

Am J Med, 2001, 110 (Suppl.): S62-S65

- [7] Ridker PM, Cook NR, Lee IM et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. N Engl J Med, 2005, 352: 1293-1304
- [8] Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ, 2000, 1183~

1187

- [9] 张妍, 周玉杰, 马长生, 等. 西洛他唑对阿司匹林抵抗现象干预的研究. 中华医学杂志, 2005, 85: 2850-2851
- [10] Hennekens CH, Schror K, Weismann S et al. Terms and Conditions-Semantic Complexity and Aspirin Resistance. Circulation, 2004, 110: 1706-1708

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0005-05

急性冠脉综合征 ——不稳定性心绞痛/非ST段抬高型心肌梗死概述

【作者】 徐成斌

北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 B

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是心血管内科常见的危重急症, 及时恰当治疗是降低致死致残挽救生命的关键。

ACS 一般包括 ST 段抬高型急性心肌梗死 (STEMI), 非 ST 段抬高型急性心肌梗死 (NSTEMI) 及不稳定性心绞痛(UA)。据美国统计 ACS 中 STEMI 约占 1/4, 其余 3/4 为 NSTEMI 及 UA。我国一些统计大体类似。前者常因一支主要冠状动脉发生血栓性完全性阻塞所致, 治疗关键为紧急再灌注治疗, 而 UA/NSTEMI 常由于冠状动脉严重阻塞, 但罪犯血管并非完全性阻塞, 其中也有大约 40%~60% 的患者具有反映心肌坏死指标的心肌特异性酶水平升高, 如肌钙蛋白水平升高等^[1]。本文着重讨论 UA/NSTEMI。

1 UA/NSTEMI 的病理生理学

UA/NSTEMI 的病理生理学并非只是一个单纯的缺血性事件, 而是涉及 3 个时相的时间段。ACS 的急性事件通常涉及在斑块破裂或糜烂基础上血栓形成, 为反映疾病进展的表现, 即近来称之为动脉粥样硬化性血栓形成 (atherothrombosis), 既反映粥样斑块的进展亦反映斑块破裂基础上血栓形成。

ACS 急性事件 3 个时相分为 ①易损斑块的发生和破裂; ②急性缺血性事件; ③急性事件后反复冠脉事件的长期危险。

急性事件后反复冠脉事件的长期危险性, 为近年提出的一个重要观点, 高危的反复缺血事件是与患者冠脉系统存在多处病灶有关, 并非急性事件中的罪犯病变。已经被冠脉造影, 冠脉内超声检查及血管镜所证实。所以治疗上对 ACS 急性事件的罪犯病变强调积极介入治疗, 而对日后数月几年可能反复缺血的多处病灶斑块的处理为防止复发的关键。复发亦与炎症有关, 常见血中高敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 水平升高。

2 UA/NSTEMI 的临床分类与危险分层^[2]

目前大多采用 Braunwald 的临床分类 (见表 1)。这种分类亦是危险分层的有用方法。UA/NSTEMI 为多样性群体, 预后差别极大, 如何转危为安至关重要。危险分层对 ACS 患者预后评估及治疗时采用什么措施起到主要导向作用。从临床表现、心电图所见或心脏 (或血管) 标记为预后不良的较高危险病人, 采用更积极的抗血栓或介入疗法或二者兼用, 其得益也大, 处于最高危的 ACS 病人需收入

表1 Braunwald UA/NSTEMI 分类

分级	定义	1 年死亡或心梗 (%)
严重性		
I 级	新发生严重心绞痛或心绞痛逐渐加剧, 无静息性心绞痛	7.3
II 级	1 个月内有静息性心绞痛, 但 48h 内不痛 (静息性心绞痛, 亚急性)	10.3
III 级	48h 内有静息性心绞痛 (静息性心绞痛, 亚急性)	10.8
临床情况		
A (继发性心绞痛)	存在心源性情况加重心肌缺血的发生	14.1
B (原发性心绞痛)	无心外情况发生心绞痛	8.5
C (梗死后心绞痛)	急性心肌梗死后 2 周内发生心绞痛	18.5
治疗强度		
	UA 也可分为 3 组, 取决于不稳定性心绞痛是否发生于①慢性稳定性心绞痛没有治疗; ②治疗慢性稳定性心绞痛时发生; ③最大限度抗缺血药物治疗时仍发生	
心电图改变		
	UA 病人也可进一步分为在疼痛时是否有短暂性 ST-T 改变	

冠脉监护病房, 而中危或较低危病人可收入监护病房逐渐降低监护治疗, 低危或 ACS 可能性小的病人亦可在急诊科 (室) 观察。

3 UA/NSTEMI 的内科治疗

治疗目的有 3 个方面^[1]: ①稳定及钝化 (passivate) 冠脉急性病变; ②治疗残余缺血; ③长期二级预防。

治疗内容包括如下范围: ①抗血栓治疗 [即阿司匹林, 氯吡格雷 (clopidogrel), 普通肝素 (UFH) 或低分子肝素 (LMWH) 及血小板膜糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂 (GP II b/III a 受体拮抗剂)], 以防止进一步血栓形成并促使内源性纤维蛋白溶解, 分解血栓减轻冠脉狭窄程度。抗血栓治疗需长期持续以减少未来发生事件的危险或者防止冠脉病变进展到完全性阻塞或二者兼有。②抗缺血治疗 (即 β 受体阻滞剂、硝酸盐类及钙拮抗剂), 主要用以降低心肌氧需但也有防止斑块破裂的作用。应用 β 受体阻滞剂及血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 已显示可以预防临床心血管事件。③冠脉血管重建术, 常用于处理罪犯病变的严重狭窄, 以防止血栓进展及反复缺血。④急性事件稳定后导致发生事件的多项因素需要认真处理, 包括治疗动脉粥样硬化危险因素, 如高胆固醇血症, 高血压及戒烟, 控制好这些因素对于粥样斑块稳定及动脉内皮愈合、功能恢复等都有意义。本文只侧重前 3 项。

3.1 一般治疗

3.1.1 对患者行床旁心电图连续监护 (遥测) 以发

现心律失常。

3.1.2 卧床休息者无反复胸痛或血管成形术后至少 12~24h 或 48h 可以下床活动。

3.1.3 吸氧适合于有紫绀, 肺部罗音及血氧分压低 (动脉氧饱和度低于 92%) 患者。

3.1.4 缓解胸痛为治疗的起始目的, 应用硝酸盐及 β 受体阻滞剂后仍有持续性胸痛者可以静脉 (或皮下) 注射吗啡 (1~5mg), 有低血压或吗啡过敏史者禁用, 需密切监测血压, 必要时可隔 5~10min 重复注射, 发生低血压时使患者平卧, 静脉输生理盐水以恢复血压, 偶尔需加升压药物。若出现呼吸抑制可用纳洛酮 (naloxone)。

3.2 药物抗缺血治疗

3.2.1 硝酸盐类^[2,3] 硝酸盐为非内皮依赖性血管扩张剂, 既扩张冠脉增加冠脉血流也扩张静脉减低心脏前负荷, 减少心室壁张力而减少心肌氧需。如患者有缺血性胸痛应舌下含服硝酸甘油 0.4~0.5mg, 或喷雾口腔黏膜吸入 0.3~0.6mg。若每隔 5min 用 3 次含片或喷雾并用了 β 受体阻滞剂而患者仍持续胸痛, 建议静脉点滴硝酸甘油 (5~10 μ g/min)。可每 3~5min 增加点滴速率直到胸痛缓解或收缩压低于 100mmHg。硝酸甘油最大剂量国外一般以 200 μ g/min 为限, 个人认为不宜超过 150 μ g/min。硝酸甘油禁忌证为低血压及 24~48h 前曾服西地那非 (伟哥) 或类似药物。若疼痛缓解 12~24h 或胸痛期已过, 可改用口服硝酸盐类药物。硝酸盐类药物易产生耐药性, 24h 内应至少有 6h 无药期。临床常用防

止耐药的策略有 ①间歇给药使巯基数量得以恢复,无药期可加 β 受体阻滞剂或钙拮抗剂以防胸痛反弹; ②选 5 单硝异山梨醇酯缓释剂每天 1 次,因此药有个低硝酸酯期,非无硝酸酯期,可避免硝酸酯耐药问题; ③联合用药,与卡托普利联用,提供巯基并对抗 RAS 激活。

3.2.2 β 受体阻滞剂^[2] 已有几项对照研究显示 β 受体阻滞剂对 UA/NSTEMI 可降低心肌梗死及反复缺血。患者若无 β 受体阻滞剂禁忌证(如心动过缓,严重房室传导阻滞,持续低血压,急性肺水肿,心脏收缩功能障碍,支气管痉挛),可推荐使用,若仍有胸痛或缺血,可先静脉缓慢注射 β 受体阻滞剂(美托洛尔) 5mg,可隔 3~5min 重复 1~2 次,而后改口服美托洛尔 50mg 每天 2 次。

3.2.3 钙通道拮抗剂(CCB)^[2] CCB 能扩张血管,降低血压,非二氢吡啶类 CCB(维拉帕米尔及地尔硫)并能减慢心率,近年推荐应用于持续性或反复胸痛。经用足量硝酸盐及 β 受体阻滞剂仍有持续缺血,或禁用 β 受体阻滞剂的患者,常选非二氢吡啶类药物,常用地尔硫 30mg 每天 3 次或维拉帕米尔 80mg 每天 3 次或选长效制剂 240~480mg 每天 1 次,有左心室功能障碍或充血性心衰患者不宜用地尔硫。而氨氯地平及非洛地平可用于左室功能不全的 UA/NSTEMI 患者。

3.2.4 ACEI 在 UA/NSTEMI 患者急性期应用 ACEI 未见得益,但在预防反复缺血及冠心病左室功能不全,反复心肌梗死需要血管重建术以及慢性稳定性冠心病患者中降低死亡率,有临床试验得益证据。这类药物的抗心肌缺血效应已被多项研究所证实。

3.2.5 降脂治疗 他汀类药物用于急性心肌梗死及 UA 之后可以明显降低死亡率及心血管死亡率,已被多项大规模随机双盲研究所证实。ACS 时早期应用他汀类显著改善长期预后已为最近发表的 PROVEIT-TIMI22 及 A-to-Z 等试验所论证,他汀类为 ACS 一线用药,越早用越好,LDL-C 靶目标值至少应 $< 100\text{mg/dL}$ (2.6mmol/L),在心血管病基

础上发生的 UA/NSTEMI 患者,可考虑将 LDL-C 降低到 $< 70\text{mg/dL}$ 。现有各种他汀都有效,但他汀剂量降低 LDL-C 幅度较基线值至少下降 30%~40%。应用时注意药物副作用、禁忌证、药物相互作用,定期监测不良反应。剂量应看各种不同他汀说明书,以我国食品药品监督管理局批准为准。

3.3 药物抗血栓治疗

3.3.1 阿司匹林^[2,3] 阿司匹林为环氧酶 COX_1 抑制剂,阻断血小板血栓素 A_2 (TXA_2) 的合成,降低 TXA_2 释放可抑制血栓部位血小板聚集,对血小板 COX_1 的抑制为永久性,其抗血小板效应会持续至血小板寿命 7~10d。有几项试验证明在 UA/NSTEMI 中阿司匹林可降低死亡或心肌梗死 50%以上,其服用第 1 天即显示益处,为治疗这类病人早期出现奇效的一线治疗。阿司匹林的益处见于单用药物治疗、PCI 及冠脉搭桥(CABG)治疗的患者,起始剂量为 162~325mg 即刻服用,而后每天口服 75~150mg 作为长期治疗。阿司匹林的禁忌证为对阿司匹林过敏、活动性出血、胃肠道疾患(溃疡病等),大约 5%~8%病人出现阿司匹林“抵抗”,也有报导更高,表现为用药后对抑制血小板力量很弱,发生反复缺血事件更多。但并不表示机体对阿司匹林作用机制有差异,易误导,有建议不用此词。对于不能耐受或过敏者,建议用氯吡格雷。

3.3.2 氯吡格雷及噻氯吡定(ticlopidine)^[2,4] 这 2 种药物都是噻吩吡啶(thienopyridine)衍生物,能作用于血小板膜上 ADP 受体,尤其抑制 ADP 受体的 P_2Y_{12} 成分,从而抑制血小板聚集、增加出血时间及降低血液黏稠度。抑制 ADP 之 P_2Y_{12} 成分不仅抑制 ADP 导致的血小板激活与其后的聚集,亦能减低其他外来刺激(如 VWF 因子)激活血小板。 P_2Y_{12} 受体是血小板内血小板活性总放大的部分,目前认为抑制这个受体对降低血小板活性有广阔前途。

UA/NSTEMI 时,氯吡格雷起始负荷量为 300mg,以后每天 75mg。负荷量后 4~6h 内即能有效抑制血小板。若起始量只有 75mg/d,则需 3~5d 后才能达

到血小板抑制的靶水平。若用 600mg 负荷量, 只需 2h 即可达到有效抑制血小板。氯吡格雷也有发生如阿司匹林“抵抗”那样抑制差的情况, 但这种有效性差异目前尚难鉴定。抵克力得因血象受损的副作用较多, 目前临床应用已显著减少。

3.3.3 肝素^[2,4] 10 多年来以几项随机临床试验为基础, 已奠定用普通肝素 (UFH) 抗凝治疗 UA/NSTEMI 的基石, 与阿司匹林合用较单用阿司匹林明显降低这类患者的死亡及心肌梗死发生率。由于各种 UFH 抗凝效应不一, 所谓“肝素抵抗”被认为是由于肝素的异质多样性和被循环血浆因素及血小板激活释放的蛋白质所中和引起。临床应测部分激活凝血活酶时间 (APTT) 使之保持较对照值至少 1.5 倍的下限, 一般以 1.5~2.0 倍最佳, 大约 APTT 时间为 50~70s, 若 APTT 数值在高限以上可引起出血。在 STEMI 溶栓治疗中 12h APTT 50~70s 时出血及死亡率最低, 可暂作为 UA/NSTEMI 治疗时参考。常用 UFH 为 60U/kg 体重即刻推注及 12U/(kg·h) 点滴。需要每 6h 测 APTT 达到 APTT 目标范围后可以 12~24h 1 次。

3.3.4 低分子肝素 (LMWH)^[2,4] LMWH 为抗凝药物的重要进展, 能抑制 II_a 及 X_a 因子, 所以既能抑制凝血酶的作用亦能抑制凝血酶的生成。与 UFH 相比, 抗 II_a (凝血酶) 及抗 X_a 活性比例, 各种 LMWH 不同, 2:1~5:1, 如达肝素 (dalteparin) X_a/II_a 比例为 2:1, 依诺肝素 (enoxaparin) 为 3.8:1, 那曲肝素 (nadroparin) 3.0:1, tinzaparin 1.8:1, elivarine 3.3:1 等。LMWH 较 UFH 的优点为: ①抗 X_a 活性更强, 更有效抑制凝血酶生成, 更多抑制组织因子, 亦不被血小板因子 4 所中和, 发生血小板减少性栓塞也较少; ②生物利用度高可皮下注射而达到全身抗凝的长期效应, 可每天 2 次; ③与血浆蛋白结合率低, 抗凝效果较稳定, 亦不要用 APTT 监测, 使用简单方便。但受肾功能影响大于 UFH, 当血肌酐清除率<30mL/min 时应当减少剂量。

3.3.5 直接凝血酶抑制剂 (direct thrombin inhibitors)^[2,4] 直接凝血酶 II_a 因子抑制剂正在进行

广泛研究。其原型制剂是从医疗蚂蝗中提取, 经重组 DNA 技术裂解 65 个氨基酸的多肽, 可直接结合凝血酶。在 GUSTO-II_b 试验中涉及 13 142 例 UA/NSTEMI 及 STEMI 患者, 采用重组水蛭素 (desirudin) 与肝素比, 30d 死亡或心肌梗死率趋于降低 (8.9% vs 9.8%, $P=0.06$), 死亡率无差异, 再梗死有所减少 (5.4% vs 6.3%, $P=0.04$)。在另一项 8011 例 UA/NSTEMI 中, 30d 死亡或心肌梗死明显减少 (8.3% vs 9.1%, $P=0.22$)。在 OASIS-2 试验中比较另一种水蛭素来匹卢定 (lepirudin) 及 UFH, 7d 时心血管死亡或心肌梗死较少 (3.6% vs 4.2%, $P=0.08$)。需输血的大出血罕见, 但来匹卢定较多 (1.2% vs 0.7%, $P=0.01$)。所有水蛭素试验的荟萃分析显示水蛭素较对照只有轻度益处, 约 10%, 对 UA/NSTEMI 病人未见统计学差异。其他人工合成直接凝血酶抑制剂 (如阿加曲班 argatroban 及 bivalirudin) 亦作了小型试验, 显示再发心脏事件及出血率较低趋势。Bivalirudin 在 UA/NSTEMI 中疗效尚无充分研究, 一项大规模研究正在进行中。据目前了解来匹卢定及阿加曲班被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于肝素引起血小板减少及有血栓栓塞性疾病的患者。

3.3.6 口服抗凝剂 ACS 后有 3 项大型试验长期用华法林加阿司匹林比单用阿司匹林均未显示明显益处, 且大出血率较高。

3.3.7 Gp II_b/III_a 受体拮抗剂^[2] 强力抑制血小板聚集的最后共同通道, 可以抑制各种刺激 (如凝血酶、ADP、胶原、五羟色胺) 引起的血小板激活。在 UA/NSTEMI 应用中, 有 3 种制剂, 即 abciximab, eptifibatide 及 tirofiban (替罗非班), abciximab 只适用于 PCI 病人, 国内生产, 现只有 tirofiban。这类药物价格昂贵, 因此应用极少。荟萃分析 Gp II_b/III_a 抑制剂用于 UA/NSTEMI 的几项临床试验, 若包括最近 GUSTO-IV^[5] 试验, 则 Gp II_b/III_a 抑制剂益处处在 30d 时死亡或心肌梗死只有 9% 的下降 ($P=0.015$)。

3.4 UA/NSTEMI 病人介入治疗与保守策略的选择^[2]

根据多项随机临床试验, 对 UA/NSTEMI 患者,

若入院或 24h 内有 ST 段变化或肌钙蛋白 (I、T) 阳性病人, 目前主张有条件单位应早期采取介入治疗策略。其他高危病人如有反复缺血、充血性心衰、心源性休克应取早期介入治疗。此外, 在 PCI 或 CABG 6 个月内发生 UA/NSTEMI 亦为早期介入指征。但应强调介入治疗患者上述药物治疗仍属基础治疗, 不过介入治疗前后抗血小板、抗凝药物使用上应有所区别。

【参考文献】

- [1] Canon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST Elevation Myocardial Infarction in Braunwald's HEART DISEASE. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. U.S.A.: ELSEVIER-SAUNDERS, 2005: 1243~1279
- [2] Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina-Revised. Circulation, 2000, 102:118
- [3] Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic Coronary Artery Disease, in Braunwald's HEART DISEASE. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th ed. U.S.A.: ELSEVIER-SAUNDERS, 2005: 1281~1354
- [4] Konkle BA, Schafer AI. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis, and Cardiovascular Medicine. 7th ed. U.S.A.: ELSEVIER-SAUNDERS, 2005: 2067~2092
- [5] The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein II b/III a receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: The GUSTO IV-ACS randomized trial. Lancet, 2001, 357: 1919

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0009-05

急性心肌梗死溶栓药物新药选评

【作者】 朱文玲

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R541.4; R97

【文献标识码】 B

通过冠脉造影观察到约 90% 急性心肌梗死 (AMI) 病人的梗死相关冠状动脉为血栓性完全闭塞。不容置疑冠状动脉内血栓形成是心肌梗死的主要原因, 预防血栓形成或者快速溶解血栓并且保持梗死相关血管开通可以改善病人短期和长期的预后。有报告溶栓治疗可以在每 100 例患者中挽救 4 人的生命。自从最早的 GISSI 试验 (1986 年) 对 11 000 例发病 6h 内的 AMI 给予静脉链激酶 (SK) 治疗的结果显示死亡率降低以来, 溶栓治疗已成为 AMI 的常规治疗。溶栓治疗使 AMI 时血栓堵塞的冠状动脉再通, 恢复冠状动脉血流, 缩小梗死面积, 在短期和长期的随访中, 改善心肌功能和存活。溶栓再灌注改善血管再通程度的判断用冠脉造影 TIMI 血流分级的方法。虽然 TIMI 2 和 3 级定为再通指标, 只有 TIMI 3 级才能显著降低病死率

(TIMI 0、1 级的病死率为 9.3%; TIMI 2 级为 6.5%; TIMI 3 级为 3.7%, $P<0.0001$)。FTT (the fibrinolytic therapy Trialists') 汇总了 9 个溶栓试验, 每个试验包含 1000 例以上 AMI 患者, 总共 58 600 例。结果显示与对照组比较, 短期病死率下降 18%。在 45 000 例 ST 段升高或左束支传导阻滞的亚组中, 病死率下降 25%。

意大利静脉溶栓试验 (GISSI) 和其他一些临床试验证实发病 3h 内静脉应用 SK 可以使梗死冠脉再通。短时间静脉应用大剂量 SK 可以使再通率达到 75%^[13]。

GISSI 和 ISIS-2 试验发现 1h 内静脉注射 150 万 U 链激酶作为常规治疗并不昂贵而且不需要使用肝素。

组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 与 SK 比较有