剂量组术后血尿酸下降（ $P<0.05$ ），而强化剂量组无明显变化（ $P>0.05$ ）。强化联合剂量组和标准联合剂量组血尿酸的变化值△UA（术后 24 小时血尿酸水平与基线的差值）较强化剂量组高（均 $P<0.05$ ）。其中标准联合剂量组和强化联合剂量组各发生 CIAKI 1 例。

表 2. 三组患者介入前后肾功能变化

组别	BUN (mmol/l)				Scr (umol/l)			
	术前	术后	差值	P 值	术前	术后	差值	<i>P</i> 值
标准剂量	5.66±1.48	4.93±2.08	-0.72±1.77	0.004	82.45±15.48	88.32±24.68	5.87±19.36	0.029
强化联合	5.58±1.29	4.63±1.17	-0.95±1.24	0.000	81.77±18.37	82.67±16.88	0.89±12.96	0.542
强化剂量	5.27±1.27	4.96±1.25	-0.31±1.32	0.046	85.83±15.45	88.66±16.87	2.84±9.47	0.012
<i>P</i> 值	0.203		0.022		0.287		0.129	

组别	UA (mmol/l)				eGFR(ml/min)			
	术前	术后	差值	P 值	术前	术后	差值	<i>P</i> 值
标准剂量	322.36±77.57	299.32±72.16	-23.04±64.80	0.011	79.12±13.49	75.33±15.70	-3.78±10.85	0.012
强化联合	310.45±69.59	281.20±62.80	-29.25±43.07	0.000	81.64±15.70	80.47±15.33	-1.17±10.29	0.315
强化剂量	329.77±81.88	328.11±90.79	-1.66±83.03	0.864	78.67±16.19	76.28±15.72	-2.40±10.75	0.059
<i>P</i> ′ 值	0.289		0.028		0.444		0.374	

注：P 值为组内比较，P′ 值为组间比较。

2.3 高血压亚组介入前后肾功能的变化（表 3）

根据 2005 年中国高血压防治指南的诊断标准筛选出 140 例高血压患者。与术前比较，标准联合剂量组和强化剂量组术后血肌酐升高，eGFR 下降 ($P<0.05$), 血尿酸无明显变化;强化联合剂量组术后肌酐和 eGFR 无明显变化 ($P>0.05$), 但尿素氮及血尿酸显著下降 ($P<0.05$)。

表 3 高血压亚组介入前后肾功能变化

组别	BUN (mmol/l)				Scr (umol/l)			
	术前	术后	差值	<i>P</i> 值	术前	术后	差值	<i>P</i> 值
标准剂量	5.66±1.48	4.93±2.08	-0.72±1.77	0.004	82.45±15.48	88.32±24.68	5.87±19.36	0.029
强化联合	5.58±1.29	4.63±1.17	-0.95±1.24	0.000	81.77±18.37	82.67±16.88	0.89±12.96	0.542
强化剂量	5.27±1.27	4.96±1.25	-0.31±1.32	0.046	85.83±15.45	88.66±16.87	2.84±9.47	0.012
<i>P</i> 值	0.203		0.022		0.287		0.129	

组别	UA (mmol/l)				e GFR(ml/min)			
	术前	术后	差值	<i>P</i> 值	术前	术后	差值	<i>P</i> 值
标准剂量	322.36±77.57	299.32±72.16	-23.04±64.80	0.011	79.12±13.49	75.33±15.70	-3.78±10.85	0.012
强化联合	310.45±69.59	281.20±62.80	-29.25±43.07	0.000	81.64±15.70	80.47±15.33	-1.17±10.29	0.315
强化剂量	329.77±81.88	328.11±90.79	-1.66±83.03	0.864	78.67±16.19	76.28±15.72	-2.40±10.75	0.059
<i>P</i> ′ 值	0.289		0.028		0.444		0.374	

注：P 值为组内比较，P′ 值为组间比较。

3. 讨论

血管内使用碘对比剂后肾血流动力学改变，继而肾脏缺血、缺氧，发生氧化炎症反应，引发肾功能受损。当血清肌酐较基线升高 25% 或绝对值升高 0.5mg/dL(44.2 μmol/L) 诊断为 CIAKI。本研究观察到 2 例，发生率低，可能与术后只监测 1 次肌酐有关。尿酸在 CIAKI 发生发展中起到重要作用。其在激活肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统,上调血管平滑肌细胞血管紧张素Ⅰ受体的同时增强活性氧簇,增加内皮素－1 的活性,抑制 NO 水平,使血管强烈持久的收缩,进一步减少肾髓质血流量。此外，黄嘌呤氧化酶是超氧化自由基的重要来源，尿酸的产生与其活性增高有关，升高的尿酸伴随着氧自由基的增加并参与炎症反应。Omer Toprak 等入选 266 例接受 CAG 且血肌酐≥ 1.2mg/dL 的患者，提示高尿酸组 CIAKI 的发生率 (15.1%) 明显高于非高尿酸组 (2.9%)($P<0.001$)。尿酸的升高可增加新发肾脏疾病的风险，同时也是心血管事件独立的危险因素。高尿酸与血管、心脏、肾脏等重要器官预后密切相关，降低尿酸治疗有望成为心血管疾病防治的一条新途径。大量流行病学研究证实，血尿酸也是高血压发病的独立危险因素，高血压合并

高尿酸，可加重肾损害的发生；高血压发生肾损害后可加重血尿酸增高。研究提示阿托伐他汀有效改善 eGFR，抑制炎症反应，并且增加尿酸排泄来降低血尿酸；普罗布考清除氧自由基，对抗氧化应激反应，改善内皮功能，对 CIAKI 的改善有一定作用。目前，尚缺乏阿托伐他汀联合普罗布考对介入治疗围手术期尿酸影响的大规模研究。本研究采用小样本观察，提示术前联合给予一定剂量阿托伐他汀和普罗布考，短期内显著降低围手术期尿酸水平，其中强化剂量组降低了术后 BUN，不升高肌酐；术前单用阿托伐他汀提示没有降低尿酸，升高了肌酐，但没有降低 eGFR；高血压亚组提示,强化联合治疗对术后血肌酐和 eGFR 无明显改变，但可显著降低围手术期血尿酸水平。因此，术前联合服用阿托伐他汀和普罗布考可以降低围手术期血尿酸水平，同时强化联合剂量可以改善 CIAKI；对于高血压患者，强化联合治疗不仅降低血尿酸，也可改善 CIAKI。这一结论可能为接受介入治疗的冠心病或合并高血压患者降低尿酸并改善 CIAKI 提供一条新的防治途径。由于本研究存在观察时间短，样本量少等局限性，确切结论仍需大样本多中心临床观察进一步证实。（参考文献略）**医心 责编/郑建洁 (Tel: 010-84094350 Email: jizheng@ccheart.com.cn)**

编者按

大量循证医学证据证实,抗血小板治疗可预防动脉粥样硬化血栓形成,不同抗血小板药物通过不同部位阻断血小板的黏附和激活,能够更有效地预防血栓形成。然而,随着抗血小板药物在临床的广泛应用,消化道不良事件日益增多。在以循证医学为指导,联合不同作用途径的抗血小板药物治疗不同疾病状态下,进行有效抗血小板治疗的同时,对需抗血小板治疗的患者采取有效预防措施并正确处理严重消化不良反应尤其重要。下文中,作者就胃肠道损伤的作用机制、消化道损伤的临床表现及特点、胃肠道损害的防治措施、抗血小板药物消化道损伤的处理等几个方面内容与广大读者进行分享。



文 / 蓝宇 北京积水潭医院

抗血小板药物的胃肠道损伤及其防治

蓝宇 北京积水潭医院; 主任医师, 北京大学医学部教授, 硕士研究生导师, 北京积水潭医院消化科主任、内科教研室主任, 中华医学会消化病学分会委员, 北京医学会消化病学分会及消化内镜分会常委, 北京医学会中西医结合分会委员, 中国医师协会消化分会常委, 北京医师协会消化专业委员会委员, 北京医师协会消化专科医师委员会常务理事、总干事。《世界华人消化杂志》《药物不良反应》《中国消化内镜杂志》编委、《中华医学杂志(英文版)》《中华全科医师杂志》审稿人。参与国家自然科学基金项目1项, 发表文章60余篇, 参与编写著作7部。

小剂量阿司匹林 (Low Dose Aspirin, LDA) 广泛应用于冠心病、TIA、脑梗塞等心脑血管疾病的治疗, 尤其是对于急性冠脉综合征 (Acute Coronary Syndromes ACS) 或置入药物洗脱支架 (DES) 的患者, 临床上更强调 LDA 联合氯吡格雷双联抗血小板药物的使用, 对于 ACS(非 ST 段抬高患者), ASA 与氯吡格雷合用患者较单用 ASA 患者心血管死亡、非致死性心肌梗死或卒中降低 20%。但随着 ASA、氯吡格雷等抗血小板药物的广泛应用, 消化道不良事件也日渐增多, 防治工作不容乐观。对于需抗血小板治疗的患者, 评价及权衡心脑血管缺血性疾病发作及胃肠出血风险, 用药过程中注意认识抗血小板治疗导致的消化道不良反应及其表现, 采取有效的预防措施及正确处理严重消化道不良反应非常必要。

1. 胃肠道损伤的作用机制

1.1 ASA 相关胃肠道损伤的机制

1.1.1 局部作用

阿司匹林 (ASA) 对胃粘膜有直接的损伤作用。ASA 在酸性环境下不能离子化而以原物溶解于胃液, 脂溶性的 ASA 原物能穿透胃粘膜上皮细胞膜, 破坏黏膜屏障。此外, ASA 能透过胃粘膜上皮脂蛋白膜层, 破坏脂蛋白膜的保护作用; 同时在胃内崩解, 可增加白三烯等细胞毒性物质释放, 进而造成胃黏膜损伤。

1.1.2 全身作用

ASA 可使 COX 活性中心的丝氨酸乙酰化, 抑制胃黏膜的 COX-1 和 COX-2 活性, 血小板生成 TXA₂ 受到抑制, 从

而起到抗血小板聚集作用。与此同时, ASA 抑制 COX-1, 使 PG 合成减少, 进而使胃黏液及 HCO₃⁻ 分泌减少, 削弱了胃黏膜屏障功能, 在胃酸、胃蛋白酶等内源性因素作用下, 造成胃粘膜损伤。TNF-α 及 ICAM-1 在 LDA 引起的胃粘膜损伤的发病机制中亦起一定的作用。

1.2 氯吡格雷对胃肠道损伤的作用机制

氯吡格雷作为非竞争性血小板 ADP 受体拮抗剂, 可抑制血小板聚集和促血管生长因子合成, 进一步导致血小板源性生成因子释放减低和血管内皮生长因子合成减少, 从而导致新生血管形成障碍, 使得胃肠受损伤黏膜修复受阻。因此, 氯吡格雷不是溃疡产生的直接原因, 它主要通过抑制血小板聚集及新生血管形成而阻碍溃疡愈合, 诱发已存在的无临床症状的溃疡出血。尚无确切证据表明氯吡格雷具有独立的损伤胃肠道粘膜的作用。

2. 消化道损伤的临床表现及特点

2.1 阿司匹林

研究表明, ASA 可使消化道损害危险增加 2~4 倍。服用 ASA 的早期, 更容易发生胃粘膜损伤。ASA 相关胃粘膜损伤在服药后 12 个月内为高发阶段, 3 个月达高峰。随着应用 ASA 的延长, 胃黏膜具有一定的适应性及耐受性, 黏膜损伤反而减低。

临床常见的不良反应有恶心呕吐、上腹疼痛、上腹胀、反酸、烧心、呕血、黑便等临床症状, 及消化道糜烂出血、消化道溃疡或穿孔、食管炎等上消化道病变。我院所进行的 ASA 相关胃肠道损伤的调查结果提示, ASA 所导致的消化道症状前三位为反酸、烧心及上腹痛, 此外有黑便、腹胀、呕吐、嗝气等消化不良症状; 在消化道出血的患者中, 多数无明显消化道症状。ASA 所致溃疡多为无痛性, 易发生出血及穿孔, 所以对于接受抗血小板药物治疗患者的消化道出血的监测尤为重要。

ASA 相关消化道损伤呈剂量相关性。但在服用 LDA 的患者中, 因上消化道出血而年住院率仍占总人群的 0.60%。ASA 肠溶片或 ASA 缓释剂不能减低消化道不良反应。

2.2 氯吡格雷

氯吡格雷组胃肠道反应的发生率为 27.1%, 常见症状为如腹痛 (6%)、腹泻 (4.5%)、消化不良 (5%)、消化道出血 (2.0%)、消化道溃疡 (0.7%) 等, 需住院治疗的出血占为 0.7%。

2.3 联合用药

联合服用 ASA 和氯吡格雷双联抗血小板治疗患者的消化道不良反应事件明显高于单药抗血小板治疗患者。CURE 研究表明, ASA(75mg~325mg) 联合氯吡格雷 (75mg) 治疗 1 年, 能有效减低心血管事件发生率, 但与单用 LDA 相比, 消化道出血率明显增高。ASA 或氯吡格雷合并服用 NSAIDs 或华法林相关的消化道损伤均高于单一用药。此外, ASA 联合服用糖皮质激素、螺内酯及抗抑郁药物等均能增加消化道不良反应的风险。

2.4 Hp 感染

Hp 感染可加重 ASA 所导致的胃肠道损伤。HP 感染能增加长期服用 LDA 的患者上消化道出血及十二指肠溃疡的发生率的几率。对于有 Hp 感染及既往有上消化道出血病史的患者, 服用 ASA 前根除 Hp 能有效预防上消化道再出血。

3. 胃肠道损害的防治措施

3.1 规范抗血小板治疗的适应证

获益大于风险方推荐使用。ASA 在心血管病二级预防中获益远超过风险, 但在一级预防中的地位还存在争议。

3.2 识别消化道损伤的高危人群

使用抗血小板药物易发生消化道损伤的高危人群包括：>65 岁、有消化道溃疡或出血病史、合并幽门螺杆菌 (Hp) 感染、联合抗血小板治疗或抗凝治疗，或联合使用 NSAIDs、糖皮质激素类药物治疗，还有吸烟、饮酒等。

3.3 合理选用抗血小板药

对于长期服用 ASA 而出现胃肠道不良事件，尤其是上消化道出血患者，用氯吡格雷替换 ASA 上消化道出血与使用 ASA 100mg/d 者出血风险相当。当 ASA 剂量大于 100mg 时，可增加出血事件发生的危险，与氯吡格雷和噻氯匹啶相似；LDA 的安全性高于氯吡格雷。氯吡格雷组因消化道不良事件再次住院率及死亡率均高于 ASA+PPI。所以专家共识意见不建议为降低复发性溃疡出血风险用氯吡格雷替代 ASA。

3.4 筛查与根除 Hp

对于长期服用 LDA 的患者，Hp 感染时消化道出血的独立危险因素。Hp 感染可显著增加服用 LDA 患者消化道出血的发生。有溃疡及消化道出血病史的患者，在开始启动长期抗血小板治疗之前，建议检查幽门螺杆菌，若结果阳性应首先进行根除幽门螺杆菌治疗

3.5 预防消化道损伤

质子泵抑制剂 (PPI)、H2 受体阻滞剂 (H2RA)、抗酸药及胃粘膜保护剂。质子泵抑制剂为专家共识推荐的首选药物。

4. 抗血小板药物消化道损伤的处理

4.1 停用抗血小板药物

消化道出血期间继续服用 ASA 有加重消化道再出血的风险，但可能会减低患者最终死亡率。对于此类患者，在治疗出血的同时，需着重权衡心血管事件与消化道事件利弊，若前者更为重要，在出血情况稳定的情况下重新使用抗血小板药物（一般在停药 3~5 天后）。

4.2 消化道损伤的治疗

4.2.1 急性消化道出血的治疗

按非静脉曲张上消化道出血处理原则给予治疗：稳定循环，大剂量 PPI 静脉注射，必要时内镜下止血，输血及血小板等。

4.2.2 抑制胃酸分泌及胃粘膜保护

应用质子泵抑制剂 (PPI)、H2 受体阻滞剂 (H2RA)、抗酸药及胃粘膜保护剂，如米索前列醇、瑞巴派特、替普瑞酮等。

4.2.3 根除 Hp

所有需长期服用抗血小板药物的患者建议检测并根除 Hp。目前推荐 PPI 加铋剂，阿莫西林，克林霉素的四联疗法，疗程 10~14 天。

5. 长期随访

临床医生及患者均需注意监测长期服用抗血小板药物治疗时的消化道症状及出血等不良反应，尤其在用药最初 12 个月内，重点是有危险因素的患者。注意有无黑便及贫血，定期检测血常规、粪潜血。

6. 结论

抗血小板被广泛用于心脑血管疾病的预防，其所导致的胃肠道不良反应受到愈来愈多临床医师的关注。了解并熟悉抗血小板药物治疗所致胃肠粘膜损伤，临床医生才能权衡心血管事件与消化道出血等事件的风险，合理充分地评估每例患者的风险与获益，给予患者最适合的治疗方案，期望能达到既预防治疗心脑血管风险，也能有效避免及正确治疗严重消化道风险的目的。

Email: jizheng@ccheart.com.cn)

编者按

随着经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的深入开展，药物支架的置入可减少支架内再狭窄以及再次血运重建的发生率。但随着对支架长期随访的研究结果发现，患者的死亡率以及再次心肌梗死的发生率未得以改善。早先的动物实验结果表明，BuMA™ 支架置入兔髂动脉 28 天时的再内皮化比较完全，优于第一代药物支架。那么 BuMA™ 支架与目前广泛应用的第二代药物支架的再内皮化过程是否存在差异呢？带着这一疑问，哈尔滨医科大学附属第二医院的于波教授设计了该项研究，以评价 BuMA™ 支架与第二代药物支架新生内膜的愈合情况。该研究入选 2011 年 11 月至 2012 年 1 月间行 PCI 术的 20 例具有原位长病变患者，并分别于患者置入支架术后即刻、置入后 3 个月以及 12 个月时对患者进行 OCT 检测。结果表明，在术后 3 个月时，BuMA 支架组与 EES 组的新生内膜覆盖率相似。而在术后 12 个小时，BuMA 支架组新生内膜愈合情况优于 EES 组。另外，术后 12 个小时 BuMA 支架组新生内膜厚度大于 EES 组。

新型西罗莫司涂层药物支架 (BuMA) 与依维莫司涂层支架重叠置入治疗冠状动脉长病变的 OCT 研究

文 / 于波 哈尔滨医科大学附属第二医院



于波 哈尔滨医科大学附属第二医院心血管病医院院长兼心内科主任；医学博士、主任医师、教授、博士研究生导师；现兼任哈医大二院地方性心脏病（克山病）专科主任、地方病研究所地方性心脏病（克山病）研究室主任；黑龙江省优秀中青年专家；兼任中华医学会心血管病学分会常委；中华医学会心血管病学分会结构心脏病学组组长；中国医师协会心血管医师分会常务委员；中国医师协会心先委员会副主任委员兼秘书长；卫生部介入培训基地专家组成员；教育部省部共建心肌缺血机理与诊疗技术重点实验室主任；黑龙江省心血管内科学会主任委员；黑龙江省移植免疫重点实验室主任；是卫生部冠脉、先心、电生理三个培训基地的主任，也是全国唯一——个三家基地集一身的指导教师。《中国地方病学杂志》等多部核心期刊编委。

随着药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES) 的出现较金属裸支架 (bare metal stent, BMS) 明确地减少了支架内再狭窄以及再次血运重建的发生率。但对支架长期随访的研究结果表明，DES 并未能改善患者的死亡率以及再次心肌梗死的发生率。并且与 BMS 比较，DES 置入后的晚期及超晚期血栓的发生率相对增加，而这一现象可能是由于支架内新生内皮覆盖不全或内皮功能不全所导致的。随着研究的逐渐深入，支架置入后再内皮化过程越来越受到人们的关注。完整的内皮覆盖不但可以抑制平滑肌细胞的增殖，减少再狭窄的发生；并且完整的再内皮化可以抑制血小板的聚集，减少支架内血栓的发生，从而减少患者应用双联抗血小板治疗的时间，降低患者因此而来的出血风险。

目前 OCT 是分辨率最高的血管内成像技术，接近观察到组织水平，精确度远高于任何现有的心血管成像方式。多项临床研究已经证实在 PCI 过程及术后随访中应用 OCT 定量评价支架

置入情况和支架表面覆盖的可行性及优越性。早先的动物实验结果表明，BuMA™支架置入兔髂动脉 28 天时的再内皮化比较完全, 优于第一代药物支架。那么 BuMA™支架与目前广泛应用的第二代药物支架的再内皮化过程是否存在差异呢？因此, 我们设计该研究以评价 BuMA™支架与第二代药物支架新生内膜的愈合情况。

研究方法

BuMA™支架的特殊技术

BuMA™支架是一种新型的西罗莫司药物洗脱支架, 具有生物可降解的药物涂层以及电子嫁接技术 (electro-grafting, eG™) 的惰性涂层。临床前研究表明, 在生物可降解涂层降解后, eG™涂层可以促进支架置入后的再内皮化过程。

研究人群

从 2011 年 11 月到 2012 年 1 月, 我们连续入选了 20 例具有原位长病变 (病变长度 ≥ 20mm, 血管直径在 2.5mm~3.5mm 之间) 的冠心病患者, 并对其进行经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI), 将 BuMA™支架和依维莫司药物洗脱支架 (everolimus-eluting stent, EES, Xience V™) 连续置入患者同一病变血管, 并使其重叠部位长度为 3.0mm~5.0mm。在手术前随机将患者分为两组: 一组为远端置入 BuMA 支架, 近端置入 Xience V 支架; 另一组远端置入 Xience V 支架, 近端置入 BuMA 支架。于术后即刻以及术后 3 个月随访和 12 个月随访时对患者进行 OCT 检测, 分别评价支架置入情况以及支架内新生内膜覆盖情况。

本研究的排除标准如下:

- ① 7 天内的 ST 段抬高型心肌梗死患者;
- ② 以前行 CABG 者;
- ③ 因合并其他疾病, 预期寿命短于 1 年的;
- ④ 对抗血小板药物过敏或有抗血小板禁忌症的;

- ⑤ 肌酐 > 2.0mg/dL 或晚期肾病;
- ⑥ 严重肝功能障碍 (转氨酶是正常参考值的 3 倍);
- ⑦ PCI 术后 12 个月内预行心脏手术者;
- ⑧ 明确对支架相关成分过敏或过去对依维莫司, 雷帕霉素及结构类似的化合物过敏者;
- ⑨ 妊娠期, 哺乳期或者一年内打算怀孕的女性;
- ⑩ 研究者认为不适合行 OCT 检查者。

造影排除标准: 病变血管过于迂曲、病变复杂 (如开口病变、分叉病变)、左主干病变、大量血栓负荷的病变或有大量钙化病变。

本研究的实验设计已被哈尔滨医科大学附属第二医院伦理委员会批准通过, 并且所有参与研究的患者均已签署知情同意书。

OCT 检测及 OCT 图像分析: 分别于患者置入支架术后即刻、置入后 3 个月以及 12 个月时对患者进行 OCT 检测。获得的 OCT 图像每间隔 0.5mm 进行 1 个截面分析。通过半自动的线下 OCT 分析软件, 对支架内新生内膜的愈合情况进行评价。

统计分析

连续变量表示为平均值 ± 标准差或表示为中位数和四分位间距。绝对变量用百分位法表示。T 检验或曼 - 惠特尼 U 检验用来表示数据分布。应用卡方检验或 Fisher 精确检验对两组间的绝对变量进行比较。所有的分析方法均应用 SPSS 18.0 软件进行。*P* 值 < 0.05 表示有统计学差异。

研究结果

基线特征

20 例入选患者的基线数据如表 1。BuMA™支架与 EES 的直径及支架长度没有统计学差异。(支架直径: BuMA 组: 2.89mm ± 0.36mm, EES 组: 2.95mm ± 0.43mm, *P* =0.791; 支架长度: BuMA 组: 23.5mm±4.3mm, EES 组: 23.7mm±3.9mm, *P* =0.815)。所有患者均完成了 3 个月随

表 1 患者基线特征

	基线
年龄	57.4±8.9
性别 -n (%)	14(70%)
高脂血症 -n (%)	7 (35%)
高血压病史 -n (%)	11(55%)
糖尿病史 -n (%)	8 (40%)
吸烟史 -n (%)	11(55%)
心肌梗死史 -n (%)	5 (25%)
PCI 史 -n (%)	4 (20%)
罪犯血管	
前降支 -n (%)	11 (55%)
回旋支 -n (%)	4 (20%)
右冠 -n (%)	5 (25%)

访, 17 例患者完成了 12 个月随访。

3 个月随访的新生内膜覆盖情况

在 3 个月随访时, 我们获得了所有 40 枚支架的 OCT 影像。其中, BuMA 组我们共分析了 643 个支架截面以及 4312 个支架小梁; 而 EES 组我们共分析了 634 个支架截面以及 5279 个支架小梁。两组支架小梁新生内膜覆盖率: BuMA 组为 95.0%, EES 组为 94.7%, 两组间无显著差异 (*P* =0.653)。BuMA 组支架的新生内膜厚度为 0.08mm ± 0.05mm, EES 组支架的新生内膜厚度为 0.08mm ± 0.03mm, 两组间亦无显著差异 (*P* =0.055)。然而, BuMA 组的新生内膜面积为 0.84mm² ±0.45mm², EES 组的新生内膜面积为 0.71mm² ±0.36 mm², BuMA 组的新生内膜面积略大于 EES 组(*P* < 0.001)。同样 3 个月时 BuMA 组的管腔丢失率要大于 EES 组 (BuMA 组: 11.3%±4.1%, EES 组: 10.3%±3.8%, *P* < 0.001)。另外, 3 个月随访结束时无支架内血栓以及 MACE 事件的发生。

12 个月随访的新生内膜覆盖情况

在 12 个月随访时, 2 例患者退出研究, 1 例患者发生了支架内再狭窄, 因此我们共获得了 17 例患者 34 枚支架的 OCT 影像。其中, BuMA 组我们共分析了 655 个支架截面以及 3936 个支架小梁; 而 EES 组我们共分析了 686 个支架截面以及 5400 个支架小梁。12 个月时两组支架小梁新生内膜覆盖率: BuMA 组为 99.2%, EES 组为 98.2%, BuMA 组的新生内膜覆盖率要略高于 EES 组 (*P* <0.001)。BuMA 组支架的新生内膜厚度为 0.15mm ± 0.10mm, EES 组支架的新生内膜厚度为 0.12mm ± 0.06mm, BuMA 组的新生内膜厚度要大于 EES 组 (*P* <0.001)。BuMA 组的新生内膜面积为 1.44mm² ±1.04mm², EES 组的新生内膜面积为 1.05mm² ±0.49 mm², BuMA 组的新生内膜面积略大于 EES 组(*P* < 0.001)。同样 12 个月时 BuMA 组的管腔丢失率要大于 EES 组 (BuMA 组: 17.0%±9.4%, EES 组: 14.8%±7.2%, *P* < 0.001)。另外, 12 个月随访结束时无支架内血栓的发生。

支架内新生内膜愈合特点

3 个月随访时 BuMA 支架组中突出型小梁显著的多于 EES 组 (23.5% vs. 18.6%, *P* <0.001), 而嵌入型小梁显著的少于 EES 组 (76.4% vs. 81.0%, *P* <0.001)。然而在 12 个月随访时, BuMA 支架组中突出型小梁显著的少于 EES 组 (8.5% vs. 11.8%, *P* <0.001), 而嵌入型小梁显著的多于 EES 组 (91.4% vs. 87.7%, *P* <0.001)。

结论

在术后 3 个月时, BuMA 支架组与 EES 组的新生内膜覆盖率相似。而在术后 12 个小时, BuMA 支架组新生内膜愈合情况优于 EES 组。另外, 术后 12 个小时 BuMA 支架组新生内膜厚度大于 EES 组。两种支架的有效性需要更长时间的随访来进一步确认。(参考文献略)
 责编 / 周荣卫 (Tel: 010-84094350
 Email: rwzhou@ccheart.com.cn)

中西医结合专题

2013年8月10~11日,“中国中医科学院心血管病研究所成立大会暨中国中西医结合心血管病论坛2013”在北京国家会议中心召开。国家卫生和计划生育委员会副主任、国家中医药管理局局长王国强,局党组成员、中国中医科学院党委书记王志勇,科技司司长苏刚强,中国中医科学院院长张伯礼院士,北京市中医管理局副局长罗增刚,中国中医科学院西苑医院陈可冀院士、李连达院士,山东大学齐鲁医院张运院士,中国中医科学院常务副书记仇芙林、副书记张为佳以及在京的各大中医医院院长和全国各地40余位知名心血管病专家共200余人出席了本次会议。王国强主任、王志勇书记、张伯礼院长、陈可冀院士、张运院士、唐旭东院长、史大卓所长共同为研究所成立揭牌。成立大会由中国中医科学院常务副院长刘保延主持。中国中医科学院心血管病研究所前身为中国中医科学院西苑医院心血管科,成立于1960年,是我国成立最早的中医和中西医结合心血管病专科。经过近半个世纪的努力,在医学带头人陈可冀院士等国内外著名老专家的带领下,使中西医结合防治冠心病、慢性心衰、高血压、动脉粥样硬化等方面取得显著成绩。中国中医科学院心血管病研究所的成立,将进一步发挥这支“中医国家队”在防治重大疾病方面的引领和带动作用。本期《医心评论》中西医结合专题栏目藉研究所成立之机,从多个角度整合了有关我国中

西医结合医学整体发展现状以及聚焦心血管病诊治领域的焦点发展等方面的相关文章,以期与广大医师深入了解与分享我国中医、中西医结合在“大医学”发展中的作用及前景。

文 / 徐浩 史大卓 陈可冀 中国中医科学院心血管病研究所

冠心病中西医结合研究：敢问路在何方？

冠心病是一种严重危害人类健康的首要杀手,随着人们生活水平的提高和人口的老龄化,本病的发病率有逐年上升趋势。近年来,现代医学发展日新月异,从经皮腔内冠状动脉成形术、支架置入至药物涂层支架其代表了介入心脏病学三个里程碑式的进展,使当代冠心病治疗已成三足鼎立(传统药物、介入、冠脉旁路移植术)之势,急性心肌梗死患者的死亡率和并发症的发生率明显降低,冠心病二级预防也初见成效。在这种情况下,传统中医在冠心病防治中的地位受到了前所未有的挑战,如何在冠心病防治方面发挥传统中医的优势特色?中西医怎样优势互补、取长补短?中西医结合研究存在哪些难点、问题?未来中西医结合冠心病研究之路该怎么走?都值得进一步深入探讨。

一、加强源头创新,积极开展冠心病中医病因病机研究

目前冠心病中医及中西医结合研究,低水平重复较多,临床显示度不足。如果说血瘀证研究是冠心病中医及中西医结合研究的里程碑,在此基础上的活血化瘀法及衍化治法较单纯以瓜蒌薤白剂为主的宣痹通阳法明显提高了冠心病中医治疗的临床疗效,那么血瘀证研究之后,冠心病中医及中西医结合研究亟待加强源头创新,针对临床问题/现象,创新冠心病中医病因病机,进而带来治法上的革新,以期进一步显著提高临床疗效。这方面,以陈可冀院士为首的研究团队在“瘀毒”方面的病因病机创新研究可资借鉴。课题组针对“残存心血管风险——冠心病患者有的长期病

情稳定，有的却发生急性心血管事件”这一临床问题/现象，根据现代医学关于易损斑块破裂与动脉粥样硬化炎症反应、急性冠脉综合征关系的新进展，结合前期的基础研究、长期临床实践及中医对“毒”的认识，创新性地提出冠心病“瘀毒致变”病因病机假说。在此基础上，开展了文献研究、基础研究及临床研究相结合的系列研究，为中医病因学创新研究提供了范例，尤其是参照临床流行病学病因学研究的经典设计方法开展了1503例冠心病稳定期患者的前瞻性队列研究，结合心血管事件随访，分析了随访心血管事件的相关因素，验证了“瘀毒致变”病因病机假说，构建了冠心病稳定期因毒致病辨证标准。这对于充分发挥中医药学“治未病”特色和优势，早期识别冠心病稳定期高危患者并给予及早干预，进一步降低急性心血管事件的发生无疑具有重要意义。此外，还有学者根据急性冠脉综合征起病急、变化快的特点，提出“络风内动”假说，也是有益的探索。总之，针对冠心病不同患者群，从中西医结合理论的相似点和不同点出发，深入研究其病理生理改变，并结合中医病因病机和证候特点加以分析，有可能在源头上创新，发展中医治法，从而进一步提高临床疗效。

二、病证结合是冠心病中西医结合研究的重要切入点

病证结合为中医临床的重要诊疗模式，现代病证结合理论作为中西医两种医学体系有机结合的具体体现，体现了继承创新的原则，以其科学性、可操作性强等优点得到广大中医及中西医结合工作者的普遍认可，因此是冠心病中西医结合研究的重要切入点。既往冠心病中医证候研究多以冠心病及不同亚组人群证候分布特点的横断面研究为主，取得了一定的进展，多数结果显示冠心病为本虚标实之证，其中血瘀证为冠心病最主要的证候要素，其次为气虚证、痰浊证。冠心病不同亚型之间也各有特点，如劳力性心绞痛以气虚为主，而阳虚寒凝在自发性、变异性心绞痛中占有重要地位；急性心梗证候分布与冠心病总体证候分布基本一致，但本虚标实更为严重；冠心病心功能不全

中气虚、阳虚占有重要地位，水湿明显则有别于总体证候分布特点。近年来冠心病证候分布中“热蕴”增加、冠心病血运重建后“气虚更甚”等特点都值得关注。冠心病合并不同疾病患者其证候分布也有其不同特点，如痰瘀互阻可能是冠心病合并高脂血症最主要的证型特点；冠心病合并高血压患者，血瘀更趋明显，而肝火、阳亢也是常见的证候要素；冠心病合并糖尿病患者标实以血瘀、痰浊更为明显，本虚中则以气阴两虚最为多见。病证结合诊断标准研究也在不断深入，如冠心病血瘀证诊断标准的建立，是在血瘀证诊断标准基础上的进一步深化，对于规范证候研究、提高中医辨治水平具有重要的意义。值得一提的是，在冠心病的发生、发展、转归过程中，证候始终处于动态变化，对冠心病的中医证候演变规律进行研究，有助于掌握冠心病的病机转归，更深入地认识疾病和提高临床辨治水平，但这方面的研究还较少，亟待加强。梅丽娟等采用病例对照研究设计探讨影响福州地区汉族人群冠心病血瘀证易感性的主要因素及其影响强度，结果显示，相对于非冠心患者群，脑力劳动、高血压、食用油及食盐消耗过多、



陈可冀 中国科学院资深院士，中国中医科学院首席研究员，中国科协荣誉委员，中华医学会及中国医师协会常务理事，中国中西医结合学会名誉会长，中国老年学会名誉会长，中国中医科学院心血管病研究所名誉所长，北京大学医学部兼职教授，世界中医药学会联合会高级专家顾问委员会主席，Chinese Medical Journal顾问，《中国中西医结合杂志》及Chinese Journal of Integrative Medicine主编。

情绪低落、工作压力大、既往相关病史是福州地区汉族人群冠心病血瘀证的易感因素，为冠心病血瘀证的成因提供了线索。我们曾采用主成分 Logistic 回归方法，结合随访1年发生心血管事件情况分析1072例CHD住院患者的中医证候要素分布特点，结果显示血瘀、气虚、痰浊、阴虚是冠心病住院患者的主要证候要素，气虚、阴虚可能是冠心病住院患者随访发生急性心血管事件相关的证候要素。此外，我们还应用多因子降维、复杂网络方法分析了1333例冠心病稳定期患者的中医证候演变规律，结果显示，随着随访时间延长，冠心病稳定期患者中医证候在不断发生演变，因毒致瘀、毒瘀互结；毒邪耗气、气虚血瘀可能是发生心血管事件患者的关键病机和证候演变规律。

三、注重在整体观指导下开展冠心病证候生物学基础研究

辨证论治是中医防病治病的特色和优势之一，但如何准确辨证无疑是提高临床疗效的关键。现代医学的飞速发展拓展和延伸传统中医“四诊”手段、将传统宏观辨证与现代微观辨证有机结合提供了技术支撑和良好契机。近年来，国内学者从冠状动脉病变、心功能、心电改变、血脂、胰岛素抵抗、同型半胱氨酸、炎症因子、遗传基因等多个方面开展了冠心病中医辨证相关因素及证候生物学基础研究，取得显著进展，为冠心病中医辨证客观化提供了依据，尤其对一些隐性冠心病，采用微观辨证方法，使治疗更具有针对性。但这些研究多指标单一，只能反映中医证候实质的某一方面，应在整体观和系统生物学思想指导下，充分利用基因组学、蛋白质组学、代谢组学等现代组学技术，进行证候生物学基础研究。这方面的研究已经起步，并显示出良好的苗头。我们基于冠心病“瘀毒”病因假说开展了多中心、大样本前瞻性队列，应用蛋白质组学方法发现间- α 胰蛋白酶抑制物重链4(ITIH4)可能是冠心病“毒证”的生物标记物，对于早期识别冠心病稳定期高危患者具有潜在的意义。如马晓娟等应用寡核苷酸基因芯片技



史大卓 中国中医科学院心血管病研究所所长，中国中医科学院西苑医院副院长，卫生部中医心血管病重点专科主任。九三学社中央委员，全国政协委员，中国中医科学院首席研究员，国务院政府津贴专家，国家药典委员会委员，卫生部突出贡献中青年专家，北京市中西医结合心血管病专业委员会主任委员，世界中医联合会心血管病专业委员会常务副会长。相继承担国家八·五、国家十一·五、国家重大新药创制项目、国家十二·五、国家973项目、国家自然科学基金重点项目、国家新药创新基金研究等国家级课题15项。获国家科技进步一等奖1项（第6名），以第1或2名获省部级奖12项。主编学术专著12部，在国内外核心期刊发表学术论文320余篇。研发国家5类新药2项，国家6类新药2项，获国家专利6项。

术，比较冠心病血瘀证组、非冠心病血瘀证组与健康对照组的基因表达谱，筛选血瘀证相关差异基因，并进一步进行基因本体和通路分析，使用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应法对目标基因进行验证，结果提示炎症和免疫反应在一定程度上介导了血瘀证的发生发展。袁肇凯等也应用基因芯片技术，发现冠心病血瘀证遗传相关的差异基因与炎症、斑块形成及血管内皮损伤密切相关。吴红金等采用双向电泳、图像分析、质谱鉴定等蛋白质组学技术测定冠心病血瘀证与正常人血浆中的蛋白变化，发现纤维蛋白原、粒酶有望作为诊断冠心病血瘀证的标志物。李雪峰等通过蛋白质组学技术，在冠心病血瘀证组与健康对照人群血小板中筛选出13个差异蛋白点，质谱成功鉴定7个，血小板CD41和Actin γ 是冠心病血瘀证的标志蛋白，在冠心病血瘀证的发生发展和事件发生中可能起重要作用。赵慧辉等亦采用蛋白质组学技术，发现冠心病不稳定性心绞痛气虚血瘀证可能属于一种炎症反应，患者可能同时存在心肌损伤、凝血因子异常、脂代谢紊乱与氧运输障碍，这些方面相互影响，互为因果。简维雄等应用代谢组学方法，发现花生四烯酸、硬脂酸、乳酸、尿素、柠檬酸、 β 羟基丁

酸、油酸、葡萄糖、丙氨酸为冠心病心血瘀阻证患者的血浆代谢产物谱，提示冠心病心血瘀阻证与脂质代谢、糖代谢相关，同时也与缺氧、剧痛引起的应激相关。各种组学技术可以在整体层面开展研究，为证候生物学基础研究提供了有力的技术支撑。

四、加强冠心病中西医结合临床试验的顶层设计和规范实施

近年来，随着循证医学理念的深入人心，中医、中西医结合防治冠心病领域先后开展了多项多中心、大样本随机对照试验(RCT)，如血脂康调整血脂对冠心病二级预防的随机、双盲、安慰剂对照研究，结果显示，治疗组使冠心病患者再次发生非致死性心肌梗死的危险较对照组降低 60.8%，冠心病死亡危险降低 31.0%，冠心病事件危险降低 45.1%，总死亡危险降低 33.0%，填补了国际上在东方人群中调整血脂对冠心病二级预防的研究空白。而针对冠心病介入治疗后再狭窄这一心脏病领域的世界性难题，采用活血化瘀中药芎苈胶囊结合西药常规治疗加以干预，按照循证医学原则应用多中心、随机、双盲、安慰剂对照方法证实了其有效性和安全性，我们最近完成的一项国家十一·五攻关课题，也采用多中心、随机对照方法，证实益气活血中药干

预急性冠脉综合征介入后患者，一年主要终点事件发生率绝对值降低 3.50%，次要终点事件降低 3.3%，证实中西医结合治疗较常规西医治疗进一步改善了临床预后，这些无疑为中西医结合防治冠心病提供了客观的证据。诚然，RCT 证据级别较高，说服力强，但在实践中也要避免临床试验“唯 RCT 论”。在开展冠心病中西医结合临床试验时应注意 3 个问题：1、加强临床试验的顶层设计，从临床需求和研究目标出发，选择适宜的临床设计方法，干预性研究多选择 RCT，但也有解释性 RCT 和实用性 RCT 之分，晚近真实世界研究引起关注，较适用于中西医结合复杂干预方案的疗效评价及上市后再评价，值得加以重视，但需加强混杂因素的控制，可引入工具变量、倾向性评分等现代统计分析方法；2、疗效评价指标要适宜，避免仅采用主观性较强的心绞痛计分、中医证候计分等，应采用较客观的指标（如稳定性心绞痛研究中的运动平板心电图检查），有条件时尽可能进行长期随访和终点事件观察，提高证据说服力，同时注重生活质量、患者报告的结局量表（PRO）及卫生经济学评价，以突出中医特色及中西医结合的优势；3、按照 GCP 原则，加强临床试验实施的过程管理和质量控制，如临床试验国际注册、伦理审批、第三方终点评价及数据管理等，并严格按照 CONSORT 2010 进行报告，以提高作为系统评价及荟萃分析源文献的质量。结合目前临床试验报告中存在的问题，应重点注意样本量的估计、随机方法及随机隐藏的描述、患者的依从性和随访的完成情况、药物的不良反应及其处理、失访数据的处理、是否进行意向治疗分析等。

五、中西药相互作用是冠心病中西医结合研究不容忽视的问题

如果说病证结合是诊断层面的中西医结合，那么中西药相互作用则是中西医结合治疗疾病时所面对的实际问题。由于以患者为中心、将植物药与化学药物联合应用的结合医学模式逐渐发展成为当今医学界防病、治病的一种

新趋势，中西药的联合应用也日渐增多，因此中西药相互作用正越来越受到广泛关注。中西药相互作用有两层含义，一方面是“增效减毒”的有利作用。鉴于冠心病等慢性非传染性疾病病因复杂，与多种危险因素有关，因此更适于复杂干预、多靶点治疗。复方治疗一直是中医的特色优势，国际上也有学者提出 polypill 的概念，引起广泛关注，而实际上临床上复方降压制剂在高血压治疗中已被广泛接受。血脂康作为一种现代中成药，具有良好的调脂和冠心病二级预防作用，也可以看做是一个天然的 polypill，其所含多种成分的协同作用可能是其多效性的机制。我们临床实践体会，益气活血方药与扩血管、利尿药等合用治疗急性心肌梗死后心功能不全疗效确实较单纯西药提高，提示中西药起到了潜在的增效作用。另一方面是“增加不良反应风险”的不利作用。国外研究发现，包括中草药在内的一些植物药制品，如贯叶连翘、益母草、人参、银杏、丹参、大蒜、乌头等，都可能通过与其他药物相互作用增加心血管疾病患者不良事件的风险，尤其是那些合并病较多而服用多种药物的老年患者。临床也发现洋地黄类中药与葶苈子、北五加皮等中药合用易引起地高辛中毒的现象。再比如，冠心病介入治疗后患者目前均采用双联抗血小板治疗（阿司匹林 + 氯吡格雷），在此基础上加用活血化瘀中药是否会增加出血风险？这些都需要加以研究。由此可见，中西药相互作用是冠心病中西医结合研究不容忽视的问题。临床医生应注意强调循证医学证据的参考应用，在临床实践中对已发现的药物相互不良作用予以极大的关注，避免非适应证用药、长期超剂量用药和不合理的药物联合使用等，以尽可能减少患者出现不良事件的风险。对于重点人群，更应注意加强监测，及时发现其潜在药物相互作用的不良效应问题。同时，注意一手资料的积累，通过真实世界数据分析是发现中西药相互作用有意义线索的重要手段。在此基础上，科学设计实验，积极开展相关的药代、药动、药效、毒理、毒效关联等的研究，以及以药物吸收、分布、转化、代谢、排泄等主要环节为切入点，深入研究中西药相互作用及其机理。

六、针对现代医学难点和热点问题开展中西医结合研究

现代医学新进展为冠心病的防治带来了新的希望，但也不可避免地暴露出一些新问题，如阿司匹林抵抗、冠心病介入治疗后再狭窄、涂层支架术后远期血栓形成、血运重建后的无复流、易损斑块、治疗性血管新生的矛盾、干细胞移植时移植细胞的存活率、分化能力、残存心血管风险等，仍是现代医学面对的难题。应针对这些影响疗效的关键问题，充分发挥中医特色，中西医结合优势互补，采用科学的方法加以研究。如针对阿司匹林抵抗这一临床难题，筛选具有抗血小板作用的中药，进而寻找其物质基础和有效成分，阐明其作用靶点，发现先导化合物并进行结构优化、配伍组合，开发高效低毒的抗血小板有效中药，对于心血管病防治无疑具有重要意义。国内有学者将阿魏酸和川芎嗪两药结构重组，发挥中医复方的优势，观察其对 ADP 诱导的血小板体内凝集的抑制作用，结果明显优于单用川芎嗪组，为进一步深入研究抗血小板中药制剂提供了参考。干细胞移植也是近年来的医学热点，为心肌梗死的治疗带来了希望，初步的临床试验结果也令人鼓舞。有研究表明，骨髓干细胞可以在心脏的环境条件下，横向转化为心肌细胞和血管内皮细胞，修复损伤心肌，而有研究显示，人参皂甙 Rg1 通过刺激心肌局部组织分泌粒细胞集落刺激因子（G-CSF）而诱导骨髓细胞游走至心肌组织进而向血管内皮细胞分化；以人参、丹参为主的中药复方与自体骨髓单个核细胞经心导管对小型猪心肌梗死模型联合应用时，可促进移植细胞在心肌生存、分化、扩增，产生大量新生的心肌细胞及心肌小血管，促进病变修复，发挥协同增效、优势互补作用，显示出可喜的苗头。此外，中药对干细胞移植后的炎症反应、局部微循环血供、细胞移植后的免疫排斥反应有无作用，能否提高移植细胞存活率，能否诱导移植细胞分化，都值得深入研究。（参考文献略）[医盟](#)

责编 / 池晓宇 (Tel: 010-84094350 Email: xychi@ccheart.com.cn)

徐浩 医学博士，主任医师，教授，博士生导师，现任中国中医科学院心血管病研究所副所长，中国中医科学院西苑医院心血管中心常务副主任，心血管一科主任，兼任中华医学会老年医学分会秘书长，世界中医药学会联合会心血管病专业委员会副秘书长，*Chinese Journal of Integrative Medicine* 副主编、编辑部主任等，以第一作者或通讯作者发表学术论文105篇，SCI收录30篇，获国家及省部级成果奖11项，主持科研课题10项，2013年被评为科技部首批中青年科技创新领军人才。



文 / 池晓宇 本刊编辑部

中西医结合、优势互补，为人类健康做出更大贡献 ——访中国中医科学院心血管病研究所所长史大卓教授



九月秋高气爽的一天，笔者与史大卓教授的采访如约在中国中医科学院西苑医院接待室进行。中医学有着悠久的历史，长期的临证实践积累了极为丰富的诊疗经验和特有的治疗方法。随着西医学于近代进入中国，国内有识之士探索开启了一条中西医结合的医学之路。与史教授的交谈，也就围绕这一话题娓娓展开。

我国医疗发展的“三驾马车”

当问及我国中西医结合医学的发展现状时，史大卓教授直言这是一个非常大的话题，但综观我国医疗发展现状，他将其概括为“三驾马车”，即中医学、中西医结合医学及西医学的共同发展。

随着现代科学的发展，目前我国西医水平与国外先进水平的差距已越来越小。目前，西医在国内医疗中占主流地位。但是，众所周知，只有“三驾马车”并驾齐驱，我国的医疗卫生事业才能更加平稳地

发展。如何使有着几千年悠久历史的“瑰宝”——中医学发挥其独特的优势？党和政府在不同的历史时期皆对继承弘扬中医、促进中西医结合医学发展十分重视，在科学研究、项目投资以及人才培养等方面均给予了大力支持，且收到了显著的成效。

谈及中西医结合医学的发展，不能不提到中西医结合医学的渊源。据史教授介绍，中医学有近 5000 年的历史，中西医结合医学则于清末逐渐兴起，当时中西医结合医学被称为中西医汇通派。鸦片战争后，西医进入中国，以唐容川、张锡纯等为代表的中医学家倡导中西医结合。追溯历史，这应当是中西医结合医学在我国逐渐兴起的肇端。

新中国成立后，毛泽东主席、周恩来总理等党和国家领导人十分关注中西医结合医学的发展。1957 年，毛泽东主席倡导组织一批高水平的西医人员学习中医。当时第一响应毛泽东主席号召的优秀青年学者包括陈可冀院士、沈自尹院士、吴咸中院士、屠呦呦教授等，他们在继承传统中医学的基础上，善于利用现代科学技术研究中医，且多有发展创新，在许多学科上形成了重大突破，显著提高了许多疾病的临床疗效。正是他们，开启了用现代科技方法进行中西医结合研究的道路。

中西医结合医学的内涵

我国中西医结合医学，究其内涵，并非“结合”字面显示的“中医”加上“西医”那样简单。史教授指出，中西医结合医学不仅是西医学体系和中医学体系的技术方法碰撞、交叉，也包括两种认识方法论的互补和融合，探索中医证候现代医学病理生理状态就是一个具体的实践。以血瘀证为例，中医认为此证为血液的运行不畅，这 and 现代医学的血小板形态和功能改变、血液流变性异常、血栓形成及血管功能紊乱等多有一致之处。进一步研究发现，微循环障碍、炎症反应、组织增生等病理改变也和血瘀证的病理状态明显相关。在此基础上，陈可冀院士、李连达院

士、翁维良教授等科研人员进行了血瘀证与活血化瘀的系列研究，发现活血化瘀中药或复方对血小板的粘附和聚集、血栓形成、血管内皮功能、脂质代谢等方面皆有较好作用，并由此转化应用于临床。活血化瘀方药治疗心脑血管疾病和其他系统疾病获得了显著的成效，得到了行业甚或国际的普遍认可。

此外，针对一些急腹症，如阑尾炎、急性胰腺炎、胆囊炎等病症，吴咸中院士根据中医六腑“以通为用”的理论认识，结合现代医学的病理改变，倡导通腑解毒治疗，取得了非常好的疗效。再生障碍性贫血（再障）也是一个典型的中西医结合治疗、提高临床疗效的样例。上世纪 60 年代以前，中医治疗再障多采用健脾生血方药，理论源于中医脾主生血的认识。中国中医科学院西苑医院血液科周霁祥教授等根据再障骨髓造血干细胞缺失、功能低下的病理改变，结合中医关于肾主骨髓的认识，采用补肾填精法为主进行治疗，显著提高了临床疗效。

谈及冠心病，史教授指出活血化瘀方药使得许多患者获得了提高生活质量或改善预后的效益。据史教授介绍，活血化瘀方药的最初临床研究，也是以冠心病研究为切入点的。西苑医院已故名老专家郭士魁教授与陈可冀院士、李连达院士等根据冠状动脉硬化后血小板粘附、聚集及血栓形成等病理改变，认为属于中医血脉瘀滞、不通则痛的病机范畴，倡导活血化瘀治疗，并创制了有“现代活血化瘀祖方”之称的冠心Ⅱ号方。目前，活血化瘀已成为冠心病的一个主要治疗方法，在上市的治疗冠心病的中成药中，以活血化瘀中药为主组成的就有 80 多种。

中西医结合医学的拓展

中西医结合医学是在中医学、西医学两种医学不断碰撞、交叉、融合的过程中不断发展的，这从中西医结合医学的一个显著特点即可见一斑：即中西医结合医学不断将现代医学的诊疗技术方法纳入到中医的诊疗范围，再与中医

传统认识结合起来，包括现代医学的病理生理改变和中医的病因病机认识相结合。在此基础上，发展创新疾病新的中医病因病机、探索新的有效治疗方法。继治疗冠心病的冠心Ⅱ号方后，围绕冠心病血脉瘀滞这一认识，研究人员对不同活血化瘀药物，从血液流变学、血小板、血栓形成、脂质代谢、血管内皮功能等不同方面进行基础和临床研究，阐释了作用机理，发现活血化瘀药物确可提高冠心病临床防治效果。史教授介绍，上世纪70年代，郭士魁教授、陈可冀院士等与当时的阜外医院院长吴英恺院士组织几家医院联合进行临床研究，发现冠心Ⅱ号方可显著改善患者心绞痛症状、心电图心肌缺血。关于心肌梗死，他们临床观察发现患者多伴心功能不全，出现气短、乏力、呼吸困难等症状，这些症状可归属于中医气虚证的范畴。因此，将补气中药和活血化瘀中药有机结合治疗心肌梗死，当属一个有效的方法。陈可冀院士带领课题组创制了抗心肌梗死合剂中药复方，由黄芪、党参、黄精、赤芍、丹参、郁金六味药物制成。临床研究发现，该药在西医治疗的基础上，可进一步改善患者预后，降低患者住院死亡率和并发症发生率。这一方面的研究，也成为中西医结合医学不断融合创新的一个体现。

中西医结合医学的心血管病聚焦

自上世纪80年代以来，国内开始进行冠心病的介入治疗（PCI）。PCI技术的兴起与发展，挽救了众多冠心病患者的生命，但同时也出现了支架内血栓形成和再狭窄等冠心病防治领域中的新问题。有鉴于此，陈可冀院士带领课题组进行了系列针对性的临床和基础研究。他们根据PCI后再狭窄和血栓形成的病理改变，如血管平滑肌细胞增生、血小板的粘附聚集、血栓形成等，结合中医关于血瘀的认识，认为PCI后再狭窄、血栓形成等当属于血瘀的范畴。因此，陈院士等采用清代医学家王清任的活血化瘀名方——血府逐瘀汤进行临床和基础研究。初步研究发现，该药可抑制支架置入后血管内膜的增生，降低PCI后心绞痛和再狭窄发生率。得到初步效果后，陈院士又带领研究团队进行药

物优化配伍，将目标集中到川芎和赤芍两个药物的有效部位（芎芍胶囊），进行多中心、随机、双盲、对照临床研究，结果显示，在西医常规治疗基础上联合芎芍胶囊治疗，可以降低PCI后再狭窄等心血管事件的发生。谈到上述的发展和成果，史教授说这反映了中西医结合医学与时俱进的特点。

史教授指出，活血化瘀防治冠心病PCI后再狭窄和血栓形成，体现了“与时俱进”，产生了良好的经济效益和社会效益，其原因和中西医结合医学近年来许多专家、学者聚焦于心血管病领域的研究密不可分。在此研究过程中，有如下特点：

第一，在病证结合模式下进行规范化研究。如冠心病中医辨证规范研究，就哪些冠心病患者属气虚，哪些属血瘀，哪些属阳虚，哪些属痰浊等，国内进行了系列深入的研究。其中，中国中医科学院心血管病研究所在陈可冀院士的领导下对冠心病的证候学特点进行了多个大样本、跨地区的流行病学研究。在此基础上，中医证候表征和西医理化指标相结合，建立了包括临床表征、理化指标在内的冠心病血瘀证辨证标准，从而为规范化应用活血化瘀方药治疗冠心病提供了依据。

第二，现代科研方法的渗透与结合。这一点，从近年国内开展的许多随机、双盲、多中心、大样本的中医药临床试验即可见一斑。有关中药临床疗效评价试验多集中在益气活血、活血化瘀、活血通络等方药方面，为冠心病心绞痛、心功能不全、动脉粥样硬化、介入治疗后冠心病、心肌梗死等中医药的防治，逐渐提供了一些高级别的循证医学证据。有些成果在一定程度上得到了国际认可，有些研究成果在国外高级别的杂志发表。中国中医科学院心血管病研究所在国家十一·五期间进行的13个中心、近千例介入治疗后急性冠脉综合征患者的随机对照临床研究发现，在西医常规治疗基础上，结合中医益气活血方药治疗，可显著降低患者1年内心血管事件的发生，改善生存质量，且没有增加出血风险。

第三，不断深化创新中医学病因病机认识。史教授指出，每一个治疗方法的突破，都是建立在认识方法学的发

展创新之上。如上述所谈到的活血化瘀治疗冠心病，在传统阳虚、痰浊痹阻病因病机认识的基础上，发展到血脉瘀阻、不通则痛；再障，由以往的脾主生血进展到肾主骨髓化血。血瘀、肾虚等中西医结合认识，目前还在积极研究。国家十一·五期间，陈可冀院士带领学术团队针对一些冠心病患者在病程中突发心肌梗死、猝死等事件，而另一些患者则长期稳定这两种不同的情况，对发生事件与不发生事件的患者进行包括中医表征和理化指标两个方面的观察比较。通过大样本的流行病学调查发现，许多发生事件的患者在中医病因病机方面，表现有“毒邪”的表征。传统中医学认为“毒”邪具有多变性、腐蚀性、酷烈性等致病特点，临床表现为疼痛剧烈、病情凶险多变、口气秽臭、舌苔紫红紫绛等。研究结果发现，发生事件的患者具有此类表征的较多，未发生事件的患者一般舌质淡红或暗红，其他毒邪致病的指征也相对较少；理化指标方面，高敏C反应蛋白增高在发生事件的患者中较多，正常水平的患者发生事件者较少。因此，陈院士课题组在“瘀”的基础上，将中医表征和西医理化指标相结合，提出冠心病“瘀毒致变”的病因病机认识，并通过临床前瞻性队列研究证实了这一认识的科学性，同时建立了冠心病“瘀毒致变”的辨证标准。该标准已在《中国中西医结合杂志》发表，并得到国外相关学术领域的关注。此标准发表后不久，即得到美国的一个科技网络要登载这一标准的邀请。

第四，辨证和辨病治疗。史教授指出，个体化因人、因时、因地治疗，是中医学临床辨证治疗的一个显著特点。但是，他同时强调，长期慢性病不同于外感病，不同于微生物所致的传染病，它的病理改变在一段时间内多相对固定，临床症状也不像外感疾病一样时时会出现转变。因此，中医病因病机和证候的辨识在这样一个相对阶段也当是相对固定的，并非灵活无边。现代医学的慢性疾病，不仅需要中医的辨证，也需要辨病，辨现代医学的病，甚至辨现代医学疾病的病理生理变化，这对现代临床中医药治疗具有重要的意义。近年来在中医规范化治疗方面，人们逐渐把循证医学理念、临床流行病学方法纳入到中医的科研和临床实践中，如心血管病中医药研究领域诸多标准的建立，

在较大程度上也属于辨证和辨病结合的实践和体现。

此外，近年来还开展了中医临床诊疗规范的系列研究，如高血压病、稳定型心绞痛、心肌梗死、介入治疗后冠心病等。在系统评价基础上，建立的一些中医诊疗规范，可以说是中医临床指南建立的探索。其中较为成熟者，如高血压、稳定型心绞痛的中医辨证治疗指南，已作为WHO西太区的指南出版，得到了较高程度的认同。据史教授介绍，目前，关于心肌梗死相关的中医诊疗指南也在制定过程中，预计11月份可以发布。他认为，以上几方面的研究对促进中医学的发展、提高中医临床疗效均会有积极作用。

史教授认为，中西医结合医学一方面体现在西医诊断和中医辨证治疗，这是目前较广泛采用的模式。史教授强调，现代医学发展到今天，中医和西医结合应该有“大医学”的理念，无论中医、西医还是中西医结合，目标都是人体的健康；任何有益于人类健康的治疗方法、技术，甚或理念，都应得到发展应用和探索，中西医结合医学在这方面发挥了很好的作用。另一方面，是逐渐把现代医学（西医学）的形态学、病理学、细胞生物学、分子生物学所发现的微观病理生理改变纳入到中医辨证认识范畴。再一方面，是在中医和西医现代研究基础上，将现代医学的循证医学理念、临床流行病学方法等结合起来，建立一些有效的、可逐渐优化及不断发展的中医临床路径和诊疗规范。

前景光明、任重道远

在谈到未来中西医结合的前景时，史教授认为任重而道远，但前景可观。新近成立的中国中医科学院心血管病研究所，作为中医和中西医结合心血管病研究领域内的一支“国家队”，在中医药防治重大疾病方面应当发挥重要的推动作用。谈及研究所的成立，史教授介绍到，国家中医药管理局、中国中医科学院对研究所的成立极为重视，并且要求中医科学院心血管病研究所能够站在现代医学的前沿，促进中医学和中西医结合医学心血管病学科的发展，提高中医临床疗效，为人类健康做出贡献。这是国家对研究所的要求和期望，也是整个中医学、中西医结合医学领域

对研究所的期待。

史教授谈到,“这一期待是未来研究所的责任和面对的挑战。要实现这一目标,需要在继承的基础上,不断集成发展,其是一个任重道远的过程。这一过程中,需要国家重视、领导关心支持、团队协作努力和体制创新等方面的结合。”他指出,无论医学发展到什么水平,都不能满足人类对健康的需求。而且,心血管疾病又属于常见病、多发病、威胁人类健康的重大疾病,甚至可以说是首要疾病,所以人们对心血管病相关研究机构的期望会逐渐增高,尤其是对中国中医科学院心血管病研究所这样一支中医和中西医结合医学的国家队。无容推辞,国家队应当承担更多的责任。如何承担这一责任,需要管理体制创新、富于创新的人才梯队、广泛的学术交流、不同学科的交叉互融等方方面面的努力,才能保持创新的活力,才能为医学事业做出更大的贡献。

关于目前全国医院中西医结合学科的发展,史教授指出中西医结合学科并不单是科室的建设,而是渗透在许多层面,如现代中医临床研究发展过程就包含中西医结合内容,如心血管危重疾病以及其他系统危重疾病、常见多发疾病治疗,都不可避免涉及到西医治疗。而在西医院中,目前中成药尤其是活血化瘀药物也在广泛应用。据有关统计,目前西医院使用中成药的比例占我国整个中成药应用的70%以上,但与中医院应用中成药的规范化相比尚有一定距离。究其原因,主要是存在一个认知的过程,包括对不同文化、学科等背景的认知。史教授认为,当中药的安全性、有效性被广泛认知时,一定会被包括西方发达国家在内的更广泛的群体所接受。

中西医结合医学国际范围内更广泛的认可,需要多方面的努力,其中也包括人才的培养和储备。谈到这一问题,史教授指出,从某种意义上讲,一个既能熟练掌握中医,又掌握西医的人,两种医学的结合会更容易、更自然。但是,作为一个个体而言,精力是有限的。一个人同时具有中医和西医的知识体系,又能够与现代科技发展同步,其困难不言而喻。两个人一定比一个人有智慧,做事易成功。一个学科的团体由几个人或许多人组成,充分发挥每一个人的作用,达到1加1大于2的效应,是学科发展的关键。

事实上,不仅中西医结合学科,其他学科也相同。史教授强调,归根结底,学科发展靠人才。目前,中西医结合人才,也包括中医人才,相对于学科发展的需求还显得滞后。这包括多方面原因,如从大学招生门槛开始,同类西医大学招收分数要明显高于中医大学,而且西医院校在招生规模、人数上明显高于中医类院校,使大量青年学子进入西医院校。此外,社会对中西医结合也未给予足够的关注。下一步如何吸引人才和聚集人才,是中西医结合医学发展的一个重要问题,国家应给予相应的政策支持。目前一些政协委员对此提出了一些建议,希望能够加强中西医结合队伍建设,包括培训课程的内容、毕业之后从业的考核、行医执照的获取等。另一方面,该学科的发展也需要中医和中西医结合自身做出更有显示度的成果,才能够吸引人才。总体而言,它是一个综合工程。

作为一位毕业于中医药大学,后又经过系统西医学培训的中西医结合工作者,史大卓教授可谓深知中西医结合未来发展的潜力。但对如何做出更好工作,他指出仍然任重道远,需要各方面人员共同努力,踏实前行。史教授介绍,“中医与西医的研究都是一个艰难的过程,目前发达国家一个化学新药的研发往往需要投入10亿美金以上,疗效、安全性等得到临床普遍认可平均需要17年。比较而言,中医新药的研究还相对滞后。需要开展中西医结合研究,真正把中医药机理、安全性等分析清楚。尽管,这一研究过程非常艰辛。”目前,我国中医研究取得了很大发展和突出的成果,但距现代“大医学”的要求,还远不够。例如,以往人们普遍认为中药安全且没有毒副作用,但通过研究发现了一些中药具有毒副作用,说明以前的研究不充分、不全面。只注重主观感知和宏观辨识,不进行深入的微观研究,难以得到“大医学”的认同,也是对患者不负责任的表现。

史教授最后说,“中医发展需要在宏观的基础之上进行微观探索,需要用现代技术去认知发掘,包括发现它‘好’的一面,也包括‘不好’的一面,‘中西医结合’恰在这方面起到了积极作用”。 责编/池晓宇(Tel: 010-84094350 Email: xychi@ccheart.com.cn)

编者按

回首过去的50余年,心血管病防治研究领域正发生着天翻地覆的变化,动脉粥样硬化炎症反应学说的公认、他汀降脂领域的革命、冠心病介入治疗的里程碑进展等等,都在人类抗击心血管疾病的征途上谱写了辉煌的篇章。尽管如此,心血管病仍然是人类致残致死的首要原因。传统中医在两千多年的医疗实践过程中,为中华民族的健康维护和繁衍昌盛做出了突出的贡献。从西医视角如何看待中医在心血管病中的作用?如何进行中西医结合以进一步提高心血管病防治水平?2013年8月10~11日,“中国中医科学院心血管病研究所成立大会暨中国中西医结合心血管病论坛2013”在北京国家会议中心召开,论坛专门设立“热点聚焦”版块,以“从西医视角对中西医结合防治心血管病研究的建议”以及“如何病证结合开展中西医结合心血管病研究?”为两大专题,特邀领域内多位专家展开了热烈的讨论。以下特将两场专题的精华内容分别整理成文,以飨读者。

热点聚焦之一—— 从西医视角对中西医结合 防治心血管病研究的建议

编辑整理 / 本刊编辑部 讨论专家: 范维琥 吴永健 李勇 尤世杰 冯新庆

“中国中医科学院心血管病研究所成立大会暨中国中西医结合心血管病论坛2013”第二日,围绕“从西医视角谈中西医结合防治心血管病”的热点聚焦拉开帷幕,现场邀请上海复旦大学附属华山医院范维琥教授、李勇教授,中国医学科学院阜外心血管病医院尤士杰教授、吴永健教授,中国中医科学院西苑医院冯新庆副教授就该场热点内容展开热烈讨论,以期从西医视角对中西医结合防治心血管病研究提出建议,并进行广泛的交流。



吴永健 中国医学科学院阜外心血管病医院；留德博士后，博士研究生导师；阜外心血管病医院冠心病诊治中心副主任，22病区主任兼7病区副主任；兼任中华医学会心血管病分会青年委员会副主任委员；《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。先后获得卫生部科学研究基金、德国DFG研究基金、回国人员启动基金、国家“973”重点攻关项目基金等项目基金。

中国医学科学院阜外心血管病医院吴永健教授表示他作为中医的拥护者，生病了会找中医大夫吃中药，有时也会推荐患者进行中医治疗，例如心肌梗死支架术后，患者仍有不适症状反复发作，这并非是心肌缺血所致，西医没有很好的办法，但是临床上发现此时运用中医整体调理，对改善患者的症状有很大疗效。吴教授说，“未来中医，从基础研究到群体防治，再到疾病不同阶段的结合都有研究前景。”他表示自己要学习中医并积极参与到中西医结合的事业中。最后吴教授强调，“中国医生一直都在追随西方医生的脚步，如果问我们有点优势比他们强，那强在中国的医生都耳濡目染了一些中医知识。”



李勇 复旦大学附属华山医院；复旦大学医学院内科学教授；复旦大学附属华山医院内科学（心血管病学）主任医师；博士研究生导师；复旦大学附属华山医院内科副主任，华山医院心血管研究室主任；国家中药制药工程技术研究中心临床与生化研究室副主任；上海医学会心血管病委员会委员，高血压学组副组长；上海市中西医结合学会心血管病专业委员会委员，兼学术秘书；卫生部心血管病研究中心专家委员会委员；中华医学会心血管病分会心力衰竭学组委员；中国医师协会高血压专业委员会常务委员等；参与或主持完成多项国产和进口新药临床研究以及国际多中心临床试验如VALUE、HEAL研究等。发表学术论文逾100篇，《中华高血压杂志》《临床心血管病杂志》《国际心血管杂志》《中华心血管病杂志》《中华老年病学杂志》《中华内科学杂志》等医学期刊的编委或审稿人。

复旦大学附属华山医院李勇教授表示自己接受中医是有一个过程的，从一开始对中医药表示怀疑，到现在非常有兴趣，再到后来在研究中发现中医确实有效，从而进一步坚定了自己对中医的信心。当很多疾病西医不能有效控制时，加用中药会大有裨益。但他同时指出，现在中医发展存在开发过滥与低效力的弊端，比如一些县医院生产的中药制剂出现了问题，产生恶劣社会影响，对传统医药造成很大的伤害。他建议中医药需要保护性的开发，尤其是治疗心血管病急性期的药物研发要尤为谨慎。西药有着明确的化合物结构，清楚的作用靶点，疗效与不良反应也十分明确，在急性期应用时有很多临床试验数据证明有效。但中药结构成分不清楚，若盲目用于急性期治疗，会使本来一些很有希望的药物面临灭顶之灾。所以中药研发的步子应慢一点、谨慎一点。中医是哲学理论，西医是科学理论，科学理论发展到一定程度才能变成哲学理论。从中可以看出，中医的层次比西医高，能从整体把握疾病发生发展的过程。所以李教授认为在早期预防上，中医药发展的前景更好，比如在动脉粥样硬化的早期以中药治疗对预防及延缓疾病进展很有帮助。现今，大数据时代的到来以及多重参数的研究方法的应用，对中医的发展都是一个助力。目前，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）以黑箱理论评估中药，这也有利于中药疗效的证实。李教授认为中医不要局限于传统中医的方法学，可以在代谢组学等方面加以研究，以此思路研究发展，迎头赶上西医。

中国医学科学院阜外心血管病医院尤世杰教授首先对中国中医科学院心血管病研究所的成立表示祝贺。尤教授表示研究所作为中西医结合心血管在中医界的领头人，这条路怎么走，怎么跟上世界的形势，并在这个过程中既不失中医的特色，又不失西医的发展方向，其作用是非常重要的。他认为要做好以下三点：1. 保持中医特色，尤其在预防疾病方面，中医独具特色，要做好发扬与传承。《美国心血管病规划2020》也提倡零级预防，由此可见，今后要挖掘中医在预防疾病方面的潜力。2. 慢性病的中医调理也是一个很好的切入点，中医对于慢性病患者的治疗可以显著提高病患的整体生活质量，西医单靶点治疗与中医处方整体论治而言，则相形见绌。3. 经过十多年的临床研究，从中西医结合研究的结果来看，比单纯中医和单纯西医治疗都要好，说明中西医结合确实是一条路，是有光明发展前途的，因此要坚定不移地走中西医结合的道路。中医、西医的理论体系和研究方法的不同，注定了西医容易推出指南，而中医在这方面有困难，但陈可冀院士一直也在坚持开展这方面的工作，主持并研究了冠心病的辨证分型，辨证与疾病的相关性等课题，为中医治疗合理化、规范化、指南化做出了贡献，指明了方向。西医研究中医有一定的困难，但这么多年，他看到了中西医结合的曙光，在这个新纪元中，尤教授指出要进一步加快中、西医界的协作，减少理论差距，求同存异。



尤世杰 中国医学科学院阜外心血管病医院；冠心病诊疗中心二十三病房及北楼ICU病房主任。兼任中华医学会中西医结合协会理事，世界中医药协会常务理事，世界中医联合协会理事等。先后参加国家级课题20余项，荣获国家及北京医学各项奖6项，发表论文百余篇。主攻冠心病诊断、治疗和其严重并发病的抢救工作，擅长于应用超声多普勒心动图对冠心病的诊断、治疗以及疗效评估和微血管功能评价工作。

中国中医科学院西苑医院冯新庆教授表示非常荣幸能在陈可冀院士的直接领导下工作了12年。陈院士在1984就针对冠心病进行了随机、双盲安慰剂对照的临床研究。在那个时代，西医对冠心病的治疗还停留在比较低的水平，西医治疗冠心病最好的药物就是硝酸盐，而中医研究出的冠心Ⅱ号和消心痛在缓解冠心病症状的疗效上远胜于西医。而近二三十年，西医发展迅速，中医没有跟上。他指出，80年代的时候，中医的疗效评价走在最前列，而现在很多疗效结果受争议，是因为没有沿着陈院士这条道路走下去，新一代医师应该把前辈的经验传承下去。冯教授介绍，当年在阜外医院进行的生脉注射液的研究，测得了完整的血流动力学，并运用了那个时代公认的临床研究思路和方法。而中医现在的一些研究结果存在争论，原因就在于研究方法不被认可。这就警示我们要紧密结合这个时代的背景以及大家公认的评价技术来做研究。疗效评价是一个核心问题，主导的药品问世是一个成果性的东西。而现在中医研究的多是组方简单，药味少的方子，这很难体现中医君臣佐使的辨证论治理论体系，但是药味多了又会增加研究的难度。尽管如此，冯教授指出这种尝试仍值得一试。



冯新庆 中国中医科学院西苑医院；医学博士，主任医师，中国中医研究院西苑医院心血管二科主任。主要从事介入心脏病临床工作，先后获中华中医药学会科学技术奖一等奖等多项科研奖励，获国家发明专利2项。



范维琥 复旦大学附属华山医院；从事心血管病临床医教研工作三十余年，感兴趣的领域是中西医结合治疗冠心病和临床流行病学。

复旦大学附属华山医院范维琥教授在总结中提到，要不要中西医结合？答案是肯定的，但具体到怎样结合，则有着较为复杂的临床情况。例如，已经做过支架的患者，已经采用了双联抗血小板治疗，是否还要继续使用活血化瘀药？他指出，在中西医结合的临床道路上要积累经验，要小心地用药，要一步步走。医学就是这样，不可能等到所有药物都做好随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）出了指南后才用。要在严格控制下进行探索性地应用，并同时做好 RCT，使临床用药有证据，另外配合好基础研究。西医医院也经常使用中成药，西医大夫要知道中成药的药物组成，有何疗效及副作用。在使用中成药时，首先推荐使用有循证医学基础，临床证据多的药物。范教授强调，中、西医大夫要在处方上相互沟通，不要各自为政。西医大夫需要认真阅读中成药使用说明书，避免不安全的情况发生。另外西医治疗也要学习中医的个体化治疗，根据每个患者情况制定最好最合理的治疗方案。



史大卓 中国中医科学院心血管病研究所所长，中国中医科学院西苑医院副院长，卫生部中医心血管病重点专科主任。九三学社中央委员，全国政协委员，中国中医科学院首席研究员，国务院政府津贴专家，国家药典委员会委员，卫生部突出贡献中青年专家，北京市中西医结合心血管病专业委员会主任委员，中国中西医结合活血化瘀专业委员会候任主任委员，世界中医联合会心血管病专业委员会常务副会长。相继承担国家八·五、国家十一·五、国家重大新药创制项目、国家十二·五、国家973项目、国家自然科学基金重点项目、国家新药创新基金研究等国家课题15项。获国家科技进步一等奖1项（第6名），以第1或2名获省部级奖12项。主编学术专著12部，在国内外核心期刊发表学术论文320余篇。研发国家5类新药2项，国家6类新药2项，获国家专利6项。

中国中医科学院西苑医院史大卓副院长最后发言，他指出，目前中药的研究基本都是按照现代药理学进行研究的，并且有 73% 的中成药是在西医院由西医大夫开具的，按照药理方式即西医的方式应用。那是否有效呢？史院长认为是有效的。他说，“中西医合并用药的两个前提，一是慢性病在某个阶段，病理是不发生变化的；二是慢性病在某个阶段之内不会传变，即临床表证在一段时间相对稳定。”清末徐灵胎说“一病必有一主方，一方必有一主药”，医圣张仲景说“病证结合”，近代名医岳美中也曾说“一个病必有一个主要的病机”。有这个前提在，史院长认为，中西医结合的前景是广阔的。他强调，中医的核心就是辨证，但证是主观的、随意的、灵活的。主体的临床经验、知识学术背景不同，导致辨证不同。但一个病基本的病理改变在一定程度上决定中医的证候，这为从西医视角看中西医结合提供了一个非常好的契机。

热点聚焦之一——

如何病证结合开展中西医结合心血管病研究？

编辑整理 / 本刊编辑部 讨论专家：王阶 安冬青 林谦 毛威

病证结合模式为中医临床的重要诊疗模式，现代病证结合与传统病证结合是中医学自身发展过程中不同阶段的产物。现代病证结合理论作为中西医两种医学体系有机结合的范例，体现了继承创新的原则，以其科学性、可操作性等优点得到广大中医及中西医结合工作者的普遍认可，并在临床诊疗和研究中得以广泛应用。心血管病为危害人类健康的第一杀手，如何病证结合开展中西医结合心血管病研究？对我国心血管病防治无疑具有重要意义。“中国中医科学院心血管病研究所成立大会暨中国中西医结合心血管病论坛 2013” 热点聚焦的另一专题会场——“如何病证结合开展中西医结合心血管病研究？”使中西医结合医学的相关议题不断升温。本场专题邀请中国中医科学院广安门医院王阶教授、新疆医科大学中医学院安冬青教授、北京中医药大学东方医院林谦教授、浙江省中医院毛威教授就此展开热烈讨论与交流。

新疆医科大学中医学院安冬青教授首先对中国中医科学院心血管病研究所的成立表示祝贺。安教授认为病证结合是中医临床的主要诊疗模式，也是中西医结合的切入点，以陈可冀院士为首的研究团队在病证结合模式及中医治疗心血管病方面所做的工作，非常值得我们学习。安教授在会上指出病证结合模式可总结为以下四类：1. 中医辨病和辨证的结合；2. 西医辨病和中医辨证的结合；3. 西医辨证和专方专药的结合；4. 无证可辨时辨病，无病可辨时辨证。她说，“当前中医辨证和西医辨病是病证结合模式的主体，受陈院士理论研究的启发，我们发现病证结合古已有之，只是在金元时期比较趋向辨证，而清代至当代已发展为辨病和辨证相结合，如清代《医学衷中参西录》就是以西医辨病与中医辨证相结合的方式为主。”同时，她指出临床病证结合研究的切入点分布广泛，可以从疾病证候分布特点，疾病证候演变规律，疾病证候客观化，疾病的分类和诊断标准以及病证结合干预疾病等方面进行研究。安教授以心衰为例，为与会者阐述了如何做到病证结合，她指出一般认为心衰是本虚标实之证，本虚是心气虚、心血虚、心阴虚、心阳虚，标实是瘀血、水饮停滞。西医学对心衰有明确的分期及相应治疗，而与之对应，中医早期以补气阴佐以化瘀为法治疗，中期则补气阴兼以助阳，进而化瘀利水，晚期考虑脾肾阳虚，故重在气阳双补，化气行水，活血化瘀。最后安教授强调自古病证结合的模式就用在中医学辨证论治理论之中，所以病证结合、方证切合理论是中医研究非常好的模式，也是中西融合的最佳模式。



安冬青 新疆医科大学中医学院；医学博士，教授，博士研究生导师，新疆医科大学中医学院院长，新疆自治区中医医院副院长，享受国务院特殊津贴。获新疆自治区有突出贡献的优秀专家、全国优秀女医师称号。从事心血管病、老年病的中西医结合临床和实验研究。



林谦 北京中医药大学东方医院；医学博士，主任医师，教授，博士研究生导师，享受国务院政府特殊津贴。北京中医药大学东方医院副院长，中华中医药学会心病专业委员会副主任委员、北京中西医结合学会青年工作委员会主任委员、世界中医药学会联合会心血管专业委员会常务理事、北京中医药学会副秘书长、北京中医药学会心血管分会副主任委员、国家中医药管理局心血管重点专科全国协作组组长。国家食品药品监督管理局新药审评专家、中药保护品种审评专家，《中成药杂志》《世界中西医结合杂志》编委、《中国中医药报》编辑委员会委员。

北京中医药大学东方医院林谦教授表示目前中国临床实践都是中西医两套方法并存，只是在应用程度以及用药规范上存在差异。但最终目标都是为了人类的健康，这一点中西医不谋而合。病证结合是中西医结合常见方法，西医之所以以疾病命名是因为它有特定的病因病理基础，诊断及鉴别诊断有严格的标准，实验室辅助检查也言之确凿；而中医对疾病命名基本上从病因、证候、病机等方面着眼。中医证候命名实际上是对疾病某一阶段的综合概括，包括病因、病性、病位、病势、邪正虚实等综合趋向。因此，临床医生应当在西医疾病明确诊断的框架之下，结合中医证候即对疾病某个阶段的综合判断，病证结合，这是目前中西医结合非常好的切入点。同时，林教授列举了病证结合现代研究常见的几种模式：

1. 在西医疾病框架之下，进行中医辨证规律研究。她表示这种研究试图在西医疾病框架之下探讨中医常见证型，达到行业共识，构建统一的标准。比如西医病名冠心病相当于中医胸痹，多辨证为气虚血瘀；慢性心衰病在中医多辨证为气虚血瘀水停；高血压病中医多辨证为肝肾不足，肝阳偏亢。若能够以进行大样本辨证规律的研究为基础归纳出基本证型，则有利于临床实践规范化的发展和病证结合向基层医院的推广以及后续的研究。这是病证结合研究很重要的方面。但林教授同时指出如何使证型达到规范化、形成行业共识是依然存在的问题，这就要求我们在发展中求同存异。

2. 辨证规律基础上，基本方药临床疗效研究。针对不同单位，不同区域，不同科室用药千差万别，如何能达到共识，这点需要进一步的研究。

3. 基于现代中药药理研究。林教授强调这种研究建立在病证结合的基本证型或对基本病机认识的基础之上，比如冠心病的气虚血瘀证，对活血化瘀药的现代基础研究。在中医辨证论治基础上结合现代药理研究，临床上在辨证基础上选用有药效学作用的方药，可能会起到相得益彰作用，比如临床上治疗冠心病基础上选用对血小板功能有抑制作用的一些药物等。

4. 对于证候实质进行科学内涵的研究。例如目前中医获得最高奖项的代表性研究——陈可冀院士对血瘀证的研究以及廖家桢教授、王硕仁教授对心气虚证实质研究都起到一定典范作用，其中的关键是客观性和规范性的呈现。

5. 病证结合的动物模型研究。林教授认为病证结合的动物模型研究实际上是连接临床和基础的重要研究，也是临床开展病证结合研究和证候实质研究的基础，从模型中筛选有效的药物，研究中医中药治疗疾病某一证型的机制。此环节最重要的是如何使病证结合的动物模型既满足西医疾病诊断的要求又同时满足中医证候要求，对于如何判断动物模型是否具备中医证候基本要素是病证结合的动物模型制作中重要的环节。

浙江省中医院毛威教授表示在中西医结合医学的背景下，其在这方面一直处于学习阶段，通过此次心血管病研究所成立大会得到了很多启发。他指出虽然病证结合在学术上和专业上尚有不足之处，但无论从现实性、可行性和可接受性的角度考虑，病证结合都势在必行。这是一种趋势，关键是如何来做？毛教授谈到有关中西医结合的研究首先要找准自己的定位，究竟是病与证结合，还是针对疾病的不同阶段、不同分期或者是不同预防阶段、治疗阶段开始着手。病证结合研究中找准定位和突破口是重中之重。第二，他强调要提高研究质量，尤其要重视提高研究的实施质量，这关乎研究结果的可信度。第三，他指出病证结合在临床研究工作中难度较大，一方面是证候规律达成共识存在度难，另一方面，即使证候规律达到共识，做到方证结合还需要一番周折。所以病证结合在形成标准化和规范化上有很多难点。而这些难点正是今后相关工作中需要解决的，希望在陈院士领导下的心血管病研究所，在国家队的层面上为大家起到引领性和示范性的作用。第四，他表示非常赞同林教授上述提出动物模型研究存在的问题，因为所谓比较医学是真正能在动物模型上复制一些所需要解决的问题。但目前动物模型尤其是证型模型设计上，虽然有一部分非常成熟并得到大家的公认，但从全国总体范围上讲，这些证候模型设计质量并不是很高，复制性及分析角度不是很好。如果在这方面有所改善，那么证候模型会为病证结合研究提供更好的手段和平台。

中国中医科学院广安门医院王阶教授最后做了总结，他表示赞同以上三位专家的观点，指出心血管病需要中西医结合治疗，在中西结合治疗中以病证结合作为它的主要方法。同时，他也提出了自己的看法。第一，病证结合是在 80 年代以陈可冀院士为代表的专家们提出，发展到今天已经扩展到每家医院，相信在未来 30 年内病证结合都会占主体地位。第二，王教授强调关于病证结合首先要明确概念，才能更好地进行下一步工作。他再次阐述了关于病证结合分类：一是中医病名结合中医辨证；二是西医病名结合中医辨证。第三，是关于病证转化。他表示 60 年代辨证论治是治疗的主流，证决定治疗的方向，病证结合是以证为主。但 90 年代以后则是以病为主，比如冠心病的血瘀证，脑血管的血瘀证，妇科的血瘀证，儿科的血瘀证等，证候已经处于一个从属地位，而病占了主流地位。临床疗效是医学研究发展永恒的主题，病证结合是为了提高临床疗效，中西医结合也是为提高临床疗效，所以病证结合的转化非常值得临床医生思考。最后，王教授表示中西医结合与病证结合重点在于诊疗规范，例如：门诊高血压患者配合中药有利于减少降压药数量及用量，提高生存质量提高；对于支架置入术或旁路移植术后症状没有改善的患者，配合中药往往能起到良好的疗效。周总理曾说中医好，西医好，中西医结合更好，提出了中西医结合创造当代的新医学、新药学。事实上，目前正是这样一种趋势。因此，中西医结合聚焦病证结合，中西医结合在心血管的防治方面大有可为，中西医结合也是中医发展的一个方面。王教授相信，医学发展史有这样的规律，即当两种学科同时出现，同时存在时，一定会交叉重合产生第三种。“中西医结合以后是主体，”王教授直言，“非常高兴有陈院士一批专家为中国医学做出贡献，希望在陈院士和中西医结合协会的带领下巴病证结合的工作做好，把中西医结合及心血管的防治工作做好。”

责编 / 池晓宇 (Tel: 010-84094350 Email: xychi@ccheart.com.cn)



毛威 浙江省中医院副院长，医学博士、教授、主任医师、博士研究生导师，浙江省中西医结合心血管重点创新类学科带头人。中国医师协会中西医结合医师分会心脏介入专家委员会副主委、浙江省中西医结合心血管病委员会副主委、浙江省医学会心血管病委员会和起搏与电生理分会常务委员。完成心血管介入手术逾五千例，获国家自然科学基金等课题资助10余项，在SCI收录等杂志上发表论文40余篇，参编专著八部。



王阶 中国中医科学院广安门医院；主任医师，从事中西医结合心血管病防治研究。中国中医科学院广安门医院院长，兼任国务院学位委员会中西医结合学科评议组召集人，中国中西医结合学会副会长，中华中医药学会心病专业委员会主任委员。发表SCI论文52篇，主编著作10部。获国家科技进步一等奖1项，中华中医药学会科技进步一等奖2项。

抗动脉粥样硬化中药的研究进展

文 / 张文高 山东中医药大学

张文高 山东中医药大学：教授，中西医结合临床博士研究生导师。国务院颁发政府特殊津贴专家，山东省名中医专家。世界中医药学会联合会老年医学专业委员会副会长，心血管病专业委员会理事；中国中西医结合学会第五届常务理事，心血管病专业委员会第三届副主任委员；中国医师协会中西医结合医师分会第一届常务委员。培养中西医结合博士、硕士研究生近40名。

一、中药干预动脉粥样硬化临床研究

动脉粥样硬化（AS）的临床干预大多检测周围动脉，特别是颈动脉。颈动脉粥样硬化是全身AS的一部分，与冠状动脉、脑动脉粥样硬化有着共同的病理基础和危险因素，各处AS病变消长存在相关性。颈动脉粥样硬化病变可以通过高清晰超声、磁共振血管造影、CT血管造影和数字减影血管造影等现代技术进行较精确地观察，被视为反映全身AS病变的“窗口”。近年来中医药干预颈动脉粥样硬化的研究取得了明显成果。赵玉霞、刘运芳等从10多年前开始，以高频超声技术检测颈动脉、股动脉AS斑块，以AD-IBS检测系统作声学密度分析，观察祛瘀消斑胶囊能在一定程度上延缓AS斑块的进展，改变斑块的组织学构成，减少脂质池，加厚纤维帽，增大斑块的密度，从而起到稳定斑块的作用。他们的研究还表明，通心络胶囊以及芪参益气滴丸、脑心通胶囊也有类似的稳定斑块的作用。也有不少学者研究了单味中药及成分川芎、绞股蓝、银杏叶、余甘子、小檗碱等，复方中药及制剂血脂康、血府逐瘀丸、精制血府胶囊、大黄庶虫丸、麝香保心丸、复方丹参滴丸、调脂胶囊、脑络通、消瘀片、软脉冲剂、解毒软脉方、畅脉乐胶囊、通脉地仙丸、加味抵当汤、复方芪参降脂饮、补肾活血法中药、栓通胶囊等，不同程度抑制颈动脉粥样硬化发展，部分有一定的稳定斑块作用。其中部分报告了对

血脂、血清高敏C-反应蛋白（hs-CRP）、细胞间粘附分子-1（ICAM-1）及基质金属蛋白酶9（MMP-9）的影响。

笔者课题组采用以高分辨率超声技术与血清学指标相结合，分别系统观察了益气解毒活血复方制剂脉心康胶囊、脂欣康胶囊以及具有解毒作用的黄连微粉、大黄微粉、虎杖提取物与具有活血作用的红曲微粉、山楂提取物、芎苈胶囊等单用或解毒、活血配伍对颈动脉粥样硬化斑块及其稳定性有显著干预作用。能够显著改善患者症状，减小颈动脉内膜—中膜厚度、Crouse斑块积分，增大管腔内径，缓解管腔狭窄程度，改善颈动脉斑块超声病理分型及颈动脉血流动力学，同时具有调脂、降压、降低血清炎症因子hs-CRP、可溶性细胞间粘附分子-1（sICAM-1）及可溶性血管细胞粘附分子-1（sVCAM-1）水平、降低血清MMP-1水平及其与基质金属蛋白酶抑制因子-1（TIMP-1）比值等作用。

二、中药干预动脉粥样硬化动物模型应用进展

传统AS动物模型如家兔、大鼠及较少用的猪和猴子等，均有其缺点和局限性，且缺乏具有易损斑块特征的AS模型。近年来尝试复合因素造模，常用家兔等，形成诱发型易损斑块；或基因敲除小鼠模型，形成自发型易损斑块；以上两者的结合——基因敲除动物基础上的复合因素造模，



可能是更好的选择。

张运院士的团队采用新西兰纯种兔，通过高脂饲料喂养和球囊损伤腹主动脉，建立AS易损斑块的兔模型，然后给予中国斑点蝥蛇毒和组胺药物触发，造成了实验性斑块破裂和血栓形成的动物模型，复制出诱发型兔AS易损斑块模型。他们还采用外源性人野生型p53基因转染兔AS斑块，中国斑点蝥蛇毒和组胺触发后出现斑块破裂及血栓形成，成功建立了自发和药物诱发斑块破裂的AS易损斑块动物模型。张军平教授等用高胆固醇饲料、注射牛血清白蛋白及进行腹主动脉球囊拉伤术，通过高脂、免疫损伤加球囊拉伤三因素联合作用，10周可以建立家兔主动脉AS易损斑块模型。以上模型均在中医药研究中应用。

美国科学家于1992年培育成功的载脂蛋白E（ApoE）基因敲除小鼠，在正常饮食下即可形成明显的高脂血症及弥漫纤维增殖性AS损伤病灶。大约42~54周龄还可形成

自发型易损斑块。ApoE基因敲除小鼠给予高脂饮食饲养，不仅可出现明显粥样病灶，而且具有与人类AS近似的易损斑块特点，约半数发生急性斑块破裂，纤维帽变薄、断裂，血液成分进入病灶，急性斑块破裂引发管腔栓塞。

笔者团队从2000年开始，应用ApoE基因敲除小鼠进行血脂康、脂欣康、脉心康和多种单味活血化瘀、清热解毒中药以及多种解毒活血配伍药对抗AS、稳定易损斑块及其机理研究。

徐浩、刘剑刚、文川、刘桂林、周明学等分别报道，应用ApoE基因敲除小鼠研究表明具有干预AS、稳定斑块作用的包括：活血中药川芎、赤芍及其有效部位配伍芎苈胶囊，气血并治中药，赤芍、丹参、川芎、三七、桃仁和酒大黄等6种活血中药，益肾活血中药，三七总皂苷、黄连提取物、虎杖提取物配伍大黄醇提物、丹参酮、西洋参茎叶总皂苷、瓜蒌提取物、血竭提取物等。还有学者用该模型研究白鲜皮水提物、降脂灵、南蛇藤素、通心络等中药或复方的干预作用。最近，安冬青教授等介绍以ApoE基因敲除小鼠给予多重因素叠加造模（寒燥环境，高胆固醇、高盐饲料），认为模拟AS秽浊痰阻证模型，进行了相关研究。

三、中药干预动脉粥样硬化易损斑块及其机制

AS易损斑块具有大量炎症细胞浸润、纤维帽较薄、脂质核心较大、内皮功能不良以及凝血机制增强等特点。易损斑块的纤维帽破裂或断裂致冠状动脉血栓形成，是引起急性冠脉综合征（ACS）的主要病理基础。对易损斑块的早期干预，对于防治ACS等心脑血管病急症、改善其预后具有极重要意义。近年来，中药干预AS易损斑块研究取得较大进展。

（一）活血化瘀类中药

陈可冀院士、黄启福教授、徐浩教授指导的一批研究表明,丹参、赤芍、川芎、三七、桃仁、酒大黄与丹参酮、三七总皂苷、血竭提取物以及芍药胶囊均具有干预易损斑块作用。笔者等研究表明红曲微粉、山楂提取物或芍药胶囊单用均有稳定斑块的作用,也有助于稳定颈动脉粥样硬化斑块。

活血化瘀药稳定斑块的机理包括抗炎,调脂,影响斑块基质降解、胶原沉积,改善斑块内部成分等。

（二）清热类中药

据陈可冀院士、黄启福教授、徐浩教授指导的一批研究及笔者等的研究,将干预易损斑块的清热中药分为两类。

1. 清热解毒而又兼有活血化瘀作用的中药

可称为解毒活血中药,或清热活血中药。包括虎杖(有效成分虎杖苷)、大黄、赤芍、牡丹皮。虎杖与大黄稳定斑块的效果及多项作用机制均优于单纯的清热解毒药(如黄连)或单纯的活血化瘀药(如三七、山楂)。已经将这两种中药用于防治颈动脉粥样硬化斑块临床研究,及不稳定性心绞痛(UA)等心血管病患者的治疗。

2. 一般的清热类中药

对黄连(有效成分小檗碱)的研究较多,干预易损斑块作用较肯定,已用于防治UA以及颈动脉粥样硬化斑块的临床研究。黄芩、穿心莲、知母、青蒿等4种中药也有一定作用。

研究表明,清热类中药能够有效干预AS斑块的形态结构,缩小脂质核心,增厚纤维帽,改善斑块内部成分(脂质、胶原等),稳定易损斑块。其作用机制包括抑制炎症反应,调节脂质代谢,抑制细胞外基质降解(主要通过对MMP与TIMP的合成和分解平衡的调节)。清热类中药能够降低多

种炎症标志物(hs-CRP、TNF- α 、sCD40L、MCP-1、IL-1 β 等),已经明确了对多条信号通路的调控(α -LDL-PPAR γ -CD36, α -LDL-PPAR γ -ABCA1,TLR4/NF- κ B等)。

（三）清热解毒与活血化瘀配伍

笔者等在提出UA毒损心络病机、清热解毒治法之后,又提出“毒、瘀致易损斑块”和“解毒活血法稳定易损斑块”的假说,提出清热解毒与活血化瘀配伍可望进一步提高对易损斑块相关疾病的疗效。沿着这一思路,重点研究了若干解毒与活血配伍的创新药对,包括虎杖与山楂配伍、大黄与红曲配伍以及虎杖与芍药胶囊配伍等防治颈动脉粥样硬化、UA等临床研究和干预AS斑块、稳定斑块相关的实验研究。结果表明,解毒与活血配伍优于单纯解毒或单纯活血,并从抗炎、稳定基质、调脂、降低细胞内钙超载等方面阐明其机制,有助于高活血化瘀法的疗效,体现了解毒与活血配伍干预易损斑块的合理性和有效性。周明学等的研究也表明,活血解毒中药有效部位(虎杖提取物、大黄醇提物)具有稳定ApoE基因敲除小鼠易损斑块、抑制斑块炎症反应的作用,显著优于单纯活血(三七总皂苷)或解毒(黄连提取物)。

（四）复方与中成药

1. 痰瘀同治

吴宗贵教授等研究痰瘀同治方丹萎片具有抑制AS、消退斑块、减少巨噬细胞浸润、改善炎症状态等作用。西苑医院王建辉等报道“痰瘀同治方”对大鼠颈总动脉粥样硬化易损斑块稳定性的影响。

2. 益气活血

张运院士、赵玉霞教授团队研究报道通心络胶囊、脑

心通胶囊、芪参益气滴丸、祛瘀消斑胶囊等多种益气活血中成药或制剂对AS易损斑块有效干预作用并从抗炎、调节基质金属蛋白酶及其抑制剂表达、影响斑块组织学构成等方面探讨机理。

3. 益气活血解毒

笔者等研究体现此治法的复方制剂脂欣康胶囊、脉心康胶囊有对抗ApoE基因敲除小鼠AS斑块形成和稳定斑块的作用,对颈动脉粥样硬化有显著抑制和稳定斑块作用。

4. 滋阴解毒活血

张军平教授等实验研究表明,四妙勇安汤具有较好的降低血脂、拮抗炎症、抑制血栓形成等作用,进而稳定易损斑块。

四、中药干预动脉粥样硬化泡沫化细胞的研究

泡沫化细胞的形成,包括单核巨噬细胞泡沫化和平滑肌细胞泡沫化,是AS的特征性病理变化,也是AS发生发展的始动环节。关于中医药干预泡沫化细胞的机制研究成为近年来AS中西医结合研究领域的前沿问题。笔者课题组自2004年起通过ApoE基因敲除小鼠腹腔巨噬细胞体外培养泡沫化实验,以及大鼠动脉平滑肌细胞体外培养泡沫化实验,研究了抗AS中药脂欣康胶囊、脉心康胶囊、降脂红曲、虎杖、山楂及其配伍等对泡沫细胞的干预作用,阐明其作用机制与干预PPAR γ 、CD36、ABCA1信号通路,抑制TLR4表达及炎症反应,拮抗细胞内钙离子水平,降低胆固醇浓度等有关。其他学者尚进行了刺梨汁、大黄醇提液、甲基莲心碱、马齿苋、三七总皂苷、扇贝裙边糖胺聚糖、小檗碱、益气活血化瘀法等中药干预AS泡沫细胞的研究,分别从抗氧化、调节血脂、抑制炎症介质及减少细胞外基质

降解等方面阐述了其干预机制。

五、思考与展望

继续对AS特别是易损斑块的中医病因病机、治法进行创新性探讨。进一步拓展干预易损斑块及相关疾病中医药防治用药的思路。

期待动物模型的应用有新的突破:与人类AS及其易损斑块相似,有斑块破裂、血栓形成,具有中医病因、证候学特色,最好价格较低廉,操作较简单,造模周期较短,造模成功率高、重复性强。

对更多的中药(及其有效成分、有效部位)及复方抗AS、稳定斑块作用进行实验筛选,对其有效者深入研究作用机制。

遵循循证医学的原则,深入进行中药干预AS特别是易损斑块临床研究,获取更加令人信服的证据。目前尚乏中医药干预冠脉易损斑块患者对冠脉斑块直接影响的报告。先进的临床监测手段的应用或许将提供证据。

对各种治法(特别是复合治法)稳定斑块作用的评价,作用机制及不同治法代表方药进行客观比较对各种治法(特别是复合治法)稳定斑块作用的评价,作用机制及不同治法代表方药进行客观比较。

对中药及复方抗AS、稳定斑块作用机理,包括作用靶点,调控途径等,不断进行深入探讨。

中医药干预AS及易损斑块研究有其独特优势,取得的进展令人鼓舞。注重上述几个方面继续深入研究,并注重临床应用,必将在这一领域大有作为,造福于广大患者。

(参考文献略) 医盟 责编/池晓宇(Tel: 010-84094350 Email: xychi@ccheart.com.cn)



中医药防治心衰研究的难点及对策思考

文 / 朱明军 王永霞 李彬 河南中医学院第一附属医院

朱明军 河南中医学院第一附属医院；博士，主任医师，教授，河南省优秀专家。现任河南中医学院第一附属医院院长，兼任世界中医药学会联合会络病专业委员会常务理事，中国中西医结合学会理事，中华中医药学会心病分会副主任委员，中国中西医结合心血管专业委员会常务委员等。主要研究方向为中医药防治慢性心力衰竭的基础和临床研究。

摘要：心力衰竭已成为全球公共卫生的主要难题。尽管现代医学对心力衰竭的认识和治疗近年来取得了较大的进展，但其住院率及病死率仍居高不下。在我国，中医药治疗心衰在临床实践中应用广泛，且具有整体辨证调节，减少联用西药数目和用量，降低不良反应，提高患者的生活质量，改善患者的预后等优势 and 特色。但中医药在防治心衰研究中尚存在较多的难点。本文从早期干预、提高疗效、开发中药新药、疗效评价等方面阐述了中医药防治心衰研究的难点，并提出解决难点的对策。

关键词：心衰 中医药 研究难点 对策

心力衰竭（简称心衰）是一种复杂的临床症状群，为各种心脏病的严重阶段。2003 年中国的调查显示 55 岁以上人群发病率为 1.3%，美国 2005 年调查显示 50~59 岁发病率为 1%，80 岁以上大于 10%。而心力衰竭 5 年存活率与恶性肿瘤相仿，在过去 40 年，心衰导致的死亡增加了 6 倍。心衰已成为 21 世纪最重要的心血管病症。

随着现代医学医疗模式的转变和对心衰病理机制认识的深入，治疗观念已发生变化，不再局限于药物的血流动力学效应，更重要的是阻逆、延缓心室重构，干预神经内分泌，减少心肌丧失量，改善生存质量，降低死亡率等，这

些进展大大地改善了心衰患者的预后。但是西医治疗心衰也有它的局限性，心衰病理机制的认识没有新的突破，药物治疗的发展进入了平台期 - 在原来有效的神经内分泌抑制基础上，加用药物进一步降低死亡率、病残率的作用越来越有限，而非药物治疗由于技术、费用、适应证局限性等问题难以广泛推广。中医药是中华民族的宝贵遗产，在心血管病的治疗中占据重要地位。在我国，中医药已经成为心衰综合治疗的重要手段之一。中医药治疗心衰主要是着眼于整体辨证和调节，具有促进各脏器之功能恢复，调整内环境紊乱，减少联用的西药数目和用量，降低不良反应，提高患者的生活质量等优势 and 特色。但中医药是否可通过增强患者体质，预防心衰复发？早期介入，能否解决心衰的合并症？除此之外，心衰研究中也存在较多的难点，本文就以上问题进行探讨，并提出解决问题的对策。

1. 如何早期干预，预防心衰发展

现代医学除心功能分级外，目前又把心衰分为 ABCD 四个阶段，针对 A、B 阶段无症状的患者进行提前治疗的预防新观点，治疗干预要提前到尚未出现明显的“充血性”

症状之前，与中医学理论“治未病”思路不谋而合，可以发挥中医药“未病先防、已病防变”的优势。目前冠心病、高血压已成为心衰的两大基础病因，针对此两大病因治疗，加强中医药干预是现阶段临床研究的重大课题。大量研究已提示中医药在干预心室重构心肌细胞肥大、凋亡和心肌纤维化等方面有一定作用，可进行中医药在 A.B 阶段进行干预是否可阻断或延缓心衰进程的推测？因此，应针对心衰发生发展的全过程开展基础研究，明确中医药早期干预的作用和靶点，为临床研究提供基础证据，在临床上也需要进行循证医学的探索。

2. 如何进一步提高辨证论治的疗效

在辨治心衰时应参照西医诊断类型、原发疾病的不同，分别予以针对性的辨证施治，做到辨病与辨证相结合，则能收到更好的治疗效果。在心衰的稳定期多见“气阴两虚、心肺气虚、心脾不足、气虚血瘀、心肾阳虚、阴阳两虚等”，其以中医治疗为主；急性加重期多因各种诱因引起，可见到“痰浊雍肺、心血瘀阻、阳虚喘脱”等，此期病重且及应配合西医治疗。针对原发病的不同可选择有效验方、古方或根据药理作用选加药味治疗。如冠心病心衰多气虚挟痰挟瘀、痹阻心脉，当以益气活血、祛瘀通脉，方用保元汤、血府逐瘀汤、瓜蒌薤白白酒汤等，同时这类患者常伴血脂紊乱，可加用具有调脂作用的药物。风心病心衰常有风寒湿邪伏留，反复发作，病程较长，当在辨证施治基础上，佐以增加抵抗力，祛风散寒除湿药物，有风湿活动时注意合用清热祛湿、宣痹止痛的药物。肺心病心衰当加温肾纳气，降逆平喘甚则泻肺利水以兼治其标，但对于有水肿者应避免反复逐水峻下、利水伤阴等；糖尿病所致心衰当兼以益气养阴。高血压心脏病，素体多有“阴虚阳亢”大多需要合用平肝潜阳法。

3. 如何开发安全有效、速效、针对各证型的中药新药

目前治疗心衰应用最多的静脉制剂是参麦注射液、生脉注射液、黄芪注射液、参附注射液和具有活血化瘀功能

的丹红注射液、血栓通注射液等，口服中成药有芪苈强心胶囊、补益强心片、参附强心丸、心包丸、生脉饮胶囊等。因心衰病情复杂，复合证候较多，而目前治疗心衰的成药治疗的证型单一，复合证型药物较少，不利于患者个体化的选择应用。因此，应开发安全有效、速效、针对心衰各证型的中药新药，可通过以下途径开展：①采用公认的诊断、疗效判定标准和科学的研究设计方法研发新药；②开发成分明确、安全有效的组分或有效部位新药；③尝试毒性药物的合理开发。

4. 如何科学、客观地评价中医药的有效性和安全性

中医药应用的前提是疗效，而疗效评价的关键是研究方法的科学性，中医药敢于接受现代科学方法评价，得出高水平证据才能在更大范围推广应用。要科学、客观地评价中医药的有效性和安全性，要做到以下几点：①确定临床决策及研究决策的选择依据：遵循临床流行病学和循证医学的原则，对相关研究文献进行严格的系统评价和定量 Meta 分析，客观、全面地评价心衰中医临床研究的现状，为临床决策及未来的研究决策提供依据。②建立心衰证候诊断标准：采用病证结合方法，对现代医学诊断明确的病，在对既往文献的系统分析基础上，进行中医证候学方面的大规模流行病学调查，结合广泛的专家咨询问卷，完善符合临床实际的心衰证候诊断标准、临床证候分布特征及演变规律。③选择、建立心衰中医药疗效评价指标和标准：心衰的疗效评价可以合理应用西医的指标体系和标准以说明中医临床或研究的有效性和科学性，同时不忽视中医“证”的疗效评价，建立反映中医药“整体调节”优势的多维结局指标评价体系，其中中医证候的评价及对远期生存率和患者生活质量的影响应该是评价的重要指标之一。④开展心衰中医药疗效评价临床研究的实践：应用临床流行病学、循证医学方法系统开展中医临床疗效的评价实践，重点是开展多中心临床随机对照试验以及队列研究等，科学、系统地开展中医临床疗效的评价，使中医药有效性的评价建立在牢固的科学基础上。（参考文献略）

Email: xychi@ccheart.com.cn



文 / 智光 汪晶晶 中国人民解放军总医院

超声心动图评价左心室舒张功能进展

智光 中国人民解放军总医院；主任医师、教授、博士研究生导师。现兼任中国超声工程学会理事、北京超声心动图学会委员。主要从事心脏超声检查对各种先天性心脏病,尤其是复杂先天性心脏病的超声诊断,各种心脏瓣膜病变、心肌病、心脏扩大及心功能不全的心脏超声检测。先后参加国家及军队的“七五”“八五”“九五”科研课题研究。发表论文近百篇。曾主编或参编《心电图学与临床》、《临床电生理学基础》。《冠心病超声诊断学》《心血管病床操作技术》《超声医学》《超声诊断新技术》《心血管病症状鉴别诊断手册》等多本专著。连续三届担任《人民军医》杂志特约编审。

过去 20 年中随着对心脏舒张功能研究的逐步加深,射血分数正常的心衰(HFNEF)在心衰患者中所占的比例从 38% 提高到 54%,并且具有和收缩性心衰同样的不良预后。心导管法测左心室舒张末压因其为有创性检查,不能常规在临床上应用,主要通过无创的超声心动图(UCG)来诊断舒张功能不全。而评估没有明显心衰症状的患者左室舒张功能,一直面临着挑战,如何运用这门无创检查手段评价舒张功能一直是争论的焦点。常规的多普勒 UCG 诊断射血分数正常的心衰有诸多局限性,评价舒张功能障碍指标的实用性、准确率长期备受争议。随着超声技术的发展,更有效和准确的超声技术和评价舒张功能的参数不断进展,诊断准确性不断提高。本文就超声心动图评价舒张功能的进展作一综述。

1. 左心室舒张功能

心室舒张期根据血流动力学改变分为:等容舒张期、快

速充盈期、缓慢充盈期、心房射血期。舒张功能由心肌的松弛性和顺应性决定,松弛期为主动耗能过程,受心室舒张末容积,收缩时程,左心室收缩压开始下降的时间,心肌运动的同步性影响。顺应期为心室在血流惯性和心房收缩下的被动充盈,决定左心室舒张压的上升幅度。舒张功能评估可分为:正常、松弛功能异常、假性正常、限制性充盈四个不同的水平。

2. 射血分数正常的心衰

多发生于老年女性、糖尿病、高血压、肥胖患者。欧洲心脏病协会(ESC)将制定的诊断标准需要满足 3 个条件:①具有心衰的症状或体征②左心室射血分数正常或轻度减低③具有左心室舒张功能不全的证据。近期研究表明,射血分数正常的心衰患者预后较差,在对于临床情况稳定但合并严重舒张功能障碍的患者,同样易于发生心功能不全的症状。Grewal 等对大样本健康人群舒张功能与年龄、女

性、高 BMI 进行相关性分析时,发现舒张功能是强有力的预测活动耐量的指标。Little 等提示社区人群中充盈方式正常的患者预后良好,而舒张功能异常和进行性舒张功能不全的患者,预示着死亡风险的增加。

3. 超声心动图评价心脏舒张功能不全的指标

3.1 血流多普勒

二尖瓣血流脉冲多普勒频谱,测量舒张早期快速充盈(E)波和舒张晚期心房收缩(A)波充盈速度之比。E/A 受年龄、容量负荷、心率、瓣膜情况的限制。等容舒张时间(IVRT),其受心肌松弛性和左房-室压差影响。心肌松弛性减弱时,E 峰下降时间(DT)延长,当心肌顺应性减低时,DT 时间明显缩短。

肺静脉血流脉冲多普勒频谱,心室收缩期二尖瓣关闭肺静脉前向血流 S 波,舒张期二尖瓣开放,肺静脉、左心房、左心室形成一个连续管道,肺静脉前向血流形成 D 波,心房收缩时形成的逆向肺静脉血流频谱 Ar 波,测量 S/D 峰值速度比值,Ar 的峰值流速,Ad(二尖瓣 A 波持续时间),Ard-Ad(Ard 为肺静脉逆行血流持续时间)。当 Ard-Ad > 30ms,提示左心室舒张末压力(LVEDP)升高,该指标不但可以适用于 EF 正常患者,还可以准确评价二尖瓣疾病和肥厚型心肌病患者的舒张功能。在 I 度房室传导阻滞和窦性心动过速、房颤时,Ard-Ad 不能反映 LV 充盈压。左心房顺应性减低和左房压力的升高导致 S 波速度减低,D 波速度增加,S/D < 1。

3.2 彩色 M 型超声心动图

目前认为,心脏舒张功能受损时,左心室舒张早期血流传播速度(Vp)减低,其反映左心室内压力梯度。Vp 减低原因主要是左心室松弛的不均一性。通过彩色 M 型多普

勒测量舒张早期血流传播速度的斜率来反映左心室基底到心尖部的压力阶差。二尖瓣舒张早期峰值血流速度 E 与血流传播速度 Vp 的比值(E/Vp)可预测左心室舒张末压,当 E/Vp > 2.5 时可预测肺毛细血管楔压 > 15mmHg。

3.3 组织多普勒

组织多普勒用于评价心肌组织的运动,减少了容量负荷衡量舒张功能的影响,通过定量测定取样容积所在部位的局部室壁运动,能反映心肌纤维在长轴方向上的缩短和延长,检测心肌运动速度。其中二尖瓣环运动速度,反映二尖瓣环随左室收缩和舒张发生移位,能够反映左心室舒张功能,可以鉴别狭窄性心包炎和限制性心肌病不同。一般选择心尖四腔切面室间隔和左心室侧壁的二尖瓣环部位,测量收缩期 S 波速度,舒张早期 e' 波速度,舒张晚期 a' 速度,正常情况下所有部位 e' /a' > 1。随着年龄增长和心肌松弛性的下降,限制性心肌病和左心室肥厚时,e' 速度减低。E/e'(E 为舒张早期二尖瓣血流 E 峰速度,e' 为舒张早期二尖瓣环速度)被 ESC 推荐为预测左心室舒张末压的有效指标。E/e' < 8 时,可排除 LV 舒张功能异常,E/e' > 15 时,考虑存在舒张功能不全。8 < E/e' < 15,为灰色区域,需要合并其他超声指标诊断。在侧壁心肌梗死时,不宜测量二尖瓣环侧壁组织多普勒,同样在瓣膜置换、严重的二尖瓣钙化,原发的二尖瓣狭窄和二尖瓣返流时,不宜运用二尖瓣环速度评价左心室充盈压。最近一些研究测量二尖瓣 E 波和二尖瓣环 e' 波开始的时间差(TE-e'),作为评价左心室充盈压又一替代指标。TE-e' 可适用于心功能正常,二尖瓣疾病,E/e' 在 8 至 15 之间的人群。Rivas-Gotz 等运用等容舒张期时间(IVRT)与 TE-e' 比值,预测左心室充盈压,当 IVRT/TE-e' < 2 时,可诊断患者左心室充盈压升高。

编者按

随着冠心病对人类健康威胁的不断升级，冠状动脉病变的早期诊断方式也得以不断发展。鉴于长期以来临床中对处于临界状态的冠状动脉病变（狭窄 50% ~ 70%）是否应置入支架的争议，临床中逐渐发展出诸如冠脉 CTA，冠脉造影，IVUS（血管内超声），OTC（光学相干断层成像）；活动平板实验，多巴酚丁胺超声心动图，药物复合核素心肌扫描等；以及 CFR（冠脉动脉血流储备）、LMR（微血管阻力指数）及 FFR（心肌血流储备分数）等影像学、无创生理学、及有创生理学的病变评估方式，其特点均旨在对心肌缺血——有研究视其为不良心血管事件的独立预测因子——进行判定。CT-FFR 是一种崭新的无创技术，是将 CT 与 FFR 各自优势相结合，从结构和功能方面评估冠状动脉狭窄，其先以冠脉 CTA 获得冠脉三维图像，再用计算机以专用的软件根据冠状动脉解剖学信息模拟冠脉血流情况，计算出模拟的 FFR 值。相关研究显示，以有创 FFR 检测为参照，用 CT 合并无创 FFRCT 对疑似或确诊冠心病的稳定患者而言，其诊断特异性、敏感性、准确性、分辨率均高于单独使用 CT 来判断有无冠心病，由此也被认为是重要的用来有效地识别高度的狭窄和确定病变的血流动力学意义的工具。下文中将展现更多有关 CT-FFR 的相关研究进展及其目前尚存的一些局限。

文 / 徐亚伟 同济大学附属第十人民医院

CT-FFR 临床研究进展



徐亚伟 上海同济大学附属第十人民医院；主任医师、教授、博士研究生导师；中国医师协会心血管内科分会常务委员、副总干事长、卫生部单病种质量控制专家、中国老年学学会心脑血管病专业委员会副主任委员、中国老年保健协会心血管专业委员会副主任委员、国家科技部国际重点合作交流项目评审专家、《中华心律失常杂志》《中国起搏与电生理杂志》编委，上海市内科学会委员等。

一、CT-FFR 的研究现状

众所周知，冠心病严重威胁着人类的健康。而且发病年龄日趋年轻化，它已经成为重要的“隐形杀手”。因此对冠状动脉病变的早期诊断已成为医学界人士不懈追求的目标。CT-FFR 是一种崭新的无创技术，它将 CT 与 FFR 各自的优势相结合，从结构和功能两方面评估冠状动脉狭窄。临床上我们医师经常会面对这一类冠心病患者，其冠脉病变处于临界状态（狭窄 50% ~ 70%），临界病变是否需要置入支架一直是一个有争议的话题。对于这种病变，我们不仅要冠脉结构，还要从患者心肌功能的损伤情况来评估其重要性。同一个病变，如果仅仅根据冠状动脉造影结果，不同的医生或许会有不同的治疗策略，但实际上有些患者的冠脉狭窄程度超过 50%，但其心肌并没有明显缺血；而有些患者的冠脉狭窄程度虽低于 50%，其心肌却

3.4 双多普勒技术

近年来推出的双多普勒技术，为单心动周期，同时测量舒张早期二尖瓣血流速度 E 和舒张早期二尖瓣半环速度 e'。该技术能在同一负荷条件下测量 E/e'，较传统不同心动周期测量 E/e' 准确性高，与左心室舒张末压相关性更好。Kusunose 等运用双多普勒测量房颤患者 E/e'，证实了单心动周期测量的 E/e' 与心导管测量肺毛细血管楔压的相关系数 $r=0.74$ ，当 $E/e' \geq 11$ 时，预测肺毛细血管楔压 $\geq 15\text{mmHg}$ 的敏感性和特异性分别为 90%。Yasuaki Wada 等证实运用双多普勒技术测量左心室收缩功能正常的房颤患者 E/e' 和 T E-e' 与肺毛细血管楔压都有良好相关，相关系数分别为 $r=0.57$ 与 $r=0.77$ ，提高了房颤患者左心室充盈压的准确性。

3.5 斑点追踪技术

组织多普勒和其他多普勒一样，有角度依耐性。目前运用二维斑点追踪评价心肌变形成为新的评价舒张功能的技术。它可以在长轴和短轴上评价心肌变形能力。左心室长轴的应变和扭转能力可以用于评价舒张功能。收缩期，心肌纤维从心尖到基底部的长度缩短，心室围绕长轴方向发生扭转，心内膜剪切力指向心腔，利于心室射血。舒张期心肌纤维在长轴方向解旋，40% 的心肌纤维解旋发在二尖瓣开放前。解旋率与 Tau 指数有良好的相关性。长轴方向的心腔变形通常由应变和应变率评价。应变和应变率可由组织多普勒速度模式和二维斑点追踪获取。等容舒张期的整体舒张期应变率（SRIVR）与二尖瓣组织多普勒获取的二尖瓣环舒张早期速度类似，不受前负荷影响。E/SRIVR 的比值证实比 E/e' 更准确评价左心室充盈压。

三维斑点追踪技术是在二维超声心动图及二维斑点追踪技术基础上发展起来的新技术，研究表明，该技术能准确评价左心室整体的射血分数，三维斑点追踪技术能准确识别存在局部舒张功能障碍的心肌。

3.6 心肌形态学超声指标

心肌形态学超声指标例如左心室质量，左房容积等可评价左心室舒张功能。近期运用的实时三维超声技术，可更加准确的评价左房容积。Cesare 等运用实时三维超声评价左房最小容积比左房最大容积与左心室舒张压有更好的相关性。左房追踪（LAVT）作为新研发的一种心内膜追踪技术，能通过相应软件直接获取左房容积-时间曲线和左房容积变化率，从而获得左心房功能的相关参数，具有简便，准确的结果。

3.7 单心动周期实时三维超声心动图

最新的三维超声心动图的发展实现了单心动周期实时采集心脏全容积三维图像，实现在一个心动周期内对心脏三维空间结构、心脏指标进行三维空间上的准确定量。评估舒张功能参数包括：收缩末容积（ESV），舒张末容积（EDV），收缩/舒张末球形指数（ESSI/EDSI），舒张失同步指数（DDI）：舒张晚期失同步指数（DDI-late），舒张早期失同步指数（DDI-early），舒张末离散差（DISPED-late），舒张早期离散差（DISPED-early）及标准 17 节段的容积-时间曲线。我们工作组运用该项技术评价肥厚型心肌病患者舒张功能，更加准备的评估了肥厚型心肌病患者随病情进展舒张功能恶化程度。

综上所述，舒张功能的评价对于临床预后有着极其重要作用。超声心动图在无创评价心脏舒张功能方面具有较高的准确性，但必须综合考虑临床症状才能为临床工作提供更加准确和有效的信息。（参考文献略） 责编 / 周荣卫（Tel: 010-84094350 Email: rwzhou@ccheart.com.cn）

发生了明显的缺血，显然用冠状动脉造影指导介入治疗主观性很强，且不能反映狭窄对于心肌血供的真实影响。

目前临床上没有一个指标可以帮助临床医师来决定是否对这类患者置入支架。有研究表明，心肌缺血是不良心血管事件的独立预测因子，诱发心肌缺血的病变导致死亡和心梗的发生率明显高于不诱发心肌缺血的病变。临床研究表明（图1），正常情况下，如果冠脉狭窄未诱发心肌缺血，死亡事件发生率在1%以下；若冠脉狭窄诱发心肌缺血，死亡事件发生率在7.4%，两者差距达10倍以上。因此，我们认为对导致心肌缺血的病变进行血运重建可显著改善患者的症状及预后。

非缺血性病变导致死亡或心肌梗死的发生率<1%/年（图2），因此临床上如果对此类患者进行干预，属于过度干预。

从该研究可以得出两个重要的结论：1. 对于冠脉无功能学意义的狭窄（FFR > 0.75）进行PCI是无益的，不论预后还是症状，均无法获益。对于此类临界病变的患者，延迟介入治疗是安全的，这个原则对合并糖尿病的冠心病患者同样适用。2. FFR < 0.75是患者发生心源性死亡或者AMI的重要预测因子。即使对此类患者进行了PCI，5年后随访显示，其死亡或者AMI的几率仍比FFR > 0.75的患者高出5倍。

实践证明，在临床上，FFR可用于中等程度狭窄病变的评价，多支血管病变的检测，提供心肌缺血证据决定是否需要血运重建，并且当造影病变重叠或病变位置不清楚时FFR也有重要的临床指导价值。然而，DEFER研究也具有一定的局限性，该试验使用的全部是裸支架，因此结果无法反映药物支架的具体情况。但是目前众多临床试验均表明，药物支架与裸支架相比可以降低再狭窄，显著减少再次血运重建的几率。是否在PCI组应用药物支架会得到类似的结果尚待确定，我们对非缺血性病变进行血运重建是否获益并不清楚，仅干预导致心肌缺血的病变可能是有

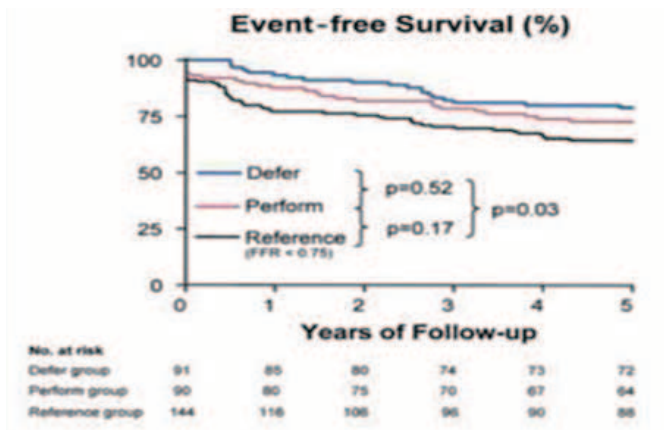


图1. DEFER研究5年无症状生存率

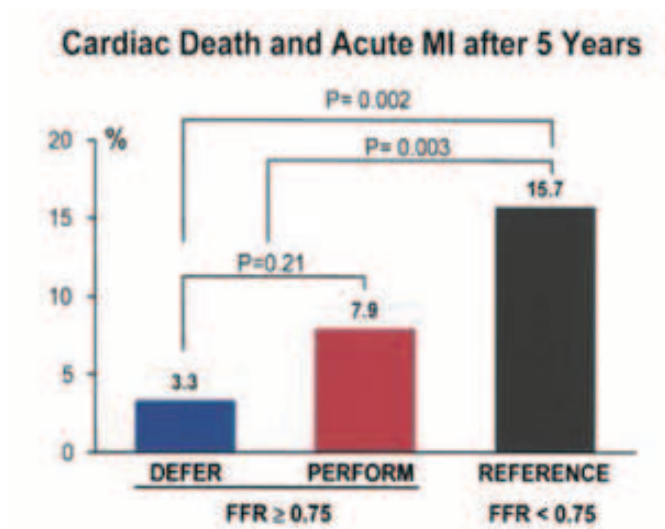


图2. 心脏猝死和急性心肌梗死的5年发生率

益的。

如何判定导致心肌缺血的病变，哪些冠心病患者需要进行血运重建？我们从解剖学角度来看，它的评价主要有以下几个方面：影像学评估：冠脉CTA，冠脉造影，IVUS（血管内超声），OTC（光学相干断层成像）等；无创生理学评估：活动平板实验，多巴酚丁胺超声心动图，药物复合核素心肌扫描等；有创生理学评估：CFR（冠脉动脉血流

储备）、LMR（微血管阻力指数）及FFR（心肌血流储备分数）评价对冠脉病变对心肌血流的影响。

1. 判定导致心肌缺血病变的指标

（1）心肌血流储备分数（Fractional Flow Reserve, FFR）

血流储备分数（FFR）是指狭窄血管中能获得的最大血流量与假设该血管无狭窄情况下的最大血流量之比。FFR于1993年由Pijls博士提出，是一种通过压力测定来推算冠脉血流的指标。它是目前公认的评估冠状动脉狭窄对血流影响程度的功能性评价指标。FFR主要通过计算冠状动脉狭窄远端压力与主动脉根部压力之比来获得，狭窄远端压力可以通过压力导丝在最大灌注血流（通过冠脉内或静脉内注射罂粟碱或腺苷或ATP）测得。FFR = Pd/Pa（Pd为压力导丝测量的冠脉狭窄远端压力，Pa为指引导管测量的主动脉压）。

值得注意的是，FFR是指最大充血状态下的血流量，不存在“静息FFR”这个概念。正常心外膜冠状动脉对血流的阻力很小，FFR的正常值为1.0；当心外膜冠脉有狭窄病变存在时，FFR<1.0。FFR = 0.60说明这支冠脉的血供只有正常时的60%。FFR有很清晰的阈值，FFR < 0.75的狭窄几乎都会导致心肌缺血，FFR ≥ 0.75的狭窄则造成心肌缺血的可能性非常小。FFR的测量操作有很高的重复性，且FFR导丝可以当做介入导丝使用，不会过多增加介入治疗的难度和时间。PressureWire和RadiAnalyzer相连接，屏幕上显示主动压和病变远端压力信号的波形。自动计算出FFR值（Pd/Pa）。

FFR > 0.80时，一般不需要置入支架，FFR ≤ 0.80时，则表明狭窄诱发心肌缺血，可考虑置入支架。FFR能对冠脉病变进行功能性评价，简单易行，过去的临床研究已经提供了很多的循证医学依据，它的临床价值已经被证实。FFR

对于判断冠脉病变的严重程度及对治疗策略的选择提供了重要参考依据，此外，FFR尚可对介入手术的效果进行评估。FFR虽然能够提供冠脉狭窄的功能信息，但无法提供解剖信息，并且是有创检查，价格昂贵。

（2）冠状动脉CT血管造影（CT Coronary Angiography, CTA）

有没有无创的检查可以评价冠脉病变？在2012年欧洲心脏病学年会（ESC）上有学者报道了冠脉CTA临床试验新的结果，使得更多的医学者关注冠脉CTA在冠脉疾病治疗中的应用前景。冠脉CTA能准确评估冠脉狭窄程度，且能辨别管壁斑块性质，是一种无创、操作简单的诊断冠状动脉病变检查方法，可作为筛查高危人群的首选方法。它与负荷核素试验、负荷超声心动图试验和活动平板等无创性检查相比，特异性和敏感性较高，可检测不稳定性斑块。冠脉CTA可识别各种斑块，例如：钙化斑块、纤维斑块、脂质斑块及软斑块，还可以提示支架近端的狭窄及冠脉分叉病变的诸多依据，还能判定斑块的性质（如，脂质斑块、纤维斑块或钙化斑块）能评估桥血管的功能状态及判定支架的情况。因此，如果对于冠心病患者的桥血管进行干预，前期应该对患者冠脉进行CTA的评价。冠状动脉慢性完全闭塞病变（CTO）如果采用CTA来进行评价，评价结果肯定会有一些有价值的信息。

目前我们临床上经过大量病例数据总结，就CTA而言，其敏感性：89%、特异性：96%、阴性预测值：99%、阳性预测值：78%，提示的结果是阴性的价值更为突出，如果CTA预测提示阴性结果，冠脉受损患者可以暂时不进行干预；阳性结果我们在干预的基础上要进一步进行监测。冠脉CTA虽为无创性技术，可以提示冠脉狭窄，但对冠脉具体狭窄的程度不能准确评价，能否引起心肌的缺血等，不能对冠脉病变进行功能性评价。

编者按

冠状动脉疾病是一类具有一定家族聚集性和遗传倾向的疾病。遗传易感性成为其重要的参与因素。全基因组关联分析研究 (Genome Wide Association Study, GWAS), 其定义为在人类全基因组范围内找出存在的序列变异并从中筛选出与疾病相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP), 已成为目前研究 CAD 等复杂疾病因子遗传学基础的重要方法。自 2007 年 5 月以来, 研究已经发现了超过 50 个 CAD 易感位点。在这些易感位点中, 研究发现 9p21 位点与包括动脉粥样硬化、外周动脉疾病、腹主动脉瘤以及颅内动脉瘤等多种疾病相关, 提示 9p21 可能参与血管的形成与重塑。而在最近的 Framingham Heart Study (FHS) 对 281 例心血管疾病患者全基因组 DNA 的 9p21.3 区域进行了直接测序的研究中发现一系列的遗传变异显著影响着 CAD 的发生。下文中, 来自华中科技大学生命科学与技术学院/人类基因组研究中心的涂欣教授从遗传学角度就动脉粥样硬化的研究进展与应用一文与广大医师分享。

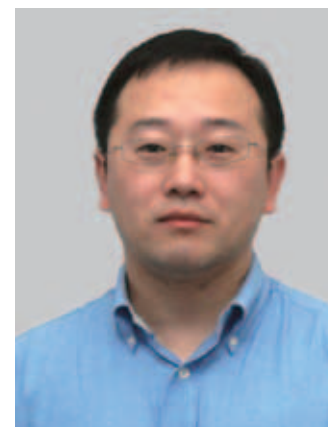
2. 新指标 : 冠脉 CTA + FFR = FFRCT

非侵入性的评估血流储备分数 (FFRCT) 是一种崭新无创性检测体系, 它为医生提供了一个可以比冠状动脉 CT 更精确地评估哪些病灶需要侵入性检查的方式。它先以冠脉 CTA 获得冠脉三维图像, 再用计算机以专用的软件根据冠状动脉解剖学信息模拟冠脉血流情况, 计算出模拟的 FFR 值。

二、FFRCT 的研究进展与展望

最近两项临床试验研究结果使医学界普遍关注 FFRCT 在冠脉狭窄诊断的临床价值。为了评估 FFRCT 在诊断冠脉显著狭窄的血流动力学改变方面的诊断价值, 研究者设计进行了这类试验。研究的主要终点评估为 CT 结合 FFRCT 是否能提高总体患者的诊断准确性。如果用有创的 FFR 检测为参照, 用 CT 合并无创 FFRCT 对疑似或确诊冠心病的稳定患者而言, 其诊断特异性、敏感性、准确性、分辨率均高于单独使用 CT 来判断有无冠心病。研究人员认为 FFRCT 可以成为一个重要的用来有效识别高度的狭窄和确定病变的血流动力学意义的工具。

DISCOVER-FLOW 试验确证, 通过 CCTA 计算无创获得的 FFR (FFRCT) 不仅无需额外影像检查或药物, 与造影时测定的 FFR 相关性良好, 这种一体化技术能从根本上避免不必要的冠脉血管造影与血运重建治疗。DeFacto 试验结果也清楚地表明, 在冠状动脉 CT 中, FFRCT 结果的分析提供了那些真正限制血流及增加患者危险性的病变的生理信息。FFRCT 结合了冠脉 CTA 和 FFR 的优势, 可以从结构和功能两方面来评估冠状动脉狭窄, 成为一种提供冠脉病变解剖学和功能学信息的崭新无创性检测体系。然而, CT-FFR 也不是没有问题, 首先 FFR 测量的基石为最大程度充血, 并且真实的血管是有弹性的, 根据 CT 图像重建的冠状动脉模型是否能够达到这一要求; 其次目前 CT-FFR 的研究人群都是未置入支架的冠心病患者, 其在置入支架的患者中是否依然有效, 诊断效能如何, 都是今后需要解决的问题; 再者, 正如 FFR 经历的 FAME 和 FAME II 研究, 我们也需要类似的研究来证实 CT-FFR 指导介入治疗是否安全有效。但不管怎样, CT-FFR 这一崭新的技术的确给冠心病的早期诊断带来了新的希望, 若大规模临床研究证实其安全、有效, 其必将有广阔的应用前景。



涂欣 华中科技大学生命科学与技术学院; 医学博士, 华中科技大学生命科学与技术学院/人类基因组研究中心副教授, 教育部“新世纪优秀人才”。中华医学会心脏起搏与电生理分会青年委员, 中国病理生理学会心血管青年专业委员会委员。主要从事人类心血管疾病发生机制、心血管疾病分子遗传学机制的研究工作。通过应用分子遗传学方法研究重大心血管疾病的发生机制与生物学基础, 进行心血管疾病遗传学基础、心血管疾病分子致病机制、心血管疾病致病基因发现及相关蛋白质生理功能研究。

动脉粥样硬化遗传学研究进展与应用

文 / 涂欣 华中科技大学生命科学与技术学院 华中科技大学人类基因组研究中心

冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 是一类由遗传、环境因素及其之间的相互作用引起的多基因疾病, 其发生具有一定的家族聚集性和遗传倾向。遗传易感性是参与 CAD 发生的重要因素。近 20 年来, 应用连锁分析和候选基因关联分析已发现如 MEF2A、LRP6、LDLR 等多个 CAD 致病或易感基因。

全基因组关联分析研究 (Genome Wide Association Study, GWAS) 是一种新的分子遗传学分析方法, 即在人类全基因组范围内找出存在的序列变异并从中筛选出与疾病相关的单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP)。2007 年 5 月, Anna Helgadottir 和 Ruth McPherson 在高加索人群中开展了基于大样本群体的 CAD 遗传学研究, 首次报道了一个与 CAD 相关的易感位点——9p21, 6 月 The Wellcome Trust Case Control Consortium 又发现 9p21、1q43、5q21、6q25、16q23、19q12、22q12 等 CAD 易感位点; 2007 年 8 月, Samani NJ 等分析发现 4 个新的 CAD 相关 SNP 位点:

1p13.3, 1q41, 10q11.21 和 15q22.33 ; 2009 年 2 月, Myocardial Infarction Genetics Consortium 在全基因组范围考察了心肌梗死关联 SNPs, 发现了 3 个新的相关易感位点 (21q22, 6p24 和 2q33), 11 月 Soranzo N 等应用 meta 分析确定了 22 个 CAD 易感位点; 2011 年, Erdmann J 等研究又发现了一个新的 CAD 易感位点 (10p11.23), 同年 3 月我们通过 GWAS 发现了一个新的中国汉族人群 CAD 易感位点 (c6orf105), Coronary Artery Disease (CAD) Genetics Consortium 则发现 5 个新的欧洲及南亚人 CAD 遗传位点 : 10q23, 11q22, 15q25, 7q22 和 10p11 ; 2012 年, 通过 GWAS 研究, 在中国汉族人群中又新发现了 4 个新的冠状动脉疾病易感位点。迄今为止, 大规模的 GWAS 研究已经发现了超过 50 个 CAD 易感位点。这些致病 / 易感位点的主要特征包括 : 1. 大多数已报道的 CAD 易感位点中只有少量遗传位点与脂质或高血压等 CAD 危险因子关联 ; 2. 这些变异可以增加 6%~92% 的 CAD 发病风险 ; 3. 这些遗传变异在人群中的基因频率为 2%~91% ; 4. 大多数变异在早发 CAD 患者中具有更高的致病性, 但是, 这些变异大多数位于基因的非编码区, 仅可解释大约 10.6% 的 CAD 发病原因。

在已经发现的 CAD 易感位点

中, 位于人类染色体 9p21 的 SNPs 是在 2007 年多个大样本欧裔白人群体 GWAS 研究中首次发现, 并随后在多个人群中证实的 CAD 关联位点。9p21 位点与包括动脉粥样硬化、外周动脉疾病、腹主动脉瘤以及颅内动脉瘤等多种疾病相关, 提示 9p21 可能参与血管的形成与重塑。

9p21.3 中与 CAD 关联 SNPs 所在 LD 区域存在一个功能未知的基因 ANRIL (anti-sense noncoding RNA in the INK4 locus), 该基因全长为 126.3kb, 序列与结构分析显示其可能是一个非编码 RNA 基因, 并因剪接方式的不同可生成多种不同的 mRNA 转录本, 并在巨噬细胞、血管内皮与平滑肌细胞等参与 CAD 发生机制的细胞中均有表达。位于 9p21 与 CAD 关联 SNPs 的风险等位基因型可影响 ANRIL 转录并参与 CAD 进程 : Jarinova O 等研究发现了 4 个可能具有 ANRIL 增强子活性的保守区域 (CNS1-4), 其中, 位于 CNS3 的两个风险等位的纯合变异可显著增强大动脉平滑肌细胞中 ANRIL 的表达 (p 值 =0.000008); Visel Aet 等在研究中对小鼠的 9p21.3 区域的同源重组序列进行了定点缺失突变, 发现突变后小鼠组织中位于 9p21 区域内的 CDKN2A 和 CDKN2B 基因的表达量显著下调 (p 值 <0.005); Liu Y 等在

对 170 例正常人外周血 T 细胞 (PBTL) 进行研究时发现, SNP rs10757278 风险等位可以显著下调 ANRIL 的转录水平 (p 值 <0.0001); Cunnington MS 等对 177 例英国的高加索人群和 310 例南非混合血统人群 9p21 位点内的 56 个 SNPs 的研究结果显示, 两个人群中的 SNPs 均能顺式调控位点内基因 CDKN2A、CDKN2B 以及 ANRIL 的表达 (p 值 <0.05), 同时发现风险等位影响 ANRIL 的表达参与了包括冠心病、脑卒中、糖尿病在内的多种疾病的发病过程 ; 另一项对 1098 个 CAD 患者的外周血单核细胞全基因组中 9p21 位点内风险等位基因研究的结果显示, ANRIL 与动脉粥样硬化显著相关 (EU741058, p 值 =0.02 ; NR_003529, p 值 =0.001), 其风险等位可显著改变 ANRIL 两个转录本的转录水平 (EU741058, p 值 = 2.1×10^{-12} ; NR_003529, p 值 = 1.6×10^{-5}), 提示 ANRIL 可能是一个新的 CAD 相关基因, 位于 9p21 的 CAD 关联遗传位点可能通过影响 ANRIL、CDKN2A、CDKN2B 等基因的功能参与 CAD 进程。

上述研究是基于对 GWAS 发现的 CAD 关联 SNPs 进行分析和功能性研究结果, 然而, 由于 GWAS 主要是将全基因范围内约 1000 万个最小等位基因频率 (MAF) >0.05 的 SNPs

作为标记 (tag SNPs) 对复杂性疾病 (如 CAD) 进行全基因组遗传学研究, 因此, 在与疾病关联的 tag SNPs 连锁不平衡区域可能存在一些具有较大致病效应的罕见变异或少见 SNPs (MAF<0.05), 发现这类与疾病功能性相关的遗传变异, 是发现疾病致病基因参与复杂性疾病发生发展过程的关键。最近, Framingham Heart Study (FHS) 对 281 例心血管疾病患者全基因组 DNA 的 9p21.3 区域进行了直接测序, 发现了 516 个, 包括 ANRIL、C9orf53、CDKN2A、CDKN2B 等基因在内的遗传变异, 从这些变异中筛选出 126 个 SNPs 并在 7290 例个体中进行基因分型, 结果发现一系列与多种心血管疾病关联的遗传变异 (rs4977574、rs1333045、rs1333046、rs10811661 等), 这些变异显著影响着 CAD 的发生。其中部分罕见遗传变异可直接影响 ANRIL、CDKN2B 等基因的表达。这些研究提示 9p21 参与了 CAD 的发生发展, 这些遗传易感 SNPs 或罕见变异对该病具有重要的临床应用价值, 在 2010 年和 2012 年, Muehlschlegel JD 等和 Gioli-Pereira L 等分别发现 9p21 区域 CAD 易感位点 rs10116277 和 rs2383206 与 CAD 显著相关, 其中, rs10116277 与冠状动脉旁路移植术 (CABG) 五年内术后复发全致死

率显著相关, 而 rs2383206 与多血管病变的 CAD 的发生和致死显著相关 ; Davies RW 等在 2010 年进行的大规模的 GWAS 研究 (case : control=5249 : 5257) 后, 筛选出近 12 个具有对 CAD 疾病预测意义的 SNPs, 并提出基于单核苷酸多态性对预测心血管疾病发生的可行性。

CAD 是一种严重危害人类健康的重大疾病, 如何利用分子遗传学发现疾病相关基因或位点, 阐明 CAD 的发病机理并应用于临床是目前转化医学研究中的热点和重点问题。自 2007 年 5 月 Anna Helgadottir 和 Ruth McPherson 等在高加索人群中首先开展 CAD 的 GWAS 研究发现了易感位点 9p21 后, 已发现了许多 CAD 相关遗传位点, 近 7 年来, 大量的研究证实了人类 9p21 位点参与了包括动脉粥样硬化在内的多种心血管疾病的发生和发展, 研究中发现的多个 SNPs 或罕见突变直接影响 CAD 相关基因的表达, 或参与炎症反应的调控和应答, 这些易感位点对 CAD 疾病的发生具有重要的临床应用价值, 有助于评估疾病的发生风险, 并可在了解易感基因在 CAD 发生中的作用的基础上采取积极的预防或治疗措施。(参考文献略)

编者按

目前以血管功能失衡为病理学基础的心脑血管疾病发病率逐年上升,而作为心脑血管疾病的重要因素——血管损伤、重塑成为当前生命科学的研究热点之一。自 1993 年发现第一个微小 RNA (microRNA, miRNA) 以来,经研究表明,miRNA 在血管内皮细胞和平滑肌细胞发挥重要作用,进而参与了血管重塑和稳态维持。由于血管内皮细胞在保持循环血液的流动性、血细胞的促凝与抗凝、血管通透性的调控等多个方面发挥重要作用,因此探讨内皮细胞在血管损伤、重塑中的作用与机制具有重要意义。近几年研究表明,在冠状动脉旁路移植术和经皮冠脉腔内血管成形术后血管再狭窄、颈动脉球囊损伤术致新生内膜形成与发展的过程中,细胞因子和生长因子诱导血管平滑肌细胞发生收缩型向合成型的表型转化成为其根本原因之一。而在血管相关性疾病中,微小 RNA 又将发挥怎样的作用?在下文中,来自上海长海医院的荆清教授就 miRNA 在血管重塑中的功能与机制的研究进展,及其在高血压等血管相关性疾病中的意义进行阐述。

微小 RNA 在血管损伤和重塑中的作用及其在高血压血管损伤和保护中的意义

文 / 宋晓伟 荆清 上海长海医院



荆清 上海长海医院; 医学博士, 教授, 博士研究生导师。中科院上海生命科学院/上海交通大学医学院健康科学研究所研究员, 课题组长; 中华医学会心血管病学分会第七届委员会青年委员会委员、上海市医学会心血管病分会动脉粥样硬化与血脂学组委员、上海市生物化学与分子生物学会理事兼理事, 美国心脏协会会员(Fellow of AHA)。现主要从事微小RNA与基因表达调控和心血管疾病发病机理及防治研究。承担的科研项目主要有科技部973计划项目及重大科学研究计划项目分课题、国家自然科学基金重点项目、中科院重要方向性项目等。曾先后获得上海市科协青年优秀科技论文一、二等奖。

血管损伤、重塑在冠心病、高血压等心脑血管疾病中发挥重要作用。随着我国经济发展和人民生活水平的提高、饮食结构和环境因素的改变,以血管功能失衡为病理学基础的心脑血管疾病的发病率呈逐年上升趋势,对人类健康构成了极大威胁,因此对血管损伤和重塑的分子机制的深入探讨,对血管相关性疾病的进一步理解,一直是当前生命科学的研究热点之一。

自 1993 年,线虫体内发现第一个微小 RNA (microRNA, miRNA) 以来,目前已有超过千余种 miRNAs 在不同物种间得以确认。这些 miRNAs 在不同物种间具有高度的序列保守性,提示它们对于生命活动的维持具有基础性作用。最近研究表明,多种 miRNA 参与了胚胎发育、心血管疾病发生、肿瘤发生等生理病理进程。同样,也有研究表明,miRNA 在血管损伤、重塑和稳态维持中发挥重要作用。本文将对 miRNA 在血管重塑中的功能与机制的研究进展,及其在高血压等血管相关性疾病中的意义进行简要综述。

1. miRNA 的合成、加工及作用方式

miRNA 是一类长度约 18~25 核苷酸的非编码 RNA,几乎存在于所有生物体中,广泛参与了基因转录后的表达调控。miRNA 的生物合成,首先从基因转录生成 Pri-miRNA 开始, pri-miRNA 在 Drosha-DGCR8 复合体的作用下,形成长度约 60~70 个核苷酸的发夹状 pre-miRNA。Pre-miRNA 通过 Exportin-5 从胞核转运至胞浆后,经 Dicer 酶剪切,成双链 miRNA 分子;最后,双链分离,一条被降解,另一条成为成熟的 miRNA。成熟的 miRNA 与其它分子一起形成了 RNA 诱导的沉默复合体。RNA 诱导的沉默复合体通过碱基配对与 mRNA 的 3' 端非编码区相互作用,引起该 mRNA 的降解或者翻译过程的抑制,从而负性调节该蛋白的表达。目前,生物信息学被用来预测 miRNA 能够作用的潜在靶基因,结果表明,一个 miRNA 可能直接调控上百个基因的表达,人类至少有三分之一的基因表达受到 miRNA 调控,提示 miRNA 可能参与调控许多重要的基础性细胞活动以及基本的生理病理过程。

2. miRNA 在血管重塑和稳态维持中发挥重要作用

血管重塑是由于血管内皮损伤、平滑肌细胞增生、细胞外基质沉积等原因,所致的血管壁增厚和管腔狭窄性心血管疾病,包括动脉粥样硬化、血管成形术后再狭窄、高血压等。血管重塑是血管结构发生改变的主动过程,它涉及了组成血管的内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等多种细胞类型的生长、死亡、迁移等病理生理过程。既往研究表明,miRNA 在血管内皮细胞和平滑肌细胞发挥重要作用,进而参与了血管重塑和稳态维持。

2.1 miRNA 在血管内皮细胞的功能维持中发挥重要作用

血管内皮细胞是位于血管内表面的单层扁平上皮细胞,是血管壁与血液之间的分界细胞,是形成心血管封闭管道系统的形态学基础,在保持循环血液的流动性、血细胞的促凝与抗凝、血管通透性的调控等多个方面发挥重要作用。因此探讨内皮细胞在血管损伤、重塑中的作用与机制具有重要意义。最近研究表明,多种 miRNAs 参与了内皮细胞的功能维持,进而参与了血管重塑过程。

Dicer 是 miRNA 成熟过程中的关键酶,将其在内皮细胞特异敲除后,小鼠表现出明显的血管新生异常,从而出现胚胎期致死,提示内皮细胞中表达的 miRNA 有可能通过调节血管内皮细胞的基因表达,调控血管形成和重塑的基本过程。我们在研究中通过 miRNA 芯片对内皮细胞的 miRNA 表达进行检测,发现 miR-126、miR-21 等多种 miRNAs 在内皮细胞中具有较高的表达丰度。通过分析,我们发现 miR-126 在斑马鱼基因组中存在两个基因位点;进一步研究表明,miR-126 能够通过调控靶基因 PAK1 这一重要细胞骨架调节因子,参与调控血管的完整性。最近研究表明,内皮细胞中的 miR-126 除了在内皮细胞中直接调控基因表达,参与血管功能的调节外,还能够通过旁分泌的方式作用于血管平滑肌细胞,从而调控压力负荷下的平滑肌细胞由收缩型向分泌型转化,进而参与了血管重塑过程。除了 miR-126 外,其它一些内皮细胞高丰度表达的 miRNAs 也能够通过调节内皮细胞的基因表达,参与了血管重塑的基本过程,例如,miR-21 能够通过抑制小 G 蛋白 RhoB, miR-92 通过抑制去乙酰化酶 SIRT1、整合素 ITGA5 等基因在内皮细胞中的表达,参与血管重塑的调节过程。

2.2 miRNA 在血管平滑肌细胞的功能维持中发挥重要作用

血管平滑肌细胞是血管中膜的主要细胞成分之一,在血管重塑中发挥核心作用。近几年研究表明,细胞因子和生长因子诱导血管平滑肌细胞发生收缩型向合成型的表型转化是冠状动脉旁路移植术和经皮冠脉腔内血管成形术

后血管再狭窄、颈动脉球囊损伤术致新生内膜形成与发展的根本原因之一。

最近研究表明，miRNA 在血管平滑肌细胞的基本生理过程中发挥重要作用。在血管平滑肌细胞中，将 miRNA 形成关键酶 Dicer 特异性敲除后，发现血管平滑肌出现明显的异常发育表型，表现为血管平滑肌细胞的低增殖率，从而导致小鼠胚胎期致死，提示 miRNA 在血管平滑肌细胞的基础功能中发挥重要作用。血管重塑的研究，表明多种 miRNAs 参与了血管平滑肌细胞的增殖、表型转化等基本过程。例如，miR-21 的过表达可以诱导血管平滑肌细胞增殖，减少血管平滑肌细胞凋亡，从而参与了血管重塑过程；此外，在大鼠颈动脉球囊损伤中，将 miR-145 过表达，能够明显上调 Sm α -actin、钙调蛋白和 SM-MHC 等相关的血管平滑肌细胞分化标志分子的表达，从而抑制新生内膜的生长；同样，在这一模型中，抑制 miR-222 的表达，则能够明显抑制平滑肌细胞的增殖和血管内膜新生。这些研究表明，在血管平滑肌细胞中调控 miRNAs 的表达可能能够抑制病理性的血管重塑，进而可能有利于动脉粥样硬化、血管成形术后再狭窄、脑卒中等血管重塑性疾病的治疗。

3. miRNA 参与血管重塑相关性疾病

血管损伤、修复、重塑在冠心病、高血压、肺动脉高压等心脑血管疾病中发挥重要作用。最近研究表明多种 miRNAs 在这些血管重塑性疾病的发生、发展中发挥重要作用。

3.1 miRNA 参与心肌缺血后的血管新生

MiR-126 是一个内皮特异表达的 miRNA，在内皮细胞的增殖、迁移中发挥重要作用，其敲除小鼠的心肌在缺血后，血管新生受到明显抑制，无法重塑形成足够的侧支循环，因而无法为缺血心肌提供足够的营养物质与氧气，从

而导致心梗诱发的心衰比例在 miR-126 敲除小鼠中明显升高。同样，另一个 miRNA，miR-24，在心肌缺血后的内皮细胞中表达明显升高，将 miR-24 过表达能够诱导内皮细胞凋亡，从而阻止了内皮血管网的形成，进而阻碍了血管新生和重塑；相反 miR-24 的敲除能够通过抑制内皮细胞的凋亡，增加血管形成，减少缺氧诱发的心肌损伤，进而保护心功能，增加心梗后的小鼠存活率。

3.2 miRNA 参与高血压血管损伤的过程

高血压是血管重塑的重要原因之一，miRNA 参与了高血压的发生发展。研究表明，miR-130a 在自发性高血压大鼠的主动脉和肠系膜动脉中，在血管紧张素 II 促进的血管平滑肌细胞增殖模型中，表达升高，提示 miR-130a 可能在血管紧张素 II 诱发的血管重塑中发挥重要作用。进一步研究表明，将 miR-130a 抑制后，血管紧张素 II 的作用、血管平滑肌细胞的增殖和血管重塑都受到了明显抑制。相反，miR-155 在自发性高血压大鼠动脉中表达降低，过表达 miR-155 能够抑制血管紧张素 II 1 型受体的表达，进而参与高血压的发生。这些研究提示调控 miRNAs 的表达可能成为治疗高血压新的治疗策略。

3.3 miRNA 参与肺动脉高压的发生发展过程

肺动脉高压是一种重要的血管重塑性疾病。最近研究表明，miRNA 在肺动脉高压的发生过程中发挥重要作用。在缺氧诱导的肺动脉高压小鼠模型中抑制 miR-20 后能够减低肺动脉血管壁的厚度和小肺动脉的腔内堵塞。同样，在肺动脉内皮细胞中过表达 miR-424 和 miR-503 能够直接作用于成纤维细胞生长因子 FGF2 和 FGFR1，促进内皮细胞处于静止状态，抑制肺动脉内皮细胞对血管平滑肌细胞的募集能力，减轻肺动脉高压。另外，血管平滑肌中的 miRNA 的异常表达也能够参与肺动脉高压的发生。miR-145 是一个血管平滑肌细胞特异表达的 miRNA，在自发性和遗传性肺

动脉高压患者的肺组织中、在缺氧或 BMPR2 突变诱发的肺动脉高压小鼠中表达升高；将其在小鼠中敲除后，通过测量心脏右室收缩压，右心室肥厚，肺动脉血管重塑比例的研究，表明 miR-145 敲低能够抑制肺动脉高压的发生。

4. 血清 miRNA 可以作为血管损伤、重塑相关疾病的血清标志物

miRNA 在血浆中具有较高的稳定性，有可能在血管重塑相关疾病的发生发展中作为分子标志物。我们在研究中发现，miR-208 能够作为心肌缺血的血清标志物，具有较高的灵敏性和特异性。同样，肺动脉高压患者的血浆中，多种 miRNA 发生含量改变，提示 miRNA 可能能够作为肺动脉高压的血浆标志分子。这一研究可能对于临床检测具有重要意义，因为目前肺动脉高压的检测方法主要是通过 X 射线透视下的导管术进行的，尚缺乏简单有效的检测方法和高特异性、灵敏性的血浆分子标志物。在这一研究中，研究者共纳入 40 例患者作为研究对象，通过平均肺动脉压的高低将这些患者分为轻度 - 重度两类，通过 miRNA 芯片对肺动脉高压患者的血浆 miRNAs 含量进行检测，结果显示 miR-451, miR-1246 等在肺动脉高压患者的血浆中含量降低，而 miR-23b、miR-130a 和 miR-191 等含量升高。虽然这一研究筛选出多种血浆含量异常的 miRNA，然而对于 miRNA 在肺动脉高压中作为标志分子的灵敏性和特异性仍有待于进一步分析。

5. 问题与展望

近年来，随着对 miRNA 功能认识的深入和治疗学研究的推进，其在血管重塑和稳态维持中的临床应用前景逐渐清晰。然而，仍有许多问题制约其大规模临床应用：一方面，miRNA 的靶基因有几十个甚至上百个，作用范围广泛，人为干预 miRNA 有可能造成众多下游靶蛋白的改变而引起副作用，另外化学修饰方法的毒性也有待确认，同时对 miRNA 的脱靶效应研究也较少；另一方面，目前还缺乏相应的药代动力学研究；此外，miRNA 之间复杂的调控机制网络也需要深入探索。随着对 miRNA 认识的深入和治疗学研究的成熟，我们有可能看到 miRNA 在血管重塑性疾病中广阔的应用前景，相应的临床研究也会引导更深入的机制探索，并最终服务于病患。

编者按

白大衣高血压（white coat hypertension,WCH）又称诊室高血压（office hypertension），总体发病率约 13%，在高血压人群中发病率约 32%，是根据诊室血压与诊室外血压测量结果存在的不同或矛盾现象细分而来的特殊类型的高血压，表现为患者在诊室所测血压升高，诊室外血压正常。2013 年 ESC 与 ESH 的高血压管理指南对 WCH 的诊断进行了进一步明确，即：诊室血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ ，白天 ABPM 和 HBPM $< 135/85\text{mmHg}$ ，24 小时平均血压 $< 130/80\text{mmHg}$ 。目前我国对 WCH 的诊断是：诊室收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和（或）舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ ，且白昼动态收缩压 $< 135\text{mmHg}$ ，舒张压 $< 80\text{mmHg}$ ，由此亦可见全球范围就 WCH 定义尚不统一，这也是造成目前 WCH 相关研究不能进行比较的主要原因之一。WCH 有其特殊的临床特点和产生机制，如更容易发生无症状左室肥厚和导致新发糖尿病及持续性高血压，产生机制与存在交感神经系统激活的可能性相关。因此进一步掌握“白大衣高血压”心血管疾病的风险来源对防治该类疾病十分重要，其包括血糖调节异常、增加的左室重量指数、以及未来糖尿病与高血压发病率增加的风险。以上危险因素是决定启动药物治疗与否的一个重要之“度”。下文将就 WCH 的定义、诊断、产生机制、流行病学发病率、对靶器官存在的损伤情况及其治疗与预后等问题做一详尽阐述。



杨天伦 中南大学湘雅医院；心内科主任，主任医师，教授，博士研究生导师；中华医学会湖南分会心血管专业委员会主任委员，中华医学会心血管病治疗介入培训中心湘雅基地主任，中国医师协会心血管内科医师分会委员，中华医学会心血管介入治疗培训中心学术委员会委员，中南大学湘雅医院心血管研究室主任，国家食品药品监督管理局心血管临床药理基地主任，中南大学高血压研究所所长；《中华心血管病杂志》特约编委，《中南大学学报医学版》编委，《中国现代医学杂志》编委，《中华现代内科学杂志》专家编委会常务编委，《中国介入心脏病学杂志》编委，《中华医护杂志》编委，《岭南心血管病杂志英文版》编委。

文 / 杨天伦 夏珂 中南大学湘雅医院

白大衣高血压

概述

高血压是心血管疾病最重要的危险因素之一，血压的控制与否直接影响心血管疾病预后的好坏，然而目前世界上很多国家对血压的早期检测与控制仍谈不上不成功，这是导致心血管疾病死亡率、心血管疾病并发症增加的重要原因。早期发现高风险的高血压患者，有利于早期识别高危人群，积极预防其心血管疾病事件，该预防的实施在全球范围均具有战略性意义。所幸，人们对高血压的认识一直在进步，基于诊室血压的测量结果，JNC-7 曾在预防、检测、评估、治疗高血压时提出“高血压前期（prehypertension, PH）”的新概念，PH 收缩压在 $120 \sim 139\text{mmHg}$ ，舒张压 $80 \sim 89\text{mmHg}$ 的血压状态，即 PH 是发展为持续性高血压的一个早期迹象，与血压低于 $120/80\text{mmHg}$ 的人群相比，其心血管疾病风险增加 2 倍。此后，根据诊室血压与诊室外血压测量结果存在的不同或矛盾现象，如：家庭自测血压（home blood pressure monitoring, HBPM）或动态

血压监测（ambulatory blood pressure monitoring, ABPM）的

结果出现了更为细致的高血压分类，白大衣高血压（white coat hypertension,WCH）就是其中一种特殊类型的高血压，表现为患者在诊室所测血压升高，诊室外血压正常；与其相反的另一 种高血压表现为诊室血压正常，而诊室外血压升高，被称为“隐匿性高血压（masked hypertension）”或“孤立性诊室高血压（isolated ambulatory hypertension）”；诊室内、外血压均高患者称为“真性高血压（true hypertension）”或“持续性高血压（sustained hypertension）”。

目前尽管很多临床研究探讨 WCH 与心血管疾病风险增加的关系，然而全球范围内对 WCH 的定义、诊断，产生机制、流行病学发病率、对靶器官存在的损伤情况，其治疗与预后等问题尚未形成统一、规范的意见。笔者希望通过总结国内、外相关研究进展对 WCH 进行较为全面的阐述。

WCH 的定义与诊断

“白大衣高血压（white coat hypertension,WCH），或称“诊室高血压(office hypertension)”，2005 年美国心脏病协会（American Heart Association,AHA）指南对 WCH 的定义为：成人在未服用任何降压药物所测诊室血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ ，但清醒状态下平均 ABPM $< 135/85\text{mmHg}$ ；2007 年欧洲心脏病学会（European Society of Cardiology, ESC）与欧洲高血压学会（European Society of Hypertension, ESH）血压管理与指南中提出：WCH 是指至少三次诊室血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ ，但 24 小时平均血压 $< 125\text{mmHg} \sim 130/80\text{mmHg}$ 、白天平均 ABPM $< 130\text{mmHg} \sim 135/85\text{mmHg}$ ，或平均 HBPM $< 130\text{mmHg} \sim 135/85 \text{ mmHg}$ 。以上对 WCH 的定义中包含的关键点有：受测试对象未服用任何抗高血压药物；至少有一次完整的 ABPM 或 HBPM 记录；由于诊室血压测量由医护人员参与，其结果读数较非医务人员读数偏高，建议采用血压自动测量系统以消除诊室血压与平均 ABPM 或 HBPM 之间的偏差；如需确诊 WCH，至少需两次 24 小

表 -1 诊室与诊室外血压的判断标准

分类	收缩压（mmHg）	舒张压（mmHg）
诊室血压	≥ 140	和 / 或 ≥ 90
动态血压		
白昼(清醒)	≥ 135	和 / 或 ≥ 85
夜间(睡眠)	≥ 120	和 / 或 ≥ 70
24 小时	≥ 130	和 / 或 ≥ 80
家庭自测血压	≥ 135	和 / 或 ≥ 85

表 -2 以诊断为目的的诊室外血压测定临床适应证

ABPM 与 HBPM 的临床适应证
怀疑 WCH
- 诊室 1 级高血压
- 不伴无症状性靶器官损害以及低心血管风险的诊室高血压
在高血压人群中鉴定 WCH
注：WCH：白大衣高血压；ABPM：平均动态血压监测；HBPM：家庭自测血压

时 ABPM 的结果。目前，2013 年 ESC 与 ESH 的高血压管理指南对 WCH 的诊断进行了进一步明确，即：诊室血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ ，白天 ABPM 和 HBPM $< 135/85\text{mmHg}$ ，24 小时平均血压 $< 130/80\text{mmHg}$ 。2013 年 ESC 对诊室血压与诊室外血压测量的界定建议按表 -1 中的标准进行判断。目前我国对 WCH 的诊断是：诊室收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和（或）舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ ，且白昼动态收缩压 $< 135\text{mmHg}$ ，舒张压 $< 80\text{mmHg}$ 。在临床上怀疑单纯性诊室高血压时应通过 ABPM 或 HBPM 的测量协助诊断（以诊断为目的的诊室外血压测定临床适应证见表 -2）。如需确诊 WCH，需在 $3 \sim 6$

个月内对患者进行随访，反复测量诊室血压达到诊断标准后方可确定。值得注意的是:WCH 需与白大衣效应 (white-coat effect) 进行区别，后者是指在医务人员在场时受试者的血压普遍升高的现象，包括血压正常人群与所有类别的高血压人群。

WCH 的流行病学与临床特点

“白大衣高血压”总体发病率约 13% (波动范围 : 9% ~ 16%), 在高血压人群中发病率约 32% (波动范围 : 25% ~ 46%);此外，其发病率也与诊室血压升高程度相关，如:1 级高血压患者中 WCH 发病率为 5%，3 级高血压患者中 WCH 发病率为 10%。WCH 与年龄、女性、不吸烟、诊室血压轻微升高、靶器官受损以及心血管事件发生率低等临床特点相关。此外，与血压正常人群相比，WCH 还具有下述特征 : (1) 诊室外血压较高 ; (2) 更容易发生无症状的左室肥厚 ; (3) 由于 WCH 属于一种代谢危险因子，其导致的新发糖尿病及持续性高血压的发病率较高。

WCH 产生的机制

原发性高血压与交感神经兴奋增加相关，WCH 可能也存在交感神经系统的激活，有研究表明 : WCH 安静状态下交感兴奋较血压正常人群高，用低频 / 高频 (LH/HF) 比值作为间接评价交感 / 迷走神经兴奋的指标时发现 WCH 的 LF/HF 比值显著高于血压正常人群。一项评价血压对精神紧张的反应性研究表明 : 与血压正常组相比较，WCH 组的血压对精神紧张反应性明显。Weber 发现 WCH 患者存在肾素 - 血管紧张素系统的激活，WCH 患者血浆肾素、醛固酮水平升高，去甲肾上腺素水平也升高。也有人认为 : 患者在诊室接受医务人员测压，该现象对患者有“加压素效应”，可能与患者产生的应激反应 (stress reaction) 与警觉反应 (alert

reaction) 有关。

WCH 的靶器官损害 (target organ damage, TOD) 与心血管风险

WCH 的靶器官损害主要表现为左室重量指数 (left ventricular mass index, LVMI) 增加，采用体表面积进行标化的 LVMI 可作为评价其靶器官受损的指标。研究表明 : 调整年龄、性别、BMI 等影响因素后，WCH 的 LVMI 显著高于血压正常人群。但其他靶器官的损害，如 : 颈动脉内膜中层厚度、24 小时蛋白尿在 WCH 患者与正常血压人群无差别。此外，在目前的 WCH 定义下，尚无研究探讨 WCH 与眼底改变的关系。

有研究表明 WCH 长期心血管风险介于血压正常人群和持续性高血压患者之间，然而也有荟萃分析指出，当年龄、性别及其它协变量校正后，WCH 的上述心血管风险与正常血压人群无显著性差异，分析其可能的原因是由于 WCH 患者经治疗后降低了血压，导致降低了心血管风险。目前较为统一的认识是 : 与正常血压人群相比，“白大衣高血压”心血管疾病的风险主要来源于其血糖调节异常、增加的左室重量指数、以及未来糖尿病与高血压发病率增加的风险。对 PAMELA 研究进行随访发现 : WCH 基线空腹血糖高于血压正常人群 (5.0 mmol/L vs. 4.7 mmol/L), 十年内更容易发展为空腹血糖受损与糖尿病，WCH 人群 BMI 值 (26.4 kg/m²) 比血压正常人群 (23.9 kg/m²) 高，与持续性高血压患者 (27.2 kg/m²) 无差别。日本 OHASAMA 研究发现 : 与正常血压人群相比，WCH 患者 BMI 稍高，但处于正常范围 ; 其高密度脂蛋白无显著性差异，但甘油三酯高于后者 ; WCH 患者空腹血糖受损、糖耐量受损、糖尿病发生率分别为 : 11.1%、24.4%、8.9%，分别高于正常血压人群的 : 2.2%、17.2%、3.7%。糖耐量受损与 WCH 相关性的另一项研究表明 : 调整年龄、腰围等影响因素后，WCH 患者餐后

2 小时血糖 (7.4mmol/L) 高于血压正常人群 (5.7mmol/L), 说明评价 WCH 患者的心血管风险时应该检测餐后血糖。但目前尚无研究明确 WCH 患者的心血管事件风险，检测心血管事件 (examining cardiovascular events, CVE) 的前瞻性研究表明 : WCH 患者心血管事件与血压正常人群相比无显著性差异。

WCH 与未来高血压增加的关系

Grandi 研究表明 : WCH 中 72% 患者发展为持续性高血压，在随访中发现那些未经治疗的 WCH 患者中，基线 LVMI 高者发展为持续性高血压的比例大于基线 LVMI 低的患者与血压正常人群。OHASAMA 研究以 HBPM > 135/85mmHg 界定 WCH 时，发现 46.9% 的 WCH 发展为持续性高血压，血压正常组为 22.2%; 以 HBPM 结果诊断 WCH 时，WCH 患者与正常血压人群发展为持续性高血压的比例分别为 22.7%、10.9%。PAMELA 以 HBPM 和 ABPM 对新发高血压患者进行随访 10 年发现 : WCH 患者比血压正常人群更容易发展为持续性高血压。这些研究表明 : WCH 显然比血压正常人群更容易发展为持续性高血压，提示 WCH 需要干预，避免未来发展为持续性高血压。

WCH 的治疗

目前对于是否采用药物治疗 WCH 存在争议，尚无随机研究明确表明药物治疗可降低 WCH 的心血管风险或减少终点事件，有些研究结果倾向于不需给予药物治疗或仅需生活方式干预 ; 另一些研究则表明 : 与血压正常人相比，WCH 的 LVMI 升高，且更易发生糖代谢失调，未来糖尿病、未来持续性高血压的风险升高，导致心血管风险升高，需要药物干预。如 : 2008 年 Helvaci 的研究提示 : 对 WCH 患者 (包括糖、脂代谢正常和异常的患者)，进行二甲双胍治疗或

饮食方式干预，药物治疗组明显获益。2013 年 Christopher J 研究提示 : 在大于 80 岁的老年人 WCH 中予以培哚普利治疗，相对于非药物治疗组，减少了心血管事件的发生率及死亡率。可见，WCH 启动药物治疗与否需要医生把握一个“度”，即根据患者是否合并有心血管危险因素，特别是肥胖与糖代谢的异常来区分是否需要进行药物治疗。

由于 WCH 本身是心血管风险的生物标志物，与血压正常人群相比，WCH 患者的 LVMI、糖代谢异常以及将来发生持续性高血压的风险均增加。故建议医生在治疗 WCH 患者时首先要重点关注 WCH 患者的整体心血管风险，对 WCH 患者进行评估、监测与教育，这包括 :

- (1) 评估是否存在靶器官损害 ;
- (2) 评估心血管风险，包括口服糖耐量实验 ;
- (3) 教育患者哪些是增加心血管疾病和糖尿病的风险，尤其要强调维持体重或减体重 ;
- (4) 教育患者限盐饮食，特别提醒在食用加工食品时注意 ;
- (5) 监测体重 ;
- (6) 监测 ABPM 或 HBPM，避免发展为持续性高血压 ;
- (7) 监测糖尿病的发生，特别在体重增加的 WCH 中要注意。

无危险因素的 WCH 仅需生活方式干预，适当的生活方式改变是预防与治疗高血压的基石，改变生活方式可达到与单药一致的疗效。已被证实能有效降压的生活方式措施包括 : (1) 限盐 ; (2) 适当饮酒 ; (3) 低脂饮食 ; (4) 多食蔬菜、水果 ; (5) 控制或减轻体重 ; (6) 经常参加体育锻炼。

但在合并代谢紊乱危险因素或合并无症状性靶器官损害的患者需考虑药物治疗，此时药物治疗是对生活方式改变的补充。合并高危因素的 WCH 患者，无论是单一 HBPM 升高或是单一 ABPM 升高，均需联合生活方式改变与药物治疗。2013 年 ESC 对 WCH 治疗的建议见表 -3。

编者按

2013年10月9日，北京大学第一医院霍勇教授团队，完成了国内首例经皮心室重建术，以下为该例手术详情介绍。

表-3 白大衣高血压的治疗策略

推荐	推荐强度	级别
- 无危险因素的 WCH 仅需生活方式干预，但应密切随访	II a	C
- 合并高危因素（代谢紊乱或无症状性靶器官损害）的 WCH，应在生活方式干预基础上给予药物治疗	II b	C

WCH 的随访建议

由于 WCH 存在发生无症状靶器官损害，并有发展为持续性高血压的风险，即使在未进行治疗的情况下也应对其进行至少一年一次的随访以了解诊室和诊室外的血压，检查心血管危险因素。每年的随访也可被视为是改变生活方式的治疗。对无危险因素的 WCH 患者应密切随访并定期监测诊室外血压，因为该 WCH 患者的诊室外血压往往高于血压正常人群，更容易发生无症状性靶器官损伤，或更易发展为糖尿病与持续性高血压。

对 WCH 未来研究的建议：

目前 WCH 研究领域中存在的一个主要问题是：对 WCH 定义的不一致性导致难以比较很多已完成的研究。建议将来的 WCH 研究不纳入已治疗的高血压患者，和不足以诊断为诊室高血压的患者，以及只有一次 ABPM 结果、或 HBPM 数据不全的患者；同时需要应用很多新的、更详细的评估系统对 WCH 进行系统评价，如：研发自动化的非诊室血压测定，探讨非诊室血压与 ABPM、HBPM 的关系，以及探讨 WCH 对较长远的心血管事件的预测能力等。

WCH 可被认为是高血压发展的一种形式，它与发展为持续性高血压、糖代谢异常、胰岛素抵抗的联系需要得到进一步评估。如在一项小的研究中发现：腰围、糖代谢异常、中心脉搏波传导速度与 WCH 中的新发持续性高血压患者有关系。新的心血管危险因子，如循环中的细胞炎症介质（TNF-a、白介素）以及 miRNAs 尚未在 WCH 患者中进行检测，关于 WCH 中的 miRNAs 检测有两个潜在的研究领域：分析 miRNAs 与内皮功能失调、左室肥厚的关系，这些都是将来值得研究的方向。（参考文献略）

责编 / 池晓宇 (Tel: 010-84094350
Email: xychi@cheart.com.cn)



霍勇 北京大学第一医院；教授，主任医师，博士生导师，现任北京大学第一医院内科及心脏中心主任，中华医学会心血管病学分会主任委员、中华医学会心血管介入治疗培训中心主任、中国医师协会心血管内科医师分会会长，卫生部医政司心血管疾病介入诊疗技术管理专家工作组组长，北京大学医学部心血管内科学系副主任、亚太介入心脏病学会秘书长，《中国介入心脏病学杂志》《中国医学前沿杂志（电子版）》《美国心脏病学院杂志介入分册（中文版）》等多种期刊主编。承担并参与多项国家课题。发表学术论文二百余篇，主编学术专著25部。并先后荣获了第八届“中国医师奖”、“第十三届吴阶平—保罗·杨森医学药学奖”及“吴阶平创新奖”。

文 / 马为 洪涛 李建平 陈明 刘兆平 龚艳君 张宝妮 杨颖 贺鹏康 霍勇 北京大学第一医院

国内首例经皮心室重建术

近年来心力衰竭的患病率逐年增高，成为严重的公共卫生问题。我国心衰患病率为 0.9%，病因中冠心病由 1980 年的 36.8% 上升至 2000 年的 45.6%，居各种病因之首。急性心肌梗死后大约有 20%~50% 的患者会发展为心力衰竭，特别是前壁心肌梗死患者。急性前壁心肌梗死后心肌坏死和随后的瘢痕化，导致左室重构，引起左心室扩大和左心室收缩功能下降。

心室重构的重要标志就是室壁张力增加以及心脏扩大。因此机械性的减少左室容积可以减轻室壁张力从而改善心室重构，这就是外科左室减容术的理论依据。尽管左室减容术已有 50 余年的历史，但是外科手术创伤较大，而且对外科术者的要求较高使临床应用受限。基于此，晚近国外研发出一种新的技术——经皮心室重建术（Percutaneous Ventricular Restoration，简称 PVR），其采用经皮经股动脉于左心室置入左室隔离装置（the PARACHUTE; Cardiokinetix, Inc, Menlo, CA）（图 3）的方法，减少左室容积，降低左室张力，改善左室重构和患者的心功能。

左室隔离装置系统由入路系统、输送系统、左室隔离装置三部分组成。入路系统包括引导导管（图 1）和扩张器。输送导管用于将折叠的隔离装置输送到心尖部，其远端有球囊，隔离装置送达心尖后充盈球囊可以固定隔离装置（图 2）。隔离装置由自膨胀的镍钛合金骨架、聚四氟乙烯膜和 pebax 多聚物脚组成。目前有四种规格分别为 65mm、75mm、85mm 和 95mm。每种规格依据脚的长

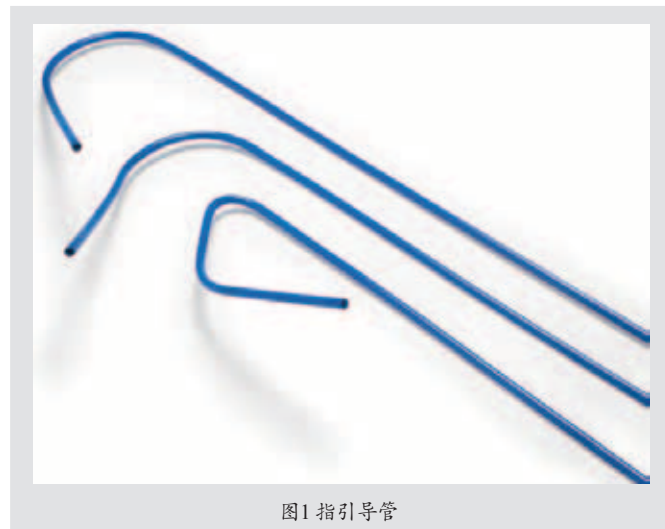


图1 指引导管



图2 输送导管

度分为正常长度和短脚的。

2013年10月9日我们于国内首先完成了两例PVR术，现将患者情况报告如下：

患者1，男性，60岁，4年前急性前壁心肌梗死，急诊于前降支置入Cypher（3.0×23cm）支架1枚。既往“甲状腺功能亢进症”，已治愈。入院诊断为冠状动脉性心脏病，陈旧前壁心肌梗死，PCI术后，心尖部室壁瘤形成，心功能Ⅱ级。术前进行了超声心动检查和6分钟步行试验检查，结果见表1。

患者2，男性，65岁，6月前因急性前壁心肌梗死，急诊于前降支行血栓抽吸并置入两枚支架（Excel2.5mm×24mm和2.5mm×28mm），5月前于回旋支择期置入一枚支架（Resolute2.5mm×14mm）。其后间断发作呼吸困难。既往

高血压和陈旧性脑梗塞病史。入院诊断为冠状动脉性心脏病，陈旧前壁心肌梗死，PCI术后，心尖部室壁瘤形成，心功能Ⅱ级。术前进行了超声心动检查和6分钟步行试验检查，结果见表1。

表1 两例患者PVR术前和术后超声心动及6分钟步行试验距离的比较

	左室舒张末 内径（cm）		左室舒张末 容积（ml）		左室射血 分数（%）		6分钟步行试 验距离（m）	
	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
患者1	5.93	5.87	164	146	33	34	498	532
患者2	5.50	5.26	145	127	30	35	342	410

注：超声心动检查为术后一周，6分钟步行试验为术后三天

手术过程

两位患者均进行了常规冠心病及心力衰竭二级预防治疗，术前超声和心脏CT筛查，两位患者分别选择75mm和85mm短脚心室隔离装置，分别使用14F和16F的指引导管。术中由麻醉科和心外科医师备台，如有紧急情况可做相应处理。术前三天阿司匹林300mg Qd。手术采用局麻。穿刺右侧桡动脉，进行左室造影（右前斜，角度由术前中心实验室提供）（图4）及右股动脉造影。穿刺右股动脉置入14F或16F鞘管，于左心室内置入6F猪尾导管，沿猪尾导管置入2.6m Amplatz Extra Stiff导丝，保留导丝，撤出猪尾导管，沿保留导丝将14F或16F指引导管（内有扩张



图3 左室隔离装置（the PARACHUTE）

器）放至左室心尖部后，撤出扩张器和导丝。在体外水槽内将心室隔离装置安装于输送导管内，注意充分排气，经输送导管通过指引导管将隔离装置放至心尖部，经左室造影和超声心动（经胸或经食道）确认隔离装置脚已经位于心尖部后（图5），固定输送导管，后撤指引导管并充盈球囊固定隔离装置（图6），时间1分钟后逆时针旋转5圈释放。复查左室造影（图7）及超声心动，处理穿刺血管，完成置入术。术后阿司匹林100mg Qd和华法林抗凝1年，维持INR2-3。

两位患者术后三天复查了6分钟步行试验，术后一周复查了超声心动，结果见表1，进一步的随访仍在进行中。

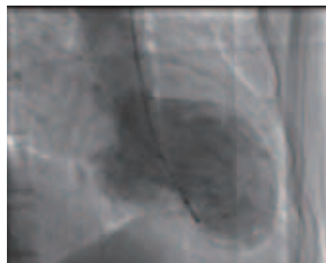


图4 术前左室造影

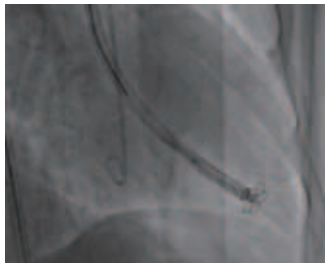


图5 通过指引导管将左室隔离装置放置于左室心尖部

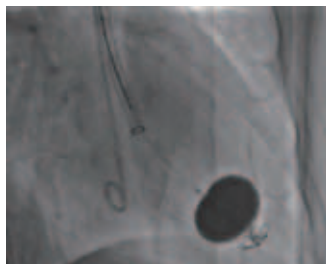


图6 充盈球囊固定左室隔离装置

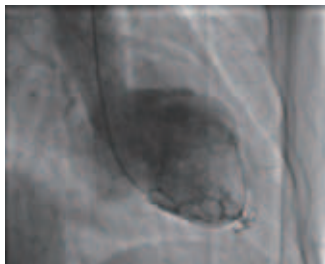


图7 左室隔离装置释放后重复左室造影

讨论

目前PVR主要适应证为：（1）患者年龄18~74岁（2）陈旧前壁心肌梗死合并前壁无运动或反常运动；LVEF<40%（3）按照现有指南药物治疗稳定3个月（4）NYHA心功能Ⅱ-Ⅳ级。主要排除标准：（1）急性心肌梗死60天内（2）患者再血管化治疗60天内（3）心肌缺血需要再血管化治疗和CRT治疗60天内（4）明显的瓣膜疾病等。在筛选合适的患者时，目前需要将患者的超声心动检查结果送到中

心实验室判断，然后再进行心脏CT或MRI检查进一步判断患者解剖条件是否符合进行PVR。

PVR主要并发症：目前国外积累了百余例经皮心室重建术的经验。2012年发表的一项包括了31例成功进行PVR患者的临床研究显示，手术成功率91%，6个月器械相关的主要不良事件发生率为15%，共发生5例，包括2例心衰加重，1例怀疑隔离装置感染（后证明并非隔离装置感染），1例隔离装置未完全打开（通过介入方法取出），1例由于室壁钙化明显未能将隔离装置锚定于心肌行外科手术取出。EuroPCR会议上英国的Martyn R. Thomas报道了一项包括91名进行PVR患者的荟萃分析，主要并发症发生率为6.6%，包括2例主动脉瓣损伤，2例心室损伤和2例严重出血。经皮心室重建术成功率90%，MACE事件主要包括5例未成功置入（3例由于定位原因、1例可疑置入装置感染、1例指引导管穿孔），2例心衰入院，1例周围血管栓塞，1例二尖瓣附属器损伤导致死亡。卒中发生率（非手术及器械相关）1%。

PVR的效果：目前尚缺乏PVR对心血管事件直接影响的研究，更多的是针对左室功能相关指标等中间指标的探讨。上述针对31名成功置入左室隔离装置患者一年的随访显示左室舒张末容积指数由术前的127.2ml/m²下降为110.4ml/m²（*P*<0.001），NYHA中位数由术前的3变为1.5（*P*<0.001），明尼苏达心衰生活质量指数由38.6改善为28.4（*P*<0.002），LVEF由26.9%增加为29.4%，6分钟步行试验距离由358.6米增加为374.7米，但差别均无统计学意义（*P*>0.05）。既往的临床研究和我们自己2例的经验初步表明，经皮心室重建术可以改善患者的临床心功能和减少左室容积。但是由于目前全球范围内接受该手术的患者例数尚不多，需要更多人群、更长时间的随访明确该手术是否可以降低心衰事件，特别是心衰死亡率。近期开展的PARACHUTE IV研究采用随机对照的方法，入选478例陈旧前壁心梗合并心衰患者，随机分为接受经皮心室重建术治疗和传统药物治疗者，主要终点为死亡和心衰住院，相信能够给我们更多的启示。责编 / 周荣卫（Tel: 010-84094350 Email: rwzhou@ccheart.com.cn）



CCheart 医心

思 辨 源 自 学 术 沟 通 创 造 价 值
Connection, Communication and Hearts

安捷思系统官方网站: <http://angiosys.ccheart.com.cn> 咨询电话: Tel: 010-84059198-8610

国内**第一款**冠状动脉造影和介入治疗现代化管理系统

安捷思 AngioSYS⁰⁴

最完善的报告系统

最便捷的回顾性分析

最强大的检索、统计查询功能

最高效稳定的数据库管理





Intuition

ADVANCED WORKHORSE GUIDEWIRE

精确操控 意动行随



ACCU-Core®