

开始一般用强的松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 口服。必要时可用甲基强的松龙静脉冲击治疗。当临床及实验室参数得到改善后（一般需 4~8 周）可开始减量。建议小量维持治疗 2 年。

4.9 Churg-Strauss 综合征的治疗

初治可用大剂量糖皮质激素如强的松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，对严重的系统性血管炎可用甲基强的松龙冲击治疗，约 1 个月可逐渐减量。严重病例可加用环磷酰胺，疗程为 1 年左右。对常规治疗反应不佳者可试用血浆交换。

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0007-05

β 受体阻滞剂在急性冠脉综合征中的应用

【作者】 吴学忠

首都医科大学附属北京安贞医院 (北京 100029)

【中图分类号】 R972.2

【文献标识码】 B

急性冠脉综合征 (ACS) 是心血管疾病中最为凶险的一个类型，极大危害着人类的健康。近年来，冠脉介入治疗的发展和完善极大程度改善了 ACS 患者的预后，但作为心血管医生，应该充分认识到药物治疗是 ACS 治疗策略中不容忽视的重要部分，其中， β 受体阻滞剂的合理应用是至关重要的环节。

ACS 包括 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 和不稳定性心绞痛 (UA)，其发病机制是在动脉粥样硬化基础上，斑块破裂和 (或) 出血、痉挛以及形成完全或不完全阻塞性血栓。交感神经紧张时，可增加冠脉内压力、狭窄局部的切应力，并由于血管收缩作用于斑块局部的压力增加，可能促进斑块破裂，尤其易损斑块，促进 ACS 的发生和发展。因此，从 ACS 发病的生理角度来讲，阻断交感作用的 β 受体阻滞剂具有重要的预防和治疗意义。

心肌缺血是心肌的氧供应和需求之间的不平衡造成的。抗缺血治疗策略中的两个方面是降低心肌耗氧量，增加心肌供血，以达到供需平衡，改善心肌缺血。而在冠心病的 3 种常用药物 (β 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、硝酸盐类) 中， β 受体阻滞剂具有最强的降低心肌耗氧的作用，同时通过延长舒张期改善心肌供氧。此外， β 受体阻滞剂的早期应

用能有效拮抗儿茶酚胺的致心律失常作用、提高室颤阈、抗血小板、减轻心脏血管损害、降低心肌再梗死率，改善梗死后左室重构。因此在 ACS 的治疗中有着十分重要的作用。

1 急性心肌梗死 (AMI) 的早期应用及二级预防

20 世纪 80 年代以来，AMI 治疗学的主攻方向是限制和缩小梗死面积，保存左心室功能，预防严重泵衰竭和心源性休克的发生。 β 受体阻滞剂正是基于此种目的早在 20 世纪 70 年代就被用于 AMI 治疗的。在梗死的最初几个小时， β 受体阻滞剂就可以通过降低心率、体循环动脉血压和心肌收缩力来降低心肌氧耗，并通过降低心率延长舒张期来增加缺血心肌尤其是心内膜下心肌的灌注。因此，即刻使用 β 受体阻滞剂治疗可限制梗死面积，减少致命性心律失常，缓解疼痛，并减少包括心源性猝死在内的总死亡率。

斯德哥尔摩美托洛尔试验^[1,2]，301 例 AMI 48h 内随机分组，分别接受安慰剂和美托洛尔治疗，研究心肌梗死存活者心脏性猝死的累积发生率。随访 3 年，结果显示美托洛尔较安慰剂组心脏性猝死的危险降低 57%。亚组分析，3 年美托洛尔组非致死性再梗死发生率危险较安慰剂组降低 42%。美托洛尔组的生存曲线在服用药物即刻时即与安慰剂组生存曲

线分离,这说明应用美托洛尔越早,受益也越多。

对于未接受溶栓治疗的患者,早期静脉使用 β 受体阻滞剂可限制梗死面积并降低死亡率,有2项大型研究特别观察了AMI数小时内使用 β 受体阻滞剂的情况。在20世纪80年代的国际梗死后存活率研究(ISIS-1)^[3]中,1.6万例拟诊STEMI的患者在症状发作12h内随机分配至即刻静脉注射阿替洛尔(5~10mg)继以口服阿替洛尔(100mg/d)组和常规治疗组,结果7d死亡率明显降低(3.7%比4.3%, $P<0.02$)。第1天末时接受和未接受阿替洛尔治疗者死亡率差别明显,并且持续存在。另一项研究MIAMI^[4]入选5700例STEMI患者,随机分为安慰剂组和美托洛尔组,结果显示美托洛尔组15d内死亡率有降低趋势,4.9%比4.3%。

对于接受溶栓治疗的患者,是否常规、早期静脉注射 β 受体阻滞剂尚存在争议,一些研究显示早期静脉注射 β 受体阻滞剂可减少非致死性再梗死和再次缺血发生率,在症状发作后早期给药可降低死亡率。1989年公布的TIMI-II研究^[5]对AMI患者,入院后立即静注美托洛尔15mg后口服50mg, bid,继而改为100mg, bid,结果与较晚给予 β 受体阻滞剂(急性事件发生后6d)口服相比,非致死性再梗死和再缺血事件明显下降,并且在早期 β 受体阻滞剂治疗(即症状发作后2h内)的患者中,联合终点(死亡或再梗死)在即刻给予静脉注射美托洛尔组低于未静脉注射者。但后来完成的另外2个静脉试验 β 受体阻滞剂的随机试验^[6,7]和对GUSTO-I试验^[8]的回顾性分析结果并未证明早期常规静脉使用 β 受体阻滞剂的益处。

在众多临床研究的基础上,2004年美国STEMI治疗指南建议只要无禁忌证,STEMI患者无论是进行溶栓治疗还是进行直接PCI,都应口服 β 受体阻滞剂治疗(I类,A级)。对于有心动过速或高血压而无禁忌证的患者最好立即静脉注射 β 受体阻滞剂(IIa类,B级)。

在AMI的二级预防中, β 受体阻滞剂同样具有重要的作用。几项共入选35 000例AMI后存活患

者的大型长期研究均显示AMI恢复期使用 β 受体阻滞剂可通过降低心源性死亡、心源性猝死和再梗死而提高生存率20%~25%^[9-11]。一项对82个随机研究进行的荟萃分析显示,AMI后即使已使用ACEI,长期使用 β 受体阻滞剂也可降低病残率和病死率^[12]。挪威替莫洛尔(Timolol)研究^[13]观察了 β 受体阻滞剂替莫洛尔对急性心肌梗死后患者死亡率和再梗死的影响。共入组1884名患者,在起病7~28d开始接受治疗。结果显示:治疗33个月后,替莫洛尔组较安慰剂组累积死亡率显著降低45%($P<0.001$)。研究结果指出,长期使用 β 受体阻滞剂能降低急性心肌梗死存活患者的死亡率,包括心脏性猝死引起的死亡。在 β 受体阻滞剂心脏事件研究(BATH)^[14]中,病人在AMI后5~21d随机使用普萘洛尔或安慰剂,平均随访2年,结果病死率下降25%(7.0%比9.5%),在挪威研究中AMI后7~28d病人随机使用噻吗洛尔或安慰剂,超过25个月随访的病死率从9.8%降低至7.2%,心源性猝死和再梗死也显著降低。并且,噻吗洛尔提高存活率的益处持续至少6年^[15]。在醋丁洛尔二级预防研究(APSII)中包含了AMI后2~22d的高危病人,使用 β 受体阻滞剂治疗可使病死率显著降低至48%^[16]。

1997年,英国学者通过对76个有关 β 受体阻滞剂影响AMI死亡率的随机对照试验进行荟萃分析^[17],评价 β 受体阻滞剂的4个特性,即 β_1 选择性、内源性拟交感活性、脂溶性及膜稳定性与AMI疗效之间的关系,结果发现有 β_1 选择性和脂溶性、无内源拟交感活性者能更有效地降低1周死亡率、远期死亡率及再梗率。

因而,AMI后 β 受体阻滞剂不仅可使住院期间死亡或非致死性再梗或心脏骤停的合并发生危险度下降,也可使远期死亡率、猝死率明显降低,是AMI后二级预防中不可缺少的药物,2004年欧洲心脏病学会专家共识中建议没有禁忌证的心梗病人长期服用。

2 在非ST段抬高的ACS中的应用

在UA/NSTEMI的患者中, β 受体阻滞剂的主

要益处是由于阻断了 β_1 受体降低心脏功能和心肌需氧, 并由于减慢心率而延长了舒张期, 从而可增加缺血心肌尤其是心内膜下心肌的灌注, 因此可改善心肌供血的不平衡状态。美国 UA/NSTEMI 治疗指南建议: 没有禁忌证时, 应当早期开始使用 β 受体阻滞剂, 高危以及进行性静息痛的患者, 先静脉使用, 然后改为口服。中度或低度危险的患者口服 β 受体阻滞剂。

与 AMI 相比, β 受体阻滞剂在 UA/NSTEMI 中应用的研究资料相对较少, 只有少量小型的非对照随机研究报告。一项荟萃分析显示, β 受体阻滞剂可以使 AMI 发生的风险减少 13%^[18]。另外, 心血管协作研究^[19]显示 β 受体阻滞剂可以降低非 Q 波心肌梗死患者的死亡危险。UA/NSTEMI 患者使用 β 受体阻滞剂受益的证据, 是基于 UA 的小型研究和在 STEMI 大型研究中获得的证据, 并基于病理生理学机制和来自于稳定性心绞痛、AMI 等治疗的经验。

3 介入性血运重建时代 β 受体阻滞剂的意义

一项前瞻性、非随机化的研究证实^[20], 冠脉介入治疗前应用 β 受体阻滞剂对心脏有保护作用, 表现为介入治疗后心肌肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 释放减少, 并且术后中期病死率降低。

该研究前瞻性分析了 1675 例接受冠脉介入治疗的病人, 其中, 643 例 (38.4%) 病人在介入治疗前使用了 β 受体阻滞剂。介入治疗后, CK-MB 升高率为: 治疗前应用 β 受体阻滞剂的病人为 13.2%, 未用 β 受体阻滞剂的病人为 22.1% ($P < 0.001$)。而且发现, 介入治疗前应用 β 受体阻滞剂的病人介入治疗后持续或复发性胸痛发生率、心率和平均血压均比未用 β 受体阻滞剂的病人显著低 ($P < 0.001$)。多元线性回归分析显示, 介入治疗前用 β 受体阻滞剂治疗是使介入治疗后 CK-MB 释放降低的惟一独立因素。在 15 ± 3 个月中期随访期间, 尽管病死率的降低与 CK-MB 释放减少无关, 但介入治疗前应用 β 受体阻滞剂者的病死率比未用 β 受体阻滞剂者显著低 (0.78% 对 1.96%, $P = 0.04$)。

由于 PCI 能够更有效开通梗死相关动脉并减少出血并发症, 目前已成为 AMI 治疗的首要选择, 但 β 受体阻滞剂在 AMI 治疗中的重要作用仍不可动摇。已有数项研究显示, 对于接受直接 PCI 治疗的 AMI 患者, 在 PCI 之前使用 β 受体阻滞剂能够明显改善患者预后。Halkin 等^[21]分析了 CADILLAC 研究中在 PCI 前静脉应用 β 受体阻滞剂对 AMI 患者预后的影响, 研究共入选 2082 例 AMI 患者, 结果显示, 对入院前从未使用过 β 受体阻滞剂的患者, PCI 术前 β 受体阻滞剂静脉注射可明显降低 30d 时死亡率 (1.2% 比 2.9%, $P = 0.007$), 还更显著改善入选 7 个月时的左室射血分数。Harjai 等^[22]回顾性分析了 PAMI、PAMI-2 和 Stent PAMI 研究共 2537 例 AMI 患者, 在 PCI 术前接受 β 受体阻滞剂治疗可降低住院期间死亡率 (1.8% 比 3.7%, $P = 0.0035$) 和主要冠脉事件 (5.5% 比 7.8%, $P = 0.027$)。并且, 死亡率的降低在 1 年后仍保持 (4.9% 比 6.7%, $P = 0.055$)。校正基线差异后, β 受体阻滞剂显著降低住院期间死亡率 (OR: 0.41; $P < 0.0148$), 并有降低 1 年时死亡率的趋势。 (OR: 0.72; $P = 0.11$)。这 2 项研究提示, 即使是在 PCI 术成为 ACS 有效治疗手段的今天, 及时使用 β 受体阻滞剂仍能够显示其卓越的效果, 不能不引起临床医生的重视。

即使在成功进行血运重建后, β 受体阻滞剂仍能进一步改善 AMI 患者的预后。Kernis 等分析了成功 PCI 后是否继续服用 β 受体阻滞剂对 AMI 患者预后的影响。入选 (PAMI-2)、(PAMI noSOS)、Stent PAMI 和 Air PAMI 研究中 2442 例成功进行直接 PCI 的患者, 随访 6 个月, 结果显示, 使用 β 受体阻滞剂的患者死亡率和主要冠脉事件发生率明显降低, 分别为 2.2% 比 6.6%, $P < 0.0001$ 和 14% 比 17%, $P = 0.036$ 。多因素分析显示, β 受体阻滞剂的应用是死亡率降低的独立预测因素 (OR: 0.43, $P = 0.0016$), 这在高危亚组 ($EF \leq 50\%$ 或多支血管病变) 似乎更为明显 (OR: 0.34, $P = 0.0002$ 和 OR: 0.26, $P < 0.0001$)^[23]。因而, 即使在成功 PCI 后, 仍需应用 β 受体阻滞剂进一步降低死亡和冠脉事件。

4 心率与预后的关系—— β 受体阻滞剂意义的直观体现

AMI 患者入院时心率在 70bpm 以上者, 随心率的增加 30d 死亡率逐渐增加, 心率为 86bpm 时死亡危险约为 62bpm 时的 1.5 倍^[24]。AMI 患者出院时心率又影响着半年内死亡率, 出院时心率<60bpm 者半年死亡率仅为 0.8%, 而>100bpm 者半年死亡率高达 14.3%^[25]。对 11 324 例 AMI 患者 4 年的长期随访资料进一步显示, 与心率为 70~74bpm 相比, 心率<64bpm 死亡危险减低为: 男 0.89, 女 0.82; 而心率>75bpm 者死亡危险升高为: 男 1.38, 女 1.07^[26]。入院时心率的增快一方面可能与 AMI 时的梗死范围相关。另一方面, AMI 时机体处于应激状态、交感神经系统激活以及疼痛、焦虑等均导致心率的增加。因而, AMI 最早期, 在心衰发生前如能及时应用 β 受体阻滞剂有利于拮抗交感神经系统的激活, 减低心肌缺血和梗死面积, 减少心脏重塑和心衰的发生, 具有重要意义。从上述研究结果可以看出, 住院期间包括血运重建、 β 受体阻滞剂在内的治疗能使 AMI 患者出院时心率显著下降, 而出院时心率的下降又显著改善 AMI 患者半年时的预后。

根据 PURSUIT 研究 9461 例患者资料建立的非 ST 段抬高 ACS 患者 30d 死亡危险预测模型中, 心率是一个重要因素。单因素分析显示, UAP 和 NSTEMI 患者心率每增加 1bpm, 30d 死亡率分别增加 1.2% 与 3.6%; 多因素校正的 30d 死亡危险模型中, 最强的预测因素除年龄外即为基线心率, 与 72bpm (中位数) 比较, UAP 和 NSTEMI 2 组患者在基线心率为 62bpm (第 25 百分位数) 时死亡危险分别减低 10% 与 27%; 而基线心率为 80bpm (第 75 百分位数) 时, 死亡危险又分别增加 9% 与 28%^[27]。可见, 在非 ST 段抬高 ACS 患者中, 应用 β 受体阻滞剂减慢心率、拮抗交感神经的激活同时显著改善临床预后, 具有非常重要的意义。

因而, 心率及治疗后心率改变对 ACS 患者预后的影响最直观地体现了 β 受体阻滞剂在 ACS 中的治疗地位。

综上所述, β 受体阻滞剂通过拮抗儿茶酚胺这一核心机制, 在冠心病的一级、二级预防以及 ACS 治疗中起着不容忽视的保护作用, 即使在冠脉介入治疗发挥巨大优势的现在。它能减缓动脉粥样硬化、冠脉阻塞和随后发生的缺血性死亡的全过程; 降低冠脉事件的发生率和 (或) 严重程度; 减少室性心律失常及猝死, 在急性心梗时具有即刻改善预后以及改善长期预后的作用, 有助于防止再梗死和各种并发症, 如心力衰竭和猝死。广大医生必须认识到其重要的地位和作用, 给冠心病患者带来更大的益处。

【参考文献】

- [1] Olsson G, Rehnqvist N, et al. Long-term with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5: 1428-1437
- [2] Olsson G, Rehnqvist N. Reduction in nonfatal reinfarction in patients with a history of hypertension by chronic postinfarction treatment with metoprolol. *Acta Med Scand*, 1986, 220: 33-38
- [3] ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) collaborative group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. *Lancet*, 1986, 11: 57-66
- [4] The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). *Am J Cardiol*, 1985, 56: 1G-57
- [5] The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial. *N Engl J Med*. 1989, 320: 618-627
- [6] Roberts R, Rogers WJ, Mueller HS, et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II-B Study. *Circulation*, 1991, 83: 422-437
- [7] Van de Werf F, Janssens L, Brzostek T, et al. Short-term effects of early intravenous treatment with a beta-adrenergic blocking agent or a specific bradycardiac agent in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22: 407-416
- [8] Pfisterer M, Cox JL, Granger CB, et al. Atenolol use and clinical outcomes after thrombolysis for acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA (alteplase) for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32: 634-640

- [9] Yusuf S, Lessem J, Pet J, et al. Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes. An update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens*, 1993, 11 (suppl. 4): S61-S73
- [10] Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2003, 91: 655-660
- [11] The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. *JAMA*, 1981, 246: 2073-2074
- [12] Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ*, 1999, 1730-1737
- [13] Mikkelsen K, Barstad S, Skaland K, et al. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1981, 304: 801-807
- [14] The beta-blocker heart attack study group. The beta-blocker heart attack trial. *JAMA*, 1981, 246: 2073-2074
- [15] Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 1985, 313: 1055-1058
- [16] Boissel JP, Leizorovicz A, Picolet H, et al. Secondary prevention after high-risk acute myocardial infarction with low dose acebutolol. *Am J Cardiol*, 1990, 66: 251-260
- [17] Milton P. Increased survival with beta-blockers: importance of ancillary properties. *Progress in Cardiovascular Disease*, 1997, 5: 445-456
- [18] Yusuf S, Witte J, Friedman L. Overview of results of randomized trials in heart disease: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin and risk factor modifications. *JAMA*, 1988, 260: 2259-2263
- [19] Gottlieb S, McCarter R, Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1998, 338: 489-497
- [20] Samin K, Sharma, Annapoorma Kini, Jonathan D, et al. Cardio-protective Effect of Prior β -Blocker Therapy in Reducing Creatine Kinase-MB Elevation After Coronary Intervention: Benefit Is Extended to Improvement in Intermediate-Term Survival. *Circulation*, 2000, 102: 166-172
- [21] Halkin A, Grines CL, Cox DA, et al. Impact of intravenous beta-blockade before primary angioplasty on survival in patients undergoing mechanical reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43 (10): 1780-1787
- [22] Harjai KJ, Stone GW, Boura J, et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2003, 91 (6): 655-660
- [23] Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43 (10): 1773-1779
- [24] Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation*, 1995, 91 (6): 1659-1668
- [25] Zuanetti G, Mantini L, Hernandez-Bernal F, et al. Relevance of heart rate as a prognostic factor in patients with acute myocardial infarction: insights from the GISSI-2 study. *Eur Heart J*, 1998, 19 (Suppl. F): S19-S26
- [26] Marchioli R, Avanzini F, Schweiger C, et al. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations, GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J*, 2001, 22 (22): 2085-2103
- [27] Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation*, 2000, 101 (22): 2557-2567

文章编号: 1672-3384 (2006) -03-0011-06

抗氧化剂在防治阿尔茨海默病中的效果和安全性评价

【作者】 朱珠 蔡乐

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】 R749.1; R971

【文献标识码】 B

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 属于常见的神经退行性疾病, 以进行性认知功能减退

为主要特征, 至今病因未明, 也没有治愈 AD 的有效方法。抗氧化剂可以清除体内自由基, 有助于预