



医心评论[®]

CCheart Review



解读最新指南再议非ST段抬高ACS介入治疗时机

房颤导管消融术后抗凝药物应用的新认识

互联网心血管医院，没有什么不敢想



患者管理

轻松管理患者群体
医生无需透露私人信息
患者详情全掌握

随访管理

随访不再受时间地点的限制
定制化随访 满足不同医生的需求
随访问题明确化 不再只是时间提醒



病程管理

全程记录患者所有病程信息
病程云端储存 随时随地查看
无纸化 移动高效
无需整理 不怕丢失

随访模板

专业的医心将为您提供心血管领域常用随访模板
您也可以和医心的工作人员取得联系，只需简单几步，轻松定制您对患者的个性化随访模板
个性化您的随访问题、时间、频率……

PCI术后随访

心律失常随访

高血压随访

结构性心脏病随访

起搏器随访

糖尿病随访



Apple store



医生版



用户版



Android store



医生版



用户版

介入心脏病学领域发展——器械、药物、技术缺一不可

2015年已画上句点，回顾过去的一年，介入心脏病学领域有诸多引人关注的进展，TAVR技术向中低危患者过渡获得更多循证依据支持、经导管三尖瓣修复首获成功、经导管二尖瓣置入术逐渐升温、国产支架，如BuMA™西罗莫司药物洗脱支架、Tivoli®钴铬合金可降解涂层药物支架等在国际舞台绽放光芒，以及前景与争议共存的生物可吸收支架临床研究结果等，这些都让我们在感到兴奋的同时对未来的发展有了持续的期待。

除此之外，另一个不容忽视且影响着各种创新介入手术治疗与预后结果的要素——药物治疗，也有着引发热议和启发的重要发展。DAPT试验持续引发DES术后延长DAPT治疗可获益的热议、PEGASUS-TIMI 54试验结果使替格瑞洛获批用于心肌梗死病史超过1年的治疗等新闻都曾使我们眼前一亮。本期《医心评论》也着重纳入了相关药物治疗领域进展的文章以饕读者。

回望这一年的发展，介入心脏病学发展亮点还远不止于此，例如Watchman的获批颠覆了相关药物治疗策略、药物涂层球囊（DCB）应用的拓展、SPRINT试验结果在高血压领域带来的振动效应，以及移动医疗从风起云涌到大浪淘沙的发展趋势等，这些都将吸引着我们对2016年介入心脏病学及相关领域的进展展开持续性的关注。新的一年，医心将一如既往为您传递及时、专业的领域讯息。

池晓宇

Planners 策划 池晓宇 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 王梓烽 张娟
Executive Editor in Chief 执行主编 池晓宇
Art Director 美术设计 陈涛
医心网 www.ccheart.com.cn
Printing 印刷 北京博雅盛彩印刷技术有限公司
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 010-84094507
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）



CCRF 

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



CCRF 是专注于医疗器械领域的临床全服务机构。2013 年，公司在中国中小企业股份转让系统成功挂牌，证券代码 430306。作为 CRF（美国心血管研究基金）在中国的战略合作伙伴，CCRF 将始终坚持“质量与服务第一”，致力于在临床试验管理、数据管理、核心实验室、生物统计分析、IT 创新和医学信息传播等领域提供完整解决方案，鼎力为国内外客户提供高效率、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；以最高的专业水准，服务于健康事业。

目录

医心资讯

前沿资讯	06
期刊导读	07
业内新闻	08

ACS 诊疗及特殊患者的抗栓治疗

解读最新指南再议非 ST- 段抬高 ACS 介入治疗时机 / 温尚煜	12
ACS 合并房颤的抗栓策略 / 王勇	15
老年非血运重建 ACS 患者的抗血小板治疗 / 陈玉国	19
高龄 ACS 患者抗血小板治疗策略 / 贾绍斌	22
急诊 PCI 术中抗凝与术后抗凝的衔接：如何平衡疗效与安全性 / 杨丽霞	25

抗凝治疗临床进展

新型口服抗血小板药物——从机制到临床 / 何国祥	28
心房颤动导管消融术后抗凝药物的应用思考 / 杨延宗	31

临床实践——分叉病变介入治疗

复杂分叉病变 Culotte 支架技术解读 / 侯玉清	34
-----------------------------------	----

临床研究深度解析

爱立 Tivoli® 钴铬合金可降解涂层药物支架——I-LOVE-IT 2 临床试验及亚组研究最新进展深度解读	36
---	----

移动医疗与慢病管理

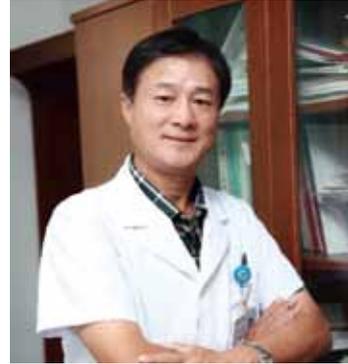
互联网心血管医院，没有什么不敢想 / 马长生	38
从临床实践看心脏康复与二级预防 / 范志清	40

经典病案

警惕：阻塞性睡眠呼吸暂停可致扩张性心肌病 / 李莉	42
高龄老年药物不良反应 1 例 / 陈亚红	45
老年人快速心律失常诊治思路及处理原则 / 周菁	47

CONTENTS

15 ACS 合并房颤的抗栓策略 / 王勇



25 急诊 PCI 术中抗凝与术后抗凝的衔接：如何平衡疗效与安全性 / 杨丽霞



31 心房颤动导管消融术后抗凝药物的应用思考 / 杨延宗



38 互联网心血管医院，没有什么不敢想 / 马长生



荟萃研究：生物可吸收支架一年支架血栓发生率较金属支架更高

一项 11 月发表在 *Lancet* 上的荟萃研究结果显示，与依维莫司洗脱金属支架相比，依维莫司洗脱生物可吸收支架尽管不会增加支架再次血运重建风险，但是会显著增加支架血栓和晚期管腔丢失风险，前者或可增加一倍。该荟萃研究分析六项试验结果，入组患者中 2337 例接受 Absorb 支架，1401 例接受钴铬合金支架或铂铬合金支架。入组试验包括：ABSORB China (n=480), ABSORB II (n=501), ABSORB III (n=2008), ABSORB Japan(n=400), EVERBIO II (n=158) 及 TROFI II (n=191)。入组患者男性较多，男性患者平均 62 岁，70% 的病变形态复杂。随访 1 年期间，靶病变血运重建率两组分别为 3%（生物可吸收支架组）和 3.3%（金属支架组），但是生物可吸收支架组确定或可能的支架血栓发生率显著高于金属组，分别为 1.3% vs 0.5%。生物可吸收支架组支架血栓风险最高时期是术后 1 天 ~30 天 (OR 3.11; 95%CI 1.24~7.82; P=0.02)。同时，与金属组相比，生物可吸收组心肌梗死 (MI) 发生率也较高，但无统计学意义。研究报告者总结道：生物可吸收支架的主要获益只有在抗再狭窄药物完全洗脱和支架溶解后才能显现，因此需要更大型试验全面评估生物可吸收支架的短期和长期优势。(译自：<http://www.medscape.com/viewarticle/855837>)

PCI 老年房颤患者三联抗栓与 DAPT 孰优孰劣？

来自日本的一项小型研究结果显示，对于 80 岁 ~90 岁接受经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的房颤 (AF) 患者，与双联抗血小板治疗 (DAPT) 相比，三联抗栓治疗 (DAPT 联合口服抗凝药) 与 1 年出血并发症发生风险增加有相关性，且此类患者接受 PCI 后易出现不良预后，出血风险也较高。该研究分析 2010 年 1 月至 2012 年 12 月日本 8 个医疗中心接受 PCI 的 AF 患者，共 360 例。在 PCI 时，这些患者接受 DAPT 或 DAPT 联合口服抗凝药。该研究终点为主要不良心脑血管事件 (MACCE) 和出血并发症的发生率。首先，对比了 80 岁 ~89 岁较年长患者 (n=77 例，平均年龄 84.5 岁) 和较年轻患者 (n=283 例，平均年龄 70.3 岁) 接受 PCI 的患者结果。结果显示，较年长组死亡率较高 (P<0.01)，MACCE 发生率也较高 (P<0.01)。然而，两组出血并发症发生率相似 (7.8% vs 5.6%; P=0.48)。其次，对比了较年长组 DAPT (n=44 例) 和三联抗栓治疗 (n=33 例) 的效果。1 年时，三联抗血小板治疗组 MACCE 发生风险稍低 (P=0.06)，无统计学意义。但是三联治疗组出血并发症发生风险较高，DAPT 组无 TIMI 出血并发症发生，而三联抗血小板治疗组 TIMI 大出血和小出血发生率均为 6.8% (13.6% vs 0%; P=0.008)。因此，80 岁 ~90 岁的 AF PCI 患者接受三联抗栓治疗徒劳无益，此类患者应该考虑个体化治疗。(译自：<http://www.medscape.com/viewarticle/855114>)

TATORT-NSTEMI 试验：血栓抽吸应用于 NSTEMI 患者徒劳无益

TATORT-NSTEMI 试验结果显示，非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 患者 PCI 前行血栓抽吸并不能改善患者 12 个月临床结果。非盲 TATORT-NSTEMI 试验共入组 440 例高危 NSTEMI (存在血栓相关病变) 患者，随机分配患者接受血栓抽吸联合 PCI (n=221) 或单独标准 PCI (n=219)。该研究的主要终点为主要不良心脏事件 (MACE)，MACE 包括全因死亡、心肌梗死靶血管血运重建。12 个月时，整体 MACE 发生率为 11%，血栓抽吸组为 8.7%，标准 PCI 组为 13.4% (RR 0.63, 95%CI 0.35~1.12; P=0.11)，两组相似，且两组 MACE 各个组成终点发生率也无显著差异。同时，亚组研究 MACE 这一趋势仍然存在。美国心脏协会 / 美国心脏病学会 STEMI 指南中不推荐进行血栓抽吸建议为 3 级。当前 STEMI 指南推荐血栓抽吸仅作为应急措施，根据 TATORT-NSTEMI 试验 NSTEMI 指南或可给出相同的建议。(来源：*European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2048872615617044, first published on November 18, 2015)

新一代支架可提高患者另行外科手术获益



REAL 注册研究结果显示, 接受冠脉支架术的患者需要心脏外科手术或非心脏外科手术的频率相对较高, 且与缺血和出血事件风险增高也有相关性。缺血事件风险与 PCI 至外科手术的时间和支架类型均有相关性。该研究在 2002 年至 2011 年连续入组 39 362 例接受冠脉支架术的患者。30 天、6 个月、1 年和 5 年外科手术累积发生率分别为 3.6%、9.4%、14.3% 和 40.0%, 其中单独心脏外科手术发生率分别为 0.8%、2.1%、2.6% 和 4.0%, 单独非心脏外科手术发生率分别为 1.3%、5.1%、9.1% 和 31.7%。与血栓形成低风险的患者相比, 中度风险会使心脏死亡 / MI 风险增加 50%, 而高度风险增加 2 倍多。对于出血风险, 紧急外科手术和非心脏外科手术与重度出血风险增加 3~4 倍有相关性。该研究显示任何时间点新一代药物洗脱支架 (DES) 至少跟裸金属支架 (BMS) 同样安全, 且前六个月安全性更高, DAPT 时间也更短, 如已获 CE 认证的 Resolute Integrity 支架、Promus 和 Promus Plus 支架以及 Xience Prime 和 Xience V 支架可在 1~3 个月时停药。(来源: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*.2015;published online before print December 8 2015, doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002155)

桡动脉入路较股动脉入路辐射更多, 新研究结果“叫板”桡动脉优势您怎么看?



荟萃分析结果显示, 与经股动脉入路相比, 经桡动脉入路的 PCI 可增加术者和患者在诊断和介入手术中的辐射暴露。该研究分析 24 项随机试验, 共纳入 19 328 例患者, 评估了心脏导管入路与辐射参数的关系。该研究主要终点是透视时间和 kerma 区产物。试验结果显示, 与经股动脉入路相比, 经桡动脉入路在诊断血管造影和 PCI 中透视时间较长, 两组诊断血管造影的加权平均数差异为 1.04 min, PCI 的加权平均数差异为 1.15 min (P 值均 <0.001)。左侧桡动脉入路透视时间比右侧桡动脉入路少 0.35 min ($P=0.04$)。仅 5 项试验统计了 kerma 区产物, 经桡动脉入路组诊断冠脉造影的 kerma 区产物较高, 加权平均数差异为 1.72 Gy·cm², 而这一差异无统计学意义 ($P=0.06$)。对于 PCI, 经桡动脉入路 kerma 区产物较高, 加权平均数差异为 0.55 Gy·cm², 这一差异具有统计学意义 ($P=0.02$)。其中 4 项试验结果显示, 术者在仅接受基础辐射防护的情况下, 经桡动脉组和经股动脉组吸收辐射剂量分别为 107 μSv 和 74 μSv。然而, 术者在应用额外的辐射防护时, 两组吸收辐射剂量显著减少, 这说明术者辐射暴露与穿戴防护有很大的相关性 (来源: *The Lancet*, Vol. 386, No. 10009, p2192-2203)。

COURAGE 研究 15 年: PCI 远期生存获益较 OMT 仍无优势



COURAGE 15 年研究结果显示, 从 PCI 术对稳定性冠状动脉疾病 (CAD) 患者的长期死亡率结果影响看, 早期血运重建患者的生存率并不优于单独最佳药物治疗策略 (OMT)。COURAGE 研究结果最早在 2007 年发表, 研究人员自 1999 年至 2004 年从美国和加拿大 50 家中心共入选 2287 例稳定性 CAD 患者随机给予单独 OMT 或 OMT 联合 PCI 治疗策略。结果显示, 两组中位随访期 4.6 年时的死亡率、非致死性 MI 发生率和 ACS 导致的住院率无差异。针对该研究分析, 研究人员对来自 COURAGE 研究原始队列的患者生存信息进行了验证, 这些数据收集自 2012 年以来美国退伍军人管理部的企业数据仓库和国家死亡指数。结果显示, 两组死亡率仍无差异, 即 42% vs 41%。该研究局限性为仅入组 53% 原始患者, 关键数据点丢失。(来源: *N Engl J Med* 2015; 373:1937-1946 November 12, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1505532)。



医心 APP 发布会于 10 月 29 日重磅推出

打造心血管领域慢性病管理平台 ——医心 APP 现已上线

如何转变“互联网 + 医疗”为“医疗 + 互联网”

2015 年 10 月 29 日，藉第二十六届长城国际心脏病学会议盛大召开之际，医心 APP 发布会于北京北辰五洲大酒店重磅推出。医心 APP 旨在专注于心血管垂直领域，着力打造心血管领域慢性病管理平台，现医心 APP 医生版和患者版已在苹果商店（Apple Store）和安卓应用市场（360 市场）全面上线。发布会当日现场座无虚席，包括医生、可穿戴医疗设备硬件厂商、医疗诊疗领域厂商、医疗投资机构及医疗数据服务机构人员在内的近 50 余人分享了医心 APP 创始理念及功能介绍。发布会后，来自中国医学科学院阜外心血管病医院的李崇剑大夫与北京大学第三医院的赵威大夫分别带来了“随访的现状与未来”和“心脏康复的价值与挑战”专业学术讲座，为与会人员更加深入了解我国随访及慢病康复领域的相关知识提供了面对面的交流机会。

医心是谁？

医心的品牌起源于医心网，医心网创立于 2000 年，是国内第一家专注于心血管领域的医学网站，迄今已有 15 年历史。随着医学诊疗技术和互联网科技的发展，医心先后建立了《医心评论》、医心掌中报、医心微博和医心微信等平台，各平台在医学前沿资讯传播、会议动态追踪、临床研究报道、病例分享和指南发布等方面发挥着不同时期的重要作用，也收获了数以万计心血管临床医师的关注与支持。

此次医心 APP 的推出是医心品牌的延伸，是在顺应“互联网 +”的大背景下，针对国内现有医疗需求和痛点，结合医心 15 年业内资源打造的一座“医患桥梁”，应用版本也将包括医生版和用户版。医心由拥有丰富行业经验

和资源的创始团队发起，CEO 谷曦曾任职于强生医疗和雅培血管仪器部门的营销管理岗位，另外几位创始人分别来自于传统医疗实业、医疗数据服务机构及医疗投资机构。

“互联网 + 医疗” or “医疗 + 互联网”？

2015年3月5日，李克强总理在政府报告中首次提出“互联网+”概念，一时间引起热议，传统行业纷纷乘风而上打造自己的“互联网+”模式，其中，医疗行业也不例外。“互联网医疗”自2014年元年开始，持续成为行业内关注的热点，如何更好的运用医生的“碎片化时间”也一直是各个移动医疗公司所热议的话题。而在我们接触医生的过程中，却更多看到的是医生累倒在手术台上，因为工作忽略了自己的生活、家庭，甚至是自己健康的现状。对此医心认为，这一概念应该更加确切地转换为医生实际工作中效率的提高以及医疗资源的合理化分配，即在专业的线上平台的支持下，改善线下传统医疗的诟病。“互联网+医疗”的概念或许应该转换成为“医疗+互联网”，医疗难以被互联网颠覆，但互联网可以凭借其优势极大地改善医疗环境，以互联网辅助医疗，为整个医疗带来更大的效率提升。

重度垂直或将是互联网医疗最大和最后一块金砖

医疗是公认的互联网最难改造的行业之一，主要原因之一是它的专业性，例如疾病种类的细分和跨学科间的长时间学习曲线等特点，并非一款线上软件能够一并解决；

此外国内现有医疗环境下的医患匹配度严重失衡，其中慢性非传染性疾病极具代表性。据统计，心血管疾病成为我国健康领域的头号杀手，我国现有心血管疾病患者多达2.9亿，然而相应的医生人数、慢病服务体系及诊后康复等能够更好改善患者预后与临床结果要素的极度不匹配似乎却成为我国医疗变革中的“阿喀琉斯之踵”，而重度垂直或将是互联网医疗对于医疗体系最大的一次革新。重度垂直的模式，是对于某一类疾病问题的一体化解决方案的实现，其将成为互联网医疗中的一个独特视野，为医疗革新注入活力。

“专业化”和“定制化”在慢病随访中有极其重要的意义

慢病具有长、粘、重（即治疗恢复周期长、频次高、致命、痛苦）的特性，这也决定着慢病有极大的诊后随访需求。医生有普遍的患者诊后管理意愿，而由于现阶段医疗资源在空间、时间、经验配置层面极度不平衡，医生往往没时间、没精力、没资源完善随访工作，从而导致随访流失率居高不下。慢病随访需要更强的行业专业性，不然只能做到简单的时间提醒，无法真正改变现状。细化到某个垂直领域的某个病种，由于医生治疗策略的不同和病人自身的差异，都会使得随访的针对性和随访的内容有很大程度的区别。任何一个通用随访模版，都无法覆盖某类疾病，更不用说整个随访领域。垂直领域的定制化随访可有针对性地对接到病种、研究、医院甚至是医生个体，医生根据自己的实际需求对模版进行整合，可以更有效地管理自己的患者，减少患者流失率，

也可以在医生的科研需求中发挥极大的作用。对于患者而言，通过定制化的诊后随访系统，可获得其术者团队提供的个性化康复指导，由此也能更好地改善预后、节省后期开支并建立医患和谐关系。

“医心 APP” 顺势而出

要解决现阶段的随访问题，须具备极高的行业专业知识和丰富的行业资源。医心专注于心血管垂直领域，凭借深厚的行业背景致力于打造专业的线上平台，前期为医生提供高效的随访入口，也为患者提供覆盖诊后所有环节的贴心服务，更为重要的是搭建患者和术者团队一对一的沟通平台。医心的医生端将为医生提供包括医学资讯传播、用户病程整合、随访定制和康复患教等服务与支持，同时这些服务也都将有相应的用户版本推出，以此为医生和患者打造专注、专业、高效、贴心的符合现有医疗体制及有效利用互联网的“医疗+互联网”式的心血管慢病管理平台，这也将成为医心 APP 的核心理念之一：我们不利用互联网挤占医生的碎片化时间，而是让临床医生的日常实践在互联网功能的协助下变得更加高效，最终惠及医患。

心血管疾病一站式管理

未来，在医疗科技不断革新的趋势下，医心 APP 相应功能板块也将不断升级、更新，通过与新型技术相结合，实现远程、便捷、实时的用户诊疗数据收录、整理和分析，通过构建专业级的心血管医疗大数据造福于临床和科研，不断加入全新模块，线上线下结合互补，实现慢病全程一站式管理，未来致力于打造线上线下集硬件于一体的全新心血管诊后服务模式，为医患带来福音。

APP 发布会后，由行业内资深医师带来了有关随访和康复的专题学术讲座，让到场听众更加深入地了解相关知识：



中国医学科学院阜外心血管病医院李崇剑分享“随访的现状与未来”



北京大学第三医院赵威分享心脏“康复的价值与挑战”

首期医心 APP 将重点推出四块个性化板块，分别是资讯、病程、随访和康复：

资讯

沿用并整合医心网、《医心评论》、医心公众号的医学信息传播功能，针对医生，为其提供行业信息、国内外会议动态、厂家信息、临床试验、指南等资讯；针对患者，为其提供为单个医院量身定做的入院须知、术前科普、住院通知、术后教育及科室通知等个性化需求信息。

病程

记录并整合用户从首次就诊、转诊等一系列诊疗全过程。具有用户标签、群体自由分组等功能，诊断、报告单、



发布会现场座无虚席

随访一目了然，诊疗报告不受时间和地域的限制；其是传统病例改为病程的全新转变，更加符合慢性病管理需求。针对医生，通过 APP 医患验证步骤，医生无须透露私人信息，即可实现知晓患者概况、轻松管理患者群体的目的，同时减少不必要的打搅。针对用户，不必再担心报告丢失；信息云储存功能帮助用户随时随地掌握自身病程。

随访

旨在实现随访定制化，其将不再是简单的随访时间提示，而是由患者回答一套专业性的随访问题。在向国内顶尖心血管病医学中心随访模板与系统的学习与探索基础上，结合临床需求，为医生专属定制患者随访管理模板，以期实现更有效地管理自己的患者，提高患者随访的效率目的。随访定制化将打破随访时间、地域和资源投入的限制，极大地减少患者流失率，为患者提供更好、更熟悉的

预后专业指导，节省患者后期开支，同时建立和加强患者对医生的信任，构建和谐医患关系。

康复

更加专业化、个体化的康复指导。通过患者管理群，医生可以有针对性地对个体进行药物、运动、饮食、生活习惯以及心理的康复指导，提高患者康复管理依从性；患者也能找到了解、熟悉自己病程和随访记录的医生，向其进行更专业性的提问，继而得到及时的康复与教育指导。

医心 APP 现已不断启动与各大医院的深度合作，为医生、科室、医院量身定做随访模板和术后康复教育模块，帮助医生更好地管理患者。医心 APP 也将逐步完善其各项功能以更好地服务于医患，携手医生共同创建专业高效的心血管领域慢病管理未来！

编者按：非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 是一种不稳定性冠状动脉疾病，包括不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死。相较以往术语，即稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死，其强调了不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死在病理生理学上的连续性。也因此，围绕其治疗策略，应给予早期介入治疗还是选择性介入治疗（保守治疗），一直存在较多争议。早期介入治疗是指患者入院后直接行冠脉造影，根据造影结果而后行血运重建 (percutaneous coronary intervention, PCI 或 coronary artery bypass graft, CABG); 保守治疗是指在强化抗心绞痛治疗和抗凝治疗的基础上，患者缺血症状加重或无创试验诱发缺血后，进而选择有创治疗。下文与您分享大庆油田总医院温尚煜教授对 NSTE-ACS 介入治疗时机做出的指南解读。



温尚煜

大庆油田总医院；心内科副主任，心导管室主任；主任医师。从事冠心病的诊断、治疗、康复等临床和科研工作。主要研究方向为冠状动脉分叉病变的治疗、冠状动脉内旋磨、冠状动脉内超声、急性心肌梗死的介入治疗等。

解读最新指南再议非 ST- 段抬高 ACS 介入治疗时机

文 / 温尚煜 大庆油田总医院

2014 年美国非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征诊断与治疗指南采用了新的术语，非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征 (NSTE-ACS)，代替了不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死，目的是强调不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死在病理生理学上的连续性。NSTE-ACS 是一种异质性疾病，疾病的临床表现、严重程度、临床转归不同，这种异质性导致治疗手段的多样性，从保守治疗、介入治疗到外科治疗，血运重建治疗时机也不尽相同。指

南中更加强调介入治疗的重要性，因为和稳定型缺血性心脏病相比较，NSTE-ACS 引起的心肌缺血更容易演变为心肌梗死甚至死亡。

2014 年欧洲冠状动脉血运重建治疗指南比较了 NSTE-ACS 早期常规有创与保守策略的疗效，数十个随机临床研究结果表明早期介入治疗可降低 1 至 5 年死亡、心肌梗死、因 ACS 再住院的风险。所有结果都支持常规介入治疗，低、中和高危患者早期介入治疗分别降低心

血管死亡和心肌梗死的风险 2.0%、3.8% 和 11.1%，对高危人群早期有创治疗获益显著强调了在选择治疗时机和危险分层的重要性。研究通常将最高危的患者（如顽固性心绞痛、严重心力衰竭、心源性休克、血流动力学不稳定、危及生命的室性心律失常）排除，若不及时处理这类患者预后极差，通常认为不论心电图或心肌标记结果如何，这些患者应当接受即刻（2 h 内）介入诊断评估。

2015 版欧洲 NSTEMI-ACS 治疗指南指出：介入诊断前应充分评估血运重建带来的益处和风险，要综合考虑死亡率、并发症率、短期、长期预后、症状缓解程度、生活质量改善程度和住院时间。介入策略的适应证和时机由多种因素决定，其中包括：临床表现、伴发疾病、危险分层、血运重建的高危因素、一般状态、意识状态、预期寿命、病变的解剖特点和功能。

关于血运重建治疗的最佳时机目前还没有定论，2014 版美国 NSTEMI-ACS 指南将治疗策略分为缺血指导的策略和早期常规有创治疗策略，缺血指导的策略目的是为避免常规早期介入治疗，部分患者在药物治疗过程中状态稳定，将不需要冠状动脉造影和血运重建治疗，可减少医疗开支和不必要的有创操作。低危评分（TIMI 评分 0 或 1 分，GRACE 评分 <109）肌钙蛋白阴性女性患者没有高危因素，患者或医生倾向于此种治疗可采取缺血指导的治疗策略。除非药物治疗失败（强化药物治疗后仍有顽固性心绞痛、静息状态下或轻微活动后即出现心绞痛），无创试验证实有缺血证据（动态心电图改变或核素心肌灌注缺损），临床提示预后非常高危（TIMI 或 GRACE 高分）可进行介入诊断和血运重建治疗。对于这类患者需要连续危险分层负荷试验评估决定是否需要血运重建治疗。

常规有创治疗策略分为早期介入治疗（24 h 内）和延迟有创治疗（25 h ~ 72 h）。有顽固心绞痛、心力衰竭、新出现或加重的二尖瓣返流、血流动力学不稳定、持续心动过速或心室颤动的患者建议紧急 / 立即介入治疗（2 h 内）。GRACE 风险评分 >140 有肌钙蛋白升高新出现或可能新出现的 ST 段压低的患者建议早期介入诊断治疗（24 h 内）。没有以上情况，有糖尿病肾功能不全（eGFR <60 mL/min/1.73m²）、左室收缩功能障碍（LVEF 值 <40%）、早发梗死后心绞痛、6 个月内 PCI 手术史、CABG 手术史、GRACE 评分 109 ~ 140 或 TIMI 评分 ≥ 2 可延迟介入治疗（25 h ~ 72 h）。有多重合并症（如肝、肾、肺功不全；肿瘤）的患者血运重建的风险高于益处，患 ACS 可能性小。肌钙蛋白阴性患者尤其是女性不建议早期介入诊断和血运重建治疗，早期有创治疗策略和缺血指导治疗策略孰优孰劣目前尚无定论，多个临床试验（TACTICS-TIMI 18, FRISC-2, RITA-3）结果表明高危患者可从早期有创治疗策略中获益，低危女性患者更倾向于选择缺血指导的策略。

欧洲 2015 版 NSTEMI-ACS 指南基本内容和 2014 美国指南相似，但思路更加清晰、简洁、实用性强，根据危险分层将介入治疗时机分为即刻有创治疗（2 h 内）、早期有创治疗（24 h 内）、有创治疗策略（72 h 内）和选择性有创治疗。

即刻有创治疗策略（2 h 内）：极高危患者（血流动力学不稳定或心源性休克、再发或药物治疗无效的胸痛、危及生命的心律失常或心脏骤停、心肌梗死的机械并发症、急性心力衰竭、动态 ST-T 改变特别是一过性 ST 段抬高）通常被 RCT 研究排除，如不及时治疗，住院期间死

亡率高并且长期预后极差。这类患者的处理原则可参照急性 ST 段抬高心肌梗死，应尽快（2 h 内）进行介入诊断和血运重建治疗。

早期有创治疗策略（24 h 内）：早期介入治疗策略定义为入院后 24 h 内进行冠状动脉造影检查。符合一项高危标准（和心肌梗死相关的肌钙蛋白变化、有症状或无症状的 ST-T 改变、GRACE 评分 >140）的患者建议早期介入治疗。早期介入治疗效果显著，可降低心肌缺血再发率和缩短住院时间，并能降低严重出血和主要不良心血管事件的趋势。

有创治疗策略（72 h 内）：符合一项中危标准（糖尿病、肾功能不全 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、LVEF 值 <40% 或充血性心力衰竭、早发梗死后心绞痛、PCI 围术期、CABG 围术期、GRACE 评分 109 ~ 140 之间）、症状再发或负荷试验有缺血证据，建议在 72 h 内行冠状动脉造影。

选择性有创治疗策略：无再发症状且不符合极高危、高危、中危标准的患者考虑为低缺血事件风险，建议行无创负荷试验，如诱发缺血可行介入检查和血运重建治疗。

总之，与延迟有创治疗比较，早期有创治疗更安全，可减少难治性缺血并缩短住院时间。应根据危险分层个体化选择最佳冠状动脉造影和血运重建时机。建议极高危患者（至少符合一项极高危标准）采取即刻有创治疗策略（2 h 内）；高危患者（至少符合一项高危标准）采取早期有创治疗策略（24 h 内）；中危患者（至少符合一项中危标准）可以延迟有创治疗，但冠状动脉造影不要超过入院后 72 h 内的时间窗；低危患者建议进行负荷试验，如能诱发缺血再行有创治疗。



责编 / 王梓焯 (Tel: 010-84094507 Email: zywang@ccheart.com.cn)

编者按：急性冠脉综合征（ACS）患者中 10%～20% 合并房颤，其中高龄和心肌梗死患者患病率更高。众所周知，中国正处于老龄化时代，老年人口数量已超过 1 亿，毫无疑问，ACS 合并房颤将成为未来常见的心血管疾病之一。然而，这两种疾病的血栓类型不同，治疗此类疾病时既需要抗凝也需要抗血小板；还需要衡量抗栓与出血的获益与风险，因此，对 ACS 合并房颤的患者如何提供有效、安全、易于接受的抗栓治疗策略成为临床专注的热点。中日友好医院的王勇教授根据最新研究证据与指南见解就此类疾病抗栓治疗策略发表了独到见解，以下精彩内容与广大读者一起分享。



王勇

中日友好医院；中日友好医院心血管病中心主任、心脏内科主任，主任医师，教授，博士研究生导师；中华中医药学会介入心脏病学专家委员会副主任委员，中国老年医学中心联盟常委，中国老年学会心脑血管病专业委员会常委，中国医疗保健国际交流促进会动脉粥样硬化血栓疾病防治分会常委，中国医师协会心血管内科分会专家委员会委员，中国医师协会冠脉介入专业委员会委员，中华医学会北京分会心血管病委员会委员，北京大学医学部心血管内科学系专家委员会委员，北京医学会心电生理和起搏分会第一届委员会委员；《中华老年医学杂志》《中国心血管杂志》《心血管病学进展杂志》等杂志编委。近年承担或参加国家级、省部级及院级等各级科研课题 20 余项，主编专著 3 部、参编专著 10 余部，国内外杂志发表论文 100 余篇。

ACS 合并房颤的抗栓策略 ——最新研究证据与指南见解

文 / 王勇 中日友好医院

中国房颤患者近 1000 万，其中 20%～30% 合并冠心病。急性冠脉综合征（ACS）患者中 10%～20% 合并房颤，其中高龄和心肌梗死患者患病率更高。众所周知，中国正处于老龄化时代，老年人口数量已超过 1 亿，且以 1000 万 / 年的速度递增，ACS 合并房颤将成为未来常见的疾病。房颤会显著增加患者死亡、缺血性卒中等不良事件的风险，80% 的房颤患者都具有口服抗凝药（OAC）的指征。当 ACS 患者合并房颤时，无论是单纯

抗凝还是抗血小板治疗，都难以达到预防卒中或冠脉血栓事件的目标，因为两种血栓的类型不同。ACS 的血栓主要富含血小板，需要抗血小板治疗；而房颤时由于心房内局部湍流、血液瘀滞、高凝等原因，血栓类似于静脉血栓，富含纤维蛋白和红细胞，需要抗凝治疗，因此 ACS 合并房颤的患者往往需要抗凝加抗血小板治疗。对 ACS 合并房颤的患者如何提供有效、安全、易于接受的抗栓治疗策略成为临床专注的热点。

PCI 术前停用 OAC 及桥接治疗的选择

目前，尚无充分证据支持长期应用 OAC 的房颤患者在 PCI 术前使用肝素或低分子肝素替代 OAC 进行桥接治疗。2015 年 6 月，BRIDGE 试验结果显示，术前停用华法林的房颤患者围术期进行或不进行桥接抗凝治疗（低分子肝素）不影响血栓栓塞的发生，而且放弃桥接抗凝治疗降低了大出血风险，可带来净临床获益，这为我们临床治疗提供了新的思路。OAC 停药时间长短、术后何时启用取决于对患者血栓形成、出血风险的个体化评估。2014 年美国心脏协会 / 美国心脏病学会 / 美国心脏学会 (AHA / ACC / HRS) 房颤患者管理指南提高了经桡动脉穿刺的地位。研究显示，经桡动脉穿刺前不间断 OAC 抗凝策略不会增加 PCI 围术期出血并发症。对于新型口服抗凝药 (NOAC)，建议在非紧急 PCI 前停用 48 h，以肝素或低分子肝素取而代之。

ACS 合并房颤时及 PCI 术后抗栓策略的选择

ACS 合并房颤时及 PCI 术后如何选择抗栓策略？答案可以概括为兼顾与平衡。兼顾，是指 ACS 合并房颤患者抗栓治疗既需要抗凝也需要抗血小板；平衡，则是需要衡量抗栓与出血的获益 / 风险，做到兼顾与平衡，才能实现理想的抗栓策略。

很多临床研究进行过联合抗栓策略的尝试，例如 OAC+ 阿司匹林 + 氯吡格雷的三联治疗、阿司匹林 + 氯吡格雷或 OAC+ 氯吡格雷 / OAC+ 阿司匹林的双联治疗。2013 年，Saheb KJ 等研究者对 10 项前瞻性 / 回顾性研究进行了荟萃分析 (n=6269)，受试者为具有长期 OAC 适应证且接受了支架置入术的患者，随机接受 OAC+ 阿司匹林 + 氯吡格雷 vs 阿司匹林 + 氯吡格雷治疗，随访

1 年~2 年，主要终点是主要不良心脏事件 (MACE)、心梗及支架内血栓。结果发现三联抗栓与双联抗血小板治疗 (DAPT) 相比，显著降低了缺血性卒中风险 (HR 0.27, 95% CI 0.13 ~ 0.57)，但严重出血风险升高了 47%，轻微出血风险升高了 55%，这项荟萃分析揭示了三联抗栓治疗在降低卒中风险的同时增加了出血风险。

另外一项关于三联 vs DAPT 的临床研究是 2013 年的丹麦全国注册研究亚组分析。受试者是长期口服抗凝药 + PCI 患者，其中 90.2% 患有心梗。患者接受了 OAC+ 氯吡格雷 (n=548) vs OAC+ 阿司匹林 + 氯吡格雷 (n=1896) 治疗。结果发现，三联抗栓治疗早期及晚期出血风险均显著增高，DAPT 组的出血风险较三联组有减少趋势 (HR 0.78, 95%CI 0.55 ~ 1.12)，但全因死亡率未见明显差异 (HR 0.87, 95%CI 0.56 ~ 1.34)，心梗及冠心病死亡有降低趋势 (HR 0.69, 95%CI 0.48 ~ 1.00)。另外的随机对照试验 (RCT) 还有 WOEST 研究 (n=573)，受试者也是长期口服抗凝药 + PCI 患者，其中 27.5% 为 ACS 患者，治疗策略与丹麦研究相同，随访 12 个月。WOEST 研究发现，OAC+ 氯吡格雷 (75 mg / 天) 治疗 1 年可降低出血风险达 64%；DAPT 组预防缺血风险不劣于三联治疗组，且 DAPT 组死亡风险显著下降。这表明时程过长的三联治疗可增加患者不良事件，有害无益。目前仍有相关临床研究正在进行之中，例如 ISAR-TRIPLE 及 MUSICA-2 研究。

总之，三联抗栓治疗缺血性卒中预防效果优于 DAPT，但出血风险会明显增加 (三联 > 华法林 + 氯吡格雷 > 华法林 + 阿司匹林 > DAPT)。对于降低心梗和死亡事件，各种抗栓策略间并无明显差异，OAC+ 阿司匹林及 DAPT 均会增加全因死亡率，唯独 OAC+ 氯吡格雷没有出现这一结局。

对于减少三联抗栓治疗出血并发症的策略：(1) PCI

首选经桡动脉穿刺；(2) 支架类型首选生物可吸收支架 (BRS)，新一代药物洗脱支架 (DES) 可降低出血风险，低出血风险 (HAS-BLED 评分 0 ~ 2) 者推荐新一代 DES；(3) P2Y12 受体抑制剂仍首选氯吡格雷，普拉格雷 / 替格瑞洛仅在氯吡格雷 / 阿司匹林抵抗或支架血栓时考虑使用；(4) 如使用华法林，维持 INR 2.0 ~ 2.5；如使用 NOAC，推荐较低剂量 (达比加群 110 mg bid、利伐沙班 15 mg qd、阿哌沙班 2.5 mg bid)；(5) 质子泵抑制剂的应用可减少三联抗栓的消化道出血风险。

新型口服抗凝药的应用

以华法林为代表的维生素 K 拮抗剂自上世纪 50 年代问世以来一直是唯一和不可替代的口服抗凝药物。但该药物本身及其使用过程中仍存在诸多问题：代谢易受食物、药物等因素影响，药物起效、失效时间长；个体对华法林的治疗反应与基因背景有关；华法林治疗窗口窄，需频繁监测患者凝血功能等。多年来，人们一直致力于更安全有效及更方便的新型抗栓药物的研发，目前有直接凝血酶抑制剂 (达比加群)、直接 Xa 因子抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班) 等新型抗凝药。相比于华法林，NOAC 的药代动力学特性更稳定，受药物、食物等因素的影响小，而且起效与失效速度快，不需要检查患者凝血指标来调整剂量，使用更为方便。但目前尚无研究直接评估 NOAC 在 ACS 合并房颤患者中的应用情况，ROCKET-AF、ARISTOLE、RE-LY 等研究显示利伐沙班、阿哌沙班、达比加群等药物引起的颅内出血风险低于华法林，NOAC 的出血风险与剂量相关，用药剂量越大出血风险越高，因此联合用药时应降低 NOAC 使用剂量。目前无充分证据支持 NOAC 优于华法林。

国内外主要指南梳理

近年来的房颤指南有 2014 年非瓣膜病房颤合并急性冠脉综合征和 / 或拟接受经皮冠脉或瓣膜介入术患者的抗栓治疗管理：ESC / EHRA / EAPCI / ACCA 联合共识、2014 年 AHA / ACC / HRS 房颤患者管理指南及 2015 年中国房颤患者卒中预防指导规范，ACS 指南包括 2015 年 ESC NSTEMI-ACS 管理指南及 2015 年中国 STEMI 诊疗指南。

2014 年非瓣膜病房颤合并急性冠脉综合征和 / 或拟接受经皮冠脉或瓣膜介入术患者的抗栓治疗管理共识推荐，对于发生心脏急性缺血事件 / 行 PCI 术的房颤患者首先应进行栓塞风险和出血风险评估 (CHA₂DS₂-VASc 评分与 HAS-BLED 评分)，具体评估步骤及抗栓治疗策略选择见图 1。



图 1 抗栓治疗策略 (O: 口服抗凝药; A: 阿司匹林; C: 氯吡格雷)

注：第四步中背景颜色梯度反映了抗凝治疗强度，暗色表示高强度，亮色表示低强度

在个体化治疗中，医生应根据栓塞 / 出血风险评估决定抗栓时程：如果出血风险高、血栓风险低，倾向于缩短三联抗栓时程；但如果使用的是第一代 DES，出血风

险较低、血栓风险较高，则倾向于延长三联抗栓治疗。在抗凝治疗过程中，应注意以下几个问题：使用注射抗凝药时停用口服抗凝药；考虑使用比伐卢定代替肝素；三联抗栓时华法林 INR 目标 2.0 ~ 2.5，治疗窗内时长 > 70%；NOAC 和抗血小板药联用时减小剂量。另外，对于血管重建 / 距上一次缺血事件 1 年后使用单药抗凝治疗的患者，如合并高危因素（左主干、前降支近段支架、复发心肌梗死），可联用氯吡格雷或阿司匹林；不鼓励使用 GP II b/ III a 抑制剂及新型 P2Y₁₂ 抑制剂；不应将新型 P2Y₁₂ 抑制剂作为三联治疗的一部分，除非使用 OAC+ 氯吡格雷 + 阿司匹林时发生确诊的支架内血栓。

2014 年 AHA / ACC / HRS 房颤管理指南推荐 PCI 术中置入 BMS 最短化 DAPT 的治疗时间；对于血运重建 +CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 的患者，建议 OAC+ 氯吡格雷，不建议使用阿司匹林；华法林加氯吡格雷的 DAPT 较三联治疗出血风险更低且并不增加血栓栓塞风险。

2015 年中国房颤患者卒中预防指南推荐，ACS 合并房颤患者尽可能避免使用 DES，以减少对三联抗栓的需求；置入 BMS 的房颤患者可短期三联抗栓（4 周），随后长期华法林 + 阿司匹林或氯吡格雷治疗；置入 DES 者需更长时间的三联抗栓治疗（西罗莫司、依维莫司和他克莫司洗脱支架治疗至少 3 个月，紫杉醇洗脱支架应治疗至少 6 个月），随后华法林 + 氯吡格雷（75 mg Qd）或阿司匹林（75 mg Qd ~ 100 mg Qd）治疗 1 年，必要时可联用 PPI 或 H₂ 受体拮抗剂。

2015 年 ESC NSTEMI-ACS 管理指南推荐：ACS 合并房颤患者都应在入院时开始抗凝治疗，除非有禁忌症。NSTEMI 患者如既往无卒中 / TIA 病史，缺血风险高且出血风险低，在使用阿司匹林和氯吡格雷的情况下，可在注射用抗凝药结束后开始使用低剂量利伐沙班（2.5 mg bid, 使用 1 年）。

2015 年中国 STEMI 指南建议 CHA₂DS₂-VASc 评分 ≥ 2 的房颤患者，应予以华法林治疗，但必须注意出血风险；DES 后接受 DAPT 治疗的患者应控制 INR 在 2.0 ~ 2.5 之间；出血风险大的患者可使用华法林 + 氯吡格雷治疗。

综上所述，ACS 合并房颤患者抗栓需求与出血风险叠加，如何选择有效、安全的抗栓治疗策略成为临床专注

的热点。但目前循证证据水平不足，指南、共识多来自亚组分析和队列研究，今后需要高质量大规模的随机对照临床试验（RCTs）为临床决策提供证据。在目前的治疗中，ACS 合并房颤患者选择抗栓治疗方案之前，应充分评估其缺血性卒中、出血风险、再发冠脉事件风险，个体化选择抗栓治疗方案，使临床获益最大化。^{【医惠】}

责编 / 张娟 (Tel: 010-84094507 Email: jzhang@ccheart.com.cn)

编者按：我国已经进入人口老龄化快速发展期，急性冠脉综合征（ACS）是老年人的一种常见疾病，其症状为发作性胸痛、胸闷，可导致心律失常、心力衰竭、甚至猝死，严重影响患者的生活质量和寿命。如及时采取恰当的治疗方式，则可大大降低病死率，并减少并发症，改善患者的预后。尽管近年来日益丰富的临床研究和循证证据已证实 ACS 老年患者血运重建治疗优于非血运重建治疗，但是囿于多种因素的制约，如多器官功能减退、出血风险增加、依从性差，相当一部分老年 ACS 患者选择非血运重建治疗。因此，这类患者如何进行抗血小板药物治疗目前已成为心血管领域一个探讨的热点。下文来自山东大学齐鲁医院的陈玉国教授根据现有临床证据对该问题进行了详细的解答，以期供广大同行学习和借鉴。



陈玉国

山东大学齐鲁医院；教授、博士硕士研究生导师；山东大学齐鲁医院副院长、胸痛中心主任、山东省卫生系统急危重症医学重点实验室主任、山东大学急危重症医学研究所所长；中华医学会急诊医学分会候任主委、中国医师协会心脏重症专家委员会副主委、山东省医学会急诊医学分会主任委员、山东省医师协会心血管介入医师分会主委、中国医师协会山东省心脏重症工作委员会主委、山东省急诊医学质控中心主委等。专业特长是急性胸痛的诊断与鉴别、心血管疾病的介入诊疗。以第一作者或通讯作者共发表论文 130 余篇，其中 60 余篇被 SCl 收录，主编《急诊医学》英文版本科教材 1 部、《急诊医学》“教育部十二五规划”本科生教材 1 部、《心肌保护》专著（人民卫生出版社）1 部，作为副主编参编《急诊医学》国家卫生计生委研究生规划教材 1 部，主编或参编其他教材及专著 9 部。

老年非血运重建 ACS 患者的抗血小板治疗

文 / 陈玉国 山东大学齐鲁医院

我国已经进入人口老龄化快速发展期。2013 年我国 60 岁以上老年人口总量已经超过 2 亿，占总人口的 14.9%，2020 年预计将达到 2.43 亿，2050 年前后或将达到峰值 4.87 亿，占总人口的 34.8%。

急性冠脉综合征（ACS）是老年人的常见疾病，近年来 ACS 治疗领域的临床研究和循证证据日益丰富，但现有临床研究中以大于 75 岁的老年患者为研究对象的只有不到 7%。

ACS 老年患者血运重建治疗优于非血运重建治疗，并且血运重建治疗能够增加患者对药物治疗的依从性。ACSIS (The Acute Coronary Syndrome Israeli Survey) 研究共纳入 2021 例非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 患者，1 年随访结果显示，与未行血运重建相比，年龄 ≥ 80 岁的患者早期行血运重建的死亡风险更低。CRUSADE、SYNERGY 等多项研究证实，非血运重建患者的早期及晚期风险是接受血运重建患者的 1.7 ~ 3.1 倍。GRACE 研

究显示在临床实际中，ACS 的危险程度与介入治疗的比例呈负相关，现实中更多中高危非 ST 段抬高型急性冠脉综合征（NSTE-ACS）患者未接受血运重建治疗。而 REACH 研究的结果则进一步表明，非血运重建患者接受指南推荐药物治疗的比例显著低于血运重建患者，包括：双联抗血小板治疗、他汀类药物、ACEI/ARB 以及 β 阻滞剂。可能的原因是血运重建患者对疾病的认知度较高，更重视疾病和长期治疗，介入术中和术后的用药更容易被患者接受并长期坚持。然而，囿于多种因素的制约，如多器官功能减退、出血风险增加、依从性差，相当一部分老年 ACS 患者未接受血运重建治疗。

老年患者由于组织器官的老化和生理功能的减退，药物在体内吸收、分布、代谢、排泄的过程发生改变，从而影响药物疗效或增加不良反应，并且，老年患者往往患有多种基础疾病需要多种药物联合治疗，进一步增加了药物使用风险。老年非血运重建 ACS 患者如何进行抗血小板药物治疗目前已成为心血管领域一个探讨的热点。

随着年龄的增长，机体脂肪增加，肌肉容积下降，致使脂溶性药物的药物分布体积增加；总水分减少 10%~15%，导致水溶性药物的分布体积增加，血浆浓度增加；血清白蛋白减少 10%，其结果是血浆中高度亲蛋白酸性药物的游离成分比例升高；胃内 pH 值轻度升高，胃排空延迟，胃肠道血流减少、吸收面积减少、胃肠道活动减弱，导致药物吸收减少以及 pH 敏感性药物的生物利用度及溶解度发生改变。肝脏血流减少导致药物的首过代谢减弱，肝功能下降致使部分 I 阶段酶家族受损。肾脏血流减少、肾小球滤过率下降导致肾脏清除能力受损。

步入老年阶段后，各种慢性疾病的发生率逐渐升高，如糖尿病、肾功能不全、高血压、脑卒中、房颤等多种疾病，出血及缺血的风险增加，常服用多种药物，药物之间相互作用的风险高，对于治疗的依从性减退。MINAP 研究表明，年龄越大，合并疾病越多，如糖尿病、高血压、

心绞痛、慢性肾衰等。

对 ACS 患者缺血及出血风险的评估已经有了多种评分方法，其中，GRACE 和 CRUSADE 评分被分别推荐用于缺血和出血的评估。GRACE 评分主要用于预测 ACS 院内死亡率，纳入年龄、心率、肌酐、收缩压、Killip 分级、有无已知心脏事件、心肌损伤标志物以及 ST 段有无动态变化等 8 个预测预后的危险因子，有助于分层评估 ACS 患者远期风险，从而正确选择早期治疗策略（介入或药物），以及更为个体化的二级预防治疗。GRACE 评分越高、表明 ACS 患者冠脉病变越重，预后越差。有研究表明 GRACE 风险评分亦可以对缺血性脑卒中和对比剂肾病进行很好的风险评估。2011 年 ESC NSTE-ACS 管理指南首次推荐 CRUSADE 评分用于对 NSTE-ACS 患者院内的出血风险进行评估，该评分包括入院时的 8 个指标，即：性别（女性）、糖尿病、既往血管疾病史、心率、收缩压、充血性心力衰竭的体征、基线血细胞比容 $< 36\%$ 和肌酐清除率。评分越高，患者大出血的发生率随之增加。

迄今为止，已有多个临床研究对老年非血运重建 ACS 患者的抗血小板治疗进行了探讨。REPLACE-2、ACUITY 以及 HORIZONS-AMI 研究表明，高龄 ACS 患者 30 天的消化道出血风险更高。ACSIS 研究提示，老年是 ACS 患者预后不良的独立预测因素，80 岁以上患者的 30 天和 1 年的死亡率均为 < 80 岁患者的 3 倍。同样 GRACE 研究显示，老年患者（ > 75 岁）临床并发症比例显著高于年轻患者，基线风险更高，高龄显著增加 ACS 患者的长期死亡风险。

CURE 研究纳入 12 562 例 NSTE-ACS 患者，平均年龄 64 岁，主要终点为心血管死亡、非致死性心肌梗死或卒中组成的复合终点，研究发现，与阿司匹林单药治疗相比，阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗可使主要终点事件发生率降低 20%。COMMIT-CCS2 研究对象平均年龄 61 岁，70 岁以上的人群占 26%，氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗可使心血管不良事件发生率降低 9%，死亡

风险降低 7%，颅内出血和其他严重出血两组间无显著性差异。

TRILOGY ACS 研究入选 9326 例未接受血运重建的不稳定型心绞痛或 NSTEMI 患者，其中 75 岁以下患者 7243 名，75 岁以上 2083 名，研究结果提示，对于未接受血运重建的 ACS 患者普拉格雷与氯吡格雷相比并未显示出明显优势。

目前，老年非血运重建 ACS 患者的抗血小板治疗可参考以下专家共识或指南。2011 年急性冠脉综合征非血运重建患者的抗血小板治疗的中国专家共识指出，NSTEMI-ACS 患者，不准备进行早期（5 天内）诊断性冠脉造影或 CABG 术者，所有患者立即给予氯吡格雷负荷剂量 300 mg，继之 75 mg / d，除非有出血的高风险，应持续应用 12 个月。STEMI 患者无论是否采用纤溶治疗，应给予氯吡格雷 75 mg / 天，应至少持续两周，并且建议长期治疗，如 1 年。如患者年龄小于 75 岁给予负荷剂量 300 mg（75 岁以上和出血高危的患者不用负荷剂量）；不能耐受或禁忌使用阿司匹林的患者，可考虑长期使用氯吡格雷 75 mg / d 替代。尽管年龄是出血的独立危险因素，但在抗血小板治疗研究中，> 65 岁老年人同样从阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗中获益，并且其绝对和相对获益较 < 65 岁者更显著。2014 年 AHA / ACC NSTEMI-ACS 管理指南对 > 75 岁患者治疗策略为：指南推荐药物治疗，早期侵入性治疗和血运重建是合理选择，应充分考虑患者意愿、并发症、认知状态以及预期寿命，采取个体化药物治疗，根据体重和（或）内生肌酐清除率调整药物剂量，减少与年龄相关的用药不良事件。

总之，老年人非血运重建患者，更应该加强管理，包括药物应用，严格个体化治疗方案，既要考虑老年人生理特点、合并疾病状态，又要考虑患者本身意愿，综合考虑药物的作用、相互作用以及不良反应，考虑出血和抗栓的平衡，最终使其临床疗效最大化。

责编 / 张娟 (Tel: 010-84094507 Email: jzhang@ccheart.com.cn)

编者按：急性冠脉综合征（ACS）是以冠状动脉粥样硬化斑块破溃，继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征，近年来高龄 ACS 患病人数不断增加，加之该类患者自身临床特征较特殊，例如临床表现及心电图不典型、多种合并症、延诊导致较差的再灌注效果、冠脉病变及解剖结构复杂等特点，为抗栓和血运重建治疗增加了难度，其并发症的发生率相对较高，风险 / 获益比倍受争议，其中出血风险尤为引发关注，下文针对高龄老年 ACS 患者抗血小板策略进行详述，包括出血定义及标准，高危患者出血识别，高龄 ACS 患者出血的治疗及高龄患者抗血小板治疗推荐。



贾绍斌

宁夏医科大学总医院副院长，宁夏心血管病研究所所长、宁夏医科大学总医院心脏中心主任。主任医师，教授，医学硕士，硕士研究生导师，享受国务院特殊津贴；现为中华医学会心血管病分会第八届全国委员，全国中华医学会第四届全国起搏电生理学会委员，第一届中国医师协会心血管内科医师分会全国委员，中国医师协会心血管内科医师分会先心病工作委员会第一届委员会常委，中华医学会宁夏心血管病分会主任委员。并担任《中华心血管病杂志》《美国心脏病学杂志》(JACC)《中国实用内科杂志》《中国介入心脏病学杂志》《中国心脏起搏与心电生理杂志》等多种专业期刊杂志编委。发表学术论文 50 余篇。

高龄 ACS 患者抗血小板治疗策略

文 / 丛广志 贾绍斌 宁夏医科大学

急性冠脉综合征（ACS）是以冠状动脉粥样硬化斑块破溃，继发完全或不完全闭塞性血栓形成为病理基础的一组临床综合征，高龄 ACS 患病人数不断增加、发病率高、死亡率高，使其治疗更为棘手。而目前关于“老年人”的定义尚未定论。世界卫生组织将年龄 ≥ 60 岁定义为老年；老年 ≥ 75 岁定义为高龄老年；年龄 ≥ 80 岁定义为超高龄老年。在 2007 年 AHA/ACC 公布的老年 ACS 诊疗声明中建议年龄分段为： < 65 岁、65 岁~74 岁、75 岁~84 岁和 ≥ 85 岁，但对于高龄没有确切的定义。我国通用标准是；60 岁~89 岁为老年期（老年人，其中 80 岁以上为高龄老人）；90 岁以上为长寿期。

1. 高龄 ACS 患者的特点

(1) 高龄急性心肌梗死临床表现及心电图不典型。临床表现可以是无症状心肌缺血，不典型胸痛或以呼吸困难、意识模糊、胃肠道症状或休克等症状为主。NRMI 注册研究显示，65 岁以下患者典型 ST 段抬高占 96.3%，85 岁或以上患者仅占 69.9%，合并左束支传导阻滞却高达 33.8%。

(2) 高龄冠心病患者常合并糖尿病、高血压、外周血管疾病、缺血性脑卒中、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾功能损伤，易发性收缩功能不全及（或）舒张功能不全。

且更容易出现心力衰竭、肺水肿、休克和恶性心律失常等严重并发症，加上合并其他疾病或各脏器功能减退的机会较多，使病情复杂化、后果更严重，病死率更高。GUSTO - I 研究中，65 岁以下的 STEMI 患者 30 天病死率 3.0%，而 85 岁或以上患者病死率增高 10 倍，达到了 30.3%。

(3) 高龄 STEMI 不容易得到有效的再灌注治疗。主要原因是延迟就诊（再灌注治疗超过理想的时间窗）；不典型的症状（就诊时无胸痛）；不典型的心电图改变（尤其是发病前已经有异常心电图表现）；以及合并再灌注治疗绝对或相对的禁忌症。

(4) 高龄冠心病患者冠状动脉也有自身特点：多支病变多见，好发部位为前降支，其次为右冠状动脉和回旋支；左主干较非老年患者增多；高龄患者冠脉参考血管直径通常较细，多支病变常见，复杂病变（ACC / AHA 冠脉病变分型 B2 型，C 型）、弥漫长病变、钙化病变、慢性闭塞病变多。刘文娴教授研究 75 例高龄患者接受 PCI 治疗，多支病变 94 例，占 72.3%，共累及冠状动脉 275 处，其中钙化病变 214 处 (77.8%)，长弥漫性病变 116 处 (42.2%)，慢性闭塞病变 62 处 (22.5%)。

(5) 急诊 PCI 可改善急性心肌梗死 (AMI) 老年患者的临床预后。PAMI-2、Stent-PAMI、PAMI 的荟萃分析以及相关的研究显示，造影成功率同年轻患者相似，同非 PCI 患者相比，高龄患者直接 PCI 者死亡率降低。

2. 高龄 ACS 患者抗血小板治疗棘手的原因分析

高龄 ACS 患者临床情况复杂，临床表现不典型，合并疾病多，基线风险高，抗栓治疗和血管重建治疗并发症的发生率高，风险 / 获益比存在争议。CRUSADE 研究表明，年龄每增加 10 岁，接受介入治疗的可能性减少 20%。原因是现有的证据不足以指导临床实践，治疗风

险和获益不详。虽然有些试验描述了高龄患者的疗效，但大部分临床试验排除了高龄患者。这些试验结果是否适用于高龄患者亦不确定。因此，高龄 ACS 患者的治疗成为临床最棘手的问题。

尽管抗血小板治疗所实现的获益在老年患者中最为显著，但是高龄 ACS 患者接受抗血小板治疗的比例较低。而老年人的出血风险和血栓风险均比年轻患者高，究其原因存在以下几点：（1）临床因素：老年患者存在多种合并症及慢性疾病，肌肉萎缩，营养不良，以及一些有创治疗及伴随的心理社会因素；（2）炎症与促凝因素：老年人高凝状态，存在慢性炎症，以及急性缺血性心脏病的抗凝过量；（3）血管的病理状态：老年人的血管修复机制下降，损伤修复机制受损以及内皮功能受损。以上因素使得高龄 ACS 患者的抗血小板治疗更为棘手。

3. PCI 抗血小板治疗出血并发症及其防治

抗血小板治疗是一把双刃剑，在降低心血管不良事件的同时，也会带来出血风险。出血可造成血液动力学的不稳定，导致重要脏器缺血，甚至失血性休克并危及生命；严重贫血，可影响红细胞携氧能力，加重心肌缺血；导致交感张力增高；严重出血者输血治疗也亦导致炎症反应，继发血管收缩和血小板活化；停用抗血小板药物或降低抗栓强度，可导致继发性支架内血栓形成。

3.1 出血定义及标准

大出血是 PCI 围术期常见的严重并发症，发生率报道不一，从不足 1% ~ 14% 不等，主要原因在于出血定义尚未统一。为客观准确评估不同研究之间抗栓药物的相对安全性与有效性，及时处理 ACS 出血性并发症，制定统一的出血分级标准十分必要。2010 年 2 月，出血学术研究联合会 (Bleeding Academic Research Consortium, BARC) 发

布了心血管临床试验标准化出血定义。《循环》(Circulation) 杂志率先刊出出血学术研究联合会 (BARC) 制定的出血标准, 旨在规范临床研究对出血终点事件的评价。

3.2 高危患者出血识别

出血与 ACS 患者脑卒中、心肌梗死、非计划血运重建、死亡等不良临床结局显著相关。出血致停用抗栓治疗, 缺血风险增加; 出血导致贫血率、输血率增加, 而贫血与输血均能增高近期、远期死亡风险。研究表明: 高龄、女性、低体重和肾功能不全是较为肯定的预测因素。

3.3 高龄 ACS 患者出血的治疗

老年人的血管弹性下降, 药物代谢减慢, 合并其他系统病变较多, 更易发生出血事件。在 REPLACE-2 研究 (随机设计) 中, 75 岁以上和小于 75 岁患者的严重出血并发症发生率分别为 6.7% 和 2.7%。女性体重较小, 血管较细, 肌酐清除率低, 出血并发症发生率高于男性。在 GRACE 研究 (前瞻性设计) 中, 女性在住院期间的严重出血风险较男性高出了 43%。在肾功能不全患者体内, 易出现药物过量和蓄积现象, 加之此类患者的外周血管病变多较为严重, 是出血并发症的高危人群。此外, 不同临床研究还提示可能的危险因素有贫血、糖尿病、高血压、ST 段抬高心肌梗死、出血性疾病史、应用静脉血小板糖蛋白 II b/III a 拮抗剂 (GPI) 和急诊介入治疗等。

对于高龄 ACS 患者的治疗, 需要综合考虑患者的各种情况, 相当一部分高龄患者症状不典型, 不能完全以症状作为制定治疗决策的依据。尤其要关注药物治疗和

介入治疗的风险, 特别需要注意老年患者药代动力学的改变以及对降压药物敏感情况。综合评价介入治疗可降低发生死亡/心肌梗死的绝对或相对风险, 尽量使我们的医疗行为对患者有用、有益有效。

有些临床医生对高龄患者选择介入治疗难下决断, 特别是年龄大于 75 岁以上或 80 岁以上的高龄患者常合并肝肾功能障碍或其他系统疾病, 在选择治疗方案时非常棘手。

4. 高龄患者抗血小板治疗推荐

年龄 ≥ 75 岁的 ACS 患者临床表现常不典型, 死亡率显著增加。

临床推荐:

(1) 阿司匹林和氯吡格雷长期治疗剂量无需改变; 双联抗血小板治疗时, 阿司匹林剂量不超过 100 mg/d。

(2) 急性期使用氯吡格雷 75 mg/d, 酌情降低或不使用负荷剂量。

(3) 使用血小板 GP II b/III a 抑制剂需严格评估出血风险。

(4) 使用双联抗血小板治疗合并消化道出血危险因素时, 联合质子泵抑制剂 (PPI)。

综上所述, 对于高龄 ACS 患者, 应结合高龄 ACS 患者的临床特点以及抗血小板治疗的临床特色, 采取个体化、人性化、综合手段来积极治疗, 同时注意防治相关并发症, 在最大化提高患者预后的同时, 为今后的临床工作提供新的思维。  责编/张娟 池晓宇 (Tel: 010-84094507 Email: jzhang@ccheart.com.cn)

编者按：急性冠脉综合征（ACS）是一种常见的严重心血管疾病，常见的治疗主要包括药物治疗和介入手术治疗方法。对于行急诊直接经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的 ACS 患者，PCI 术中、术后抗凝的衔接决定着 PCI 的即刻疗效，也与远期预后密切相关，因此合理、规范应用至关重要。下文杨丽霞教授将介绍目前常用的 4 种抗凝治疗药物的药理特性、优缺点及使用方法。



杨丽霞

成都军区昆明总医院；心血管内科主任，大内科主任，主任医师，博士研究生导师；美国心脏学会会员，中华医学会心血管病分会委员，云南省医学会心血管病分会主任委员，全军心血管内科专委会副主任委员，成都军区心血管内科专委会主任委员，中国医师协会心血管内科医师分会常委，中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专委会副主任委员，中华预防医学会心脏病预防与控制专业委员会委员；《中华心血管病杂志》编委，发表学术论著 200 余篇，SCI 杂志 18 篇，出版专著 3 部；获国家自然科学基金 3 项、全军课题 1 项，省部级科研基金 6 项，参与国家科技支撑计划和“973”课题研究，获云南省科技进步一等奖 1 项，二等奖 2 项，军队医疗成果二等奖 2 项，省和军队成果三等奖 10 余项。

急诊 PCI 术中抗凝与术后抗凝的衔接：如何平衡疗效与安全性

文 / 杨丽霞 石燕昆 成都军区昆明总医院

一、UFH

对于行急诊直接经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的急性冠脉综合征（ACS）患者，由于其发病特点和严重预后使心血管医生对其非常重视，PCI 术中、术后抗凝的衔接决定着 PCI 的即刻疗效，也与远期预后密切相关，因此其合理、规范应用至关重要。目前常用的抗凝治疗药物主要包括普通肝素（UFH）、低分子量肝素（LMWH）、比伐卢定和磺达肝癸钠等。

UFH 应用临床已近 50 年，主要通过和抗凝血酶Ⅲ相结合，使 AT-Ⅲ 的抗凝效应增加 1000 倍，从而发挥作用，血浆半衰期较短，30 min ~ 150 min。在 ST 段抬高型心肌梗死（STEMI）患者直接 PCI 中，普通肝素均是作为 I 类推荐，具体的用法和用量需要根据术中是否合用血小板糖蛋白 II b/ III a 抑制剂（GPI）以及术前是否已接受抗凝治疗而决定。PCI 术前未予抗凝治疗，与

GP II b/ III a 受体抑制剂合用者术中肝素用量为 50 U/kg ~ 70 U/kg, 使活化凝血时间 (ACT) 在 200 s ~ 250 s; 不与 GP II b/ III a 受体抑制剂合用者术中普通肝素用量为 70 U/kg ~ 100 U/kg, 使 ACT 达到 250 s 以上。严重肾功能障碍患者优先选用普通肝素, 抗凝活性可用鱼精蛋白逆转。但普通肝素具有高度的个体间变异, 无法预测的抗凝血效果, 需 ACT 或 APTT 监测, 有天然抑制剂血小板因子 4, 且刺激血小板聚集, 可能加速血栓形成, 肝素还可导致血小板减少症 (HIT), 存在疗效反跳, 停药后缺血事件增加 (血栓形成过程的恢复或加剧), 而且术后随机研究表明, 延长肝素用药时间并不能减少缺血并发症, 还可增加鞘血管部位的出血, 因此 PCI 术后不常规应用静脉肝素, 尤其是已经合用 GP II b/ III a 抑制剂的患者。

二、LMWH

LMWH 的药理特性为: (1) 抗凝效果稳定, 无需监测; (2) 较少引起肝素诱导的 HIT; (3) 对以血小板激活为主形成的血栓抗凝作用优于 UFH。目前研究证据最充足的是依诺肝素, 获得国内外指南推荐。对 STEMI 患者需急诊 PCI 的患者而言, IHART II 研究以及 EXTRACT-TIMI 25 研究提示, 对于 STEMI 患者 LMWH 冠脉血管开通和远期心血管事件均优于 UFH, 而严重出血没有明显增加, 但是在进行 PCI 术中的抗凝治疗仍然首选普通肝素。最后一次静脉给药后 4 h 或皮下给药后 6 h~8 h, 可以拔除鞘管, 术后继续使用 LMWH。ATOLL 研究结果显示, 与 UFH 相比, 依诺肝素可显著降低 30 天次要终点相对风险 41%, 且有降低死亡率的趋势, 该作用持续至 6 个月。推荐依诺肝素目前应用于 STEMI 患者直接 PCI 围术期的要点如下: (1) 若 PCI 前未接受抗凝治疗, PCI 时依诺肝素 0.5 mg/kg ~ 0.75 mg/kg 静脉注射; (2) 对于已经接受依诺肝素抗凝治疗的 STEMI 患者, 建议在 PCI 术中继续应用依诺肝素。如 PCI 术前 8 h 内接受过标准剂量依诺肝素皮下注射, 无需追加依诺肝素。如 PCI 术前 8 h ~ 12 h 接受过标准剂量或仅 1 次剂量依诺肝素皮下注射, 无论是否应用了 GPI, 应于 PCI 前静脉追加 0.3 mg/

kg 的依诺肝素。如 PCI 术前 > 12 h 接受过标准剂量, 则 PCI 中常规抗凝治疗; (3) 不推荐 UFH 与 LMWH 混用及不同 LMWH 之间交叉使用, 出血高危患者必要时可监测 Xa 因子活性; (4) 严重肾功能障碍患者 (肌酐清除率 <30 mL/min)、高龄患者、低体重患者需适当减量。

三、比伐卢定

比伐卢定是一种新型抗凝药, 其有效抗凝成分为水蛭素衍生物片段, 该药通过与血循环或血栓凝血酶催化位点和阴离子结合位点发生特异性结合, 直接地抑制凝血酶的活性, 从而产生抗凝作用。与肝素不同, 比伐卢定不需要血浆蛋白的结合, 不需要抗凝血酶 III 的激活, 并且没有已知的天然抑制剂如血小板第 IV 因子的抵抗。其抗凝作用短暂, 呈线性药动力学, 开始 0.75 mg/kg 静脉推注, 再以 1.75 mg · kg⁻¹ · h⁻¹ 维持输液后, 大约于输液停止后 1 h 返回到基线, 抗凝效果可以预测, 无需经常调整剂量。而且比伐卢定的抗凝作用为剂量依赖, 如标记的凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间和凝血时间, 随着剂量的增加成线性增长。另一个比伐卢定超越普通肝素的主要的安全优势是比伐卢定没有 HIT 的风险。近年来, 对比伐卢定减少出血的安全性结果一致, 但是否增加支架内血栓结果却不尽相同。

1. HORIZONS-AMI 及 EUROMAX 研究

这些临床试验的研究对象都是针对直接 PCI 的 STEMI 患者, 随机分为比伐卢定组和肝素 + GPI 组进行比较。研究结果都一致证明了两组间的缺血性并发症发生率方面并无不同, 主要出血事件发生率在比伐卢定治疗组明显减少。但这些研究均提示比伐卢定支架内血栓发生率较高。

2. HEAT-PPCI 研究

同样以直接 PCI 的 STEMI 患者为研究对象, HEAT-PPCI 研究令人惊讶地显示比伐卢定组在疗效性终点事件发生率方面竟然明显高于肝素组。但是安全性终点出血事件的发生两组并无显著性差异。而且, 研究还发现, 在大家共同关注的支架血栓形成发生率方面, 比伐卢定

组仍然明显高于肝素组。各项相关结果均提示对于进行直接 PCI 的 STEMI 患者，物美价廉的肝素较比伐卢定更具有明显优势。

3. BRIGHT 研究

在 2014 年 TCT 年会上发表的 BRIGHT 研究是一项来自中国的多中心随机对照临床试验。与以上研究结果最大不同之处在于 BRIGHT 研究中比伐卢定组的支架血栓发生率明显降低，最合理的解释在于比伐卢定的延长注射。在 BRIGHT 研究中比伐卢定的应用从进入导管室开始用药直到手术结束后 3 h~4 h，这可能进一步说明延长注射比伐卢定能进一步降低支架血栓的发生。

4. 相关指南推荐

在一系列临床研究结果及经济效益分析的基础上，2010 年欧洲心脏病协会 (ESC) 及欧洲心胸外科协会 (EACTS) 就已经把单用比伐卢定抗凝作为 STEMI 患者直接 PCI 的 I 类推荐，证据级别为 B 级。2011 年英国国家卫生研究院和护理卓越指南也推荐比伐卢定联合阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板应用于进行直接 PCI 的 STEMI 患者。在 2012 年 ESC 指南关于 STEMI 治疗策略中将比伐卢定与补救性 GPI 联用作为 I 类推荐，证据级别为 B 级。推荐级别高于普通肝素与 GPI 联用抗凝治疗。在 2013 年 ACCF/AHA 联合发布的指南中，比伐卢定在 STEMI 患者直接 PCI 抗凝治疗中仍然是 I B 类推荐。然而由于 EUROMAX 和 HEAT-PPCI 试验结果显示，与肝素组相比，比伐卢定组的大出血发生率并无减少，因此 2014 年最新 ESC 指南中比伐卢定在直接 PCI 的地位下调至 II a 类推荐，证据级别为 A 级。要获得较低的支架内血栓形成率，需要满足以下条件：早期应用双抗治疗，或在 PCI 术后 3 h~4 h 内，继续输入比伐卢定。BRIGHT 研究的重要贡献在于给药方式的创新，在接受直接 PCI 的急性心肌梗死 (AMI) 患者中，与肝素或肝素联合替罗非班相比，PCI 术中和术后持续静滴 3 h~4 h 比伐卢定克服了既往研究中支架内血栓增加的问题。这一观点的证实，让介入医生在 AMI 急诊 PCI 过程中有了更多的选择以降低出血的风险及支架内血栓的形成。

四、磺达肝癸钠

磺达肝癸钠为人工合成的 Xa 因子选择性抑制剂，靶位高度选择性，无药物间相互作用，无 HIT 发生的报道。老年患者无需调整剂量。OASIS-6 研究共纳入 12 092 例 STEMI 患者，在症状发生 12 h~24 h 内随机给予磺达肝癸钠或者常规治疗 (安慰剂或普通肝素)。结果显示，与常规治疗相比，磺达肝癸钠使联合终点的相对风险降低，但在接受 PCI 治疗的 STEMI 患者亚组中，导管内血栓和急性血栓并发症有所增加。因此，2011 年美国心脏病学会 (ACC) / 美国心脏协会 (AHA) PCI 指南建议：(1) 磺达肝癸钠不应单独应用于行 PCI 的 STEMI 患者，即使使用需要额外静脉给予具有抗 II a 因子活性的药物；(2) 对于已应用磺达肝癸钠的患者，若行 PCI 治疗，应于术前即刻静脉给予普通肝素 85 U/kg 推注，以预防导管内血栓形成。若联合 GPI 则给予 60 U/kg，需监测 ACT。

结论

急诊 PCI 术中、术后的抗凝治疗对于成功的 PCI 和术后减少血栓并发症至关重要，尤其是以药物涂层支架为代表的现代 PCI 时代，多重抗血小板及联合抗凝治疗大大提高了 PCI 的疗效和安全性。PCI 术中抗凝药物目前仍以 UFH 为主，但 LWMH、直接凝血酶抑制剂比伐卢定等正在积累证据，并显示出良好的疗效，尤其是安全性更优，采取抗凝治疗时要充分平衡患者的疗效与安全性。^{【10】}

责编 / 张娟 池晓宇 (Tel: 010-84094507 Email: jzhang@ccheart.com.cn)

编者按：血小板激活是动脉血栓形成的密切相关因素之一，因此，抗血小板治疗对冠心病意义重大。今年，欧洲ESC2015 NSTEMI-ACS 指南及中国2015 STEMI 指南都更新了抗血小板药物的推荐，主要体现在：“替格瑞洛的推荐强度提升，而氯吡格雷有所下降。普拉格雷的推荐则很有限，是因为其出血并发症。而对于临床证据不足的药物则未作推荐。”但基于循证医学证据，指南也对一些特殊情况作了强调，例如新药氯吡格雷、替格瑞洛及普拉格雷应在综合考虑患者禁忌症、出血风险、高危缺血风险、耐受性、行PCI时机及是否合并AF等因素下灵活应用。下文将详析以上要点。



新型口服抗血小板药物 ——从机制到临床

文 / 何国祥 第三军医大学附属西南医院

何国祥

第三军医大学附属西南医院；心内科，教授、主任医师、博士研究生导师；北美心律学会（HRS）资深会员、中国医疗保健国际交流促进会心血管病管理专委会（CPAM）常务委员、中华中医药学会络病分会常务委员、重庆市生物医学工程学会常务理事、重庆市络病分会副主任委员等。担任《中华心血管病杂志》《中华老年多器官疾病杂志》《临床心血管病杂志》《中国心脏起搏与心电生理学杂志》和《中国介入心脏病学杂志》等20多家医学期刊编委、常务编委、特邀编委或地区副主编；国外有关SCI期刊和CMJ审稿人。承担/参加国家自然科学基金面上项目2项、国家“十一五”科技支撑计划项目和军队及省部级等科研课题10多项。获军队、省部级医疗成果及科技进步一、二等奖3项，三等奖4项；发表论文100余篇，以通讯作者发表论文200多篇；参编专著25部；培养博士、硕士研究生30多名。

动脉系统的血栓与血小板激活关系密切，抗血小板治疗对冠心病十分重要，新型口服抗血小板药物倍受重视。

一、新指南关于口服抗血小板药物推荐的重要更新

1. 欧洲心脏协会（ESC）2015年NSTEMI-ACS指南关于上述疾病抗血小板药物的推荐主要包括

(1) 所有无禁忌症的患者初始口服阿司匹林 150 mg/d ~ 300 mg/d，维持量 75 mg/d ~ 100 mg/d，长期治疗（I，A）。(2) 如果没有重度出血风险，阿司匹林加 P2Y₁₂ 抑制剂，12 个月（I，A）。(3) 所有中高危缺血风险（如 cTn 升高）的患者，无论初始治疗如何，即使前期已使用了氯吡格雷预处理，若无禁忌症，推荐换用替格瑞洛（180 mg 负荷；继续 90 mg，bid）（I，B）。(4) 准备 PCI 的患者，如无禁忌，普拉格雷（60 mg 负荷，继续 10 mg/d）（I，B）。(5) 无法接受替格瑞洛或普拉格雷或同时需口服抗凝药者，推荐氯吡格雷（300 mg ~ 600 mg 负荷，继续 75 mg/d）。（I，B）。

2. 中国2015 STEMI 指南也有相应推荐

(1) 直接PCI；替格瑞洛 180 mg，以后 90 mg，bid，至少1年；或氯吡格雷 600 mg，继续 75 mg/d，至少1年；（eGFR < 60 ml/min 者无需调整剂量）。

(2) 静脉溶栓者: 氯吡格雷负荷: 600 mg, 继续 75 mg/d, 1 年; 氯吡格雷 75 mg/d, 1 年。(3) 接受再灌注治疗: 氯吡格雷或替格瑞洛, 12 个月。(4) 心房颤动 (AF)+ 直接 PCI: 需长期抗凝治疗的患者: 氯吡格雷负荷: 600 mg, 继续 75 mg/d。

3. 特殊问题

新指南指出: GP II b/ III a 受体抑制剂的出血风险增加, 指征有限: GP II b/ III a 受体抑制剂增加严重出血, 颅内出血则无显著增加; 有研究表明: 早期常规应用了 P2Y₁₂ 受体抑制剂者, 接受 GP II b/ III a 受体抑制剂治疗与否, 疗效相对一致。故指南仅推荐 GP II b/ III a 受体抑制剂限于 PCI 术中的急救或存在明确血栓并发症。对于需要长期口服抗凝药物的 AF 患者需要合并用抗血小板药物 (如同时接受 PCI) 则推荐联合用氯吡格雷, 而不推荐替格瑞洛或普拉格雷作为这些患者的三联或双联抗血栓治疗, 主要基于安全性考虑。

ESC 2015 指南未推荐的新口服抗血小板药物坎格雷洛和 Vorapaxar 是因为其临床证据不足, 或者未降低主要不良心血管事件 (MACE) 发生率, 或者获益有限, 而增加出血并发症。有脑血管病史者属于禁忌。PLATO 研究: 有脑血管病史的 ACS 患者, 替格瑞洛与氯吡格雷两组总体大出血风险相当, 但替格瑞洛组颅内出血风险显著高于氯吡格雷组, 替格瑞洛对有脑血管病史 (含脑血管疾病、颈动脉病、椎基底动脉病) 的 ACS 患者, 推荐用氯吡格雷, 不用替格瑞洛。

4. 主要的更新

替格瑞洛的推荐强度提升, 而氯吡格雷有所下降。但基于循证医学证据, 对上述特殊情况作了强调。普拉格雷的推荐则很有限, 是因为其出血并发症。对于临床证据不足的药物未作推荐。

二、新指南推荐更新的依据——循证医学证据

CURE 是氯吡格雷的里程碑式研究, 联合阿司匹林虽然对 NSTEMI-ACS 患者的 MACE ($P < 0.001$) 和心肌梗死 (MI)

($P < 0.05$) 发生率有显著减少, 但对心血管死亡和卒中无显著作用 ($P=NS$)。

而 CURRENT-OASIS 7 观察了双倍量氯吡格雷对比标准剂量, 对拟行 PCI 的 ACS 患者, 未进一步减少 MI、心血管死亡和卒中等 MACE。

PLATO 研究结果表明, 替格瑞洛较氯吡格雷进一步显著降低 MACE 的相对风险率 (RRR) 16% [HR: (95% CI)=0.84(0.77 ~ 0.92), NNT=54, $P < 0.001$]; 替格瑞洛更显著降低 ACS 患者 1 年心血管病死率 ($P < 0.001$) 和 MI ($P < 0.005$), 对卒中无影响 ($P=0.22$)。

PLATO NSTEMI-ACS 亚组的结果: 替格瑞洛 (N=9333) 比氯吡格雷 (N=9291) 更显著降低心血管死亡、MI、卒中复合终点 [HR (95%CI)=0.83 (0.74 ~ 0.930), $P=0.0013$]。且替格瑞洛组在随机前有 46.1% 的患者使用了氯吡格雷 (79.1% 为负荷剂量)。表明无论之前是否使用过氯吡格雷, 替格瑞洛治疗均一致性地获益。然而, 两组的安全性事件均无显著性差异。

TRITON TIMI 38 的研究结果显示: 普拉格雷虽然可减少主要终点事件和 MI ($P < 0.001$), 但未显著减少心血管死亡 ($P=0.31$)。

三、新型口服抗血小板药物的作用机制决定其优越性

不同抗血小板药物有不同的作用靶点。氯吡格雷、普拉格雷与替格瑞洛虽然都作用于 ADP 受体, 但替格瑞洛系第三代环戊三唑嘧啶类 (CPTP), 而氯吡格雷、普拉格雷是噻吩吡啶类 (第二代)。噻吩吡啶类 P2Y₁₂ 拮抗剂起作用是其前药、起效慢、变异大、不可逆。经取代第 2 位上的腺嘌呤, 可以增加亲和力; 取代三磷酸根可以增加稳定性, 延长 $t_{1/2}$, 使替格瑞洛成为环戊三唑嘧啶类, 而呈可逆性 P2Y₁₂ 竞争性拮抗。其抑制血小板聚集更快速、强效、一致。由 ONSET/OFFSET 研究所证实, 对于氯吡格雷无应答者, 改用替格瑞洛, 血小板聚集抑制率 (IPA) 平均升高 40%; 即便对氯吡格雷应答者, 改用替格瑞洛后, IPA 也升高 20% ($P < 0.05$)。氯吡格雷为无活性前体药, 需要经过 CYP450 酶氧化产生活性代谢产物发挥作用, 约

85%的前药由酶水解成无活性形式，仅剩余15%转化为有活性的代谢产物抑制血小板聚集。氯吡格雷与阿司匹林联合抗血小板治疗存在残余风险，部分是由于患者对氯吡格雷的抗血小板反应存在个体差异，低反应或过反应分别存在缺血或出血风险。替格瑞洛双重抑制P2Y₁₂受体和腺苷摄取，除抗血小板效应外，可发挥心肌保护、血管扩张、调节和对抗炎症、抑制P2Y₁₂途径以外的血小板活化，也可增加腺苷诱导的冠状动脉血流速度。不利的是可以因此导致呼吸困难。动物实验证明，在抑制血小板聚集的同时，缩小动物实验性心肌梗死面积约50%。

氯吡格雷与P2Y₁₂受体共价结合，导致结构改变，并使受体永久失活。血小板功能的恢复依赖于新生的血小板，一旦发生严重出血并发症则等不及新生的血小板起作用，而需要输新鲜血小板，增加止血难度、出血导致的风险。而替格瑞洛则可逆地与受体结合，但没有构象改变和信号传递，解离后留下完整受体，这种可逆性结合可能加宽了治疗窗，即便发生出血并发症，停药后被解离的完整受体即可起作用，提高了安全性。

四、正确理解和贯彻指南

指南推荐替格瑞洛优先是基于其临床抗血小板聚集的效果和减少MACE及死亡，以及其卓越的药理学作用机制。临床医师应该很好地理解新指南的相关推荐，积极稳妥地为有指征的患者使用新型口服抗血小板药物。

PLATO NSTE-ACS亚组表明：氯吡格雷与替格瑞洛相比，出血风险没有显著差异($P=0.26$)，加之临床应用历史悠久、经验和证据充分，氯吡格雷尚不能完全由替格瑞洛所取代，在不能耐受替格瑞洛或普拉格雷者，仍然是很好的选择；此外，在有脑血管病史者，如果需要抗血小板治疗则推荐氯吡格雷；指南还推荐在AF的PCI患者需要使用三或二联抗血栓治疗时选择氯吡格雷与VKA类药物联合应用，而不是其它抗血小板药物，均是因为其可靠的安全性。此外，COMMIT/CCS-2研究提供了氯吡格雷显著降低中国AMI患者MACE率($P=0.002$)的证据，而其出血风险与安慰剂类似($P=0.35 \sim 0.92$)，从一个侧面反映了在国人AMI患者治疗中的可靠疗效和

安全性。

五、抗血小板疗法出血风险的评估和出血并发症的处理

CRUSADE评分可有效地评估出血风险，需要熟知CRUSADE出血评分标准和计算方法。

1. ECS 2015 NSTE-ACS 患者出血管理和输血的若干建议：

(1) 对于因VKA相关出血事件而面临生命危险者，用IV因子凝血酶原复合物快速逆转抗凝药物的作用，而不是选用新鲜冰冻血浆或者重组激活因子VII。另外，若需要反复静脉注射维生素K(10mg)，建议缓慢注射给药。

(II a, C)。(2) 对于因新型口服抗凝药(NOAC)导致的相关持续出血事件而面临生命危险的患者，可以考虑使用凝血酶原复合物或者激活凝血酶原复合物(II a, C)。

(3) 对于贫血但无活动性出血证据的患者，如果出现血液动力学受损、血细胞比容 $< 25\%$ 或者血红蛋白水平低于 7.0 g/dL ，可以考虑输血。(II b, C)。

2. 血小板减少患者的管理推荐：

(1) 治疗过程中血小板降至 $< 100\ 000/\text{uL}$ (或相比于基线降低超过50%)，推荐立即停用GP II b/ III a抑制剂和/或肝素(普通肝素、低分子肝素或其它肝素产物)(I, C)。(2) 对于接受GP II b/ III a抑制剂治疗的患者，当出现严重活动性出血或严重无症状性血小板减少(血小板 $< 10\ 000/\text{uL}$)时，推荐输注血小板(I, C)。(3) 对于既往或可疑发生肝素诱导的血小板减少症(HIT)的患者，推荐采用非肝素抗凝(I, C)。(4) 推荐采用无HIT风险或HIT低风险的药物，或短期使用普通肝素或低分子肝素，预防HIT的发生(I, C)。

责编/张娟 池晓宇(Tel: 010-84094507 Email: jzhang@ccheart.com.cn)

编者按：房颤导管消融术是近年来出现的治疗心房颤动的新型策略，患者出院后抗凝策略对导管消融的持续获益起到至关重要的作用，医生应给予足够重视，且开具规范化和个体化的抗凝方案。目前国内多数参考相关指南建议房颤导管消融术后所有患者用华法林、Xa 因子或凝血酶抑制剂至少 2 个月，2 个月后是否持续抗凝治疗取决于卒中危险因素，例如患者年龄、低中危卒中风险、卒中病史及窦率持续与卒中事件等；而对于卒中高危患者术后是否需要长期抗凝目前仍存争议，其抗凝策略则关键取决于有无房颤复发，但鉴于目前随访手段及随访标准的限制，房颤成功的准确评定仍有欠缺。未来，对于房颤消融成功的严格和确切判断标准的新评估，将是决定术后确定无房颤复发病例是否需要持久和永久抗凝的关键循证依据，也是拓宽房颤导管消融适应证的有力证据。下文，大连医科大学附属第一医院杨延宗教授将针对目前房颤导管消融术后规范化及个体化抗凝策略，分享个人观点。



杨延宗

大连医科大学附属一院；教授，主任医师，博士研究生导师。大连医科大学附属一院内科教研室主任、大连医科大学心血管病医院院长、大连心脏学会会长。大连市政协常委，国务院政府特殊津贴获得者。曾留学意大利和美国。现任中华医学会心电生理和起搏分会常委、中国生物医学工程学会心律分会副主任委员、中华医学会心电生理与起搏分会全国房颤工作组副组长等。并担任《中华心律失常学杂志》《中国心脏起搏与心电生理杂志》等 10 余家国家级学术期刊的常务编委或编委。主编和参编书籍 10 余部。获得包括国家级科技进步二等奖等国家及省以上奖项 10 余项，荣获各级荣誉称号 30 余项。已发表科研论文 200 余篇。

心房颤动导管消融术后抗凝药物的应用思考

文 / 杨延宗 大连医科大学附属一院

房颤导管消融出院后抗凝策略是医生普遍关注的重点问题之一，一般情况下我们会根据患者的卒中风险、房颤类型、基础疾病、消融后 AF-FREE 标准、随访时间和随访强度等来规范化、个体化地制定患者出院后抗凝方案。

常用的抗凝方案有：（1）延续抗凝：术后常规继续 2 个月~3 个月华法林或新型口服抗凝剂（NOAC）进行抗凝；（2）终止抗凝：卒中评分 =0，尤其阵发性房颤

随访无复发病例，2 月后可停用华法林；卒中评分 =1，强化随访（时间 / 频度），效果确切可在 6 个月后停用华法林；（3）持久抗凝：卒中评分 ≥ 2 ，尤其有卒中病史的患者需要抗凝至少一年，然后在更加严密随访和严格 AF-FREE 标准的基础上慎重决策停止抗凝；（4）重启抗凝：随访中出现房颤复发、再次消融、出现卒中 / 血栓事件或卒中风险计分增加等因素时要及时重新评估和恢复抗凝。

一、房颤导管消融出院后抗凝方案——影响因素篇

1. 年龄与术后抗凝

一项关于老年房颤患者消融后抗凝和脑血管事件发生率的研究入选患者 1016 例，其中大于 65 岁的 508 例，小于 65 岁的 508 例。结果表明，年龄大于 65 岁组的晚发脑血管卒中事件发生率高于对照组，而年龄大于 75 岁为卒中事件的独立预测因子（图 1、2）。

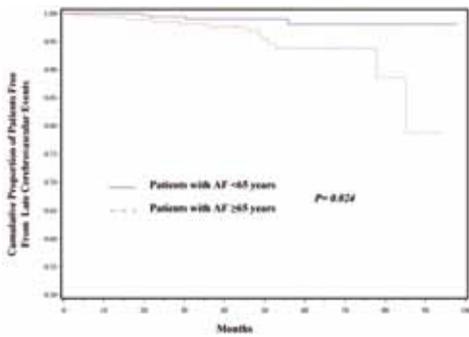


图 1：不同年龄组房颤消融后抗凝治疗和脑血管事件的风险图

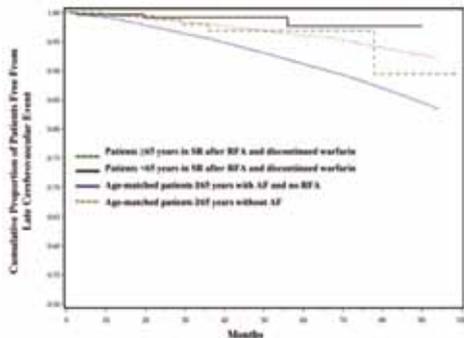


图 2：不同年龄组的窦律与抗凝方案与脑血管事件发生率

2. 低中危卒中风险与术后阿司匹林抗凝

一项纳入 630 例症状性房颤患者的研究显示，术后 1 年总的无房颤事件生存率为 71.6%，阿司匹林组无卒中/TIA，无出血事件发生；华法林组出现卒中 4 例，出血性事件（脑/胃肠）2 例。结论表明，低危卒中消融术后可不需华法林抗凝（图 3）。

另一项关于成功导管射频消融 3 个月后切换阿司匹林抗凝的试验研究结论显示，房颤成功消融 3 个月后可应用阿司匹林替换华法林进行长期抗凝，即使是对于 CHADS₂-VA 计分 > 2 的患者，但强调要进行严格的节律监测。

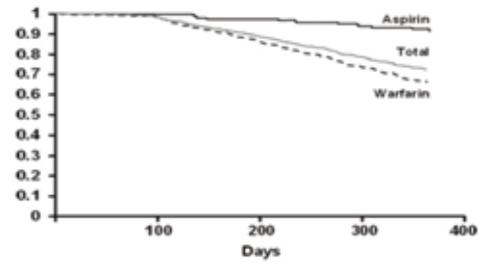


图 3：术后 1 年阿司匹林和华法林抗凝研究结果图

3. 卒中病史与消融后抗凝

一项随访 2.8 年、纳入 108 例消融后抗凝的研究中，成功组 77.5% 停用口服抗凝剂（OAC），无卒中和出血事件发生；而复发性组 86.5% 持续服用 OAC，卒中发生率 3%、出血发生率为 8.3%。因此，可以得出结论，对于有卒中史的房颤患者成功消融后可停用 OAC，消融一年后可能是适合的停用抗凝的时间点。

4. 窦律持续与卒中事件

研究表明，消融成功率是停用 OAC 的基础，即使对于高危卒中的房颤患者如消融后能够有效维持窦律，也能够有效降低死亡率和卒中发生率（图 4）。即使对于有心功能障碍的患者，成功房颤消融后的有效窦律维持也可显著改善心脏功能，改善患者生存率（图 5、6）。

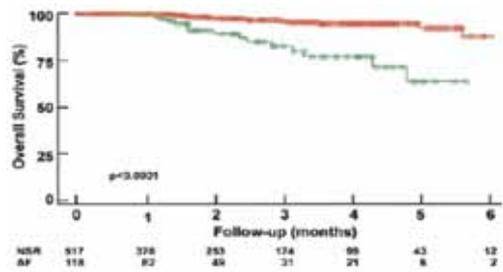


图 4：导管消融后窦性心律组和房颤复发组的总生存率对照

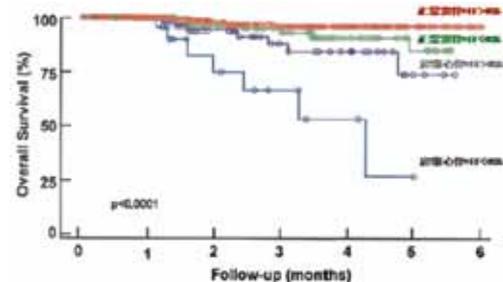


图 5：房颤消融有效窦律维持对生存率的影响

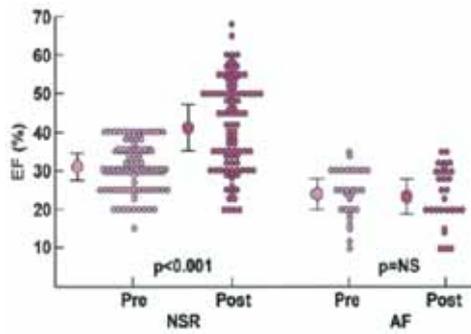


图 6: 房颤消融有效窦律维持对心脏功能的影响

综合以上研究结果，对于卒中高危患者导管消融术后是否需要长期抗凝治疗尚有争议，目前国内多数电生理中心均采用房颤相关指南推荐方案，关键取决于有无房颤复发确切证据，同时推荐：所有患者房颤消融术后用华法林、Xa 因子或凝血酶抑制剂至少 2 个月，2 个月后是否停止抗凝治疗，取决于患者卒中危险因素，而非房颤复发与否或房颤类型；而对于 CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 的患者不推荐术后停止抗凝治疗。但是，这一策略明显只是现阶段针对缺乏房颤消融成功的严格和确切判断标准时的应对性做法，随着随访手段和随访标准的改进，今后必然会对那些确切证实无房颤复发的病例是否需要持久和永久抗凝的观点进行重新评估。可以预见，今后如果获得房颤在成功消融后不再需要长期抗凝而同时能够避免房颤导致的血栓栓塞事件的循证医学证据，将会大大拓宽房颤导管消融的适应证，使更多的房颤患者从中受益。

二、房颤导管消融术后抗凝——新抗凝药物应用

一项前瞻性、观察性研究入选 259 例进行射频消融术的房颤患者，54 例患者术前服用 NOAC，205 例患者服用华法林或低分子肝素，观察其无卒中、全身性栓塞、大出血发生的情况，研究结果显示：NOAC 与华法林或低分子肝素相比，在房颤导管消融术后无卒中、全身性栓塞、大出血事件发生具有长期安全性和有效性，但尚需大规模随机对照研究进一步证实。

在卒中高危患者导管消融术后抗凝策略方面，对于高危卒中房颤和消融结果不确切的患者目前不建议过早终止

抗凝治疗。由于导管消融后早期和晚期房颤复发常见，如不能及时启动抗凝则易导致卒中。

三、房颤导管消融术后抗凝——治疗建议

规范随访，方法可靠，可认定消融成功

危险分级	推荐建议
低危卒中风险 (0 分)	房颤消融后不需要持续抗凝 (2 个月~3 个月)
中危卒中风险 (1 分)	房颤消融后依据原方案不持续抗凝或适时终止抗凝
中高危卒中风险 (2 分及以上)	房颤消融后强化随访 + 持续抗凝 (> 6 个月)
高危卒中风险 (4 分及以上)	房颤消融后强化随访 + 持续抗凝 (> 12 个月)

不能规范随访，方法欠可靠，不能确认消融成功

危险分级	推荐建议
低危卒中风险 (0 分)	房颤消融后不需要持续抗凝 (2 个月~3 个月)
中危卒中风险 (1 分)	房颤消融后依据原方案可适当延长抗凝时间
中高危卒中风险 (2 分及以上)	房颤消融后建议持续抗凝，尤其有卒中史如强化随访 (自诊 + 随访) 无复发证据可适时终止

最后，有关导管消融出院后抗凝方案的简化流程，可参见下图：



医脉 责编/张娟 池晓宇(Tel: 010-84094507 Email: jzhang@ccheart.com.cn)

编者按：随着经皮冠脉介入治疗（PCI）的广泛开展，冠脉分叉病变在 PCI 治疗中的比例越来越高。虽然药物涂层支架的出现和双联抗血小板的应用减少了 PCI 术相关并发症，但分叉病变较非分叉病变在 PCI 治疗后更容易发生支架内再狭窄和支架内血栓形成。目前处理分叉病变有单支架技术和双支架技术，下文来自南方医科大学附属南方医院的侯玉清教授主要针对双支架技术中的 Culotte 术式进行解读。



侯玉清

南方医科大学附属南方医院；心内科副主任、主任医师、教授；现任中华医学会心血管介入治疗培训中心委员、中国医师协会心血管内科医师分会委员、中华医学会介入培训中心委员、广东省介入心脏病学会常委、中国老年健康研究会心脏学会委员、中华科技评审委员会委员、广东省介入心脏病学会副主任委员兼秘书长、中国医师协会广东省介入医师协会常委；《中国介入心脏病学杂志》《实用医学杂志》《第一军医大学学报》特邀编委及审稿专家。在冠心病、风心病、先心病及大动脉夹层等疾病的介入诊疗技术形成了自己的专业技术特色。在全国较早开展二尖瓣扩张成形术、冠心病 PTCA 治疗技术、血管内支架治疗主动脉夹层的临床研究。现完成各种心脏介入手术 6000 多例，PTCA 手术 1000 多例。发表学术论文 60 余篇，参编专著 6 部。

复杂分叉病变 Culotte 支架技术解读

文 / 侯玉清 黄兆辉 南方医科大学附属南方医院

随着经皮冠脉介入治疗（PCI）的广泛开展，冠脉分叉病变在 PCI 治疗中的比例越来越高。有研究表明，分叉病变约占所有介入治疗的 8% ~ 20%。虽然药物涂层支架的出现和双联抗血小板的应用减少了 PCI 术相关并发症，但分叉病变较非分叉病变在 PCI 治疗后更容易发生支架内再狭窄（ISR）和支架内血栓形成。目前处理分叉病变有单支架技术和双支架技术，本文主要针对双支架技术中的 Culotte 术式进行解读。

冠状动脉分叉病变是指主干血管与分支血管开口存在大于 50% 的狭窄。血管分叉处由于血流涡流及切变力的增加容易发生动脉粥样硬化。分叉病变大部分位于前降支和对角支分叉，其次是回旋支与钝缘支分叉和右冠状动脉远段分叉。分叉病变的介入治疗，要考虑分支与主干血管的角度、病变的位置、病变的程度以及分支血管的直径及供血范围等。

尽管目前分叉病变的分型方法多样，可为互补，但均

有不足且容易混淆。近来以 Medina 分型方法较为简便、清晰，即：以斑块累及的主支近端、主支远端、分支血管分别为第一位码、第二位码、第三位码，再以二进位式（“1”或“0”，即：“是”或“否”）表示各支是否有斑块累及。如：主支分叉近端有斑块、主支远端有斑块、分支有斑块则表示为“1: 1: 1”。再如，主支近端无斑块、主支远端有斑块、分支有斑块，则表示为“0: 1: 1”等等。

若采用双支架策略术式处理分叉病变，则需根据主支与分支血管的直径及夹角情况来选择。比如分叉病变伴分叉近端血管正常或左主干非常短，以 V 支架技术（SKS 技术）为主；分叉病变伴主支病变近端累及分叉和边支，分叉夹角约 90°，以 T 支架或 TAP 支架技术为主；分叉病变伴主支病变近端累及分叉和边支，分叉夹角 < 70°，根据情况考虑 Mini-Crush 或 Culotte 技术。2013 年 Nicolas Foin 对 Crush、Culotte、TAP 等支架

术的适应性和复杂性进行了对比（见表1），其中发现 Culotte 在最终球囊对吻（FKB）后的支架移位发生率最低（Culotte vs T-stenting & TAP vs Crush, $31.4\% \pm 5.2\%$ vs $36.7\% \pm 8.0\%$ vs $41.5\% \pm 8.2\%$ ）。

技术	Culotte	T-Stenting (TAP)	DK-Crush (mini-crush)	SKS
边支大小	边支 \approx 主支	边支 \ll 主支	边支 $<$ 主支	边支 \approx 主支
角度	范围较大 (最好 $<55^\circ$)	$\approx 90^\circ$	$< 90^\circ$	范围较大
Provisional	适用	适用	否	否
复杂性	2次 rewire 5步 (1-3POT)	1次 rewire 3步 (1-2POT)	2次 rewire 6步 (1-2POT)	不需要 rewire 1步 (无 POT)

表1. 各双支架术式对比

经典的 Culotte 支架术要求两分支血管口径基本一致，可选择 $\geq 6F$ 的指引导管操作，其主要操作步骤如下：(1) 于主支和边支分别置入钢丝，必要时用球囊预扩张，再用切割球囊或血管内旋磨技术修饰斑块；(2) 先于有角度的边支置入支架，突入主支部分用球囊充分扩张使其充分贴于主支血管壁，回撤被支架禁锢的主支钢丝，再经支架网眼送至主支远端，送球囊扩张网眼和支架；(3) 经主支钢丝置入第二枚支架，用球囊充分后扩张支架近段，再回撤边支钢丝，经第二枚支架网眼送至边支远端；(4) 分别经主支及边支钢丝送两球囊行支架内对吻扩张；(5) 近段重叠部分可用球囊再次充分扩张优化处理。

在采用 Culotte 支架术时，术者应该注意以下5点：(1) 释放支架前后使用血管内超声（IVUS）或光学相干断层扫描技术（OCT）来确保支架充分贴壁；(2) 由于边支和主支开口的斑块通常有纤维钙化，在支架释放前使用短球囊高压扩张开口处确保预扩成功；(3) 如果行选择性 Culotte 技术，应首先置入角度更大的边支，以便主支钢丝顺利通过支架网眼；(4) 送入第二根钢丝前应近端优化处理（POT）边支支架，避免新钢丝位于支架梁下；(5) 同时回缩对吻球囊，确保每个球囊充分对吻扩张。

在采取双支架技术处理分叉病变时，有研究表明采用 Culotte 术式比其他术式预后更好。2007年 Sahin Kaplan 等人发表在 *Am Heart J* 的对照研究表明 Culotte 技术的边支开口即刻血管造影结果优于 T 支架组，并且更倾向于使用药物洗脱支架，在随访第9个月时临床事件更少。此研究连续纳入2004年2月至2005年10月

行 PCI 的80个分叉病变患者。其中行 Culotte 术式45人次，T 支架术式35人次，结果显示两组即刻手术成功率均为100%，采用 Culotte 支架术式的患者边支开口残余狭窄比 T 支架少（Culotte vs T-stenting, $3.44\% \pm 7.39\%$ vs $12.55\% \pm 11.47\%$, $P < 0.0001$ ），靶病变血运重建率较 T 支架少（Culotte vs T-stenting, 8.9% vs 27.3% , $P = 0.014$ ），9个月主要不良心血管事件（MACE）比 T 支架少（Culotte vs T-stenting, 13.3% vs 27.3% , $P = 0.051$ ）。2009年 Andrejs Erglis 等人发表了第一个关于 Culotte 和 Crush 术式的随机对照研究结果。该研究共纳入424例分叉病变，患者随机分配接受 Culotte 支架术的有215人次，接受 Crush 支架术的有209人次。其中75%为稳定性心绞痛，25%为不稳定性心绞痛，64.4%的患者分叉夹角 $<70^\circ$ ；26.9%为钙化病变，5.8%为近端血管弯曲，选用的支架均为 Cypher Select。结果显示采用 Culotte 术式的患者在8个月后主支和（或）边支支架内再狭窄发生率比 Crush 组患者低（Culotte vs Crush, 4.5% vs 10.5% , $P = 0.046$ ）。2013年 Xavier Freixa 等人发表在 *Int J Cardiol* 的一项双支架技术的长期随访（平均随访4.1年）的研究结果显示：Culotte 组和 Crush 组5年 MACE 累积发生率分别为23.2%和24.0%，混合 MACE 事件或心绞痛 CCS 分级 ≥ 2 发生率分别为28.6%和27.3%以及个体事件发生率相似。其中通过分析，以下因素可以独立降低 MACE 或 MACE / CCS 分级 ≥ 2 风险：最终球囊对吻扩张术（FKB）；分叉夹角 $<50^\circ$ ；主支血管参考管径更大、分叉夹角 $\geq 50\%$ 以及应用 FKB。

在处理分叉病变时，要根据患者和病变的个体化特征选择最佳的介入策略。在选择单支架策略时，虽然其具备操作时间短、射线量少等优点，但容易发生边支血管闭塞，术后易出现心肌缺血症状、心肌梗死甚至死亡。而选择双支架策略能够保障分支血流，但操作时间长，技术要求高，如果支架贴壁不良易出现支架内血栓以及再狭窄。

总之 Culotte 作为双支架技术适用于各种解剖情形的真分叉病变，但更适用于分叉夹角不宜太大，小于 $50^\circ \sim 70^\circ$ 且边支血管与主支血管大小基本一致（ $1 \approx 1$ ）。除此之外，病变充分预处理以及最终球囊对吻扩张术、近端优化处理在 Culotte 技术操作过程中都是必要的。

爱立 Tivoli[®] 钴铬合金可降解涂层药物支架 ——I-LOVE-IT 2 临床试验及亚组研究最新进展深度解读

文 / 易生科技（北京）有限公司 供稿

冠脉内支架置入术自从 1987 年开始应用于经皮冠状动脉治疗 (PCI) 至今已被广泛应用。进入药物洗脱支架 (DES) 时代以来, 其优异的临床疗效为临床医生带来了巨大的鼓舞, 也给患者带来了福音, 已成为冠心病介入治疗的新的里程碑。为了达到药物控制性释放的目的, 在新一代 DES 中使用生物相容性高分子材料聚合物涂层已经成为领域共识。

作为全球领先的钴铬合金与完全降解药物涂层结合的产品*, 爱立 Tivoli[®] 钴铬合金可降解涂层药物支架拥有用优质材质打造的细薄完美的结构, 解决了药物涂层不能完全降解的技术难题, 大幅提高了支架的机械性能、生物相容性、药物控释性能。尽管生物可降解聚合物 (BPs) 在理论上具有降低血栓风险的优势, 但这一理论优势是否能转化为临床预后上不良事件的减少目前尚无定论。因此在 2012 年, 由沈阳军区总医院韩雅玲院士担任主要研究者, 易生科技(北京)有限公司担任主办方开展了“I-LOVE-IT-2”随机对照研究, 旨在对比评估采用相似新型钴铬合金支架平台的生物可降解聚合物涂层西罗莫司洗脱支架 (BP-SES) 和永久性聚合物涂层钴铬合金西罗莫司药物洗脱支架 (DP-SES) 在冠脉血运重建手术中的安全性及有效性。

此外, BP-SES 涂层载体 6 个月后完全降解成为金属裸支架, 虽然目前指南建议所有置入 DES 的患者进行长期的双联抗血小板治疗 (DAPT), 但是对于置入 DES 后 DAPT 最佳治疗时间仍有争议, 因此对 BP-SES 开展术后接受短期 (6 个月) 与长期 (12 个月) 的 DAPT 效果的

亚组研究, 并在不同人群中 (急性 ST 段抬高型心肌梗死人群、非 ST 段抬高的急性冠脉综合征人群、复杂的分叉病变人群) 对亚组进行分型研究。

“I-LOVE-IT-2” 临床试验

2737 例符合冠状动脉支架置入术标准的患者, 按 2:1 比例随机分组, 接受 BP-SES (n=1829) 或 DP-SES (n=908) 治疗, 两组基线临床特征、基线病变特征均无明显差异。随访到 24 个月, BP-SES 组和 DP-SES 组的靶病变失败 (TLF) 发生率分别为 7.5% 和 7.1% ($P=0.7$), 无显著性差异, 并且界标性分析 (landmark analysis) 显示两组统计学曲线在 1 年后近于重叠 (1.2% vs 1.3%, $P=0.82$) (见下图)。其中两组心源性死亡发生率分别为 1.0% 和 0.9% ($P=0.69$), 靶血管心肌梗死发生率分别为 4.3% 和 4.0% ($P=0.7$), 临床症状驱动的靶病变血管重建发生率分别为 3.5% 和 3.1% ($P=0.62$), 患者相关复合终点发生率分别为 12.5% 和 11.7% ($P=0.51$), 确定及可能的支架血栓发生率分别为 0.6% 和 0.7% ($P=0.55$), 均无显著差异。

提示 I-LOVE-IT 2 试验证实临床实践的 12 个月、24 个月及 12 个月~24 个月中, BP-SES 的疗效非劣于 DP-SES, 并与 DP-SES 相比, BP-SES 能否降低支架血栓发生以提高安全性, 仍有待于在该试验后期更长时间的随访或未来研究中验证。



“I-LOVE-IT-2” 亚组研究

将 1892 例置入 BP-SES 的患者随机分组接受 6 个月 (n=909) 或 12 个月 DAPT (n=920)，两组基线临床特征、基线病变特征均无明显差异。18 个月时，DAPT 6 个月组和 12 个月组的净不良临床和脑事件 (NACCE) 发生率分别为 7.8% 和 7.3%，其中 6 个月~18 个月时，两组全因死亡率分别为 0.7% 和 1.3%，心肌梗死发生率分别为 0.7% 和 0.3%，卒中发生率分别为 0.9% 和 1.3%，严重出血发生率分别为 0.5% 和 0.3%，均无显著差异。两组 TLF 发生率没有显著差异 (DAPT 6 个月和 12 个月组分别为 7.5%、6.3%)。0~18 个月时，DAPT 6 个月组和 12 个月组支架内血栓发生率分别为 1.3% 和 0.9% (P=0.36)；6 个月~18 个月时，两组均未发生明显 / 可能的支架内血栓。0~18 个月时，DAPT 6 个月组和 12 个月组所有出血的发生率分别为 6.4% 和 6.6% (P=0.81)；然而 6 个月~18 个月时，两组所有出血发生率分别为 2.0% 和 3.3% (P=0.09)，均没有统计学差异。

提示在置入 BP-SES 的患者中，18 个月时主要终点 (NACCE 和 TLF) 发生率 DAPT 6 个月组不劣于 12 个月组。6 个月~18 个月时，两组均未发生明显 / 可能的支架内血栓，但 DAPT12 个月组发生出血的患者数更多。

不同人群在亚组研究中的表现

对亚组研究中入组 BP-SES 接受 12 个月 (n=126) 或 6 个月 DAPT (n=122) 治疗的 STEMI 人群以及接受 12 个月 (n=618) 或 6 个月 DAPT (n=630) 治疗的 NSTEMI-ACS 人群，18 个月结果显示，0~18 个月的 NACCE、TLF、全因死亡、心肌梗死、卒中、血运重建、出血、支架血栓等均无统计学差异，与 6 个月~18 个月的界标性分析 (landmark analysis) 一致。

但是并不是所有的人群都适用于缩短疗程的 DAPT。对亚组研究中入组 BP-SES 接受 12 个月 (n=368) 或 6 个月 DAPT (n=349) 治疗的 STEMI 患者分叉病变患者，18 个月结果显示，6 个月 DAPT 组 (9.2%) TLF 发生率高于 12 个月 DAPT 组 (5.4%)，TLF 包含的各类事件包括心脏死亡、靶血管心肌梗死 (MI) 和临床靶病变血运重建 (TLR)。这种趋势与 6 个月 (4.0%) 至 18 个月 (1.5%) 的界标性分析 (landmark analysis) 一致。I-LOVE-IT 2 试验亚组研究结果显示 6 个月 DAPT 或可增加支架内再狭窄血管中的小血栓发生率，也可能增加晚期症状性 TLR 发生，分叉病变患者应用 BP-SES 或需进行更长时间的双联抗血小板治疗 (12 个月 DAPT)。但是该研究仅为亚组分析还不能够在主要终点上去发现差异，因此这些发现只能作为未来开展 DAPT 试验的假设，需要在临床特征、出血风险、支架类型和血管造影复杂程度不同的患者中去验证。

综上，是截止目前 2 年随访的 I-LOVE-IT 2 系列临床试验的最新进展。在全国 32 家中心的共同努力下、第三方 CRO 公司确保数据准确与公正的监察下，未来，期待 I-LOVE-IT 2 系列临床试验能够取得更加令人满意的成绩，在长期随访的考验中，期待爱立 Tivoli 支架能够为更多的心血管疾病患者带来持久、良好的获益。

* 爱立 Tivoli® 钴铬合金可降解涂层药物支架是全球第一个钴铬合金与完全降解药物涂层结合的产品，于 2010 年 4 月获得注册证。



马长生

首都医科大学附属安贞医院；心脏内科中心主任、主任医师、教授、博士生导师；国家心血管临床医学研究中心主任、北京市心血管疾病防治办公室主任、首都医科大学心脏病学系主任。现兼任中国医师协会心内科医师分会会长、中华医学会心血管病分会副主任委员、中华医学会心脏起搏与电生理分会副主任委员、中国生物医学工程学会常务理事兼心律分会介入医学分会后任主任委员, *JCE, Europace, JICE, CMJ* 等国内外 30 余种学术期刊编委。主要从事心血管疾病的防治和临床实效研究, 擅长心房颤动和复杂心律失常的导管消融。在国内最早开展心房颤动经导管射频消融, 曾协助国内 200 余家医院开展心律失常的导管消融, 培养了大批介入治疗专业人才。

互联网心血管医院，没有什么不敢想

文 / 马长生 首都医科大学附属安贞医院

拥挤的门诊、挂不上的专家号、飘摇的医患关系……每个人都能感觉到，中国的医疗模式“生病了”。时代正逼着我们找寻解决办法，“互联网+”无疑是打开僵局的最好出路。

我统计过这样的数据：不到一年时间，我的好大夫网站个人页面的总访问量从 200 万激增到 800 万，平均每天的浏览量为 2 万~3 万。预计春节前个人页面总访问量会突破 1000 万。——这就是互联网的效率！因此，如今，我们有信心说，建立一个开放、互利、共赢的互联网心血管医院，绝对不是空想。

互联网+心血管，为中国医疗“开处方”

医院管理效率过于低下，医疗资源被消耗，相信每一个临床医生都有这样的切身体会。在我国，患者一般只认三甲医院和专科医院，这使得三甲医院、专科医院等人满为患。患者就诊时和医生沟通的时间平均三五分钟，有问题不敢多问，因为后面的病人已经挤到医生办公桌边了；出现药物不良反应或病情有进展时，不能及时回到医院请教医生，因为挂号实在是太难……与之不相称的是，在基层医院和偏远地区，由于医疗条件相对落后，医生难以获取前沿的专业技术培训，很多医生“心有余而力不足”，希望救治更多患者，可面对复杂的病情，却时常无能为力。

因此，打破技术屏障，改善基层医院的医疗状况，使其更加专业化、标准化，或许是解决“看病难”的有效、甚至是唯一的途径。互联网的发展为我们带来了机会。目前，互联网已覆盖了超过 90% 的世界人群，在我国农村地区，网络覆盖率也已高达 78.9%——技术的改变，让医生和患者看到希望。

早在 1926 年，美国 *Radio News* 杂志就提出了收音机医生的假想，1906 年已可以用电话线来传输心电图。2002 年 TELADOC 在线问诊的成立，使患者通过移动设备和互联网进行就诊成为可能，其可为患者提供 24 小时服务，大大增加了患者的就诊效率。

有研究发现，互联网医疗不仅提高就诊效率，还可提高治疗效果、节约医疗支出。2013 年，发表在《美国医学会杂志》(JAMA) 上的一项研究对 450 名高血压患者进行“试水”。患者随机分为常规诊疗组和干预组，干预组通过远程电子血压监测系统追踪，根据远程传输数据随时调整用药剂量。随访 18 个月显示，干预组较常规治疗组收缩压下降更显著。

未来心脏病医院，打破“线上/线下”壁垒

医生，难道天生就该坐在诊室里，等着患者上门吗？

答案显然是否定的。越来越多的研究带来可喜的数据，未来的医疗模式，就该这么改变！

Cluster 大型随机对照研究利用 APP 电子决策系统对干预组心血管疾病高危患者进行管理，随访 1 年显示，干预组阿司匹林应用率较对照组增加 17.1%，收缩压降低 2.7 mmHg。安大略远程医疗网络 (OTN) 应用视频等远程传输技术提供远程医疗指导，显著提高患者的满意度和医疗服务可及性，并降低心衰和肺病患者的住院率。此外，远程医疗还可降低心衰患者的远期死亡风险。2014 年欧盟发表的移动医疗绿皮书也显示，到 2017 年移动医疗将为欧盟节省 990 亿欧元医疗费用，当然，在技术发展过程中，要注意应尽量规避 APP 可能造成的健康损害。

我们可以预见，未来的心血管医院应该是可以打通社区和专科医院之间联系的医院，也就是“互联网心血管医院”，从线上走到线下，将线上、线下连结在一起，最终组成互联网专科医院大体系，更好地服务患者。

在发达国家，互联网同样给医疗带来再次腾飞的机遇。欧盟同样认为互联网是未来应对慢病和心血管疾病的重要渠道，美国也鼓励互联网医疗和远程 APP 的发展。自 2014 年 11 月起，美国联邦医疗保险与医疗补助服务中心 (CMS) 批准了相关远程医疗费用的报销，2015 年 1 月起，CMS 也将为远程健康随访、心理治疗和相关远程医疗延续服务支付费用。

未来看病就应该这样：现有医院门诊 80% ~ 90% 的患者可以打开电脑就看病；剩下 10% ~ 20% 的患者可以在社区服务中心，由全科医生当面看诊；遇到卧床的患者，医院可以派护士或医疗助理人员到患者家中打开电脑，进行视频诊治。

心脏联盟医院，邀您加盟！

简单地说，有病是不愉快的事，但我们希望通过移动医疗的方式，能让看病的过程愉快一些，能让人们更积极乐观的面对生活。

目前，国际上已有一些成功的移动医疗商业模式供我们借鉴：（1）信息化服务，如 Epocrates 提供手机临床信息参考；（2）远程医疗服务，如 Triage 提供自助诊断与分诊；（3）客户关系服务，如 ZocDoc 提供就诊预约服务；（4）慢病管理，如 WellDoc 的“糖尿病管家系统”；（5）大数据服务，如 Flatiron 主攻癌症医疗大数据。

我们希望，未来的互联网医院还可以为各类机构提供综合的支持，为省市县各级医院提供查房会诊和培训支持，为公立和民营社区服务中心提供实时指导，为体检中心提供心血管管理与增值服务，为可穿戴、远程诊断检验设备提供患者管理服务，为患者个人提供由主治医师和专家组成的个人心血管保健医生。

胡大一教授曾经把“互联网+”的重要性，比喻成推动医疗改革的三股活水之一，另外两个分别是民营资本的投入和医生多点执业。互联网平台可以发动医生和患者双方的主动性，形成有效互动，医患关系、医医关系和患患关系会不断磨合改善——这是真正的中国慢病管理的希望。

我们遇上了最好的时代，那么医生也要站出来，做自己该做的事情。“心脏联盟医院”第一批将会有 300 名医生为全国的医疗机构服务，主要针对县医院及社区医院等基层医院，并提供 B2B 服务。明年 7 月 1 日起，将提供辐射全国的网上挂号看病服务。2016 年，将在全球开设 100 家心脏联盟医院远程诊所。2020 年，将开设 1000 家远程诊所，同时将实现心脏联盟医院内心血管医生 8 万、全科医生 100 万，服务 1 亿患者的目标。

我们期望，这将为心血管领域的千万名医生提供科研、创新、创业的平台，给千百万患者提供高质量、低成本的服务，推动政府医疗分级，颠覆传统的医疗模式。

我们相信，在不久的将来，中国数百万医生将通过互联网联结在一起，打破地域、级别、技术鸿沟，实现“没有围墙”的透明化沟通模式，惠及全国患者。^{医盟}

责编 / 张娟 (Tel: 010-84094507 Email: jzhen@ccheart.com.cn)



范志清

大庆油田总医院；主任医师，硕士研究生导师，心内科副主任兼心脏康复部负责人；现为中国医师协会心肺康复专业委员会副主任委员，中国康复医学会心血管专业委员会常委，中国生物医学工程学会康复与体外反搏分会常委，中华医学会物理与康复分会心肺康复学组委员，黑龙江省医学会心血管康复委员会副主任委员。2008年率先在东北三省开展了急性心肌梗死、冠脉介入术后、冠脉搭桥术后、稳定性心绞痛、慢性稳定性心衰等患者的基础治疗与康复评估、有氧训练及生理性缺血训练的综合一体化防治。近年在国内率先开展心脏核磁评价存活坏死心肌指导运动训练危险分层工作。主持或参与完成国家科技攻关及省市级课题十余项，主编、参编、参译著作六部，《冠心病康复二级预防中国专家共识》等多篇共识起草专家，《中国心血管康复与二级预防指南》执笔专家之一。

从临床实践看心脏康复与二级预防

文 / 范志清 大庆油田总医院

心脏康复在欧美等发达国家历经 50 余年的研究和展后，其获益已得到众多临床研究证据的充分支持，其临床重要性被世界范围内的多数国家所认可。我国于上世纪 90 年代开始历经 20 余年的发展，积累了丰富的实践经验，正在被越来越多的人所了解和接受。心脏康复的兴起具有现实的历史背景，以美国为例，20 世纪 50 年代末美国心血管疾病的发病率、致残率和病死率均达历史高峰，医疗开支不堪重负。在 Framingham 流行病学研究等诸多证据支持及严峻的现实面前，全美积极开展心脏康复及二级预防近半个世纪，心血管疾病从 1958 年～2009 年主要死因经年龄矫正的标化死亡率大幅下降，并且继续呈明显下降趋势。另据 2002 年～2011 年

研究数据显示，全美急性心肌梗死住院率下降 38%，不稳定性心绞痛住院率下降 84%，心衰住院率下降 31%，心血管死亡率下降 30%。这些成绩的取得归因于基于证据的心脏康复多重危险因素干预与治疗的结果。欧洲、日本等发达国家心脏康复的发展也均有类似的经历。因此，2009 年，WHO 已经把医学发展的优先战略调整为以预防疾病进展、促进康复、改善生活质量为首要任务。把从“治病”向“预防、治疗、康复”三位一体全线作战转变。COURAGE 研究结果表明，即使经过目前冠脉支架手术 + 最佳药物治疗，仍有 34% 以上患者有心绞痛发作，即使经过冠脉支架或搭桥术 + 最佳药物治疗，10 年死亡风险仍超过 30%。同时患者出院后仍有 30% 活动

受限，30%无法恢复工作，45%伴有焦虑和抑郁，25%停止性生活。如果仅以急性心肌梗死患者而言，其现实状况甚至更加令人堪忧。

我国目前的心血管疾病防治状况仍然十分严峻。据《中国心血管病报告 2014》显示，我国人群心血管疾病的发病率和病死率继续呈上升趋势，心血管疾病死亡仍占城乡居民总死亡原因的首位。中国心血管病危险因素流行趋势明显，而今后 10 年心血管疾病患病人数仍将快速增长。尽管医院规模的不断扩张，生物技术的不断进步，在一定程度上改善了心脏病的治疗结局，但随之而来的是医疗成本越来越高，患病人数越来越多，发病年龄越来越年轻，医患关系日趋紧张。患者面临着反复发作、反复住院，患病后致残率高，生活质量下降，病死率居高不下。心血管不良事件前的预防和事件后的康复与再预防在整个医学实践体系中没有得到应有的重视，甚至几乎完全缺位。大量医疗费用投入到发病后的抢救和终末期治疗，病后的管理不能提供有效的康复与二级预防服务，导致大量发病后患者得不到进一步的医学指导，从而反复发作和住院，医疗开支不堪重负，致残率、病死率居高不下。

2011 年 9 月举行的联合国慢性非传染性疾病大会，其主旨就是针对发展中国家心血管疾病、脑卒中、糖尿病等可防可控的疾病所导致的高发病率、致残率和病死率，创建一个防治康一体化的持续全球行动，积极开展心脏康复及二级预防已经成为全球共识，现代心脏康复在心血管疾病整体治疗中的作用和地位变得日益重要和突出。因此，心血管疾病的康复与二级预防如何落实备受关注。2007 年美国心脏协会、美国心肺康复学会共同制订了“心脏康复和二级预防项目实施指南”，将心脏康复与二级预防整合。2012 年 ESC 在指南中强调了对心血管疾病推荐多模式的干预手段，将临床工作者（如医生、护士、心脏康复专家、运动医学专家、心理专家、营养学专家）的知识和技能组合成多种模式进行综合干预有助于优化康复及预防措施，从而减少投入，增加获益。现代心脏康复恰恰适应了这种需求。它既包含康复（恢复和提高患者的功能能力），也包含预防（预防疾病再发和死亡）的双重含义。心脏康复不仅包括循证药物治疗，而且还包括多种医疗服务：比如运动治疗、营养和心理

行为因素的指导和干预，心血管危险因素的管理以及以疾病为中心的健康教育和对疾病的自我认知和管理。它通过改变患者的有害生活方式，帮助患者培养并保持健康的行为，控制心血管疾病的各种危险因素，使患者生理、心理和社会功能恢复到最佳状态，延缓或逆转动脉粥样硬化进展，降低再发心血管事件和心血管死亡的风险。

2011 年 AHA 在指南中建议，对所有符合条件的急性冠脉综合征 PCI 或 CABG 术后患者，均应在出院前或首次门诊随访期间，纳入门诊心脏康复计划 (I/A)；对所有符合条件的近 1 年在院外确诊的 ACS，接受过 PCI 或 CABG 手术 (I/A)、慢性稳定性心绞痛 (I/B) 和外周动脉疾病患者 (I/A)，也应被纳入综合门诊心脏康复计划；对有心力衰竭病史但临床表现稳定的门诊患者，在门诊进行以康复训练为基础的心脏康复治疗是安全并且有益的 (IIa/B)。

现代心脏康复包括三期，每期都有明确的康复目标、计划和干预措施。I 期康复（住院期），包括：（1）生存宣教、健康教育与咨询；（2）帮助患者恢复体力及日常生活能力；（3）出院计划，推荐患者参加院外早期心脏康复计划及随访。II 期康复（出院后康复）包括：（1）医学评估与危险分层；（2）教育、咨询及心血管危险因素管理；（3）制定个体化运动处方；（4）循证药物治疗；（5）营养咨询、心理社会支持及行为干预；（6）定期随访。III 期康复（维持期康复）包括：（1）维持已形成的健康和运动习惯；（2）继续维持循证用药、减少危险因素和营养、心理社会支持，定期随访和指导。

流行病学研究显示，在不远的将来，心脏康复和二级预防的需求人数将会进一步增长，要从根本上逆转中国心血管疾病所面临的严峻形势，加快心脏康复与二级预防模式在医学实践体系中的落地与推广，当是目前我们最积极有益的选择。^{【医惠】}

责编/张娟 (Tel: 010-84094507 Email: jzhen@ccheart.com.cn)



李莉

首都医科大学附属北京同仁医院；医学博士，主任医师，中国高血压联盟第四届、第五届理事会理事，卫生部心血管病防治中心讲师团成员，同仁医院睡眠专家组和房颤专家组成员。先后在澳大利亚悉尼大学医学院、Alfred 王子医院和美国德州医疗中心、心血管病研究所、圣-卢克医院访问学习。对高血压，冠心病及血脂代谢异常和呼吸睡眠综合症都有深入的研究和丰富的临床经验。在国内外发表论文 30 余篇，参与《高血压病学》《2003 心脏病学实践》等 5 部专著的编写与翻译。担任心在线（北京）学术总监，《中华老年多器官疾病杂志》《中华全科医师杂志》《中华临床医师杂志》*Sleep* 及 *Global Journal of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases* 等多家杂志编委和审稿人。

警惕：阻塞性睡眠呼吸暂停可致扩张性心肌病

文 / 李莉 北京同仁医院 心血管中心

病历摘要：

主诉：患者男，60 岁，因“间断胸闷、憋气五个月，加重一个月。”入院。

现病史：五个月前患者受凉后出现胸闷、憋气，上一层楼即可引起症状加重，伴夜间阵发性呼吸困难、尿量减少，无咳嗽、咳痰，无端坐呼吸，无胸痛。到门诊就诊，诊断为“慢性心功能不全、心衰 II 度、冠心病？”，应用地高辛 0.125 mg QOD、洛丁新 10 mg QD、速尿 20 mg QD、单硝酸异山梨酯 20 mg BID 等对症处理，控制病情平稳。一个月前因劳累上述症状再次加重，休息时也有明显喘憋症状，同时出现乏力、白天嗜睡，以“心功能不全”收住院。发病以来食欲下降，睡眠差，尿少，大便正常。

既往史：否认高血压、糖尿病，二年前体检疑有“心肌缺血”，具体不详，有鼾症史 20 余年，具体见下表。

病史回顾

时间(年)	诊断	辅助检查	睡眠监测资料	生化检查
92	高血压	Holter: 室 / 室上早	AHI=63.4 低通气为主 SaO ₂ =53%	
94		UCG: 正常 胸片: 正常		
98			AHI=45.5 低通气 + OSA SaO ₂ =59%	
01	心律失常: 室早二 / 三联律 高血压 冠心病 OSA 痛风	冠脉造影: 正常 UCG: 左室大 缩末 48 mm 舒末 69 mm LVEF49%	AHI=52.7 低通气 + OSA + CSA	
02	高血压 全心扩大 心功能二级 痛风	UCG: 全心大 左室缩末 50 mm 舒末 66 mm 右室横径 44 mm LVEF47%		TG164 mg/DL (40 ~ 150) LDL165 mg/DL (80 ~ 140)

个人史：久居北京，无疫区居住史及射线毒物接触史，无烟酒嗜好。

婚育史：17岁结婚，育一儿三女，爱人及子女均体健。

家族史：父患高血压，83岁时死于脑出血。母患气管炎，80岁去世，不详。一姐一弟均患高血压，无其它家族遗传病史。

入院查体：身高172 cm 体重95 kg BMI=32.11 Kg/m² BP 130/90 mmHg 神清，精神欠佳，半卧位，双颈静脉充盈，双肺可及干湿罗音，心界向左扩大2 cm，可及抬举样心尖搏动，心率90次/分，律齐，心间部轻度收缩期杂音。腹膨隆，无压痛，肝肋下2指，脾不大，移动性浊音(±)。双下肢水肿(+++)

门诊辅助检查：

心电图：电轴左偏，左室高电压，左室心肌肥厚老损。

超声心动：全心扩大，室壁运动普遍减低，主动脉瓣、二尖瓣及三尖瓣轻-中度关闭不全，升主动脉根部4.26及主肺动脉3.13，肺动脉压50 mmHg(T法估测)，左室舒末内径8.08 cm，缩末内径7.03 cm，LVEF40%

胸片：双肺纹理增粗紊乱，心影扩大，双肋膈角变钝。

腹部B超：肝大，脾胰肾大小正常。

诊治经过：

诊断：(1)全心功能不全，心衰Ⅲ度，心功能Ⅳ级。
(2)扩张型心肌病？——病因是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)？
(3)冠状动脉粥样硬化性心脏病？

入院后治疗：静脉应用速尿、西地兰及硝酸甘油对症处理，3天后症状明显缓解，改为口服地高辛0.125 mg qod、双氢克脉噻50 mg qd、氨体舒通40 mg qd、缬沙坦80 mg qd，入院第6天水肿完全消失，达到干体重3天后加用卡维地洛3.125 mg bid。

住院后检查结果：

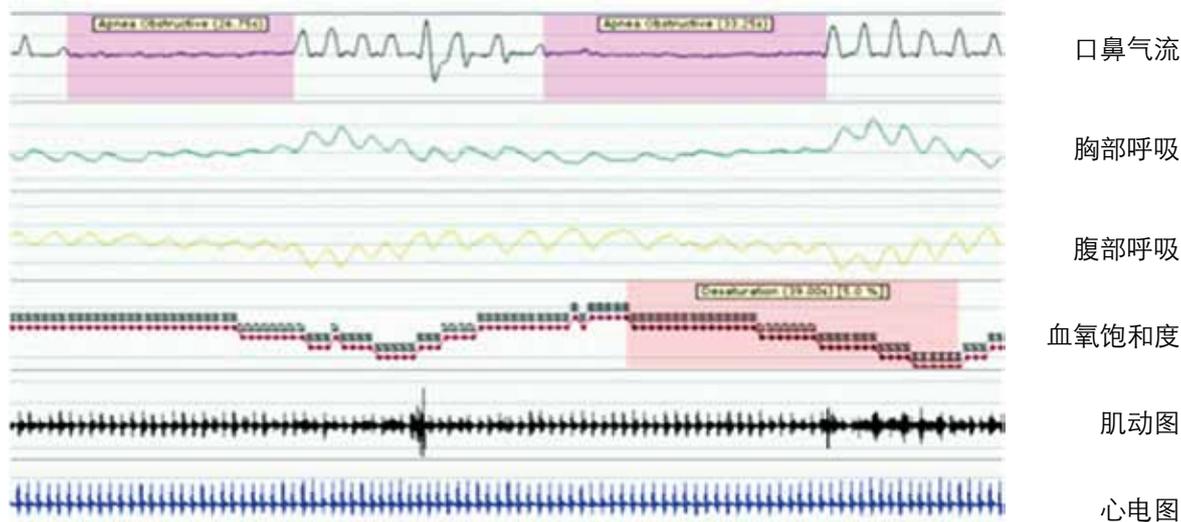
血常规及生化检查：未见特殊异常。

血气分析：PH 7.37 PaO₂ 68.5 mmHg PaCO₂ 48.5 mmHg SaO₂ 92.9%

心肌核素：左室扩大，室壁运动普遍减低或无运动，左室下壁心尖，下壁中部基底部心肌缺血，左室射血分数17%。

超声心动图：左室舒末内径7.53 cm，缩末内径5.97 cm，LVEF 41% (入院2周复查)。冠脉造影检查：冠状动脉管腔正常，血流TIMI 3级。

睡眠呼吸监测：AHI 34.6次/分，阻塞型、低通气、周期性通气，中度夜间睡眠低氧血症，最低血氧饱和度82.9%。见下图所示OSA。



出院治疗：

1. 心衰治疗：

常规药物治疗为基础：

地高辛	0.125 mg	qd
双氢克脉噻	25 mg	qd
氨体舒通	20 mg	qd
缬沙坦	80 mg	qd
卡维地洛	3.125 mg	bid
万爽力	20 mg	tid

2. 低流量氧疗——改善缺氧，降低 SNS 活性，但不能改善心功能或生活质量。

3. 病因治疗：呼吸道持续压通气 (CPAP) 治疗，以 OSA 为主的心衰患者，减少 OSA，增加 LVEF，降低 SNS 活性，改善生活质量，提高存活率。

重点讨论：

早在上个世纪 80 年代，OSA 与心脏功能的关系就被某些学者所关注，认为 OSA 与心肌病有关，不但是心肌病的病因，还可能影响这些患者的愈后，是病情加重、死亡率增高的主要原因之一，对于 OSA 引发的收缩性心功能下降的患者，除了药物治疗外，还需要 CPAP 方法纠正 OSA，增加胸内压，预防低氧的发生，增加心脏的泵功能，降低心脏的后负荷；同时恢复肺通气面积，改善肺内的氧气交换和运输，预防肺动脉高压的形成。CPAP 治疗可以使左室射血分数增加，死亡率下降。因此，在心功能下降的患者中尤其要关注 OSA 的存在。（参考文献略）^①

责编 / 王梓桦 (Tel: 010-84094507 Email: zywang@ccheart.com.cn)



陈亚红

北京市第二医院；心脑血管科，主治医师，中国老年医学学会高血压分会青年委员会委员。曾在《中华心血管病杂志》《中国医药》《中国医学前沿杂志（电子版）》《中华心血管病杂志》上发表论文。编书籍有《高血压与靶器官损害》《老年医学诊疗常规》《老年心血管病学习题集》。

高龄老年药物不良反应 1 例

文 / 陈亚红 北京市第二医院

临床资料

主诉：患者男性，86岁，主因“咳嗽伴发热2天”以“肺部感染”收入院。

现病史：患者入院前2天出现咳嗽，为干咳，伴咳嗽后胸痛、咯血、发热，体温最高38.5℃，为进一步诊治收入院。

既往：25年前患“急性后壁心肌梗死”，未行介入及溶栓治疗，长期应用阿司匹林治疗；25年前患“脑梗塞”，无后遗症；“高血压”病史10余年，规律应用络活喜、卡维地洛治疗；“高脂血症”病史10余年，规律应用立普妥治疗；“双下肢动脉闭塞症”1年；有前列腺增生、白内障病史。否认吸烟饮酒史。

家族史：家族中多人患“癌症”，否认心血管病家族史。

入院查体：体温36.5℃，脉搏72次/分，呼吸20次/分，血压150/90 mmHg；身高176 cm，体重82 kg；神志清，精神可，步入病房；双肺呼吸音粗，双下肺可闻及湿啰音及少量干啰音，右下肺为著；叩诊心界不大，心率72次/分，心音低钝，心律齐，未闻及杂音。辅助检查：血常规：WBC 8.54×10⁹/L，NE 58.70%，Hb 125 g/L，PLT 173×10⁹/L；生化：SCr 101.8 μmol/L，Urea 6.6 mmol/L，ALT 46.3 IU/L，AST 61.2 IU/L，eGFR 61.3 ml/min/1.73m²，CRP 70.75 mg/L；凝血功能：正常；胸部CT：双肺支气管扩张伴感染。

入院诊断：肺部感染；冠状动脉粥样硬化性心脏病，陈旧心肌梗死；高血压病 2 级极高危；高脂血症；双下肢动脉闭塞症；脑梗塞（陈旧）。

治疗过程：入院后予左氧氟沙星联合阿奇霉素抗感染，沐舒坦化痰，阿司匹林、卡维地洛、阿托伐他汀冠心病二级预防，氨氯地平降压以及非那雄胺、坦洛新治疗前列腺增生。

入院 3 日后患者体温好转，但仍咳嗽，出现喘憋，考虑感染加重，将左氧氟沙星更换为头孢唑肟，并将卡维地洛更换为选择性 β 阻滞剂美托洛尔。

入院 7 日后患者夜间发作胸痛、憋气，发作时血压升高 150/90 mmHg，心电图 V3-V6 导联 ST 段较入院时明显压低，心肌酶谱正常。考虑急性冠脉综合征，加用低分子肝素 6400 IU bid 抗凝。完善检查：便潜血（3 次）：阳性；ABI：0.62（左），0.86（右）；血管超声：颈动脉多发附壁硬化斑块，颅内动脉多发狭窄；超声心动图：主动脉瓣钙化，主动脉瓣返流（轻度），二尖瓣返流（少-中量）；腹部超声：肾多发囊肿伴多发强回声。

入院 14 日患者反复发生胸痛 2 次，均应用硝酸甘油 5 分钟内缓解。第 2 次胸痛缓解后发作癫痫，持续约 1 分钟。当时查体见右胸背腹部见大片瘀斑、肿胀，压痛，测血压 90/50 mmHg。急查血常规 WBC $14.81 \times 10^9/L$ ，NE 78.74%，Hb 83 g/L，PLT $287 \times 10^9/L$ ；生化：SCr 154 $\mu\text{mol/L}$ ，Urea 12.5 mmol/L；凝血：PT 16.7s，INR 1.30，APTT 51.80s，TT 24.40s，FIB 6.85 g/L；肿物 B 超提示局部血肿；头颅 CT：右脑干可疑梗塞灶。遂停阿司匹林、低分子肝素，并予输血治疗，并予硝酸甘油抗心绞痛，继续抗感染及支持对症治疗。

入院 1 个月后患者血肿逐渐减轻，血红蛋白恢复正常，肺内感染好转，心绞痛发作减少，入院 2 月后出院。

讨论

本例患者为老龄，存在冠心病、脑梗塞、外周动脉粥样硬化性闭塞症、多种动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD），并合并存在多种基础病，基础干声功能欠佳。这类患者为药物不良反应的高危人群。

患者入院后心绞痛加重，考虑原因：

(1) 在基础冠心病基础上，感染及感染治疗过程中的药物及补液加重心脏负荷，使心肌缺血加重。

(2) 患者治疗过程中发生大出血，血容量急剧减少，产生贫血使机体血供不足。

在患者存在明确加重缺血原因，而非斑块不稳定的情况下，是否需要抗凝值得商榷。即使抗凝，患者是否需要应用全量的低分子肝素。患者高龄，基础肾功能差，抗凝治疗用量应减半。在抗凝治疗过程中，还需注意药物之间的相互作用。本例患者治疗中应用了头孢类抗生素，药物相互作用可使低分子肝素治疗的出血风险增加。本例患者入院后连续三次查便潜血阳性，尽管当时无大出血表现，但需引起警惕，提示患者出血风险高，抗凝治疗需谨慎。

综上所述，老年人尤其高龄老年在药物治疗过程中需充分评估其基础状况，包括基础疾病、肝肾功能、存在的风险等，需权衡利弊，小心选择，药物用量也需依据身体状况进行调节，避免发生严重的药物不良反应。^{医脉}

责编/王梓焱(Tel 010-84094507 Email zywang@ccheart.com.cn)

编者按：心律失常是指各种原因引起心脏内冲动的形成和传导的异常，并使心脏活动的频率和节律发生紊乱的病理现象，也称为心律紊乱或心律不齐。老年人随着年龄的增长，心律失常的发病率也逐渐增高，其所患心律失常既可作为心脏病的一种临床表现，反映心脏病的病程发展到一定程度，也可单独出现，成为唯一的心脏异常。由于老年人心律失常多是器质性的调节功能差，代谢能力减弱，快速心律失常更容易引起血流动力学不稳定，从而导致晕厥、低血压等表现，甚至猝死。又因为老年人感觉敏感性下降，对一些心律失常如心房颤动、室性早搏等引起的症状反应不明显，易造成漏诊，故老年人发生心律失常应引起高度重视，本文周菁教授将着重介绍老年人快速心律失常诊治方法及处理原则。



周菁：

北京大学第一医院；主任医师、副教授，硕士研究生导师，心内科副主任；兼任卫生部心血管疾病介入诊疗培训基地（心律失常介入）导师、中华医学会心电生理和起搏分会全国委员、中华医学会心电生理和起搏分会心房颤动工作委员会委员、《中国介入心脏病学杂志》编辑委员会委、《中国医学前沿杂志（电子版）》编辑委员会编委、《医学参考报心律学频道》编辑委员会编委等。业务专长为心电生理和心脏起搏治疗，曾赴美国俄克拉何马大学健康医学中心心律失常研究所作访问学者，在国内外专业杂志上发表专业论文数十篇。

老年人快速心律失常 诊治思路及处理原则

文 / 黄波 周菁 北京大学第一医院

随着我国经济、医疗卫生等事业的发展，老年人口数量逐年增加，老年人占总人口的比例逐年升高。早在2001年，我国65岁及以上老年人口占总人口比例达到7.1%，按照联合国标准正式进入老龄化社会。全国老龄工作委员会办公室的调查显示，至2010年我国60岁以上人口比例已达12.5%，预计此比例在2050年将达到30%。老龄人口逐渐增加的同时，老年人心律失常性疾病，尤其是快速心律失常越来越引起临床工作者的注意。

老年人因身体结构、生理、代谢等方面的改变，快速型心律失常有着不同于年轻人的特点。首先，症状常常不典型，表现轻重不一。因老年人调节功能差，代谢能力减弱，快速心律失常更容易引起血流动力学不稳定，从而导致晕厥、低血压等表现，甚至猝死。又因为老年人感觉敏感性下降，对一些心律失常如心房颤动、室性早搏等引起的症状反应不明显，易造成漏诊。此外，老年人经常合并冠心病、高血压、心功能不全等心脏器质性基础病，常存在长期的

缺氧、电解质紊乱、药物等易引起心律失常的致病因素，且老年人常常存在心脏传导的退行性病变，这些都导致老年人心律失常的相对复杂多样。最后，老年快速心律失常患者合并缓慢心律失常的比例高，如慢-快综合征，使治疗矛盾加大，难以把握平衡。

因为症状隐匿性、不典型等特点，对老年人快速心律失常的诊断应该更加谨慎、仔细，如果在临床上观察到心悸、胸闷、晕厥、乏力、活动耐量下降、心功能不全加重等症状，应仔细排查是否合并有快速心律失常的可能。心电图、24 h Holter 检查已经成为这类患者的必备检查，此外，一些新的检测手段和方法能够有效地提高检出率。如体表长程 Holter，已有研究结果显示，相比于传统的 24 h Holter，连续 30 天的动态心电图监测（ER910AF 监测器）能够显著提高心房颤动的检出率，可以更早发现阵发性心房颤动，更早开始抗血栓等治疗，减少并发症的出现。植入式 Holter（ICM）随着技术的不断进步，功能日趋多样，最新的第四代植入式 Holter，不仅能用于不明原因的晕厥患者，也可用于心房颤动的检出和监测。CRYSTAL AF 研究的老年亚组（> 65 岁）分析显示，植入式 Holter 对老年人心房颤动的检出优于传统方法。此外，一些新的检测手段，如手持设备 Zenicor-EKG，可以在患者有症状时随时随地检测并记录心律，简单方便，安全有效，可以作为心房颤动和阵发性室上性心动过速一种检出手段。经食道或心内的电生理检查目前也常用于老年人，对于鉴别快速心律失常的类别常具有不可替代的作用，这些有创性检查应用于老年人时需谨慎评估患者的耐受能力，充分权衡利弊，在经验丰富的中心，由经验丰富的医师完成。

在老年人快速心律失常的治疗方面，由于老年人生理功能的变化及心律失常的复杂性，更应该注重治疗的个体

化，针对每个患者制定适合的治疗方案。首先需要纠正缺血、电解质紊乱、心功能不全、甲状腺功能异常等可逆性因素，若心律失常仍明显，可考虑抗心律失常药物、经导管消融、植入式心律转复除颤器（ICD）等治疗。老年人胃肠道、肝肾功能等多方面机能减退，药物的吸收、代谢、清除减慢，使用抗心律失常药物治疗常常起效慢，效果不显著且易过量，严重者容易出现严重的不良反应，所以使用抗心律失常药物需要严格把握用药指征，充分评估肝肾功能，从小剂量开始摸索剂量，并选择药物相互作用小，副作用少的药物。老年快速心律失常患者的导管消融治疗方面，多个小规模研究结果显示其疗效及安全性均良好，即使对于 80 岁以上的高龄老年人，依然有着不错的安全性和有效性。无论心房颤动、室性心动过速还是室性早搏，老年人均能从射频消融手术中获益，且手术风险并不显著高于年轻人。植入 ICD 治疗老年人快速心律失常也是临床上经常采用的一种手段，最新的汇总分析显示，无论一级预防还是二级预防，老年患者均能从 ICD 治疗中获益。所以目前指南也推荐，对于有明确适应证的患者，ICD 治疗通常不需考虑年龄，而应该基于临床判断，并结合患者及家属的意愿选择治疗方案。

综上所述，随着我国老龄化进程加快，老年人口比例及总数逐年升高，作为老年人群中的常见病、多发病，快速性心律失常应该引起我们更多的重视。因为老年快速心律失常的表现常不典型，临床医生应高度警觉老年患者的各种症状，结合多种手段评估心律失常情况，根据患者不同的情况，选择最优的个体化诊疗方案，才能获得更优的临床效果，更好地履行我们的职责。^①

责编 / 王梓焯 (Tel: 010-84094507 Email: zywang@ccheart.com.cn)



ESSEN
TECHNOLOGY 易生

易生科技 精致力于心



首个 钴铬合金+可降解涂层 药物支架
MEDICINAL STENT

出色的支架平台
掌控自如的输送系统
安全的可降解涂层





2015年04期 总第77期



9 772225 037000