

心血管疾病防治指南和共识 2008

(所有资源均来自网络)

Hoover 整理

目录

1. 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 (草稿)	2
2. 苯磺酸氨氯地平临床应用中国专家建议书	12
3. 血脂康临床应用中国专家共识	21
4. 中国心血管医生临床戒烟实践共识	29
5. 动脉功能无创检测临床意义评价中国专家共识.....	37
6. 超声心动图临床应用价值中国专家共识 (初稿)	44
7. 新型的调脂植物药—多廿烷醇临床应用的中国专家共识.....	57
8. 老年高血压的诊断与治疗 2008 中国专家共识要点.....	64
9. 急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识 (修订版)	72
10. ACC/AHA/HRS 2008 年心脏节律异常械治疗指南(待整理)	80

1. 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（草稿）

中国医师协会心血管内科医师分会 | 中国医师协会循证医学专业委员会

关键词：急性冠脉综合征 波立维 氯吡格雷 NSTEMI ACS 血运重建

急性冠状动脉综合征患者治疗的现状

急性冠状动脉综合征（ACS）患者住院死亡率和远期死亡率分别为 6% 和 12%。近年来，ACS 治疗领域的临床研究和循证证据越来越丰富，指南推陈出新。但是临床实践与指南仍然存在很大差距。首先，大规模临床研究排除了合并多种疾病的患者，而其中很多是高危患者；其次，受到多种因素的影响，并非所有患者均能接受指南推荐的最佳治疗策略。尽管血运重建治疗对高危 ACS 患者优于药物治疗，但由于各种原因，相当一部分患者没有接受血运重建。更糟的是，相对于介入治疗的患者，这些患者药物治疗更不充分。对于非介入治疗 ACS 患者，应该重视和加强循证用药，这也是制定本共识的目的。

全球最大的 ACS 注册研究—GRACE 研究（Global Registry of Acute Coronary Events）显示 1999–2006 期间，NSTEMI 患者经皮冠状动脉介入治疗（PCI）的比例稳步增长，冠状动脉旁路移植术（CABG）变化不明显，大约 40% 的患者没有进行导管检查，仅半数患者进行血运重建术。GRACE 研究同时显示，NSTEMI 患者 32.5% 接受了 PCI 治疗，STEMI 患者介入治疗的比例为 53.7%。其中，低危患者接受 PCI 治疗的比例（40%）明显高于中危和高危患者（分别为 35% 和 25%）。比较早期介入和早期保守治疗的临床研究发现，大约有 10–20% 的早期介入治疗组患者虽然有明显病变，但由于其他合并症等原因而未进行血运重建；造影结果为三支病变的患者中，约 25% 没有进行血运重建。

多项注册研究显示非血运重建治疗患者接受指南推荐药物治疗的情况很不理想。REACH 是一项全世界 40 个国家参与的门诊冠心病患者治疗情况的调查，冠心病患者接受 PCI、CABG 和保守治疗的比例约各占三分之一。分析结果：PCI 组患者年龄最小，而药物治疗患者的主要特征：高龄（年龄大于 PCI 患者，但与 CABG 相似），女性多于男性。非血运重建治疗患者接受几乎所有指南建议的药物治疗的比例均明显低于血运重建患者，包括：阿司匹林、双重抗血小板、他汀、ACEI/ARB、 β -阻断剂。可能的原因：介入术中和术后的某些治疗使患者更加容易接受指南建议的药物，如植入药物洗脱支架后双重抗血小板；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。另外一个原因是，心血管专科医生对药物治疗患者的关注要少于介入治疗患者。

中国的治疗现状与国外有很多相似之处。

CPACS（The Clinical Pathways for Acute Coronary Syndrome in China）研究登记注册了 2004 年–2005 年，18 个省 51 家医院的 2973 例 ACS 患者，ST 段抬高型

心肌梗死（STEMI）患者和非 ST 段型抬高 ACS 患者分别占 43%和 57%。结果显示 ACS 住院死亡率约为 5%。无论是三级医院还是二级医院，对 ACS 患者的干预和治疗均没有采用危险分层，住院期间再梗死和心力衰竭的发生率在二级医院明显较高。

STEMI 患者急性期再灌注治疗的比例较低：有导管室的医院 36%的患者接受了再灌注治疗（12 小时内），无导管室的医院为 31%，而直接 PCI 的比例仅分别为 16.3%和 6.6%。根据 GRACE 积分进行分层后发现，患者接受介入检查和介入干预的程度与危险评分成反比，高危、中危和低危的患者接受介入治疗的比例分别为 27.5%、44.5%和 44.4%。不稳定心绞痛患者约 40%进行介入治疗，约 50%进行冠状动脉造影。而最终接受介入治疗的比例：STEMI 为 52.7%，NSTEMI 为 39%，CABG 所占比例仅为 3-5%。治疗药物中，阿司匹林的使用率超过 95%，氯吡格雷在三级医院为 63%，在二级医院为 36.5%。

另外一项在全国 32 家医院进行的 TREAD 研究

（Registry of Treatment Guideline Adherence in Non-PCI treated Non-STE ACS）登记注册出院诊断为 NSTEMI 而入院时未接受 PCI 治疗的患者。初步分析显示，90%的患者使用了阿司匹林（剂量中位数 100mg），入院 24 小时内使用氯吡格雷的患者占 56%，其中仅 20%正确使用了负荷剂量 300mg，出院时使用双重抗血小板治疗的比例为 42%。出院时所有指南推荐的治疗药物的比例均较住院期间下降。可见在中国，ACS 患者的诊断、危险分层和治疗没有依从指南，但上述两项研究均没有分析影响因素。

急性冠状动脉综合征治疗的影响因素

ACS 治疗受很多因素的影响，包括社会、经济、患者和医院等因素。

首先，医院的资源是决定 NSTEMI 患者是否进行血运重建的重要因素。GRACE 研究发现，有导管室的医院因为有条件、不需转院，进行 PCI 和 CABG 的比例较高。

其次，ACS 的治疗决策是很复杂的临床问题，是否进行 PCI 可能更多与血管造影的特点相关，而并非仅仅取决于患者的危险特征。有多种危险评分方法

（GRACE, TIMI, PURSUIT 危险模型）用于危险分层；但临床医生并没有常规应用危险分层；况且任何一个危险分层方案都不能完全反映所有患者的危险程度，而患者的临床情况不断变化。

第三，患者的某些临床特征也影响治疗决策。GRACE 研究中，无胸痛的 ACS 患者占 8.4%，其中 23.8%患者最初被误诊。与具有典型症状的患者比较，无胸痛患者接受有效药物的几率更小，住院期间死亡率更高。表现为晕厥/晕厥前兆、恶心、呕吐、呼吸困难和无症状患者的院内死亡率较高。此外，还有相当一部分 ACS 患者表现为典型心力衰竭症状，常常没有胸痛，某些被误认为仅仅是急性心力衰竭，而心力衰竭往往提示患者伴随严重的冠状动脉疾病，预后不良。欧洲心脏调查数据显示 ACS 患者出现心力衰竭症状很常见（26%），与院内和 30 天死亡率增加有关，心

力衰竭患者接受导管和介入治疗的比例很低， β -阻断剂和他汀的使用较少。

第四，部分患者虽然高危但存在介入治疗的禁忌证。美国三级医院中注册的CRUSADE研究发现，大约有25%的患者存在介入治疗禁忌证，最常见的是合并其他内科疾病。具有某些特征的患者进行导管和血运重建治疗的可能性小，如高龄、女性、种族、慢性肾衰、糖尿病、心力衰竭或心力衰竭病史。GRACE和EURO-ACS均发现高龄和合并心力衰竭患者较少进行介入治疗。另外，社会经济水平较低的患者进行导管治疗也较少，可能与缺少医疗保险有关，即使是全民医保也只能部分减少这种差距。很多患者不适于进行介入治疗，而且有相当多的患者因为手术相关的并发症危险太高，可能永远无法进行介入治疗。

总之，ACS患者的治疗决策受到就诊医院条件、临床情况、患者本身和经济因素的影响。无论是临床试验还是临床实践均提示部分高危患者没有接受血运重建治疗，这些患者往往高龄或合并多种疾病，如肾功能不全和心力衰竭，而非血运重建患者药物治疗明显不足。目前还很难保证所有高危患者均接受血运重建治疗，我们应该强调对ACS患者进行危险分层，同时对非血运重建治疗的患者加强有循证依据的药物治疗和管理。

非介入治疗急性冠状动脉综合征患者的抗血小板治疗建议

2007年，ESC和ACC/AHA分别发布了NSTEMACS指南和部分更新的STEMI治疗指南。基于近年来关于早期介入治疗的大量研究，指南的重要变化之一是将NSTEMACS患者的治疗策略分为早期介入治疗和早期保守治疗。早期介入治疗可以理解为数小时或48-72小时内进行介入治疗。早期介入治疗能够降低高危患者的心绞痛复发、远期死亡率和心肌梗死再发。临床实践中，由于较为复杂的原因导致很多高危ACS患者并没有进行早期介入治疗。除了低危患者无需血运重建外，未接受介入治疗的患者可能包括以下几种情况：1. 没有正确的进行危险分层，未及时识别出中危和高危患者；2. 没有进行冠状动脉造影，包括STEMI患者中接受溶栓治疗的患者；3. 冠状动脉造影发现冠状动脉病变不严重；4. 冠状动脉造影发现冠状动脉病变严重，但是拒绝或不能进行血运重建治疗。这些患者中很多是高危、老龄和合并多器官功能异常的患者，因此对于这些患者应该加强药物治疗。

一、NSTEMACS的危险分层

根据患者的病史、症状、心电图、生物标志物和危险评分确诊ACS，并综合评价ACS患者的危险程度。由于患者的临床情况经常发生变化，应该对患者的危险程度进行动态评估。重复12导联心电图（初诊及10分钟后、6小时、24小时和出院前），尤其是当患者症状有变化时，常规检查18导联心电图。同时立即测定肌钙蛋白（60分钟内得到结果），如果初次检测结果为阴性，应于6-12小时后重复。住院期间，通过超声心动图检查来鉴别诊断，如心包心肌炎，主动脉夹层等。病情稳定、心电图正常、肌钙蛋白阴性的患者出院前可进行无创检查。

患者远期预后不良的危险因素包括：年龄、血压、心率、心功能、糖尿病、既

往冠心病病史；心电图显示 ST 压低；实验室指标：肌钙蛋白、肾功能、BNP/NT-proBNP 等；超声心动图测 EF 值，三支病变或左主干病变。

危险评分的方法有很多种，推荐使用 GRACE 或 TIMI 评分。GRACE 计分的主要参数包括年龄、心率、收缩压、血肌酐水平、Killip 分级、ST 段压低、心肌标志物升高及心脏骤停。GRACE 计分系统的参数较多，计算较为复杂，但网上可以免费使用专用的计算器，输入参数即可。TIMI 评分简便，但是对未来心血管事件的预测较差。建议至少在患者入院和出院时分别评估一次。

危险分层有助于正确选择早期治疗策略（介入或药物），但无论患者是否高危，均应该给予氯吡格雷 + 阿司匹林的双重抗血小板治疗。

二、抗血小板药物及治疗建议

血小板活化是 ACS 发病机制的关键环节，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，因此抗血小板治疗贯穿了冠心病治疗始终。目前抗血小板治疗主要包括三类，即水杨酸类、噻吩吡啶类和糖蛋白 II b/IIIa 拮抗剂。ACS 急性期和长期口服抗血小板治疗仍以阿司匹林联合氯吡格雷为主，高危或 PCI 患者可能联合糖蛋白 II b/IIIa 拮抗剂。

一、阿司匹林

作用机制：阿司匹林不可逆性抑制血小板环氧化酶-1，从而阻止血栓烷 A₂ 的形成，阿司匹林对其他激动剂所引起的血小板聚集没有影响。

剂量：抗栓协作组荟萃分析包括了 195 项临床研究，结果显示阿司匹林能够使心血管死亡、心肌梗死和卒中降低 22%，其中包括 ACS 患者。尽管没有在 ACS 患者中比较阿司匹林剂量的研究，但抗栓协作组荟萃分析提示阿司匹林在 75-1500mg 范围内作用疗效相似，而随剂量增加出血明显升高。因此，长期治疗的最佳剂量为 75-150mg。为了使阿司匹林迅速起效，建议 ACS 患者初诊时给予负荷剂量 150-300mg。

不良反应：阿司匹林常见的副作用是胃肠道不适，消化道出血，报道的发生率约为 5-40%，出血危险与剂量相关。CURE 研究中阿司匹林的剂量为 75-325mg，无论是否与氯吡格雷联合，严重出血的发生率随阿司匹林剂量明显增加。阿司匹林过敏较少，表现为哮喘、荨麻疹。

药物相互作用：尽量避免同时使用布洛芬，布洛芬可阻断阿司匹林的抗血小板作用。联合其他抗血小板和抗凝药物时，出血并发症的危险增加。

适应症：所有确诊 ACS 的患者，不存在禁忌证禁忌症时均应该长期使用。

禁忌症：活动性出血或出血性疾病；活动性消化性溃疡；严重控制不良的高血压；严重过敏反应或不能耐受（表现为哮喘及鼻息肉）；重要脏器的出血：如胃肠道出血、泌尿生殖系统出血等。

治疗建议：

- NSTEACS 患者，所有患者如能耐受，尽早给予阿司匹林，负荷剂量 150-300mg，随后均长期治疗，维持剂量为 75-100 mg。

- ACS 患者拟行 CABG 术前不建议停药。

●怀疑为 STEMI 的胸痛患者，除非有禁忌证，应该给予阿司匹林 150-300mg 嚼服，因为非肠溶制剂较肠溶制剂经口腔粘膜吸收更快；STEMI 患者无论是否接受纤溶治疗，初诊时阿司匹林 150 - 300mg 嚼服，随后长期治疗，每天 75 - 150mg；

●服用阿司匹林后出血或有出血危险因素的患者，推荐使用小剂量阿司匹林 ($\leq 100\text{mg/d}$)。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 75mg/d 替代。如果因胃肠道出血而应用氯吡格雷替代阿司匹林时，应同时给质子泵抑制剂。

二、氯吡格雷

噻氯并吡啶类衍生物，不可逆地抑制血小板二磷酸腺苷 ADP 受体，从而抑制活化血小板释放 ADP 所诱导的血小板聚集。噻氯匹定 (Ticlopidine) 和氯吡格雷均为 ADP 拮抗剂，可抑制 ADP 介导的血小板聚集并能延长出血时间。直接比较氯吡格雷和噻氯匹定的研究显示氯吡格雷和噻氯匹定疗效相似，但氯吡格雷的耐受性更好，比噻氯匹定安全且服药方便，骨髓毒性较低。

适应症：ACS 患者无论采取介入治疗或药物策略，如不存在禁忌证，与阿司匹林联合治疗。

剂量：急性期首先给予负荷剂量 300mg，长期维持剂量为 75mg。在非介入治疗患者中，更高的负荷剂量 (600mg-900mg) 的证据尚不充分。

不良反应：噻氯匹定的不良反应包括：胃肠道不适，中性粒细胞减少；血栓性血小板减少性紫癜；

服用噻氯匹定的患者在服药的最初 3 个月内需要监测全血细胞计数，每 2 周一次，以后应半年至每年检查一次为宜。

尽管研究证实了噻氯匹定能够降低 NSTEMI ACS 患者的死亡和心肌梗死发生率，但该药起效慢、副作用大（胃肠道副作用、中性粒细胞和血小板减少），目前已被氯吡格雷取代。氯吡格雷的主要证据包括 CAPRIE、CURE、COMMIT-CCS2 及近期公布的 CHARISMA 研究。CURE 研究比较了阿司匹林基础上联合氯吡格雷（负荷剂量 300 mg，以后每天 75 mg）与单用阿司匹林的疗效。结果显示，联合组死亡、心肌梗死和卒中发生率明显下降，并且在不同危险分层和亚组患者中获益一致。24 小时内即出现终点事件减少，并一直持续到 12 个月。该研究确立了 NSTEMI ACS 患者急性期应用氯吡格雷的地位。

CAPRIE 研究首先在非急性期患者（近期发生缺血性卒中、心肌梗死或症状性外周动脉疾病）中发现氯吡格雷优于阿司匹林，且严重出血并没有明显增加。

近期公布的 CHARISMA 研究为氯吡格雷的长期治疗提供了新证据。该研究包括了两类人群，一部分为确诊心血管疾病的患者，共 12153 例；还有一部分为仅具有高危因素并未确诊心血管疾病的患者。研究显示，在总体人群中，在阿司匹林基础上加用氯吡格雷与单用阿司匹林比较终点事件没有统计学差异。但是对已确诊心血管疾病患者进行亚组（其中心肌梗死患者占 10.4%，此外还包括缺血性卒中、外周动脉闭塞型疾病患者）分析，显示双重抗血小板治疗明显优于单用阿司匹林，而 GUSTO 严重出血增加但没有达到统计学差异（1.7%与 1.3%）。因此，已确诊心血管

疾病的患者接受双重抗血小板治疗的获益明显大于风险，

COMMIT-CCS2 和 CLARITY-TIMI28 为 STEMI 患者在急性期联合应用双重抗血小板治疗提供了证据。COMMIT-CCS2 研究中，随机了 45852 例发病 24 小时内的 STEMI 患者，阿司匹林基础上加氯吡格雷 75mg 每天一次（没有负荷剂量）使死亡、再梗死和卒中的风险减少 9%，无论患者是否接受溶栓治疗均可获益，出血风险增加不明显。该研究没有年龄上限，79 岁以上人群占 26%，平均 14.9 天，最长 4 周。CLARITY-TIMI28 研究入选 18-75 岁，发病 12 小时内的 STEMI 患者，氯吡格雷负荷剂量 300mg，维持量 75mg/d。基于上述两项研究，较为肯定的是双重抗血小板治疗有益，但是负荷剂量对于高龄患者的疗效和安全性还不确定。

更长期的使用双重抗血小板治疗还不确定，如果将 NSTEMI 患者的经验进行外推到 STEMI 患者，长期治疗（如 1 年）可能有益，STEMI 患者可以考虑长期服用氯吡格雷。德国的 ACOS 注册研究评价了氯吡格雷对 STEMI 患者出院后 1 年死亡率的影响。5886 例患者（35.5% 单用阿司匹林，64.5% 联合双重抗血小板），无论最初是否进行再灌注治疗或溶栓、直接 PCI，调整基线特征后，多因素分析显示出院后，阿司匹林联合氯吡格雷与单用氯吡格雷比较死亡率明显下降（绝对危险下降 8.7%）。尽管 PCI 术氯吡格雷的负荷剂量可以选择 600mg，更快起效，但对于单纯药物治疗的 ACS 患者，其临床获益尚不明确。此外，如患者在 12-14 小时内进行溶栓治疗，负荷剂量 300mg 即可。

- NSTEMI 患者不准备进行早期（5 天内）诊断性冠脉造影或冠状动脉旁路移植术的患者，所有患者立即给予氯吡格雷负荷剂量 300 mg，以后每天 75 mg。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，应该给予氯吡格雷 75 mg/天，应该至少持续两周 14 天，并且可以考虑长期治疗，如 1 年。如年龄小于 75 岁：给予负荷剂量 300mg（75 岁以上和出血高危的患者不用负荷剂量）。

- 正在服用氯吡格雷患者，拟行择期冠状动脉旁路移植手术的患者，建议手术前停用氯吡格雷至少 5 天，最好 7 天，除非血运重建紧急程度大于出血危险。

- 如果患者有长期抗凝治疗的适应症：如慢性心房颤动和心房扑动，左心室血栓，应用华法林使 INR 控制在 2-3，但此时联合应用阿司匹林和或氯吡格雷会增加出血风险，应该严密监测。将 INR 调整在 2-2.5，阿司匹林剂量建议为 75mg，氯吡格雷剂量为 75mg。

三、GPIIb/IIIa 受体拮抗剂

在高剪切力状态下，血小板通过纤维蛋白原与 GP II b/IIIa 受体相结合，使相邻的血小板桥联在一起，血小板活化后该受体构型改变导致与纤维蛋白的亲水性增加，是血小板聚集的“共同最后通路”。北美已批准使用三种静脉 GP II b/IIIa 受体拮抗剂，可使急性冠脉综合征患者的临床事件下降 35-50%。包括：单克隆抗体阿昔单抗（abciximab）；肽类抑制剂埃替非巴肽（eptifibatide）以及非肽类抑制剂替罗非班（tirofiban）。阿昔单抗的证据主要来自 PCI 患者。在非常规进行介入

治疗研究的荟萃分析显示死亡率和心肌梗死的危险中等程度下降，其中未进行血运重建治疗的患者的获益不确切。国内目前仅有替罗非班。在常规抗血小板和抗凝治疗的基础上应用 GPIIb/IIIa 拮抗剂的获益对于 PCI 患者最明显，但发生出血并发症危险增加。

适应症：NSTEMI 急性期治疗。采取药物治疗的患者，如果经过常规治疗包括双重抗血小板治疗后，出现缺血症状复发、心力衰竭、或严重心律失常而需要进行诊断性冠状动脉造影时，可以预先给予 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂（埃替巴肽或替罗非班）或氯吡格雷负荷剂量。GPIIb/IIIa 拮抗剂在肌钙蛋白水平升高的高危患者中疗效良好。高出血风险的患者应该慎用。

静脉 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂导致血栓性血小板减少的发生率为 0.5-5.6%。多数患者无症状或仅有轻微的出血，严重出血少见。所有患者应该在用药后 8 小时、每天及出血时复查血常规。严重（血小板小于 10,000/L）的患者应该停药，发生出血时输注血小板，或补充纤维蛋白原（新鲜冻干血浆），停药后通常 2 天出血消失。

● 中高危 NSTEMI 患者，尤其是肌钙蛋白升高、ST 段压低或糖尿病者，可在使用口服抗血小板的基础上，加用替罗非班作为初始治疗。

● GPIIb/IIIa 受体拮抗剂必须与抗凝药物联合应用，可以选择普通肝素或低分子肝素。

综合评价缺血和出血危险，应用 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂期间，监测血红蛋白和血小板计数。

STEMI 急性期溶栓治疗中，联合应用 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂的临床试验都采用全剂量纤溶药物，结果再灌注率提高，但出血风险也增加。随后进行了部分剂量纤溶药物和 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂联合应用的试验，发现联合治疗可增加再通率，进一步减少死亡率并优于传统纤溶治疗。联合用药组比标准治疗组再梗死绝对减少 1.2%，对 30 天的死亡率几乎没有影响。联合用药组的严重出血明显高于纤溶治疗组（13.3%比 4.1%）。

● 年龄大于 75 岁的患者，不宜采用溶栓联合应用 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂。

四、关于抗血小板药物“抵抗”和药物相互作用

抗血小板药物“抵抗”越来越引起人们的注意，其更合理的说法应为对抗血小板药物的“反应不良”或“低反应”，主要是指抗血小板治疗后在体外测定血小板聚集受抑制的程度在人群中的变异。临床中常常与在接受标准剂量抗血小板治疗的患者中仍然出现缺血事件复发互相混淆，缺血事件复发是多因素导致的，并不一定与血小板积聚受抑制的程度相关。氯吡格雷需通过细胞色素 P450 酶代谢才具有活性，标准剂量氯吡格雷大约只能抑制 30%~50% 的 ADP 诱导的血小板聚集。检验血小板活性的方法很多，但是目前没有统一、简便、可靠的方法评价抗血小板药物对血小板功能的抑制作用。

NSTEMI 患者常常合并应用多种心血管药物，或因其他疾病合并应用非心血管病药物，药物的相互作用也是导致治疗“抵抗”的原因，最常报道的是非类固醇类

抗炎药物（NSAID）和阿司匹林，氯吡格雷与他汀。布洛芬因与阿司匹林竞争性结合 COX 通道而影响其抗血小板作用。曾有研究报道药物相互作用可能导致氯吡格雷的生物利用度降低，尤其与通过 CYP3A4 或 CYP3A5 代谢的他汀合用，例如阿托伐他汀。但是在临床实践中，很少能发现合用的不良作用。相反，GRACE 登记研究中发现氯吡格雷与他汀合用对冠心病患者的预后有良好的附加作用。

当与 NSAID 合用时，氯吡格雷的代谢产物会抑制细胞色素 P4502C9 的活性，而增加 NSAID 的浓度，导致出血副作用增加。同样，也不建议氯吡格雷与华法林联合，因为会增加出血的风险。临床实践中往往会出现既需要华法林抗凝又需要氯吡格雷抗血小板的情况，例如 ACS 合并心房颤动的高危人群，人工瓣膜置换术后等，此时需要严格监测 INR，并尽量缩短联合用药的时间。

- 无论服用阿司匹林还是氯吡格雷的患者，均不需要常规检测血小板聚集抑制的情况。

- 服用阿司匹林和/或氯吡格雷时不建议联合 NSAIDs（包括选择性 COX-2 抑制剂和非选择性 NSAIDs）。

- 氯吡格雷可与所有的他汀合用。

- 如果必须采用三重抗栓治疗（华法令+阿司匹林+氯吡格雷）时，将 INR 控制在最低有效范围（INR 2.0）并将三重抗栓治疗疗程尽量缩至最短。

五、特殊人群的抗血小板治疗

1. 老年人

对老年人抗血小板治疗的决策不但考虑生理年龄，还应个体化，相同年龄的老年人功能相差很多，包括一般状态、认知情况、合并疾病、预期寿命、患者的意愿和目标等。因老年人的药物代谢发生改变，使用药物应该根据体重和肌酐清除率进行调整。尽管年龄是出血的独立危险因素，但抗血小板研究中关于 65 岁以上老年人的亚组分析显示，老年人同样从阿司匹林和氯吡格雷中获益，并且其绝对和相对获益在比 65 岁以下人群更显著。对于阿司匹林和氯吡格雷的长期治疗剂量无需改变，双重抗血小板治疗时，阿司匹林的剂量建议不要超过 100mg。急性期负荷剂量应该酌情降低或不用。

2. 肾功能不全患者

肾功能不全是 ACS 预后不良的独立危险因素。首先，要重视这些患者的循证治疗。另外，要正确评价肾功能，并据此调节 GPIIb/IIIa 受体拮抗剂的剂量。对于阿司匹林和氯吡格雷的长期治疗剂量无需改变。

3. 手术或有创操作时的处理

3.1 择期手术患者

长期服用抗血小板治疗而面临外科手术或其他有创操作时，是否停用抗血小板治疗要平衡患者因手术带来的出血风险和停药后血栓事件的风险。

需要术前临时中断阿司匹林和氯吡格雷的患者，建议术前 7 天停药，术后 24 小时（第二天早晨）且止血充分后重新用药，不建议更早开始用药。也不建议常规测定血小板功能检测来监测阿司匹林或氯吡格雷的抗栓作用。

非心脏事件高危患者，手术时建议中断抗血小板治疗。但对于心脏事件高危的患者（除外心脏支架）计划进行非心脏手术，建议不停用阿司匹林，氯吡格雷至少停用5天（最好术前10天停用）。计划进行CABG手术的患者，不停用阿司匹林，但需停用氯吡格雷至少停用5天（最好10天）。如果术前停用阿司匹林，建议CABG术后6-48小时重新开始用药。植入裸金属支架术后6周内的患者，植入DES后12个月内的患者，需要进行外科手术，建议围术期继续阿司匹林和氯吡格雷。如患者进行小型牙科手术、小型皮肤科操作、白内障手术等创伤较小的手术时：如正在服用华法林，建议继续服用华法林，同时口服止血药物。正在服用阿司匹林的患者，建议继续服用。服用氯吡格雷的患者，参照外科手术患者的建议。

3.2 紧急手术的患者

口服阿司匹林和/或氯吡格雷的患者进行外科手术或围术期有威胁生命的出血风险，建议输血小板或给予止血药物。

五、出血并发症及处理

1. 出血的定义

出血是ACS患者治疗中最常见的并发症，根据不同定义，严重出血发生率可以低于2%或高于8%。GRACE登记研究显示，出血提示患者预后不良，住院死亡率增加，并且与出血严重程度相关。出血除了血液动力学紊乱、致栓状态外，最重要的机制之一即停用抗血小板药物导致缺血事件反弹。急性期过后ACS患者的出血风险降低，但是双重抗血小板治疗仍然使患者长期出血的危险增加。CURE研究中，氯吡格雷治疗患者严重出血发生率明显增加，但致命性出血没有差异。因此，预防出血与降低患者的缺血事件同样重要。根据严重程度，出血可以分为严重出血、致命性出血、大出血和轻微出血等，但是因不同定义，其发生率不同。严重出血通常定义为：重要脏器的出血，如颅内出血；出血导致血流动力学异常或血红蛋白明显下降超过5 g/dL。除外上述标准可定义为轻微出血。

2. 出血风险的评估和预防

GRACE注册研究中严重出血的独立危险因素包括高龄、女性、出血病史、PCI、肾功能不全病史及使用GP IIb/IIIa受体拮抗剂，此外，抗栓药物超量，尤其是女性、老年人和肾功能不全的患者，使出血危险明显增加，肾功能不全可能最重要。强调正确评价肾功能，患者血肌酐水平不能反应肾功能，应该计算肌酐清除率。口服抗血小板药物，包括阿司匹林和氯吡格雷无需调整剂量，但是静脉GP IIb/IIIa受体拮抗剂需根据肌酐清除率调整剂量。推荐国外的两个常用出血危险评估系统GRACE出血计分和CRUSADE出血计分系统来评估患者的出血风险。

出血高危患者在决定治疗策略及抗血小板时应该格外谨慎。某些方法或药物能够预防抗血小板治疗相关的出血，例如有胃肠道出血病史的患者口服抗血小板治疗，预防性应用质子泵抑制剂。选择更加安全的药物及适宜的剂量，尽量减少用药时间和联合用药。

3. 出血的处理

一旦发生出血，轻微出血者可以不中断抗栓药物治疗。严重出血者应中断药物

治疗并中和或逆转抗栓作用。

抗血小板治疗很难逆转，阿司匹林和氯吡格雷均是不可逆的血小板抑制剂，只有补充新鲜血小板后才能缓慢逆转。如果需要立即纠正只有输血小板，建议剂量按成人每 $0.5-0.7 \times 10^{11}/7\text{kg}$ 体重。对于目前国内使用的小分子量 GP IIb/IIIa 受体拮抗剂，如患者的肾功能和基础状态下的血小板计数是正常的，停药 4-8 小时血小板功能即可恢复。但如需立即逆转，单纯输血小板还不够，因为即使停药后循环中还存在大量游离分子，应补充含纤维蛋白原的血浆。

输血的适应症：如需要纠正血流动力学异常（出血导致的低血压）或贫血可能需要输血，但输血有不利影响，应严格掌握输血的适应症，血液动力学稳定、红细胞压积 $>25\%$ 或血红蛋白 $>80\text{g/L}$ ，可暂不输血。

六、非介入治疗 ACS 患者的抗血小板治疗的管理和随访

抗血小板治疗是 ACS 患者长期治疗的基石。患者在长期用药过程中，需要注意出血危险的监测和评估。在 ACS 治疗过程中，如发现血小板明显下降，要考虑到 HIT 或抗血小板治疗相关的血小板减少。阿司匹林和氯吡格雷相关的血小板减少报道很少。国外报道了 11 例严重血栓性血小板减少性紫癜的患者，均在服用氯吡格雷后 14 天内发生，其中 10 例患者需要进行血浆置换，1 例患者死亡。随访中，注意有无胃肠道不适、黑便、皮肤瘀斑等，女性有无月经量过多。一旦可疑出血，立刻复查血常规、便潜血等相关检查。

结语

ACS 患者中相当一部分患者因为各种原因采取药物治疗。药物治疗患者中很大一部分是高危患者，年龄较大、肾功能异常和其他合并疾病，更容易出现药物的不良反应和抗栓药物过量等情况，预后差。大规模临床研究中通常没有包括这些患者，其治疗决策目前还不明确。这些患者往往又没有得到充分的药物治疗。

首先，应该对患者进行危险分层，包括血栓事件的危险分层和出血危险的评估，以便确定其是否需要早期介入治疗。此外，加强患者的循证药物治疗。由于前瞻性临床研究设计的局限性，往往很难实现对抗栓疗效的更长期评价（例如，超过 1 年），而指南基于临床研究的结果对之缺乏具体指导，因而在现实医疗情况下，ACS 是否需要更长期的双重抗血小板治疗，有待临床医生更多的实践经验和探讨，针对病人应该个体化评估。更重要的是，对非血运重建患者应该严密随访，重视长期管理和二级预防，如抗栓和他汀等有效治疗，使其能够达到与 PCI 患者相近的临床预后。

2. 苯磺酸氨氯地平临床应用中国专家建议书

(CLASSIC)

(征求意见稿)

前言

高血压是最常见的心、脑血管病危险因素。根据中国成年人群高血压患病率调查资料(2002~2003年),中国大陆18.8%,台湾24.9%(男),18.2%(女),估计总患病人数超过1.6亿(占全球人口1/6),2025年时将高达2.5亿。中国高血压人群的特点:最主要的并发症是脑卒中;老年人占的比例高;与摄盐量或饮食钠/钾比值关系密切,约60%患者属于盐敏感型;较多男性患者有嗜酒行为。

高血压又是可控制的危险因素,随机对照临床试验以及荟萃分析证明,降压治疗可显著降低心脑血管病发生率和死亡率。在中国大陆进行的临床研究如Syst-China、STONE、CNIT和FEVER等也证实,长期有效控制血压能够显著降低高血压患者以脑卒中为主的心脑血管危险。因此,降压治疗已经成为预防心、脑血管病的重要策略,血压控制达标是整个降压治疗策略的核心。然而,目前我国两岸三地高血压患者的血压控制状况并不令人满意,中国大陆2002年部分地区抽样调查的资料显示,无论北方或南方,无论城市或农村,高血压患者的血压控制率均低于10%。尽管在大陆少数大城市和台湾、香港地区高血压患者的血压控制率可以达到20%~30%,但是与循证研究达到的50%~60%血压控制率相比,差距依然很大。

高血压的发病机制涉及诸多方面,但是从血流动力学角度来看,总外周血管阻力增高是最主要的共同特征。钙通道阻滞剂(calcium channel blocker,以下简称CCB),又称钙拮抗剂(calcium antagonist),由于能有效地降低总外周血管阻力,20世纪80年代起即已成为广泛应用的降压药物。根据药物核心分子结构和作用于L型钙通道不同的亚单位,CCB可分为二氢吡啶类和非二氢吡啶类。二氢吡啶类CCB降压作用起效迅速,降压疗效较强,一般能降低血压10%~15%,剂量与疗效呈正相关关系,疗效的个体差异较小,与其他类型降压药物联合治疗能明显增强降压作用。CCB较少有禁忌证,对血脂、血糖等代谢无明显影响,长期控制血压的能力和服药依从性较好。此外,CCB还具有以下优势:对老年患者降压疗效较好;高钠摄入不影响降压疗效;非类固醇类抗炎药不干扰降压作用;对嗜酒患者也有显著的降压作用;可用于合并糖尿病、冠心病或外周血管病患者;长期治疗时具有抗动脉粥样硬化作用。由于在降压治疗上的这些特点,CCB是两岸三地高血压患者最常用的降压药物。在中国大陆、台湾与香港地区,CCB使用的比例分别占全部降压药物的41%、36%与46%。在二氢吡啶类CCB中,苯磺酸氨氯地平又是两岸三地使用率最高的降压药物,在药品使用统计数据中苯磺酸氨氯地平的处方量占有所有降压药物的1/5左右。

CCB治疗高血压具有充分的临床研究证据。以CCB为首选的积极控制血压方案显著减少心、脑血管事件,脑卒中减少尤为明显,患者有较好的长期服药依从性。近年来,一系列苯磺酸氨氯地平与其他种类降压药物头对头比较的以临床事件为研究终点的临床试验相继发表,十分引人注目,例如ALLHAT、VALUE、CAMELOT和ASCOT等。这些临床试验的结果证明,苯磺酸氨氯地平不仅有明显的降压疗效优

势，能更有效地减少心、脑血管并发症，而且在不同的患者群（冠心病、糖尿病、高龄老年人、不同种族）能获得同样的结果。这些临床试验显示了苯磺酸氨氯地平丰富的循证证据，进一步巩固了苯磺酸氨氯地平的临床地位，同时建立起以苯磺酸氨氯地平为基础的联合降压治疗模式，具有重要的临床意义。

由于苯磺酸氨氯地平具有坚实的循证证据，又长期被两岸三地高血压患者广泛使用，中国大陆、台湾与香港地区部分临床心血管病、脑血管病、内分泌疾病、肾脏病和流行病学专家经过多次讨论，达成共识，认为随着社会经济和医学进展，降压治疗需要优化治疗方案和药物，有必要进一步推动苯磺酸氨氯地平的更合理的应用。因此，为了改善血压控制达标率，推动建立适合多数中国高血压患者的优化降压治疗方案，更有成效地减少脑卒中与冠心病并发症，参与讨论的专家提出本建议书。在本建议书中，将简要复习苯磺酸氨氯地平的药理学和临床研究资料，系统评述苯磺酸氨氯地平前瞻性随机对照临床试验，根据已有的循证证据和降压治疗发展趋势，提出积极推广和合理使用苯磺酸氨氯地平的建议。

药理机制和药代学特点

二氢吡啶类 CCB 的作用机制是主要通过与血管平滑肌细胞 L 型钙通道 α_1 亚单位特异性结合，阻滞细胞外钙离子经电压依赖性 L 型钙通道进入血管平滑肌细胞内，减弱兴奋收缩耦联，从而降低阻力血管的收缩反应性。二氢吡啶类 CCB 具有高度的血管选择性，不影响窦房结功能、心室传导和心肌收缩力。根据药物作用持续时间，CCB 可分为短效和长效。长效 CCB 包括长半衰期药物，例如苯磺酸氨氯地平（amlodipine）；脂溶性膜控型药物，例如拉西地平（lacidipine）和乐卡地平（lercanidipine）；缓释或控释制剂，例如非洛地平缓释片、硝苯地平控释片。

苯磺酸氨氯地平属于第三代二氢吡啶类 CCB。苯磺酸氨氯地平与第一代二氢吡啶类 CCB 硝苯地平在分子结构上两点显著差别，即氯离子取代了硝基，并且在二氢吡啶环的侧链上有一个碱性氨基。苯磺酸氨氯地平的分子侧链带正电荷，与带负电荷的细胞膜结合。离体药理实验表明，清洗 6 小时后仍有 50% 以上苯磺酸氨氯地平与 L 型钙通道结合，所以能持久地发挥阻滞血管平滑肌细胞钙通道的作用。

苯磺酸氨氯地平具有水、脂双重溶解特性。苯磺酸氨氯地平的药代学特点：口服后缓慢吸收，6~12 小时达到血药高峰浓度（8~12ng/ml）；生物利用度较高，达 64%~90%，而且不受进食影响；分布容积较大（21L/kg）；血浆半衰期长达 30~50 小时^[1]。苯磺酸氨氯地平在体内 90% 通过肝脏广泛代谢为无活性的代谢物，10% 以原型药物经肾脏排泄，肾功能不全时不需要减少剂量。苯磺酸氨氯地平 5mg 每天 1 次连续给药 7~8 天后，吸收与消除达到动态平衡，血浆药物浓度处在稳定状态（6~8ng/ml）。药代动力学测试结果显示，苯磺酸氨氯地平连续给药 14 天血药浓度仍保持同一水平，体内不会产生药物蓄积。血浆蛋白结合率约为 97.5%，血液透析及腹膜透析不影响苯磺酸氨氯地平的药浓度。未发现苯磺酸氨氯地平与其他药物有明显药物之间相互作用的报道。

目前尚无证据表明，左旋苯磺酸氨氯地平或马来酸氨氯地平等其他类似化合物与苯磺酸氨氯地平有完全相同的药理作用。

临床降压特点

苯磺酸氨氯地平降压作用起效和缓，服药后1~2周内逐渐起效，6~8周时降压作用最大。由于苯磺酸氨氯地平起效和缓，因此不产生明显反射性交感激活作用。苯磺酸氨氯地平降压作用平稳持久，降压效应谷峰比(T/P)达67%左右，而且个体差异较小，几乎所有患者的T/P比值均大于50%^[2]。即使漏服药物，苯磺酸氨氯地平仍可维持谷效应时的降压作用，甚至长达48小时，48小时T/P比值55%^[3]。苯磺酸氨氯地平超长效的特点既来自于血浆半衰期长，又来自于L型钙通道较持久的结合，这种特点优于其他短效二氢吡啶类CCB的缓释或控释制剂。

苯磺酸氨氯地平降压作用较强。在比较不同种类降压药物降压疗效的TOMHS研究中，苯磺酸氨氯地平的降压幅度最大，收缩压平均下降14.1mmHg，舒张压平均下降12.2mmHg^[4]。在重度高血压患者研究中，苯磺酸氨氯地平显示强力降压疗效，收缩压平均下降29mmHg，舒张压平均下降17mmHg^[5]。苯磺酸氨氯地平不仅短期内降压作用较强，而且能长期持久地控制血压，与其他种类降压药物相比具有更强的降压疗效，具有更高的血压控制达标率。ALLHAT、VALUE及ASCOT等长期临床试验均证实，在长达4~6年的随访过程中，以苯磺酸氨氯地平为基础的降压治疗方案，无论降低诊室收缩压还是舒张压，或者血压控制达标率，均显著优于以血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)赖诺普利、血管紧张素受体阻滞剂(ARB)缬沙坦以及β受体阻滞剂阿替洛尔为基础的降压治疗方案^[6-8]。

苯磺酸氨氯地平还能较有效地控制血压晨峰。在一项观察降压药物对第2天清晨血压影响的研究中，苯磺酸氨氯地平能有效降低89%高血压患者的清晨血压^[9]。经8~12周治疗，苯磺酸氨氯地平比ARB缬沙坦显著降低血压晨峰^[10]。VALUE动态血压分支研究结果充分显示，苯磺酸氨氯地平在服药后20~24小时降低收缩压作用明显优于缬沙坦，差别达到2.7mmHg(P=0.039)^[11]。在降低清晨血压升高速率方面，苯磺酸氨氯地平也显著优于其他长效CCB^[12]。

苯磺酸氨氯地平能联合其他各种种类降压药物，包括ACEI、ARB、β受体阻滞剂、噻嗪类利尿剂，甚至非二氢吡啶类CCB，进一步提高降压疗效和改善血压控制达标率。临床上苯磺酸氨氯地平与何种其他降压药物组成最佳联合治疗，取决于被治疗的高血压人群或合并症、并发症存在的情况。

苯磺酸氨氯地平上述这种强效、长效又平稳控制血压的特点，有利于阻止或减轻高血压性心脏和血管病变以及动脉粥样硬化病变的发生与进展。苯磺酸氨氯地平有效控制血压晨峰的特点，有助于显著减少触发心、脑血管并发症发生的机率。

不良反应

由于苯磺酸氨氯地平起效和缓，作用平稳，反射性交感激活程度很低，因此总体上不良反应相对较少和较轻。其他二氢吡啶类 CCB 常见的不良反应，如头痛、面红、心动过速等，在苯磺酸氨氯地平治疗中很少或很轻。最常见的不良反应是下肢水肿和轻度乏力^[13]。也有发生过敏性皮疹和牙龈增生的报道，但较少见。苯磺酸氨氯地平的不良反应发生率和严重程度与剂量有关，例如下肢水肿的发生率，根据 11000 例临床调查资料，5mg 剂量时为 3.0%，10mg 剂量时为 10.8%^[14]。下肢水肿发生机制可能是因为微动脉与微静脉扩张程度不相同，而不是体内水钠潴留，因此联合 ACEI 或 ARB 治疗能明显减少和减轻下肢水肿。

苯磺酸氨氯地平对糖、脂、尿酸代谢和电解质均无影响。老年人和糖尿病、冠心病、肾功能不全患者均可安全使用。PRAISE 研究显示苯磺酸氨氯地平在心力衰竭患者不增加心血管事件和死亡率，需要时也可以安全使用^[15]。

由于苯磺酸氨氯地平较少和较轻的不良反应，使其在长期治疗过程中具有较高的服药依从性和治疗持续性。在 TOMHS 研究的 4 年治疗期间，治疗持续性以苯磺酸氨氯地平最高（83%），并且在统计学上显著高于其他降压药物^[4]。在 ALLHAT 研究中，相对于氯噻酮和赖诺普利，不依从治疗的患者比例自始至终以苯磺酸氨氯地平最低（3%~7%）。较高的服药依从性和治疗持续性，以及强效、长效降压能力，与苯磺酸氨氯地平较高的血压控制达标率和循证证据优势有密切关系。

靶器官保护作用

抗动脉粥样硬化作用 苯磺酸氨氯地平能有效阻遏动脉粥样硬化早期病变的发生与进展。在 PREVENT 研究中，采用二维超声技术，观察苯磺酸氨氯地平与安慰剂治疗冠心病患者的颈总动脉内膜中层厚度（CCA-IMT）变化，发现苯磺酸氨氯地平组 CCA-IMT 平均减少 0.013mm，安慰剂组平均增加 0.033mm，两组之间有非常显著差异（ $P = 0.007$ ）^[16]。苯磺酸氨氯地平还是唯一采用血管腔内超声技术（IVUS）显示能有效阻遏和消退冠状动脉粥样斑块的降压药物。在 CAMELOT/NORMALISE 研究中，苯磺酸氨氯地平组未见粥样斑块体积有统计学意义的增加，与安慰剂组粥样斑块体积明显之间有显著差异^[17]。NORMALISE 研究的亚组分析进一步揭示，整个治疗过程中收缩压严格在 120mmHg 以下的患者，冠状动脉粥样斑块体积甚至发生显著性消退（ $-4.6 \pm 2.6\text{mm}^3$ ， $P < 0.001$ ）^[18]。平稳、持久、高质量的降压作用，抗氧化，改善动脉内皮功能，抑制血管平滑肌细胞增殖与游走，可能是苯磺酸氨氯地平能有效阻遏动脉粥样硬化病变进展的主要机制。

逆转左心室肥厚作用 苯磺酸氨氯地平能有效逆转高血压性左心室肥厚和改善心脏舒张功能。在 ELVERA 研究中，比较苯磺酸氨氯地平与赖诺普利对老年高血压患者超声心动图左心室重量指数以及舒张功能的影响，经过 2 年治疗，苯磺酸氨氯地平组左心室重量指数显著降低 21.8%，左心室舒张功能明显改善，并与赖诺普利组无显著差异^[19]。

改善动脉弹性作用 苯磺酸氨氯地平能有效改善大动脉和小动脉的弹性功能。

在一项评价苯磺酸氨氯地平和阿托伐他汀单药或联合短期（8周）治疗高血压合并血脂异常患者对大动脉弹性指数（ C_1 ）和小动脉弹性指数（ C_2 ）影响的研究（AVALON-AWC）中，虽然阿托伐他汀在短期治疗后 C_1 与 C_2 无显著改变，但是在苯磺酸氨氯地平治疗后， C_1 与 C_2 显著升高10.1%与11.6%，联合治疗后 C_2 进一步改善，升高19.6%（ $P < 0.0001$ ）。ASCOT-CAFÉ研究显示，苯磺酸氨氯地平为基础的治疗方案与阿替洛尔为基础的治疗方案在肱动脉收缩压下降相同的情况下，前者降低中心动脉收缩压的幅度更大，平均差值为4.3mmHg（ $P < 0.0001$ ），而且两组间的差异在6年治疗过程中持续存在^[20]。这个结果既反映阿替洛尔在未扩张外周血管情况下显著减慢心率，导致中心动脉收缩压下降不足，也反映苯磺酸氨氯地平为基础的治疗方案改善动脉弹性，扩张外周血管，从而能有效降低中心动脉收缩压。

肾脏保护作用 苯磺酸氨氯地平不仅能预防肾脏毒性药物（环孢素、两性霉素等）、造影剂和辐射引起的肾脏损害或急性肾功能衰竭，而且对长期高血压所致的肾脏缺血性损害具有保护作用，延缓肾小球滤过率（GFR）下降的速度。

在ALLHAT研究中，不管基线时估算的GFR（eGFR）的水平在90ml/min以上、60~90ml/min，还是60ml/min以下，苯磺酸氨氯地平组在整个治疗期间在eGFR均显著高于赖诺普利组和氯噻酮组（ $P < 0.001$ ）^[21]。在VALUE研究中，与缬沙坦组相比，苯磺酸氨氯地平组肾功能损害的发生率显著较低，缬沙坦组肾功能损害发生的危险是苯磺酸氨氯地平组的1.41倍（ $P < 0.001$ ）^[22]。对于慢性肾脏病和蛋白尿为主的肾病患者，在ACEI或ARB治疗基础上，联合苯磺酸氨氯地平能进一步减少尿蛋白量和延缓肾功能恶化。

循证证据

一系列前瞻性随机对照临床试验提供了丰富的苯磺酸氨氯地平降压治疗循证证据。主要包括ALLHAT（2002），VALUE（2004），CAMELOT（2004），ASCOT-BPLA（2005）和CASE-J（2006）。这些临床研究规模大，研究人群包括合并多种心血管危险因素或已有心、脑血管并发症的高血压患者、冠心病患者、糖尿病患者。研究经费既有企业资助，也有政府资助。

ALLHAT研究结果显示苯磺酸氨氯地平长期治疗与传统降压药物一样可显著减少心肌梗死、脑卒中等心脑血管事件，脑卒中发生的危险甚至比使用利尿剂时还低了7%^[6]。ALLHAT研究结果还强化了苯磺酸氨氯地平的安全性，苯磺酸氨氯地平对心脏是安全的，癌症、消化道出血、肾功能影响等方面均不多于传统利尿剂降压药物，是安全的，并且在不同的患者（冠心病、糖尿病、高龄老年人、不同种族）得到了同术结果。苯磺酸氨氯地平与ACEI赖诺普利头对头比较的结果显示，在减少

脑卒中和多种心血管疾病（外周动脉疾病、需住院治疗的心绞痛等），以及避免消化道出血或血管神经性水肿方面，苯磺酸氨氯地平总体上显著优于赖诺普利^[23]。

VALUE 试验的结果显示，主要终点致死与非致死性心脏事件在两组之间差异无统计学显著性，但苯磺酸氨氯地平组心肌梗死发生率比缬沙坦组显著降低 19%^[7]。VALUE 研究显示，两组血压水平下降并不相同，缬沙坦组收缩压在治疗过程中始终比氨氯地平组高 2mmHg，在治疗开始的 2 个月内甚至高 4.2mmHg，即使在整個治疗过程中使用了较多联合用药（利尿剂、β受体阻滞剂等），也未能使血压下降幅度达到一致。无论缬沙坦组或苯磺酸氨氯地平组，血压达标病人均比未达标病人心血管事件发生率降低更多。因此，VALUE 试验的实际价值和临床意义是，更有效地控制血压并使血压达标，对减少心血管事件十分重要，不同降压治疗方案在降压疗效和血压控制达标率方面存在差异，尤其在治疗早期。

CAMELOT 试验在已经接受充分治疗基础上的冠状动脉粥样硬化病变患者中，观察并比较苯磺酸氨氯地平、ACEI 依那普利或安慰剂对复合心血管终点事件的影响，结果显示苯磺酸氨氯地平能进一步有效地改善病情进展，比安慰剂组显著减少心血管事件 31%（ $P < 0.003$ ）。苯磺酸氨氯地平治疗稳定性冠心病，不仅适用于血压升高患者，而且适用于血压已经控制的患者（收缩压 $< 130\text{mmHg}$ ）。CAMELOT 试验还显示，苯磺酸氨氯地平联合他汀类（阿托伐他汀）在治疗稳定性冠心病改善预后方面有协同作用。

ASCOT-BPLA 试验的目的是在有多种心血管危险因素的高血压患者（剔除临床冠心病）中，比较苯磺酸氨氯地平 ± 培哌普利（需要时加用）与阿替洛尔 ± 苜氟噻嗪（需要时加用）长期治疗对非致死性心肌梗死和致死性冠心病事件的预防效果。ASCOT-BPLA 试验因为阿替洛尔组有显著较高的心血管病死亡率和总死亡率而提前中止，显示苯磺酸氨氯地平组在心、脑血管病多项终点事件发生率上有显著下降^[8]。亚组分析表明，女性、肥胖、吸烟、糖尿病、老年人、左心室肥厚、代谢综合征、肾功能不全或有血管病史的患者均显示同样结果。在治疗过程中，因不良反应而中止治疗的百分率虽然两组相同，但是苯磺酸氨氯地平组因严重不良反应事件中止率显著低于阿替洛尔组。因此，根据 ASCOT-BPLA 研究结果可以得出以下重要结论：在合并多种心血管危险因素的高血压患者中，苯磺酸氨氯地平为基础的治疗方案在控制血压、影响心血管危险因素、因不良反应中止治疗和减少心脑血管病、总死亡和新发糖尿病上全面、综合地优于阿替洛尔为基础的治疗方案，苯磺酸氨氯地平 ± 培哌普利是一种优化选择。ASCOT-BPLA 研究将降压治疗策略的研究推向优化联合治疗方案的方向，开创了为同联合治疗方案进行比较并获得成功的先例。

CASE-J 试验在高危患者中头对头比较 ARB 坎地沙坦与苯磺酸氨氯地平降压治疗对心、脑血管病发生率和死亡率的影响，入选人群和试验设计与 VALUE 研究相类似，结果显示苯磺酸氨氯地平组血压控制较好，心、脑血管病复合终点事件发生率无显著差异（ $HR = 1.01$ ，95%CI 为 $0.79 \sim 1.28$ ， $P = 0.969$ ）^[24]。研究结果再次证实高危高血压患者中降压治疗减少心血管事件的益处主要来自血压下降。

在上述随机对照临床试验基础上，荟萃分析进一步证实苯磺酸氨氯地平比其他类型降压药物能更有效地减少高血压的两种主要并发症，即心肌梗死和脑卒中^[25-26]。荟萃分析显示，苯磺酸氨氯地平预防脑卒中的作用比利尿剂/ β 受体阻滞剂强 14% ($P = 0.002$)，比 ACEI 强 18% ($P = 0.004$)。苯磺酸氨氯地平与 ARB 直接对比的荟萃分析显示，苯磺酸氨氯地平预防脑卒中的优势也达 16% ($P = 0.02$)。荟萃分析显示，苯磺酸氨氯地平预防冠心病事件的作用与利尿剂/ β 受体阻滞剂和 ACEU 相似，苯磺酸氨氯地平与 ARB 相比预防心肌梗死具有 17% 的优势 ($P = 0.01$)。

因此，在迄今所有头对头比较的临床治疗试验中，以苯磺酸氨氯地平为基础的降压治疗方案在高血压治疗预防脑卒中和心肌梗死方面具有明显循证优势。苯磺酸氨氯地平平稳、持久、高质量的降压作用，良好的安全性和治疗持续性，以及有效阻遏动脉粥样硬化病变进展等综合优势，是其取得循证优势的主要原因。

临床应用建议

(一) 治疗对象：苯磺酸氨氯地平适用于所有高血压患者，无绝对禁忌证，对苯磺酸氨氯地平有过敏反应或不能耐受治疗者除外。在老年收缩期高血压、左心室肥厚、颈动脉或冠状动脉粥样硬化、稳定性心绞痛、脑卒中病史、外周血管病和代谢综合征患者中，苯磺酸氨氯地平可作为优先选择的药物。

(二) 治疗方法：初始治疗时使用 5mg 剂量，每日 1 次，需要时可以 2 周后将剂量递增至 10mg。维持治疗时通常使用 5~10mg 剂量，每日 1 次。给药时间无硬性规定，一般以早晨起床后服用较为适宜，有利于控制整个 24 小时和白昼时段的血压水平。部分患者也可以晚间临睡前服用，有利于增强对血压晨峰的控制。可以与其他药物一同服用，例如他汀或阿司匹林。

(三) 治疗方案：大部分患者需要联合治疗。血压升高水平 2 级以上或心血管高危患者，初始就可以采用联合治疗。氨氯地平与 β 受体阻滞剂联合适宜于病程相对较短的中、青年交感激活亢进患者，合并冠心病心绞痛患者；氨氯地平与 ACEI 或 ARB 联合适宜于病程相对较长的老年患者，有多种心血管危险因素患者，合并糖尿病或代谢综合征患者。采用上述治疗方案血压控制仍未达标患者，可以进一步联合小剂量噻嗪类利尿剂。经过三种药物充分剂量联合治疗仍然未能有效控制血压的患者，应积极寻找原因，按照难治顽固性高血压进行处理。

(四) 治疗随访：初始治疗患者，一般应该每 2 周或者根据需要进行随访，调整治疗方案和处理不良反应；经过治疗血压控制达标患者，应维持治疗方案，可以每 4 周或更长时间进行随访。判断血压是否得到控制，应观察较长一段时间的血压总体或平均水平，以及靶器官损害的进展状况，不应根据少数几次血压读数轻易更改治疗药物和剂量。不要随意停止治疗或频繁改变治疗方案，这是治疗是否有成效的关键！在长期治疗过程中，患者的依从性和治疗的持续性对血压控制达标十分重要，可以采取以下措施：医师与患者之间保持经常性的良好沟通；让患者和家属知道治疗计划；鼓励患者在家中自测血压。

(五) 不良反应处理: 少数患者尤其年轻女性, 在开始治疗的数天内可能出现头痛、面红、心动过速等不良反应, 通常在继续治疗后减轻或消失, 部分患者可联合 β 受体阻滞剂治疗来抵消这些不良反应。下肢水肿的发生往往较晚, 一般在治疗4~8周后, 多见于中年女性, 可采用睡眠时抬高下肢, 或联合ACEI或ARB治疗减少和减轻下肢水肿。如果发生过敏性皮疹和牙龈增生, 需要停药。

参考文献

- [1] 络活喜产品说明书
- [2] Meredith PA et al. Clin Cardiol 1994; 17(9 Suppl 3): III 7-11
- [3] Hemández-Hemández R et al. Blood Press Monit 1996; 1(2): 121-126
- [4] Neaton et al. JAMA 1993; 270: 713-724
- [5] John M Flack et al. AJH 2001; 14(4) PART 2: 109A
- [6] ALLHAT 研究组. JAMA 2002; 288: 2981
- [7] Julius S et al. Lancet 2004; 363
- [8] Bjom Dahlof et al. Lancet 2005; 366: 895-906
- [9] Eguchi k et al. Am J Hypertens 2004; 17: 112-117
- [10] Radauceanu A et al. Fundam Clin Pharmacol 2004(18): 483-491
- [11] Pedersen et al. J Hypertens 2007; 25: 707-712
- [12] Macchiarulo C et al. Cur Ther Res Clin Exp 2001; 62: 236-253
- [13] Osterloh. Am Heart J 1989; 118: 1114-20
- [14] www.pfizer.com/files/products/uspi_norvasc.pdf
- [15] Packer M et al. N Engl J Med 1996; 335: 1107-14
- [16] Pitt et al. Circulation 2000; 102: 1503-10
- [17] Nissen et al. JAMA 2004; 292: 2217-26
- [18] Sipahil et al. J Am Coll Cardiol 2006; 48(4): 833-8
- [19] Willem F. Terpstra et al. J Hypertens 2001; 19: 303-309
- [20] Williams B et al. Circulation 2006; 113: 1213-1225
- [21] Mahboob Rahman et al. Arch Intem Med 2005;165: 936-946
- [22] www.valuetrial.com on June 14, 2004
- [23] Leenen FHH et al. Hypertension 2006; 48: 374-384
- [24] Ogihara T et al. Hypertension 2008; 51(2): 393-8
- [25] Messerli FH, Staessen JA. Hypertension 2006; 48: 359-361
- [26] Wang JG et al. Hypertension 2007; 50: 181-188

参与建议书起草和讨论的专家名单 (按拼音顺序排名)

蔡迺绳 陈鲁原 陈香美 陈肇文 (台湾) 程能能 初少莉 杜思德 (台湾)
高德谦 (香港) 何青 何秉贤 胡大一 胡申江 黄峻 姜一农 朗森阳
李广平 李木壤 (台湾) 李勇 廖玉华 林金秀 刘力生 戚文航 沈潞华
孙宁玲 颜学伟 (台湾) 殷伟贤 (台湾) 王国杨 (台湾) 王拥军 王文

吴造中（台湾） 吴兆苏 曾春典（台湾） 曾启楨（台湾） 张廷杰 张维忠
郑法雷 周颖玲 朱文玲 王继学 谢鸿发（香港） 许顶立

3. 血脂康临床应用中国专家共识

共识起草专家

胡大一 (北京大学人民医院)

刘梅林 (北京大学第一医院)

核心专家组 (按姓氏拼音排列)

陈可冀、迟家敏、杜志民、顾复生、洪昭光、黄峻、寇文镕、李虹伟、
李建军、李为民、李勇、廖玉华、陆宗良、陆国平、马长生、潘长玉、
戚文航、孙宁玲、沈璐华、孙美珍、吴宗贵、徐成斌、许顶立、项志敏、
叶平、王文健、朱建华、赵水平、赵锋、张运

学术秘书: 付志方

一、背景

心血管疾病已成为当今社会患病率、致残率和死亡率最高的疾病。近年来,随着不健康生活方式的流行,心血管疾病的危险因素迅速增多。其中,血脂异常是导致心血管疾病的重要原因。2002年中国居民营养与健康状况调查显示,中国血脂异常者达1.6亿。我国一项队列研究表明,总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高是我国冠心病的独立危险因素。因此,干预血脂异常是防治心血管疾病的重要措施。

2007年颁布的《中国成人血脂异常防治指南》,对指导我国临床医生干预血脂异常和防治心血管疾病具有重要意义。中国冠心病二级预防研究(CCSPP)是在我国首次完成的大规模、多中心、随机、双盲和安慰剂为对照的临床试验,证明了血脂康胶囊对中国人群有明确的调脂作用和良好的安全性,可明显降低死亡率和减少心血管事件。根据我国心肌梗死患者的临床研究证据,指南把血脂康胶囊推荐为调脂治疗药物之一。为了贯彻落实指南,使临床医师更充分了解和合理使用血脂康胶囊,中国医师协会心血管内科医师分会特邀来自全国知名的心血管病专家起草《血脂康胶囊临床应用中国专家共识》。

二、血脂康胶囊的有效成分,药代动力学,作用机制及调脂作用特点

(一) 血脂康胶囊的有效成分

血脂康胶囊由特制红曲发酵精制而成,含有13种天然莫纳可林(Monacolin),即Monacolin K酸式和酯式以及Monacolin L、J、M和X的混合物),是他汀同系物,每粒血脂康胶囊中他汀同系物约有6mg起调脂作用(1)。Monacolin K酯式是闭环洛伐他汀,结构与羟甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂洛伐他汀相同,需在肝脏转化为开环洛伐他汀发挥作用。不同于其他纯洛伐他汀药物,Monacolin K酸式是开环洛伐他汀,是血脂康胶囊发酵的特有成分,可以不经转化直接发挥作用。血脂康胶囊以洛伐他汀为质控标准,每粒胶囊中洛伐他汀含量为2.5mg。血脂康胶囊的发酵产物中含有8%的不饱和脂肪酸(主要为亚油酸、油酸、棕榈酸及硬脂酸等)。

血脂康胶囊发酵采用了欧美国家普遍认可的先进的质量控制技术高效液相指纹图谱,以保证有效成分含量稳定。血脂康胶囊的指纹图谱(图1)清晰显示了他汀吸

收峰、色素吸收峰、甾醇吸收峰，证明血脂康胶囊中不但含有他汀类药物还含有多种有效调脂成分，不等同于化学药物洛伐他汀。

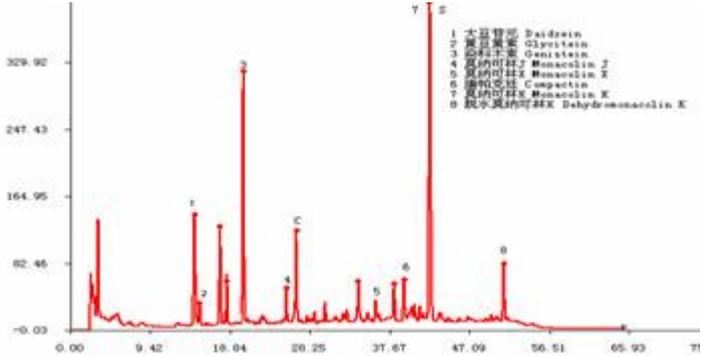


图 1: 血脂康胶囊的高效液相指纹图谱
(二) 血脂康胶囊药代动力学 (2)

对血脂康胶囊药代动力学特征的研究在我国中药研究领域处于先进水平，研究显示：与 20 mg 洛伐他汀片剂相比较，1200 mg 血脂康胶囊具有更高的生物利用度，血脂康胶囊中洛伐他汀相对于 20 mg 纯品洛伐他汀的生物利用度为 109% (图 2)，血脂康胶囊中羟基洛伐他汀酸相对于纯品洛伐他汀中羟基洛伐他汀酸的生物利用度为 169% (图 3)。血浆总 HMG-CoA 还原酶抑制剂浓度水平的测定结果同样显示，1200 mg 血脂康胶囊比 20mg 洛伐他汀片剂具有更强的抑制作用 (图 4)。

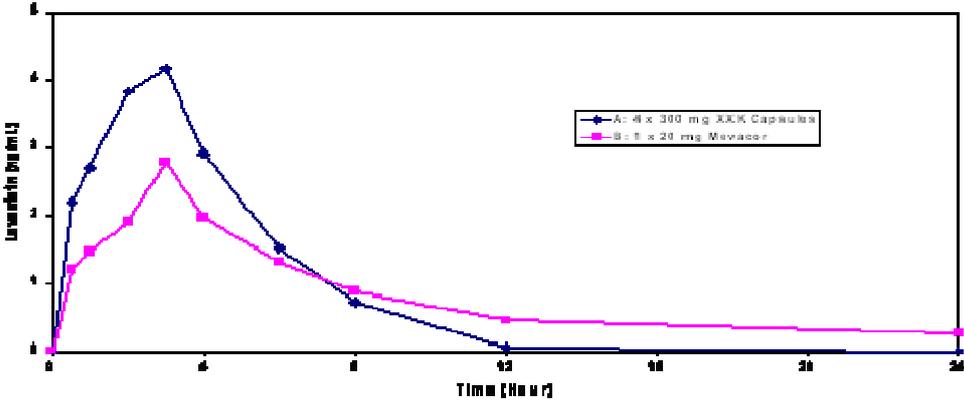


图 2: 受试者口服 4 x 300 mg 血脂康胶囊和 20 mg 洛伐他汀片剂后, 洛伐他汀的平均血药浓度 - 时间曲线

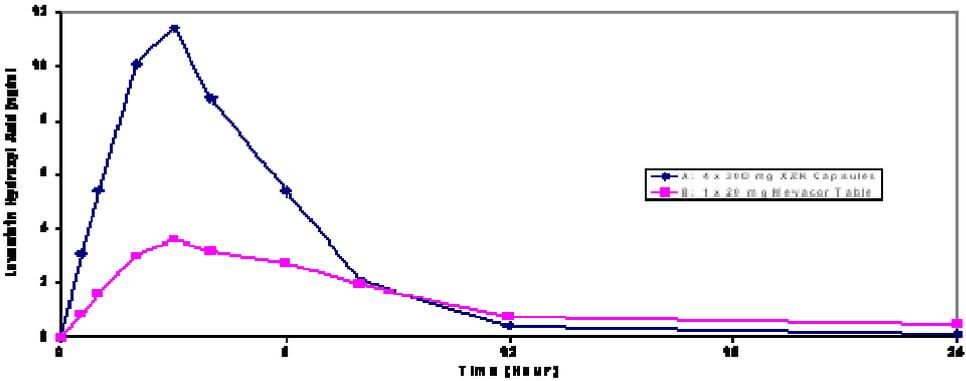


图 3: 受试者口服 4 x 300 mg 血脂康胶囊和 20 mg 洛伐他汀片剂后, 羟基洛伐他汀酸的

平均血药浓度 - 时间曲线

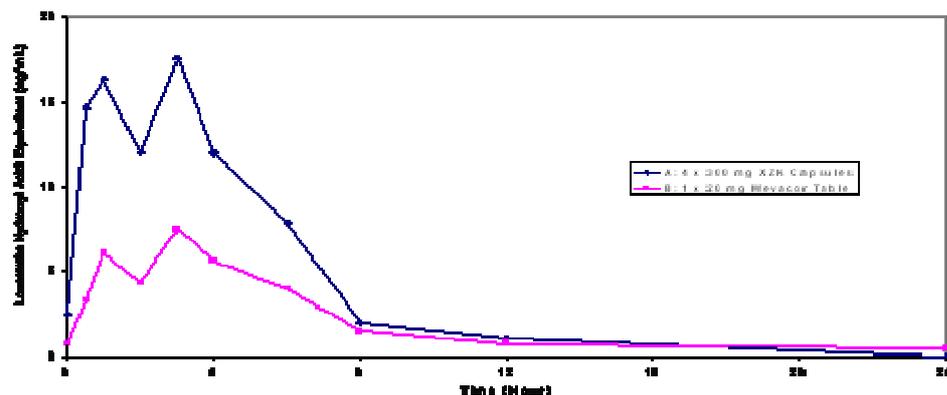


图 4: 受试者口服 4 x 300mg 血脂康胶囊和 20mg 洛伐他汀片剂后平均血浆 HMG-CoA 还原酶抑制剂浓度水平 - 时间曲线 (ng/ml, 相当于羟基洛伐他汀酸的浓度)

血脂康胶囊的药代动力学研究显示, 血脂康胶囊 (1200mg) 比洛伐他汀 (20mg) 口服达峰时间快、血浆峰浓度高, 生物利用度优于洛伐他汀。临床上观察到血脂康胶囊优于单纯洛伐他汀, 可能与血脂康胶囊中的他汀成分特点以及其他成分共同促进血脂康胶囊调脂疗效有关。

(三) 血脂康胶囊作用机制

根据现有研究结果, 血脂康胶囊的作用机制包括: (1) 抑制内源性胆固醇合成; (2) 麦角甾醇竞争性干扰胆固醇的吸收, 在使外源性胆固醇吸收减少的同时转化成维生素 D, 可促进老年人对钙、磷的吸收; 对细胞膜的完整性, 膜结合酶的活性, 膜的流动性和细胞活力具有重要作用, 并可能抑制肿瘤; (3) 所含的不饱和脂肪酸抑制甘油三酯 (TG) 合成; (4) 所含的异黄酮, 具有部分雌激素样作用, 可能有降脂、抗血栓、调节免疫功能、抗炎、抗氧化、抑制平滑肌细胞增殖和舒张血管等作用; (5) 所含有的氨基酸成分具有调脂、降糖、心肌保护、调节免疫功能、降低血压、抗炎、抗氧化、保护内皮细胞和解毒作用; (6) 其中的微量元素具有多种保护作用。

血脂康胶囊富含天然他汀类物质, 包括洛伐他汀等 13 种他汀同系物, 大多数成分均有调脂活性。动物实验及人体药代动力学研究结果表明, 血脂康胶囊对 HMG-CoA 还原酶活性的抑制优于洛伐他汀 (3)。血脂康胶囊的多种有效成分使其具有调脂、抗动脉粥样硬化、改善胰岛素抵抗 (4) 以及可能存在的抑制肿瘤的作用 (5)。

1. 降低 TC、TG、LDL-C, 降低载脂蛋白 B (ApoB) (6), 降低 Lp (a) (7, 8), 升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和升高载脂蛋白 A-I (ApoA-I) (9);
2. 降低小而密低密度脂蛋白水平 (10);
3. 降低氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 水平 (11);
4. 降低餐后 TG 水平 (9)。

血脂康胶囊常规剂量 (1200 mg / 日) 降低 TC 及 LDL-C 的作用与阿托伐他汀 5~10mg (12)、辛伐他汀 10~20mg (4, 13, 14)、普伐他汀 20 mg (15)、氟伐他汀 20~40 mg (16) 相似。

三、血脂康胶囊抗动脉粥样硬化作用实验研究

主要实验研究结果如下:

1. 通过抑制血管平滑肌细胞增殖迁移，从而抑制病变血管内膜增生，预防动脉粥样硬化进展及血管成形术后的再狭窄（17）；
2. 抑制巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶-2（MMP-2）活性，有助于预防动脉粥样硬化斑块破裂所致的急性心血管事件（18）；
3. 对 LDL 氧化的抑制作用随浓度增加及时间的延长而增强（11）；
4. 抑制粘附因子表达，抑制单核细胞粘附（19）；
5. 改善血管内皮功能：血脂康胶囊治疗 8 周后，肱动脉血流介导的血管舒张反应显著增加，血清一氧化氮（NO）水平升高、血浆内皮素（ET）水平降低（20-22）；
6. 降低冠心病患者 C 反应蛋白（CRP）水平（8），抑制炎症反应，稳定动脉粥样硬化斑块；
7. 通过减少斑块内的脂质成分促进斑块的稳定（23）；
8. 促进线粒体氧化磷酸化，减少细胞内氧自由基的产生，同时促进肝细胞线粒体膜去极化，保护线粒体功能，具有抗氧化作用（24）。

四、血脂康胶囊临床研究

（一）二期临床研究

446 例高脂血症患者，基线时血脂水平为 TC 7.08 mmol/L (273.5 mg/dl)，LDL-C 4.20 mmol/L (162.2 mg/dl)，TG 3.34 mmol/L (296.0 mg/dl)，HDL-C 0.93 mmol/L (35.9 mg/dl)，服用血脂康胶囊 8 周后 TC、TG 和 LDL-C 分别降低 23.0%、36.5% 和 28.5%，HDL-C 升高 19.6%（P 均 < 0.001）（25）。

（二）冠心病二级预防研究

1. 中国冠心病二级预防研究（26，27）（China Coronary Secondary Prevention Study, CCSPS）

这是我国唯一的对冠心病二级预防的大规模、前瞻性、随机双盲的安慰剂对照调脂治疗试验。研究共入选 4870 例冠心病心肌梗死患者，年龄为 18~75 岁，平均随访 4.5 年，最长 7 年。受试者随机接受血脂康胶囊常规剂量（1200mg/d）或安慰剂。入选时血脂的基线水平为 TC 5.36 mmol/L (207.2 mg/dl)，LDL-C 3.34 mmol/L (129.1 mg/dl)，TG 1.85 mmol/L (164.2 mg/dl)，HDL-C 1.19 mmol/L (45.9 mg/dl)。与国外同类试验血脂基线水平相比，CCSPS 研究入选的患者 TC 和 LDL-C 水平较低，HDL-C 水平较高，符合中国人群血脂水平的流行病学特征。

CCSPS 观察的主要终点为非致死性心肌梗死及冠心病死亡（致死性心肌梗死、冠心病猝死及其他冠心病死亡），次要终点为总死亡，其他事件包括：①其他心脑血管病事件；②非心血管病事件（癌症、意外伤亡和自杀）；③经皮冠状动脉介入术（PCI）/（CABG）的需求；④各种原因的住院次数与天数。

结果显示，与安慰剂组比较，血脂康胶囊组 TC 降低 13%，LDL-C 降低 20%，TG 降低 15%（P < 0.0001），HDL-C 升高 5%（P = 0.006）。冠心病事件减少 45.1%（P < 0.0001），其中急性心肌梗死危险降低 56%（P < 0.0001），非致死性急性心肌梗死危险降低 61%（P < 0.0001）；冠心病死亡危险降低 31%（P = 0.0048）；其他事件危险降低 31%（P = 0.0004），肿瘤死亡危险降低 55%（P = 0.0138），肿瘤发生危险降低 36%（P = 0.0501）；需行 PCI/CABG 事件减少 33%（P = 0.0097）；总死亡危险降低

33% (P=0.0003)。研究证明长期服用常规剂量的血脂康胶囊,可使轻、中度血脂异常的心肌梗死患者获益。

2. CCSPS 老年亚组研究

对 CCSPS 中 2550 例老年和 2320 例非老年心肌梗死患者的对比分析显示 (28), 老年患者各类临床事件的发生率远高于非老年患者。在 60~75 岁的老年亚组中, 与治疗前血脂水平比较, 血脂康胶囊治疗组 TC、LDL-C、TG 水平分别下降 14%、20%和 15%, 与安慰剂组相比, 差异均有统计学意义 (P<0.01)。老年患者从血脂康胶囊治疗中获益更多, 使老年患者的总死亡危险降低 35%, 而非老年患者降低 29%; 冠心病死亡的危险在老年患者中降低 34%, 而非老年患者降低 23%; 肿瘤死亡的危险在老年患者中降低 58%, 而在非老年患者中降低 49%; PCI 或 CABG 在老年患者中减少 51%, 而在非老年患者中减少 12%。对 CCSPS 中 1445 例 65~75 岁的 CCSPS 老年亚组分析结果表明, 血脂康胶囊治疗可降低脑卒中的发病危险 44.1% (P=0.04) (29)。

3. CCSPS 其他亚组分析

对 CCSPS 中 2704 例冠心病合并高血压亚组的干预结果显示 (30), 血脂康胶囊使患者的冠心病事件减少 44.0% (P<0.0001)、总死亡危险降低 35.8% (P=0.0012) 和其他事件减少 31.5% (P=0.0046)。

在 CCSPS 中的 591 例合并糖尿病的冠心病患者的亚组分析显示 (31), 血脂康胶囊使冠心病事件减少 51% (P=0.0008), 总死亡危险降低 44% (P=0.009), 需行 PCI/CABG 等事件减少 20%。

五、血脂康胶囊的安全性

血脂康胶囊上市十余年的临床应用 (16, 32, 33) 以及 CCSPS 中国人群研究等临床试验证据表明, 血脂康胶囊不良反应少而轻, 主要为胃肠道不适, 偶见过敏反应。很少出现实验室检查指标如肝酶、尿素氮、肌酐和肌酸激酶等异常, 临床尚未发生血脂康胶囊所致的横纹肌溶解及其他严重不良反应。研究显示血脂康胶囊用于冠心病、糖尿病、高血压及老年患者, 安全性良好。

CCSPS 中 4870 例患者的不良反应 (26) 主要为胃肠道反应和过敏反应; 总的不良反应发生率低, 血脂康胶囊组 43 例次 (0.018%), 安慰剂组发生 39 例次 (0.016%), 两组间差异无统计学意义 (P=0.6842)。实验室指标如肝酶 (ALT)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 和肌酸激酶 (CK) 在两组间也无统计学差异, 血脂康胶囊治疗组患者未出现 CK 升高 5 倍以上、肌病或横纹肌溶解症 (表 1)。

表 1 实验室指标异常情况比较

指 标	安慰剂组 (n=2441)		血脂康胶囊组 (n=2429)		组间差值 (%)	p 值
	例数	%	例数	%		
ALT (>ULN × 3)	22	0.90	15	0.62	-31.11	0.2542
CK (>ULN × 5)	2	0.08	0	0.00	-100.00	0.4999
	1	0.04	0	0.00	-100.00	1.0000
Cr (>ULN × 3)	89	3.65	104	4.28	17.26	0.2557
BUN (>ULN)	131	5.37	124	5.10	-5.03	0.6819

在 CCSPS 研究中，接受血脂康胶囊治疗的 1363 例冠心病合并高血压患者，有 791 例合用 β 受体阻断剂（58.03%）、710 例合用 ACEI 类药物（52.09%）、598 例合用钙拮抗剂（43.87%）。结果显示，血脂康胶囊未增加联合用药患者的不良反应。

CCSPS 老年亚组的结果提示，血脂康胶囊组与安慰剂组相比，不良反应及实验室指标异常均无统计学差异，可安全用于老年人。

六、血脂康胶囊临床应用建议

调脂治疗是防治心血管疾病的重要综合措施之一。我们应认真学习、领会和宣传《中国成人血脂异常防治指南》，重视中国人群流行病学特点和循证医学证据，根据血脂异常患者的危险分层决定合理的治疗方案，选择调脂药物时应评估获益与风险。同时，重视对多种危险因素的综合控制，坚持长期用药，减少患者心血管事件、降低死亡率和改善生活质量。

血脂康胶囊由红曲发酵产生，含有洛伐他汀及多种有效调脂成分，可降低 TC、LDL-C、TG 和升高 HDL-C 等，可综合调节脂质谱，并可能存在调脂外的保护作用。

推荐临床使用血脂康胶囊的适应证如下：

1. 用于轻、中度胆固醇升高患者；
2. 治疗以胆固醇升高为主的混合性血脂异常；
3. 用于轻度 TG 升高及高密度脂蛋白降低的患者；
4. 用于冠心病的二级预防，也可用于血脂水平边缘升高或不高的冠心病患者；
5. 高危患者的调脂治疗，用于糖尿病、高血压、代谢综合征及老年人群的血脂异常；
6. 试用于其他他汀类药物不能耐受或引起肝酶和肌酶升高的血脂异常患者。

使用方法

1. 血脂康胶囊常规推荐剂量为一次 2 粒（600mg），一日两次，饭后服用；
2. 对于血脂水平达标的患者，维持剂量可为一次 2 粒（600mg），晚饭后服用。
3. 坚持长期服用，如无特殊理由不应停药。

监测

建议首次服用血脂康胶囊后 4~8 周复查肝功及肌酶，以后根据检测结果延长监测时间，若肝功及肌酶正常可每半年复查。

主要参考文献

1. 张茂良,段震文,谢申猛.血脂康有效成分研究.中国新药杂志, 1998,7(3):213-214.
2. 北京大学第三医院国家药物临床试验基构总结报告 采用液相色谱质谱联用技术和羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制分析法评估血脂康在健康男性受试者的药代动力学特征.
3. 李鹏,陈兰英.血脂康抑制猪肝 HMG-CoA 还原酶活力.基础医学与临床,2003, 23(5):531-534.
4. 王彩玲,李曙远,张伟.血脂康对 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性的影响.中国糖尿病杂志,2001,9(3): 171-173.
5. MeeYoung Hong, Navindra P. Seeram, et al. Anticancer effects of Chinese red yeast rice versus monacolin K alone on colon cancer cells. J Nutritional Biochemistry .2008 Jul,19(7):448-458.

- 6.陆宗良, 寇文镛, 邱宗英, 等.血脂康治疗高脂血症的临床观察.中国循环杂志, 1997, 12(1): 12-15.
- 7.陆国平, 霍淑钦, 沈永初, 龚兰生.血脂康和辛伐他汀对高胆固醇血症调脂作用的比较.中华内科杂志, 1998, 37(6): 371-373.
8. Ling Liu, Shui-Ping Zhao, et al. Xuezhikang decreases serum lipoprotein(a) and C-reactive protein concentrations in patients with coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 2003, 49(8):1347-1352.
9. Shui Ping Zhao, Ling Liu, Yan Chun Cheng, et al. Effect of xuezhikang, a cholestin extract, on reflecting postprandial triglyceridemia after a high-fat meal in patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis*, 168(2003):375-380.
10. 吴永健, 俞虹, 秦学文, 等. 不同类型高脂血症小而密低密度脂蛋白的水平及调血脂治疗对其影响. 中国循环杂志, 2002, 17(6): 430-433.
11. 徐伯平, 程蕴琳, 鲁翔. 血脂康对低密度脂蛋白体外氧化修饰的影响. 中华内科杂志, 1999, 38(8): 520-522.
12. 申明月. 血脂康和阿托伐他汀治疗高脂血症的疗效比较. 中华医学实践杂志, 2003, 2(5): 439-440.
13. 郑英, 罗希芝, 王树玲, 等. 血脂康与辛伐他汀临床疗效的对照研究. 中国药学杂志, 2001, 36(10): 715.
14. 寇文镛, 陆宗良, 郭静莹, 等. 血脂康对原发性高脂血症的临床疗效. 中华内科杂志, 1997, 36(8): 529-531.
15. 屈宝泽, 张玉东. 血脂康和普伐他汀短期治疗对急性冠脉综合征患者炎症因子的影响. 临床内科杂志, 2006, 23(5): 355-356.
16. 寇文镛. 血脂康基础与临床研究现状概述. 中国处方药, 2005, 7(40): 62-67.
17. 曾定尹, 于波, 郑晓伟, 等. 血脂康对家兔血管平滑肌细胞增殖迁移的抑制作用. 中华内科杂志, 1998, 37(6): 400.
18. 张鹏华, 李鹏, 韩晓男, 等. 血脂康在体外对巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶-2的抑制作用. 中华心血管病杂志, 2001, 29(8): 497-499.
19. 黄颖, 陈运贞, 史若飞, 等. 血脂康抑制高脂血症患者单核细胞粘附. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10(1): 53-55.
20. 杨海波, 唐元升, 许发运, 等. 血脂康对高脂血症患者血管内皮功能及血中一氧化氮与内皮素水平的影响. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(1): 13-15.
21. Zhao SP, Liu L, Cheng YC, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, protects endothelial function through anti-inflammatory and lipid-lowering mechanisms in patients with coronary heart disease. *Circulation*, 2004, 110(8): 915-920.
22. 程艳春, 赵水平, 刘玲, 等. 调脂治疗对冠心病患者餐后血管内皮功能的影响. 中华心血管病杂志, 2004, 32(2): 114-117.
23. 王蔚, 高鸿祥, 童步高, 等. 血脂康对颈动脉斑块的影响. 中国临床药学杂志, 2002, 11(5): 263-265.
24. 朱庆均, 郑广娟, 张文高, 等. 血脂康对载脂蛋白E基因敲除小鼠肝细胞内Ca²⁺及线粒体膜电位的影响. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(2): 97-99.
25. 王俊显, 苏梅者, 陆宗良, 等. 血脂康胶囊治疗高脂血症临床观察. 中国实验方剂学, 1995, (1): 37-41.
26. 血脂康调整血脂对冠心病二级预防研究协作组. 中国冠心病二级预防研究. 中华心血管病杂志, 2005, 33(2): 109-115.
27. Zongliang Lu, Wenrong Kou, Baomin Du, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast chinese rice, on coronary events in a chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008, 101; 1689-1693.
28. 陆宗良, 杜保民, 武阳丰, 等. 血脂康对老年人冠心病二级预防的作用. 中华老年医学杂志, 2005, 24(11): 805-808.
29. Ye P, Lu ZL, Du BM, et al. Effect of Xuezhikang on cardiovascular events and mortality in elderly patients with a history of myocardial infarction: a subgroup analysis of elderly subjects from the china coronary secondary prevention study. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(7): 1015-1022.
30. 杜保民, 陆宗良, 陈祚, 等. 血脂康对合并高血压患者的冠心病二级预防作用. 中华心血管病杂志, 2006, 34(10): 890-894.
31. Zhao SP, Lu ZL, Du BM, et al. Xuezhikang, an extract of cholestin, reduces cardiovascular events in type 2 diabetes patients with coronary heart disease: subgroup analysis of patients with type 2

diabetes from China Coronary Secondary Prevention Study (CCSPS). J Cardiovasc Pharmacol, 2007,49(2): 81-84.

32.寇文镕. 血脂康防治冠心病若干研究进展. 中国全科医学杂志, 2007,10(15): 1294-1295.

33.王卫霞, 陈可冀. 血脂康胶囊治疗高脂血症有效性和安全性的系统评价. 中国循证医学杂志, 2006,6(5): 352 - 360.

4. 中国心血管医生临床戒烟实践共识

烟草成瘾已成为我国人民健康的第一杀手。但是许多临床医生并没有认识到戒烟服务应属于临床医生工作的重要内容。本共识的编写目的在于强调吸烟的危害和戒烟的益处，阐明心血管医生在我国控烟运动中的地位和作用，介绍临床工作中应采取的共识性的戒烟行动，以进一步改善我国心血管医生忽视戒烟宣教状况，更好维护我国人民心血管健康。

本戒烟共识文件是由中国医师协会心内科医师分会（Chinese College of Cardiovascular Physicians, CCCP）指定的专家组，在认真分析心血管流行病学资料和烟草控制文件的基础上，经充分讨论，广泛征求了各方面专家的意见，达成共识后成文。本共识代表了中国医师协会心内科医师分会的观点。

一、我国吸烟流行病学现状

我国是世界上最大的烟草生产国和消费国。2002年吸烟现状调查结果显示[1]，我国有烟民3.5亿，占世界烟民的1/3，被动吸烟人群达5.4亿。其中15岁以上男性吸烟率为66.0%，是世界上男性吸烟率最高的几个国家之一。吸烟者中只有26%的人希望戒烟，戒烟成功率仅为11.5%。目前我国每年约有100万人死于吸烟，吸烟导致死亡的相关疾病前三位依次是：肺癌，慢性阻塞性支气管炎，冠心病。预计到2020年，这一数字将达到200万。到2050年，我国因烟草所致的疾病死亡将达300万，其中有一半将在35-69岁之间死亡，这对社会和家庭都将造成巨大损失[3]。烟草相关疾病的发病高峰一般在吸烟流行20~30年后出现。目前，我国与吸烟相关疾病的死亡是20世纪70~80年代人群烟草消费的后果。现今烟草消费的后果将使未来20~30年心血管疾病的死亡率继续上升。控制烟草使用和加强戒烟宣教是我国预防和控制心血管病最经济有效的措施[4]。

二、吸烟的危害

烟草烟雾中含有4000多种化学物质，250多种有毒有害物质，其中有40多种物质具有致癌性，二手烟雾与吸烟者本人吸入的烟雾相比，很多致癌和有毒化学物质的浓度更高[5]。烟草烟雾中的一氧化碳、一氧化氮、气相自由基等物质损害血管内皮功能，增加血液粘稠度，促进血栓形成，增强氧化应激和炎症反应，诱发或加剧心血管疾病[6]。冠心病、脑血管疾病、心脏性猝死、外周动脉疾病和主动脉瘤都与吸烟有相关关系。

尼古丁是致成瘾的主要物质，通过增加交感神经兴奋性，导致吸烟时心率、血压短暂升高，目前没有明确结论显示尼古丁导致心血管损害。

主动吸烟的危害

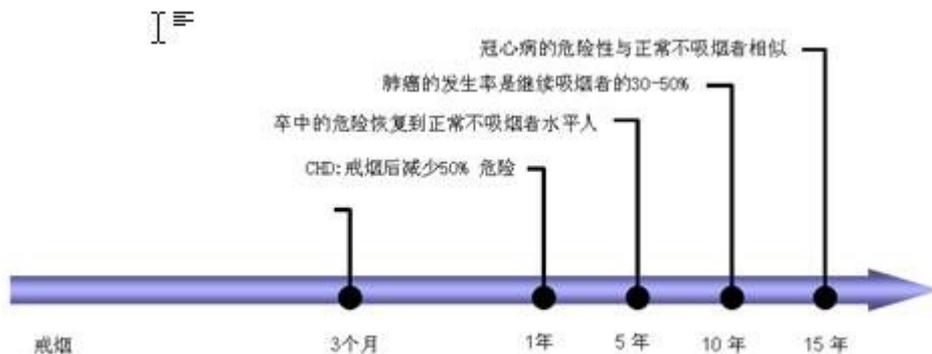
1. 吸烟使平均寿命缩短10年[7]
2. 吸烟使冠心病的患病时间提前10年[8]，使冠心病的患病危险增加2倍[9]。吸烟使冠心病介入治疗后死亡的风险平均增加76%[11]。
3. 吸烟使缺血性脑卒中的相对危险增加90%，使蛛网膜下腔出血的危险增加190%[12]。
4. 吸烟使猝死的相对危险升高3倍以上，是猝死最重要的危险因素[13]。
5. 吸烟使外周血管病的患病危险增加10-16倍[14]，70%的血管动脉粥样硬化性闭塞和几乎所有的血栓闭塞性脉管炎都是与吸烟相关。

6. 吸烟者死于主动脉瘤的风险显著增加，并与每天吸烟的支数有明显的量效关系 [15]。

被动吸烟的危害

1. 被动吸烟的危害和每天吸 1~9 支卷烟相似。
2. 被动吸烟使急性心肌梗死的患病危险增加 25% [16]。
3. 被动吸烟使脑卒中的患病风险增加 62%。

三、戒烟的益处:



1. 60、50、40、或 30 岁时戒烟分别可赢得 3、6、9 或 10 年的预期寿命 [7]。
(图 1 描述了戒烟各阶段对健康的益处 [17]) 图 1 戒烟带给身体的好处，摘自 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surgeon General Report 2004

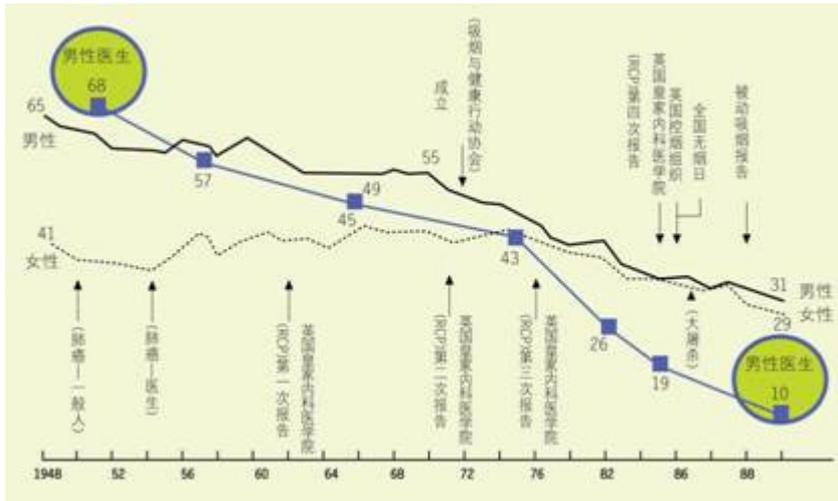
2. 戒烟使冠心病的远期死亡风险降低 36% (他汀降低 29%，β-阻滞剂降低 23%，ACE 抑制剂降低 23%，阿司匹林降低 15%) [18]。

3. 戒烟 1 年后脑卒中再发危险降低 20%，戒烟 5 年后脑卒中再发危险降到与不吸烟者相同 [19]。

4. 戒烟是挽救生命最经济的干预措施 [20]，每挽救一个生命年的费用为 2,000 6,000 美元 (降血压治疗为 9,000 26,000 美元，降血脂治疗为 50,000 196,000 美元)。

四、医生是帮助吸烟者戒烟的最佳人选

1. 医生戒烟带动全民吸烟率下降：40 年来发达国家控烟成功的重要经验之一，是对医务人员进行培训并动员他们参与戒烟运动。先有医师吸烟率下降，才有全民吸烟率的下降。英国医生的吸烟率从 1951 年的 60% 下降到目前的 10% 以下 [7]，英国 18 岁以上人群吸烟率随之也从 1960 年的 61% 下降到 1998 年的 28% [21]。(见下图)



2. 医生是戒烟最好的建议者：研究显示，约70%-90%的吸烟者每年与医生接触，约70%的戒烟成功者由医生的劝告实现。由此可见医生在劝导吸烟者戒烟中的重要作用。我国吸烟者的戒烟率低的重要原因之一是医生没有充分发挥其在戒烟中的作用。吸烟至少是和高血压、高脂血症和糖尿病同等重要的心血管疾病危险因素，控制这些危险因素，心内科医生责无旁贷。

3. 医生的建议最有效：医生是帮助吸烟者戒烟的最佳人选。每个人在关注自己的健康时，最信赖的就是身边的医疗卫生人员。当吸烟者因病痛就医时，一个能以身作则拒绝烟草的医生给患者提出的不要再吸烟的简单忠告，就可能完全改变患者以后的吸烟行为。吸烟者每年戒烟的平均比例约为2%，而医生简短的建议就会使戒烟率提高一倍。

五、我国医生目前在控烟中的作用

1. 我国男性医生吸烟率高 我国是男性医生吸烟率最高的国家之一，达57% [22]，而在吸烟率最低的澳大利亚和冰岛，男性医生吸烟率仅为5%左右。2004年调查显示我国医生的总戒烟率仅为10.8% [23]，接近90%的现吸烟医生没有戒烟意愿。

2. 我国医生缺乏戒烟相关知识 2004年调查显示，我国医生正确掌握吸烟危害知识的不足50%，97.4%的医生不了解尼古丁替代疗法，只有7.1%的医生能够帮助吸烟者制定戒烟计划 [23]。

六、倡导心内科医师做戒烟的表率，控烟的先锋

中国医师协会心内科医师分会呼吁心内科医师做到：①带头戒烟，不在病房和门诊工作场合吸烟，不面对患者吸烟，主动拒绝吸烟邀请，做患者戒烟的榜样。②将戒烟指导融入心内科门诊和住院诊疗的日常医疗实践中，在门诊手册和出院病例中详细记录吸烟史，并提供戒烟建议。③积极参加戒烟技能培训。④通过各种途径积极宣传戒烟，参与政府控烟。

七、医生应该掌握的戒烟知识

烟草依赖具有药物成瘾的全部特征，依赖程度与毒品可卡因相似。烟草依赖戒断的过程需要医生的支持和建议。因此掌握相关知识对心血管医生十分必要。

1、烟草依赖的治疗包括：

- 1) 治疗生理依赖：应用戒烟药物减轻戒断症状。
- 2) 治疗心理依赖：应用心理支持疗法。
- 3) 其他：如行为疗法等。

烟草依赖最佳治疗方案是药物治疗、心理治疗和行为治疗相结合的综合方法。

2、WHO 建议使用的戒烟药物：尼古丁替代疗法（NRT）：尼古丁替代治疗的目的，是替代烟草中的部分尼古丁成分，减轻戒断症状。尼古丁替代品中的尼古丁从静脉进入人体血液系统，不同于尼古丁经肺直接入动脉进入大脑，因此不易成瘾。而且，治疗量的尼古丁远远低于从吸烟中的获得量。所有的 NRT 剂型对促进戒烟都有效，能使戒断率提高 1.5-2.0 倍左右。常用尼古丁替代品有：尼古丁咀嚼胶、尼古丁贴片、尼古丁吸入剂和尼古丁喷雾剂。尼古丁替代治疗已经面市 20 多年，广泛验证了安全性和有效性，在许多国家是非处方药品。

盐酸安非他酮：直接作用于成瘾通路，消除吸烟渴望，减轻戒断症状。适用于戒烟过程中合并抑郁症患者，如与 NRT 联合使用，效果更明显。有癫痫病史者禁用，饮食紊乱者慎用。

伐尼克兰：是一种作用于 $\alpha 4 \beta 2$ 尼古丁-乙酰胆碱受体的部分激动剂，对该受体同时具有激动和拮抗的作用。该药物对受体的激动特性可减轻吸烟者对吸烟的渴望及戒断症状，它的拮抗特性又可以减少吸烟时的满足感，从而有助于戒烟成功。国内外临床试验结果表明，伐尼克兰治疗烟草依赖优于或不劣于目前现有的治疗。

3、临床戒烟工作流程和指南

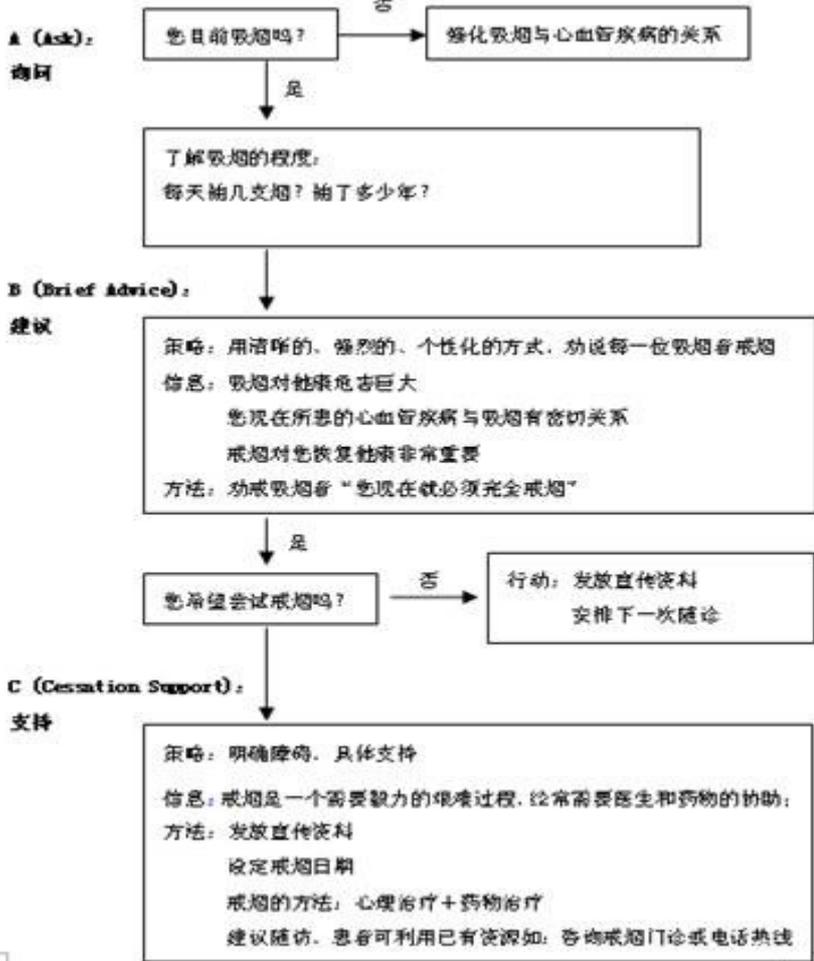
1) 建议心血管医生在临床工作中，遵循“心内科医师戒烟 ABC”，见附表 1，2。

2) 戒烟药物的使用方法和戒烟过程中的具体操作方法，请查阅《2007 中国临床戒烟指南》。

“帮助吸烟者戒烟”工作看似平凡简单却能体现医务工作者的责任感。让中国心内科医师做我国医务人员中的戒烟表率 and 控烟先锋！

附表 1

心血管医生戒烟ABC (门诊 3分钟)



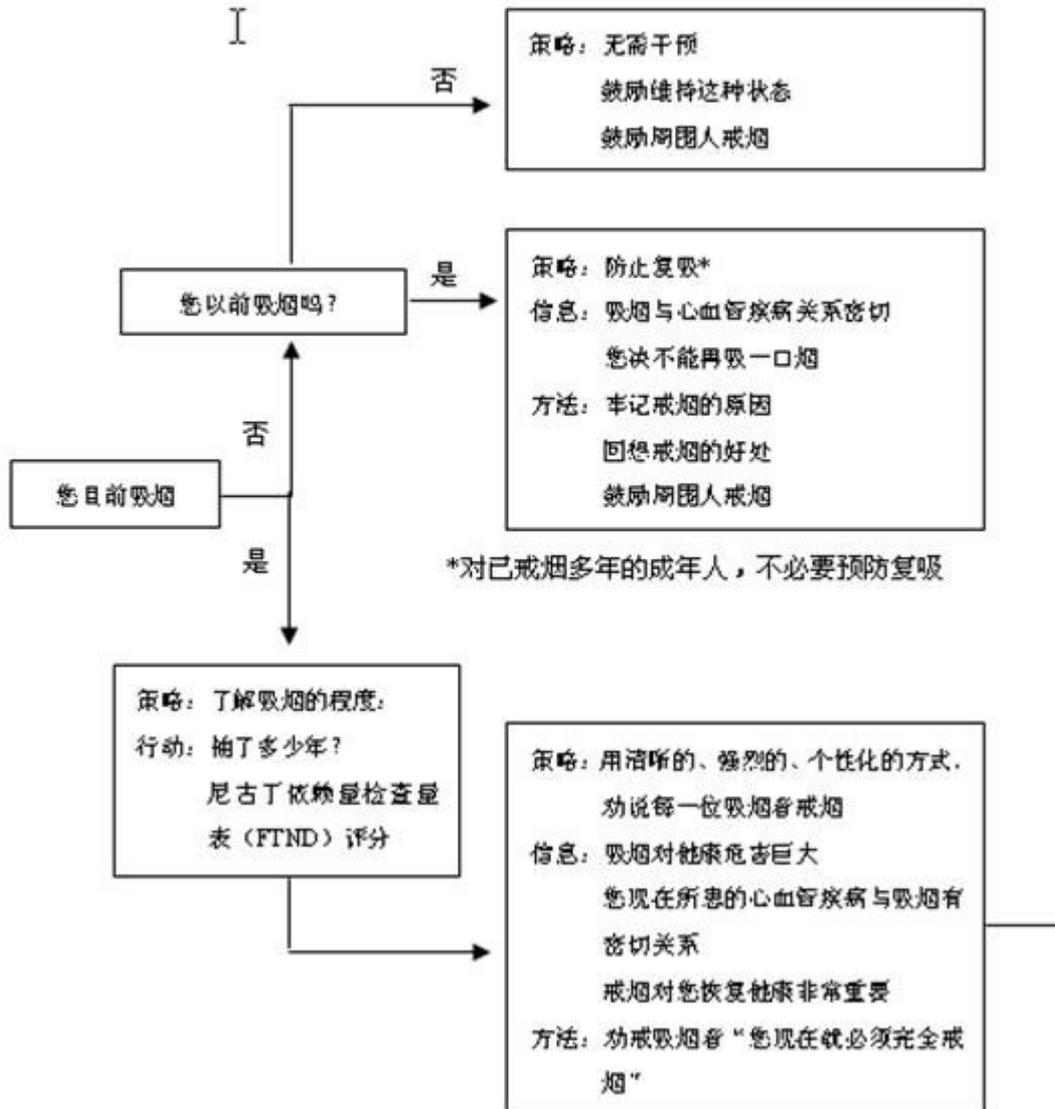
附表 2

心血管医生戒烟 ABC (病房 5 分钟)

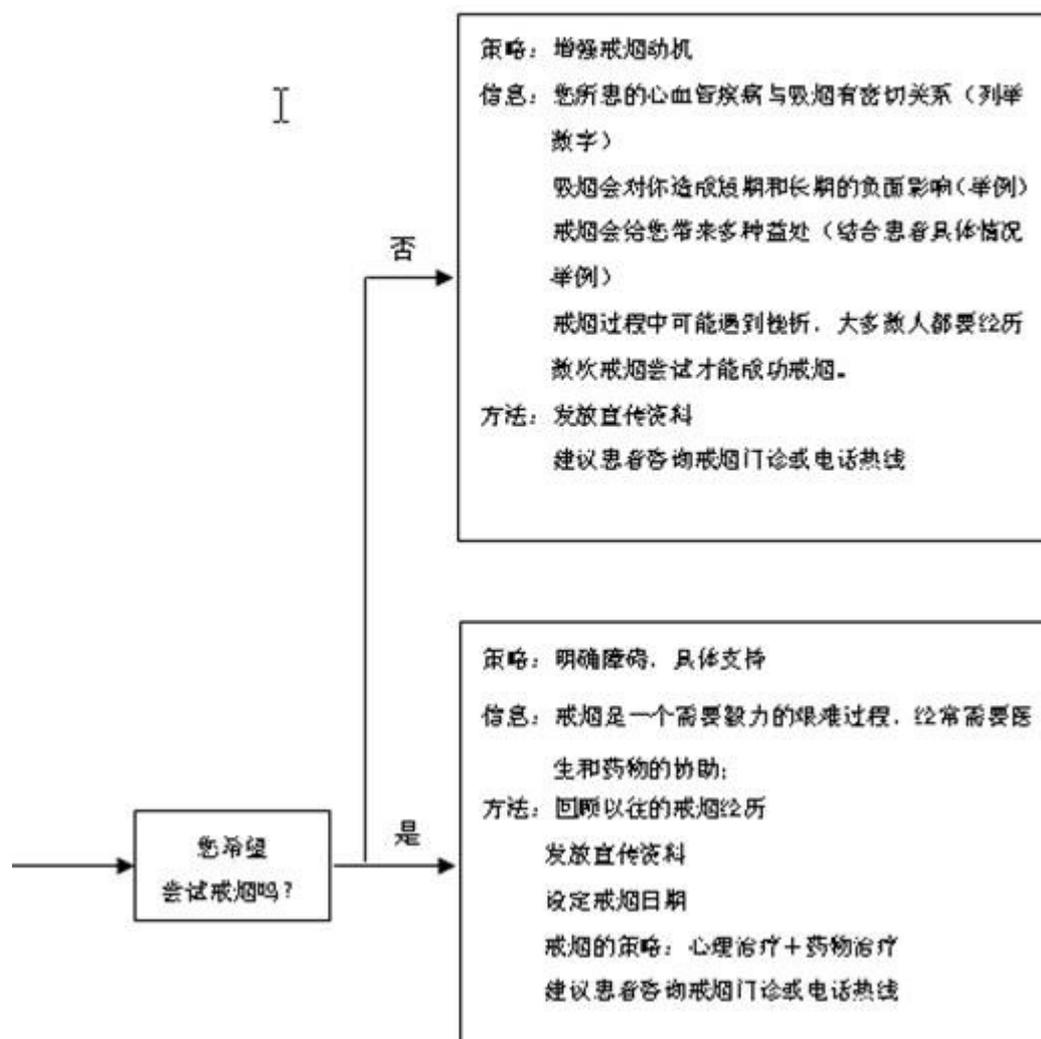
心血管医生戒烟ABC (病房 5分钟)

A(Ask): 询问

B(Brief Advice): 建议



C(Cessation Support): 支持



参考文献:

- 1.杨功焯,马杰民,刘娜,等.中国人群 2002 年吸烟和被动吸烟的现状调查. Chin J Epidemiol ,February 2005 , 26 (2) : 77-83
- 2.中国癌症基金会、中国疾病预防控制中心、中国控烟协会、中华医学会、中国健康教育协会、中国抗癌协会、全国肿瘤防治办公室. 2006 年中国“吸烟与健康”报告——控烟与肺癌防治.
- 3.Niu S R, Yang GH, Chen Z M, et al. Emerging tobacco hazards in China: Early mortality results from a prospective study[J]. BMJ, 1998; 317: 1423 - 142
- 4.武阳丰.我国心脑血管病流行病学研究的主要进展. 心血管病学第一辑. 高润霖, 胡大一主编: 9-11.
- 5.Quan Gan, Kirk R. Smith, Kirk R. Smith, Tehwei Hu. Estimating the Burden of Lung Cancer and Ischemic Heart Disease from Active and Passive Smoking in China in 2002-preliminary results. Indoor Air, 2005, 15: 87..
- 6.Shahar Lavi, Eric H. Yang, Abhiram Prasad, et al. Smoking Is Associated With Epicardial Coronary Endothelial Dysfunction and Elevated White Blood Cell Count in Patients With Chest Pain and Early Coronary Artery Disease. Circulation 2007; 115: 2621-2627.
- 7.R Doll, R Peto, K Wheatley, etc. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. BMJ 1994; 309: 901-911.
- 8.Kanitz MG, Giovannucci SJ, Jones JS, et al: Myocardial infarction in young adults: Risk factors and clinic

- al features. *J Emerg Med* 1996; 14:139-145,
9. Taakkouppu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*, 2006, 368(9536):647.
10. Woodward, M, Lam, T, Barzi, F, Patel, A, Gu, D, Rodgers, A, Suh, I, A. Smoking, quitting, and the risk of cardiovascular disease among women and men in the Asia-Pacific region. *International journal of epidemiology*. 2005; 34: 1036-45
11. Hasdai D, Garratt KN, Grill DE, Lerman A, Holmes DR Jr. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997;336:755-61.
12. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989;298:789-794
13. Ilan Goldenberg, MD; Michael Jonas, MD; Alexander Tenenbaum, MD; Valentina Boyko, MSc; Shlomi Matetzky, MD; Avraham Shotan, MD; Solomon Behar, MD; Henrietta Reicher-Reiss, MD; for the Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Current Smoking, Smoking Cessation, and the Risk of Sudden Cardiac Death in Patients With Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:2301-2305.
14. Freund KM, Belanger AJ, D'Agostino RB, et al: The health risks of smoking. The Framingham Study: 34 years of follow-up. *Ann Epidemiol* 1993; 3:417-424
15. Witteman JC, Grobbee DE, Valkenburg HA, et al: Cigarette smoking and the development and progression of aortic atherosclerosis. A 9-year population-based follow-up study in women. *Circulation* 1993; 88:2156-2162
16. Editorial. Passive Smoking, Coronary Heart Disease, and Meta-Analysis. *N Engl J Med* 1999, 340(12):958-959
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surgeon General Report 2004
18. Critchley, Capewell. Mortality Risk Reduction Associated With Smoking Cessation in Patients With Coronary Heart Disease. *JAMA*, 2003, 290: 86-97.
19. Gelin Xu, Xinfeng Liu, Wentao Wu, Renliang Zhang, Qin Yin. Recurrence after Ischemic Stroke in Chinese Patients: Impact of Uncontrolled Modifiable Risk Factors. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:117-120
20. Benowitz NL. Cigarette smoking and cardiovascular disease: pathophysiology and implications for treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*, Vol 46, Iss 1, July-August 2003, 91-111.
21. Richard Peto, Sarah Darby, Harz Deo, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two control studies. *BMJ*, 2000, 321: 323-329
22. 杨功焕。1996年全国吸烟行为的流行病学调查[J], *中国肿瘤*, 1998, (2): 3-51
23. 姜垣, 魏小帅, 陶金, 等。中国六城市医生吸烟状况. *中国健康教育*, 2005, 21(6): 403-407

5. 动脉功能无创检测临床意义评价中国专家共识

中国动脉功能无创检测临床意义评价共识专家组

关键词：无创检测 心血管 动脉硬化 早期筛查 动脉弹性功能 动脉结构

编者按：

动脉硬化病变是多种心血管疾病的病理生理基础。动脉造影术是诊断动脉硬化病变的主要技术手段，但此项技术为有创检查，技术复杂，费用高昂，不能满足临床早期筛查的需要。近年证据显示，早在动脉管腔出现明显狭窄或闭塞性病变之前，动脉血管壁即已发生功能及（或）结构改变。因此早期筛查并积极干预大动脉功能异常在心血管病的“上游防治”中具有独特意义。

本文介绍了评价动脉结构和功能的几种新方法和评估标准。使得早期筛查与发现动脉硬化病变成为可能，有助于将心血管疾病的防治阵线前移，并在疾病的早期阶段采取综合干预措施。

（一）动脉硬化病变无创检测的意义

心血管疾病严重危害着人类健康。对于多数心血管疾病而言，动脉硬化病变是其共同的病理生理基础。作为循环系统的重要组成部分，全身任何部位的动脉均可能发生动脉硬化（特别是动脉粥样硬化）病变，并可能导致相应区域的缺血性功能或结构损伤甚至组织坏死，例如冠心病、脑卒中、缺血性肾病、下肢动脉疾病等。因此，积极防治动脉硬化性疾病被视为心血管疾病防治的核心内容。

加强筛查与早期诊断动脉硬化病变是提高心血管病防治水平的关键环节。长期以来，动脉造影术曾经作为诊断动脉硬化病变的主要技术手段。然而，由于动脉造影属于有创性操作，对技术与设备条件要求较高，检查价格较为昂贵，且有可能发生操作相关性的不良反应（如造影剂过敏与造影剂肾病等），这些不足之处在很大程度上影响了其在临床上的广泛应用。更为重要的是，有创性动脉造影技术只能发现已经发生明显管腔狭窄的动脉病变，对于此类疾病的早期诊断与筛查帮助很小，因此仅仅依靠动脉造影难以有效提高动脉硬化性疾病的早期防治水平。

从病理生理学机制而论，动脉硬化病变包括动脉管壁病变与管腔病变。近年来大量证据显示，早在动脉管腔出现明显狭窄或闭塞性病变之前，动脉血管壁即已发生功能及（或）结构改变。从某种意义上讲，动脉管壁病变是管腔病变的前期病变与病理生理学基础，积极干预管壁病变有助于延缓甚至避免管腔病变的发生。研究显示，在大动脉管壁结构发生改变之前，其血管功能多已出现不同程度异常。换言之，大动脉功能异常可能是目前临床上所能探知的血管病变的最早期阶段。因此早期筛查并积极干预大动脉功能异常在心血管病的“上游防治”中具有独特意义。

近年来，随着一系列新型动脉硬化疾病检测技术的问世，使我们得以通过无创性手段检测动脉结构与功能异常。在临床上广泛推广应用这些检测技术，对于加强动脉疾病的早期筛查与检测、提高动脉硬化性疾病的防治水平具有重要意义。

（二）动脉血管的分类和功能

在人体的体循环系统中，动脉主要分为弹性贮器动脉、肌性分配动脉、小动脉和微动脉。弹性贮器动脉一般指大动脉，包括主动脉主干及其大分支，如颈总动脉等。这些血管富含弹性纤维，有明显的弹性（elasticity）和可扩张性

（distensibility）。左心室射血时，主动脉压升高，一方面推动动脉内血液向前流动；另一方面使主动脉扩张，容积增大，心脏射出的一部分血液贮存在扩张的大动脉内。当主动脉瓣关闭心脏停止射血时，扩张的动脉壁弹性回缩，将贮存的血液继续推向外周。大动脉的这种功能既缓冲了收缩压，又维持了舒张压。心脏虽然间断射血，但外周血管内的血液是连续流动的。

肌性分配动脉血管主要指中动脉，如肱动脉、股动脉等，是弹性大动脉至小动脉的动脉管道。其管壁中膜主要由平滑肌组成，收缩性较强。动脉收缩时，流入某部位的血量减少；舒张时，流入的血量增多，故称分配血管。

小动脉和微动脉的管壁富含平滑肌。在神经和体液因素的调节下，通过平滑肌的收缩与舒张调节血管直径，改变血管阻力。由于小动脉和微动脉的直径小，血流速度快，因此其血流阻力大，约占体循环总外周阻力的47%左右，是形成外周阻力的主要部位，故称之为阻力血管。

（三）评价动脉结构和功能的方法

除了应用直观的影像学检查手段外，目前还可以通过记录脉搏波（波形和传导速度）检测动脉弹性功能，借以评价动脉的结构和功能。此外，各种生物标记物和内皮功能的检测，也有助于诊断动脉血管的结构和功能病变。

无创动脉功能检测的方法主要有三种：①测量动脉的脉搏波传导速度（pulse wave velocity, PWV）；②通过进行脉搏波波形分析（pulse contour analysis），计算反射波增强指数（augmentation index, AI）；③使用超声成像手段，直接检测某个特定动脉的管壁的可扩张性和顺应性（compliance）。

动脉结构检测主要有两种方法：①使用超声成像、CT、磁共振成像等影像学手段，检测某个动脉的管壁内中膜厚度（intima-media thickness, IMT）和粥样斑块形成情况；②通过测量上臂与踝部血压，计算踝臂血压比值，即ankle-brachial index（ABI），评估下肢动脉血管的开放情况。

本文主要介绍上述血管结构与功能的检测方法。其他也常在临床研究中应用的一些检测方法，如内皮功能测定等，尚缺乏足够的前瞻性研究结果的支持。许多生物标记物如微量白蛋白尿、C反应蛋白等，也可以间接反映血管的早期病变，并已被广泛应用。本文不对这些检测项目进行详细介绍。

（四）动脉弹性功能的检测

动脉弹性取决于动脉壁的僵硬程度（stiffness）或可扩张性和动脉腔径的大小。动脉的僵硬程度主要取决于管壁中弹性蛋白和胶原蛋白的比例，但也受动脉壁钙质沉积和动脉血压的影响。大动脉近端（主动脉及其大分支）由于弹性蛋白丰富，弹性非常好。随着年龄的增长，动脉壁中弹性蛋白的比例下降，导致动脉硬化，动脉壁脂肪退行性变，导致动脉粥样硬化形成，最终使动脉僵硬程度增加。此外，动脉内压越大，胶原纤维的作用就越大，动脉僵硬程度越高。

1. 脉搏波传导速度（PWV）

（1）定义

心脏每次向大动脉射血约70ml，从心脏射出血液的冲击作为波动向末梢传出，这种波动叫脉搏波。脉搏波在动脉壁的传导速度即为PWV。其数值可通过测量脉搏波传导时间和两个记录部位的距离求得，计算公式为： $PWV (mm/s) = L/t$ 。传播时间（t）为两个波形的时间差，距离L是两个探头间的距离。目前多采用测定颈动脉-股动脉（carotid-femoral artery PWV, cfPWV）和肱-踝动脉（brachial-ankle artery PWV, baPWV）的脉搏波传导速度。

（2）临床意义

PWV是反映动脉僵硬度的早期敏感指标。健康成年人一般cfPWV<900mm/s，baPWV<1400mm/s。由于年龄、血压水平和情绪状态是影响PWV的重要因素，故此值仅供临床参考，目前国内尚缺乏针对不同年龄组健康人所制订的统一的正常值标准。cfPWV增大提示主动脉硬度增高，baPWV反映大动脉和中动脉系统的弹性状

态，此值增大提示大动脉和外周动脉的硬度增加。许多研究显示，PWV 是动脉硬化性心血管事件的独立危险因素，与患者整体心血管危险性密切相关。即便在仅存在部分危险因素（如高血压、糖尿病、吸烟等）而尚未出现明显靶器官损害者，这种相关性已存在。在针对有 PWV 增高和血压增高的患者，舌下含服硝酸甘油后观察 PWV 和血压的变化有助于判断是功能性的张力增高还是器质性的动脉硬化。若含服硝酸甘油后 baPWV 改善明确，常提示是功能性的张力增高所致；否则则提示可能出现了病理性的结构改变。

PWV 检测有较广泛的临床应用价值。一般推荐在以下人群中应用此技术进行动脉功能异常的筛查：①年龄 ≥ 60 岁的老年人；②高血压、高胆固醇血症、糖尿病、吸烟或有 2 项以上其他致动脉粥样硬化的危险因素者（早发冠心病家族史、肥胖、持续精神紧张、缺乏运动）；③已确诊的冠心病、脑卒中与缺血性肾脏疾病者检测 PWV 可有助于评估其整体危险水平。

（3）测量方法

平面张力法是无创测量 PWV 的传统方法。该方法主要适用于浅表动脉，如颈动脉、股动脉和桡动脉等。选定测量部位后，测量两点间的体表距离输入计算机，将压力感受器置于测量部位搏动最明显处，启动脉搏波传导速度测定装置。需要注意以下几点：第一，传感器放置在动脉上的位置至关重要，因为操作者的手的活动和受检者的活动可能产生假象。第二，向下按的力量要刚好能将动脉压平。第三，探头要尽量与血管轴线垂直。因此，要准确检测颈股脉搏波传导速度，需要适当的培训和一定的技巧。

随着近年来相关检测技术的不断改进，现已能够自动化测量 PWV。以欧姆龙科林动脉硬化检测仪 VP-1000 为代表的新型检测设备具有操作简便，重复性好，精确性高等优点，与传统的平面张力法测定的 cfPWV 相关性良好。baPWV 的测得值略高于 cfPWV，主要因为周围肌性动脉的 PWV 显著高于主动脉。示波法 baPWV 作为筛查和判断预后的工具，用途更为广泛。

2. 反射波增强指数（AI）

（1）定义

血液从中心动脉流向外周的过程中，因遇到阻力形成反射波，该反射波在收缩晚期形成增强压（augmentation pressure）。通过对外周或颈动脉收缩晚期的波形进行分析，可以计算出能够反映动脉弹性的指标 AI。AI 通常指反射波高度（增强压）除以整个收缩期压力波高度（即脉搏压）。但也有学者认为，收缩晚期反射波所达到的压力除以收缩早期（即反射波发生前）压力更能反映动脉硬化情况。

（2）临床意义

AI 可以定量反映整个动脉系统的总体弹性，能够较敏感的显示因大小动脉弹性改变引起的压力波反射状况。AI 是记录血液从中心动脉流向外周的过程中形成的反射波，该反射波在收缩晚期形成增强压。由于 AI 所直接反映的是压力波反射情况，因此可明显受到身高、心率、舒张压、甚至年龄与性别等因素的影响。身材矮小或心率减慢，AI 均显著增加。在解释 AI 检查结果时，应注意考虑这些因素。也正因此，目前尚难以提供统一的正常值。今后应针对不同人口学特征的人群进行广泛研究，以获取可供参考的正常值范围。

有研究显示，AI 是心脑血管事件的发生和死亡的独立预测因子。AI 每增加 10%，受试者全因死亡率可增加 1.51 倍，心血管死亡率增加 1.48 倍。但目前尚无

证据显示 AI 是否可以替代 PWV，或具有独立于 PWV 的预测价值。AI 检测方便，对药物的作用反应敏感，适合对比观察药物特别是降压药物的疗效。此外，通过检测脉搏波，可以使用转换方程根据肱动脉血压计算出中心动脉血压。与肱动脉血压相比，中心动脉血压更能预测心脑血管事件的发生。

(3) 测量方法

目前常用的测量方法是用压力传感器，在很小的压力敏感区域范围内，从体表动脉（通常在桡动脉）处获得连续的高保真动脉压力波形，称为平面压力波测定（applanation tonometry），再加上测量血压。通过记录桡动脉脉搏压力波形，电脑软件可以计算出外周动脉的 AI。使用转换方程可以将桡动脉压力波形转换成中心动脉压力波形，计算出中心动脉的压力。

目前市售的欧姆龙科林中心动脉压检测仪 HEM9000AI，通过先进的多点压力传感技术，将多点压力传感探头固定在手桡动脉处，探头自动寻找最强的桡动脉搏动点，采集压力波信号，计算出 AI 值，比平面压力波测量法更有优势。由于也测量同一心动周期的血压，可以据此推算中心动脉压。

3. 动脉的可扩张性和顺应性

(1) 定义

使用超声成像技术，可以检测浅表动脉如颈动脉、股动脉和肱动脉的腔径从舒张期到收缩期的变化，此即扩张幅度（distention）。根据该扩张幅度可以计算出血管横截面积的变化，该变化除以脉搏压即为顺应性系数，再除以舒张末期横截面积则为可扩张性系数。

(2) 临床意义

可扩张性和顺应性系数能够比较准确地反映所测量动脉的弹性，但因测量的只是一段血管的弹性，因此不能准确了解其他部位的血管的情况。另外，此测量方法有一定的技术难度，因而测量结果的准确性可能在一定程度上受到测量者经验与技术水平的影响。初步研究显示，可扩张性和顺应性系数可以预测心脑血管事件的发生和死亡。因技术难度大，大样本研究较少，其临床意义仍需更进一步研究。其直观准确的特点，特别适合观察影响血管功能的药物的疗效。

(3) 测量方法

由于不同公司生产的检测设备操作方法有所不同，具体检测方法请参照相应设备的产品说明。

4. 动脉弹性功能的其他检测方法

通过分析桡动脉脉搏波中的舒张压部分，可进行舒张期脉搏波分析，可以使用 Windkessel 公式计算出“大动脉弹性指数（C1）”和“小动脉弹性指数（C2）”。C1 是舒张期血流容积减少与压力下降之间的比值，又称容量顺应性。C2 是舒张期血流容积振荡变化与振荡压力变化之间的比值，又称振荡顺应性。但该方法测定动脉弹性的准确性还有待于进一步探讨。

脉压（即收缩压与舒张压的差值）也可反映血管硬化的程度。脉压增大与心血管危险之间关系密切。脉压增大表明大动脉弹性降低，僵硬度增加，间接反映大动脉功能。但肱动脉脉搏压增大往往是动脉弹性功能明显减退的晚期标记。脉压作为评估动脉弹性功能的指标不够敏感，准确性也欠佳。

动态的动脉硬化指数（AASI）是最近研发的一个建立在动态血压监测基础上的反映动脉硬化程度的新指标。其定义是用 1 减去舒张压与收缩压变化的回归斜率。AASI 与 PWV 相关性良好，可以独立预测心脑血管疾病尤其是脑卒中的发生。

（五）动脉结构的检测

1. 动脉内中膜厚度 (IMT)

（1）定义

动脉 IMT 是指采用高频 B 型超声探头测定的动脉腔-内膜界面与中膜-外膜界面之间的距离。虽然应用超声技术可检测身体多部位浅表动脉 IMT，但在临床上多经颈总动脉采样测量。

（2）临床意义

随着动脉超声检测技术不断发展，其在临床上的应用日益广泛。对身体浅表动脉进行超声检查除了可以直接提供关于斑块形成与管腔狭窄的信息之外，还可以定量测量 IMT。越来越多的研究证据显示，颈总动脉 IMT 是心脑血管事件危险性的独立预测指标。颈动脉 IMT 每增加 0.1mm，患者发生心肌梗死的危险性可增加 11%。虽然在健康人群中随着年龄增长，IMT 呈现逐渐增加的趋势，但在有动脉粥样硬化性心血管危险因素的人群中，IMT 的增长速度明显加快。研究显示，增龄、男性性别、吸烟、高胆固醇血症、高血压以及糖代谢异常等危险因素的存在均可显著增加 IMT 增厚的速度。另一方面，积极控制危险因素（例如应用他汀降低胆固醇水平或有效的降压治疗）则可能逆转 IMT。因此，目前此指标不仅被用于评估整体心血管危险水平，还被用于监测各种干预措施的疗效，并且近年来在一些大型心血管病临床试验中也越来越多的采用 IMT 作为中间终点或替代终点。

虽然人群研究显示 IMT 具有重要临床意义，但其在具体患者中的临床应用价值尚且有限。这主要是由于 IMT 的检测值受许多因素（如种族、性别、年龄等）影响，故其正常值尚难以确定。同时，不同医疗机构检测 IMT 时所采用的采样部位甚至超声探头角度均有所不同。只有进一步规范技术方法并针对各组特定人群确定正常参考界值以后，才有可能为临床提供更有价值的信息。

（3）测定方法

如前所述，所有表浅大动脉的内中膜厚度均可测量，但经颈总动脉采样相对比较容易。颈动脉分叉处、颈内动脉甚至股动脉虽可测量，但较困难。此外，远侧壁通常成像清晰，可以较准确测量。与之相比，近侧壁成像则常欠清晰，测量较困难。多种因素可影响 IMT 测量的准确性，如超声波的分辨率、患者血管位置（深且弯曲）以及测量人员的操作技术等。

以颈总动脉为例，一般取颈总动脉分叉处近端远侧壁 1~1.5cm 处，测量 IMT，若该处存在斑块，则取病变近端 1~1.5cm 处进行测量，前文已述。目前国际上尚无统一的 IMT 正常界值，一些学术机构推荐以下正常参考值：20~29 岁 < 0.5mm；30~39 岁 < 0.6mm；40~49 岁 < 0.7mm；50~59 岁 < 0.8mm；60 岁以上 < 0.9mm。动脉硬化斑块的判定标准：血管纵行扫描及横断面扫描时，均可见该位置存在突入管腔的回声结构，或突入管腔的血流异常缺损，或局部 IMT ≥ 1.3mm。斑块可进行分类包括：①纤维斑块：突入管腔内、边界清晰的均匀回声，或局部 IMT ≥ 1.3mm；②复杂斑块：斑块钙化（强回声，常伴后方声影）、溃疡（带有明显壁龛的不规则表面）或斑块内出血（斑块内含无回声区）。

2. 踝臂指数 (ABI)

（1）定义

ABI 是指胫后动脉或足背动脉的收缩压与肱动脉收缩压的比值。

（2）临床意义

ABI 检测是诊断下肢动脉疾病的简便、可靠的无创性技术，可提供客观可靠的信息，因此应在临床上大力推广应用。与下肢动脉造影相比，ABI 诊断下肢动脉疾病具有很高的敏感性、特异性和准确性。ABI 的阳性预测率为 90%，阴性预测率为 99%，总的准确率为 98%。除用于诊断以外，ABI 检测还有助于对患者预后进行评估，从而为患者治疗策略的制订提供可靠依据。近年研究表明，检测 ABI 比测量踝部血压对于下肢动脉疾病具有更高的诊断价值。ABI<0.90 以下为异常。通常认为 ABI 值在 0.41~0.90 时提示血流量轻到中度减少；ABI 值≤0.40 时常提示血流严重减少，此组患者发生静息痛、缺血性溃疡或坏疽的风险很高。当高度怀疑下肢动脉疾病但静息 ABI 值正常时，运动 ABI 和测量踝部的血压对确定诊断有帮助。ABI 异常增高 (>1.3) 时，可能提示下肢动脉僵硬明显增加，此时可测定趾收缩压和趾臂指数 (TBI)，通常 TBI<0.7 即可诊断下肢动脉疾病。

随着对 ABI 研究的不断深入，此指标的意义已经不仅仅限于对下肢动脉疾病的诊断。越来越多的证据表明，ABI 可作为心血管系统风险评估的重要指标，与心血管死亡率以及全因死亡率密切相关。因此，ABI 检测应成为所有动脉粥样硬化疾病高危人群的常规筛查项目之一。

ABI 检测的适用人群主要包括：①下肢动脉疾病的高危人群（主要包括年龄<50 岁的糖尿病患者伴有一项其他动脉粥样硬化的危险因素者、年龄在 50~69 岁之间有吸烟或糖尿病史者、年龄在 70 岁以上者、与活动相关的肢体症状或缺血性静息痛者、下肢动脉搏动异常者以及已确诊的冠状动脉粥样硬化性心脏病、颈动脉和肾动脉疾病患者），应测量静息 ABI。若 ABI 正常，应至少 5 年测量一次。当 ABI 的变化大于 0.15 时即认为出现了显著变化。②间歇性跛行患者应测量 ABI，若静息 ABI 正常，应测量运动后 ABI。③已诊断外周动脉疾病的患者，不管疾病严重程度如何，都应测量双侧 ABI。④已接受下肢动脉血管成形术的患者，应定期测量静息 ABI，必要时测量运动后的 ABI。⑤临床怀疑下肢动脉疾病，但因为血管僵硬而 ABI 检查不可靠的患者（通常是糖尿病史多年或高龄）应检查 TBI。TBI 正常参考值≥0.6，0.6~0.4 之间为轻-中度缺血，<0.4 为重度缺血。⑥结合平板运动试验，在运动前后测量 ABI 值，以鉴别跛行和非动脉跛行（假性跛行）。

（3）检测方法

患者仰卧休息 10 分钟后，通过测量双上肢动脉和双侧胫后动脉和（或）足背动脉的收缩压，计算出 ABI。使用特制听诊器或使用多普勒辅助听诊，可以听诊测量胫后动脉和足背动脉血压。在自然人群中，单纯使用听诊器测量踝部血压的成功率仅为 80% 左右。借助多普勒听诊，成功率可接近 100%。但人工测量方法非常耗费人力，而且上、下肢血压测量之间有一定时间间隔。

欧姆龙科林动脉硬化检测仪 VP-1000 采用示波测量技术，可以快速同步测量四肢血压，计算出双侧 ABI。

（六）总结

动脉硬化病变是多种心血管系统疾病的病理生理学基础。早期筛查与发现动脉硬化病变有助于将心血管疾病的防治阵线前移，并在疾病的早期阶段采取综合干预措施。现有的多种动脉硬化检测技术已经能够非常准确地对血管的结构与功能进行综合评估，使我们可以疾病的早期阶段发现高危人群。对于已经发生明显心血管疾病者，这些新技术手段则有助于我们更为深入细致的了解其动脉病变的严重程度。因此，应大力推广其在日常临床工作以及健康管理中的应用。

共识起草专家:

胡大一 王继光 郭艺芳

核心专家团(按姓氏拼音排序):

安毅 布艾加尔 陈韵岱 何青 华琦 黄从新 霍勇 李觉 李小鹰 刘梅林
陆宗良 马依彤 孙宁玲 田慧 王广 王浩 王建安 吴旻 向小平 杨新春 余振球 袁
洪 张福春 张维忠 赵玉生

6. 超声心动图临床应用价值中国专家共识（初稿）

关键词：超声心动图 超声心动 二维超声成像 心脏疾病

超声心动图能够显示心脏结构，观察血流状态，评估心脏功能及治疗效果，它既可以作为诊断心血管疾病有效的工具，同时又可以作为心血管疾病的研究工具，在临床诊断和研究中发挥着越来越重要的作用，其临床应用价值已经得到大家的公认。卫生部临床医学专业中、高级技术资格评审条件中要求担任心内科主治医师工作期间在超声心动图室工作至少半年，才能申报副主任医师，说明了超声心动图临床实践中的重要地位。然而在我国临床医学缺乏超声心动图专项规范培训，导致目前我国心血管临床医师对超声心动图技术缺乏系统的了解，使得超声心动图的临床应用没有发挥其最大效能，因此需要临床心血管领域对超声心动图的临床应用价值达成共识。

一 超声心动图的基本工作原理诊断技术与正常参考值

当超声波在均一介质中传播时，在保持初始方向的同时，逐渐被吸收和散射。当其遇到两个不同介质的界面时，部分超声波信号则被反射回来。不同的组织或者界面对于超声波的反射强度不同（例如，肌肉、骨组织或钙化组织比血液反射能力更强）。发射脉冲和接收反射信号之间的时间延迟，反射信号的强度，提示该组织反射回声的特性或组织间的界面反射。返回探头的信号可以提示超声波穿透的深度和反射的强度。这些信号传送到显示器上或打印纸上的灰阶图像 强回声显示为白色，低回声显示为灰色，无回声显示为黑色。

超声心动图就是利用超声波的穿透性和反射性，通过计算机技术处理和成像。目前经胸和经食管超声心动图检查常规技术包括：M型超声心动图，二维超声心动图和血流多普勒超声心动图。

M型超声心动图只在一条线上发射超声波信号，接收时沿时间轴线展开，对于记录组织的运动具有高度敏感性（大于二维超声心动图）。其提供一个随时间变化的图像深度和回声强度信息，直接观察运动组织的变化（如瓣膜的开放和关闭，心室壁的运动）。超声波声束必须尽量与观察组织垂直。可以手动或自动测量心腔的大小，室壁的厚度。

二维超声心动图可以显示心脏的切面图象，初步快速判断组织结构。如果进行连续成像，那么，在显示器上可以观察到心腔、瓣膜和血管的实时情况。多普勒超声心动图包括脉冲多普勒和连续多普勒，脉冲多普勒能够对紊乱的血流进行定位，或可测量局部血流的速度。而连续多普勒则可以对心内的血流进行定量分析。

彩色血流成像 是一种自动化的脉冲波多普勒二维图像。它沿着二维图像的扫描线计算血流的速度和方向，并对其进行彩色编码。背离探头的血流标记为蓝色，朝向探头运动的血流标记为红色。流速越高彩色越鲜亮。超过速度极限，出现色彩翻转。高速湍流和局部加速血流通常标记为绿色。

超声心动图主要成像模式及其应用

二维超声成像

解剖结构

心室和瓣膜的运动

指导 M 型和多普勒取样

M 型超声

测量心腔和血管内径

测量心脏时间间期

脉冲波多普勒成像

正常瓣膜血流频谱

左室舒张功能

每搏量和心输出量

连续波多普勒成像

瓣膜狭窄的程度

瓣膜返流的程度

分流的速度

彩色血流成像

评价返流和分流

为了保证超声心动图检查的质量，进行超声心动图检查的仪器必须具备以上功能。

完整的经胸超声心动图检查，应该完成下列基本切面图像扫查：(1)胸骨旁长轴切面；(2)胸骨旁心底短轴切面；(3)二尖瓣水平短轴切面；(4)乳头肌水平短轴切面；(5)心尖水平短轴切面；(6)心尖四腔切面；(7)心尖二腔切面；(8)心尖长轴切面；(9)心尖五腔切面；(10)剑突下多切面；(11)胸骨上窝切面和胸骨旁右室切面。

经胸超声心动图需要多切面成像，同时需要进行标准切面成像，有利于将不同检查结果进行比较。

超声测量的正常值受很多因素的影响，如身高，性别，年龄，体育锻炼（运动员）等。一般而言，身材高大、男性和运动员的测量值会比较大。

如身材高大者，可以用体表面积（BSA）进行校正。成人二维超声心动图正常参考值见表一。

表一 成人(70~岁)二维超声心动图正常男女参考值：

左室		
内径	收缩末期	26.7-29.2mm(女性)
		28.1-31.9mm
	舒张末期	42.2-44.7mm(女性)
		44.8-47.9mm
室壁厚度	舒张期室间隔	6.47-9.09mm(女性)
		8.29-9.50mm
	后壁	6.72-8.71mm(女性)
		8.21-9.18mm
收缩期室间隔		9.87-13.4mm(女性)
		12.0-14.5mm
	后壁	11.2-13.9mm(女性)
		13.1-15.0mm
缩短分数		37-41%(女性)
		34-40%
射血分数*		61-68%(女性)
		57-66%
左房(LA)		
内径		26.2-32.7mm(女性)

	27.8-34.2mm
主动脉根	
内径	18.2-20.1mm(女性)
	19.7-22.1mm
右室(RV)	
内径(舒张)	19.3-22.8mm(女性)
	18.9-24.0mm

切面 simpson' s 法测量结果。

多普勒超声心动图可以探查心内血流速度，正常心脏各瓣膜的前向血流速度见表二。

表二 正常成人(70~岁)各瓣膜峰值速度范围(m/s)

瓣膜	峰值速度范围
主动脉瓣(收缩期)	1.11-1.34(女性)
	1.10-1.29
左室流出道(收缩期)	0.79-1.07(女性)
	0.87-1.00
二尖瓣(舒张期)	
E峰	1.09-0.67(女性)
	0.97-0.65
A峰	0.46-0.93(女性)
	0.46-0.89
E/A比值	1.79-0.76(女性)
	2.06-0.78
三尖瓣(舒张期)	
E峰	0.46-0.79(女性)
	0.48-0.70
A峰	0.34-0.50(女性)
	0.36-0.49
肺动脉瓣(收缩期)	0.85-0.97(女性)
	0.87-0.97

表一和表二均引自北京地区超声心动图协作组编著《超声心动图规范化检测心脏功能与正常值》；科学技术出版社。

二、超声心动图临床适应证的选择

有效与合适的超声心动图检查，不仅可以为临床进行快捷诊断，同时也可以为临床治疗决策提供重要的信息，不合适的超声心动图检查，既浪费患者的诊治时间，也浪费目前我国有限的医疗资源，因此，合理应用超声心动图对心血管专业医师显得尤为重要。所有临床认为有必要或需要进行超声心动图检查的患者，包括需确诊或除外心血管疾患，以及正常人群的体检，都应是超声心动图检查的适应证。但下列情况需要结合临床，考虑是否进行必要的超声心动图检查。

1. 房缺、室缺、或动脉导管未闭修补术后一年以上无症状的常规检查。
2. 无心脏病证据但有孤立的房性和室性期前收缩的患者。
3. 对几年内曾进行过左室功能的检查(包括超声心动图，左室质量，单光子

发射计算体层摄影，心脏核磁共振）正常且临床情况没有发生任何改变的患者进行左室功能评价。

4. 对二尖瓣脱垂无二尖瓣反流或有轻度反流，且临床情况没有变化的患者进行常规复查。

5. 对无症状的轻度主动脉狭窄或者轻到中度的二尖瓣狭窄，且临床情况没有任何改变的患者进行再评估。

6. 对无症状的轻度反流，临床情况无变化，左室内径正常的患者进行常规复查

7. 对人工瓣膜没有瓣膜功能异常证据且临床情况无改变的患者进行常规复查

8. 对出现短暂发热，但无细菌学证据或新出现杂音的自身或人工瓣膜的患者进行评估。

9. 对于高血压而无心脏损害证据的患者进行评估。

10. 已知有心脏损害的高血压患者临床情况无变化时进行复查。

11. 对临床情况无变化的心力衰竭（包括收缩和舒张期心力衰竭）患者进行常规复查。

12. 对于临床情况无变化的肥厚型心肌病患者进行常规复查。

13. 确定房颤或房扑患者左房内有血栓，以决定抗凝治疗，而不是进行电复律治疗。

三、心脏疾病相关症状与体征超声心动图临床应用价值

（一）、杂音

1. 由于心内血流的湍流导致杂音产生。主要与以下因素有关：

- (1) 正常瓣膜的血流速度高或流量较大
- (2) 通过病变瓣膜的前向血流
- (3) 瓣膜的返流
- (4) 分流血流（心腔或血管之间存在异常交通）
- (5) 通过狭窄血管的血流

2. 在评价心脏杂音时，超声心动图检查的目的包括以下几个方面：

- (1) 确定病变的部位、病因及其严重程度
- (2) 确定血流动力学变化。
- (3) 了解并发症。
- (4) 了解继发性改变。
- (5) 评价心脏大小和功能。
- (6) 为将来随访建立参考资料。
- (7) 治疗后的再评估

3. 严格地讲。一旦发现心脏杂音，无论男女老幼，无论何时何地，都应该进行超声心动图检查，以诊断或排除下列心血管疾病。

- (1) 先天性心脏病
- (2) 风湿性心脏病
- (3) 肥厚梗阻型心肌病
- (4) 急性心肌梗死合并机械并发症
- (5) 主动脉夹层合并主动脉瓣关闭不全

(6) 乏氏窦瘤破裂

4. 下列情况应考虑超声心动图的适应症

- (1) 有杂音，同时伴有循环和呼吸系统症状。
- (2) 有杂音，无症状，但临床上强烈提示可能伴有结构性心脏病。
- (3) 有杂音，无症状，但临床上难以除外心脏疾病。

(二)、胸痛

胸痛由心源性和非心源性引起，成人胸痛大多数由冠心病所致，其他心血管异常也可引起胸痛，如：肥厚型梗阻性心肌病、主动脉狭窄、主动脉夹层、心包炎、二尖瓣狭窄和肺栓塞等。超声心动图可用于胸痛病人的诊断和鉴别诊断。

1. 对于急性持续性胸痛病人，超声心动图适应症：

(1) 急性胸痛时，提供心脏疾病的诊断，并提供瓣膜、心包或原发性心肌疾病的依据。

(2) 心电图尚未证实，临床怀疑急性心肌梗死的病人。

(3) 临床怀疑主动脉夹层的病人。

(4) 血流动力学不稳定的病人。

2. 而在急性冠脉综合症的病人，超声心动图可用于：

(1) 怀疑急性缺血或用标准方法没有证实的梗死。

(2) 左室功能的评估。

(3) 下壁梗死合并右室梗死的病人。

(4) 机械并发症和附壁血栓的检测。

(5) 缺血的定位和严重程度的评估。

3. 对于急性冠脉综合征，可进行危险分层和预后的超声心动图评价：

(1) 梗死范围大小和受累心肌的确定。

(2) 住院病人心功能的评估。

(3) 心电图提示缺血，住院或出院后早期的评估。

(4) 评估存活心肌，确定再血管化的效果。

(5) 再血管化后心室功能的重新评估。

4. 对于慢性缺血性心脏病，超声心动图可用于：

(1) 有症状的病人心肌缺血的诊断。

(2) 静息状态下，整体心功能的评估。

(3) 再血管化前，存活心肌的评估。

(4) 再血管化后，伴典型症状病人的再狭窄的评价。

(三)、气短或呼吸困难

心脏疾病或肺部疾病均可引起气短或呼吸困难，超声心动图可以帮助诊断和鉴别诊断心脏疾病所致的气短或呼吸困难。

1. 二尖瓣狭窄

2. 左房肿瘤

3. 左心衰竭

4. 肥厚性心肌病

5. 心包积液或缩窄性心包炎

6. 危重或极危重肺动脉栓塞

(四)、晕厥

晕厥可分为心源性或非心源性晕厥，心源性晕厥以心律失常为多见，但有些心脏结构异常所导致的晕厥，超声心动图可以帮助诊断和鉴别诊断。

1. 先天性心脏病
 - (1) 法乐氏三联征
 - (2) 完全型心内膜垫缺损
 - (3) 单心室
 - (4) 大动脉转位
 - (5) 冠状动脉畸形
 - (6) 主动脉二叶瓣
2. 心肌病
 - (1) 肥厚型心肌病
 - (2) 致心律失常右室发育不良心肌病
3. 继发性心脏结构异常
 - (1) 风湿/或退行性所致严重主动脉瓣狭窄
 - (2) 危重或极危重肺栓塞
 - (3) 主动脉夹层
 - (4) 乏氏窦瘤破裂
 - (5) 急性心肌梗死
 - (6) 左房黏液瘤

(五)、下肢水肿

水肿可以有多种原因引起，心力衰竭使其常见原因之一，超声心动图可以帮助诊断下列原因引起的心力衰竭：

1. 风湿性心脏病严重二尖瓣狭窄
2. 慢性阻塞性肺病
3. 右室心肌病如致心律失常右室发育不良心肌病，右室致密化不全心肌病等。
4. 成人先天性心脏病如房间隔缺损
5. 缩窄性心包炎

四、已知心脏疾病超声心动图临床应用价值

(一)、瓣膜狭窄

瓣膜狭窄时，超声心动图的作用：

1. 评价血流动力学改变的严重程度。
2. 评价心室腔的大小、功能和/或血流动力学的变化。
3. 原有瓣膜狭窄，现在症状和体征发生改变时的重新评估。
4. 原有瓣膜狭窄，在妊娠期间，血流动力学改变的严重程度和对心室代偿功能的评估。
5. 有严重狭窄，但临床无症状病人的重新评估。
6. 对轻至中度无症状的主动脉瓣狭窄，并伴有左室功能不全或肥厚的病人的

再评估。

7. 对介入治疗效果的评价。

(二)、瓣膜反流

瓣膜关闭不全时，超声心动图可用于：

1. 评价血流动力学改变的严重程度。
2. 评价心室腔的大小、功能和/或血流动力学的变化。
3. 对轻至中度关闭不全，并伴有症状变化的病人的再评估。
4. 对严重关闭不全，无症状病人的再评估。
5. 原有关闭不全，在妊娠期间血流动力学改变的严重程度和心室代偿机能的评估。
6. 对无症状的轻至中度关闭不全病人，伴有心室扩张的评估。
7. 对严重关闭不全和心功能代偿期，药物治疗效果的评估。

(三)、感染性心内膜炎

对临床疑诊或确诊感染性心内膜炎的患者，超声心动图的临床价值：

1. 血培养阴性，临床高度怀疑心内膜炎病人赘生物的检测。
2. 怀疑有感染性心内膜炎的先心病病人，赘生物的检测。
3. 明确感染性心内膜炎瓣膜损害的特征和检测，心脏代偿情况和对血流动力学的影响。
4. 合并症的检测如：脓肿、穿孔等。
5. 严重心内膜炎的重新评估，如：血流动力学改变的严重程度、主动脉瓣受累、持续的发热和菌血症、临床症状变化等。

(四)、人工瓣膜置换

人工瓣膜置换术后，超声心动图适应证：

1. 人工瓣膜置换术后，临床症状和体征发生改变的病人。
2. 临床症状和体征没有变化，轻至中度心功能不全的病人。
3. 临床症状和体征没有变化，瓣膜功能正常病人的常规评估。

(五)、扩张型心肌病

扩张型心肌病的超声心动图的作用：

1. 临床诊断心衰或怀疑心肌病病人的左室大小和功能的评估。
2. 中心静脉压升高，临床高度怀疑由心脏病所致的病人。
3. 呼吸困难，伴有心脏疾病的临床体征。
4. 不能解释的低血压病人。
5. 已经诊断心肌病，临床体征有变化病人的左室功能的再评价。
6. 药物治疗心功能的评估与随访。

(六)、心包疾病

心包疾病的超声心动图的临床价值：

1. 怀疑心包疾病的病人。
2. 怀疑有心包出血的病人如：创伤、介入治疗及外科手术后等。
3. 难治性心包积液或诊断早期缩窄的随访。

4. 急性心肌梗死伴有持续性胸痛、低血压，并发现心包摩擦音的病人。
5. 有心包压塞征象的病人。

(七)、心脏肿物和肿瘤

已知心脏肿物和肿瘤的超声心动图的作用：

1. 心脏肿物所致的临床事件或临床综合征病人。
2. 心脏疾病所致的肿物，需要根据超声心动图进行抗凝或外科治疗的病人。
3. 心脏肿瘤切除术后，复发的随访。
4. 心脏转移瘤的随访与监测。

(八)、大血管疾病

大血管疾病的超声心动图的作用：

1. 明确主动脉夹层的诊断，分型以及合并症，帮助临床治疗决策。
2. 明确主动脉瘤的部位、大小。
3. 主动脉破裂的部位。
4. 马凡综合征或其他结缔组织疾病所致的主动脉根部扩张。
5. 主动脉夹层修补术后的随访。

(九)、肺部疾病

已知肺部疾病患者的超声心动图指征：

1. 怀疑肺动脉高压的病人。
2. 肺栓塞并怀疑在肺动脉、右房、右室有血栓者。
3. 肺动脉高压患者治疗后的随访。
4. 心源性与非心源性呼吸困难病因的鉴别。
5. 肺部疾病伴有心脏受累患者。

(十)、高血压

临床诊断高血压病超声心动图的作用

1. 静息状态下左室功能，左室肥厚，或向心性重构对临床决策非常重要的病人。
2. 合并冠心病的病人。
3. 左室功能不全病人，临床症状和体征有变化时左室大小和功能的随访。
4. 左室舒张功能异常伴有或不伴有左室收缩功能异常。
5. ECG无左室肥厚的临界高血压病人决策时，左室肥厚的评估。

(十一)、心律失常

临床诊断心律失常患者的超声心动图适应证：

1. 临床怀疑有结构性心脏病的心律失常病人。
2. 家族史伴有遗传性心脏疾病的心律失常病人。
3. 射频消融前总体评估。
4. 需要治疗的心律失常病人。
5. 心脏转复的病人。
6. 以前有脑栓塞事件考虑与心房内血栓有关的病人。

7. 抗凝是禁忌症，但根据超声心动图结果决定转复的病人。
8. 以前证实有心房内血栓病人。
9. 根据预后的因素而考虑转复的病人。

(十二)、严重外伤

严重外伤时，超声心动图对下列情况有助于了解心血管系统的损害：

1. 血流动力学不稳定病人。
2. 严重挤压伤和胸腔穿透伤。
3. 机械性通气的多发性外伤和胸腔外伤病人。
4. 血流动力学不稳定的多发性损伤。
5. 怀疑主动脉损伤的病人。
6. 潜在的导管、导引钢丝、起搏电极或心包穿刺针损伤伴有或不伴有心包填塞的病人。

(十三)、成人先天性心脏病

1. 成人先天性心脏病，超声心动图的作用在于：

- (1) 确定静脉、心房、心室和动脉之间的关系。
- (2) 评价腔室大小及心室功能。
- (3) 对心内及心外分流的定性、定位及定量诊断。
- (4) 确定左室和右室流出道、瓣狭窄的部位和程度。
- (5) 评价瓣膜返流。
- (6) 估测肺动脉压。
- (7) 显示主动脉缩窄和估计梗阻的程度。
- (8) 证实心内和 / 或中心血管附壁血栓。
- (9) 房室瓣解剖和功能的评价。
- (10) 幼年接受复杂先天性心脏病外科手术成长至成人过程中定期随访。

2. 成人先天性心脏病超声心动图的适应证：

- (1) 临床怀疑先天性心脏病。
- (2) 已知先心病，临床特征有变化。
- (3) 已知有先心病，但诊断不明确。
- (4) 已知有先心病，心室功能和房室瓣返流需要随访。
- (5) 已知有先心病，必须进行肺动脉压随访。
- (6) 手术修补后随访。
- (7) 瓣膜成形术或换瓣后病人的随访。

(十四)、儿科心血管疾病

1. 当新生儿存在下列情况，应进行超声心动图检查：

- (1) 紫绀、呼吸窘迫、充血性心衰或动脉搏动异常。
- (2) 染色体畸形或主要心血管畸形者。
- (3) 早产儿心肺功能改善不明显者。
- (4) 与心脏遗传疾病有关的综合征。
- (5) 心脏杂音和心脏体征异常者。
- (6) 一级亲属（父母，兄弟，姐妹）有先天性心脏病，或胎儿心脏超声心动图

怀疑有先天性心脏病。

2. 婴幼儿、青少年出现下列情况，应进行超声心动图检查；

(1) 婴幼儿典型的或病理性杂音。

(2) 胸片显示心脏扩大或心影异常。

(3) 临床提示右位心者。

(4) 有已知心脏缺陷，需确定药物或手术和介入治疗时间者。

(5) 有已知心脏缺陷，术前评估。

(6) 有已知心脏缺陷，物理体征有改变。

(7) 获得性或先天性心脏病术后随访，临床怀疑有残余漏、心室功能不全、肺动脉高压、血栓、脓肿或心包积液等评估。

(8) 心血管疾病伴有显性遗传综合征者。

(9) Marfan's 综合征的诊断和随访。

(10) 神经肌肉疾病伴有心肌受累者的随访。

(11) 运动诱发心前区疼痛或晕厥者。

(12) 有高血压和晕厥病史。

(13) 持续发烧，临床怀疑心肌炎，风湿热或川崎病。

(14) 血液病或肿瘤患儿应用细胞毒性药物心肌受损的诊断和随访。

(15) 心脏移植后随访。

五、常用的超声心动图特殊检查适应证

(一)、经食管超声心动图

经食管超声心动图是经胸超声心动图的补充，常用于经胸超声心动图成像效果较差的病人，如肥胖，胸廓畸形，肺气肿，机械通气状态下的病人。经食管超声心动图适应证：

1. 可疑的急性主动脉病变包括分离和破裂的评估

2. 对于非冠脉的介入手术中进行指导，包括：肥厚型心肌病的室间隔切除，二尖瓣球囊扩张，卵圆孔或房间隔缺损，以及室间隔缺损的封堵，射频消融术

3. 确定反流的机理和评价是否适合瓣膜修补

4. 二尖瓣或主动脉瓣机械瓣置换术后，怀疑瓣周漏。

5. 对中度或高概率的感染性心内膜炎患者进行诊断和处理（如菌血症，尤其是葡萄球菌和真菌血症）

6. 有心内装置的患者持续发热

7. 评价房扑/房颤患者是否需要抗凝和/或电复律和或射频消融治疗

8. 确定房颤或房扑患者左房内是否存在血栓，以决定抗凝治疗或电复律。

9. 对于经胸超声心动图、心电图均正常且无房颤/房扑病史的患者确定其栓子来源是否为心源性的。

10. 心外科手术中指导：瓣膜修补或成形术效果，复杂先天性心脏病矫正治疗后血流动力学状况，有无残余分流和梗阻。

(二)、负荷超声心动图

负荷超声心动图分为运动负荷超声心动图和药物负荷超声心动图，运动负荷超声心动图可分为踏车运动和平板运动负荷超声心动图，药物负荷超声心动图可分为

多巴酚丁胺，潘生丁和腺苷负荷超声心动图，可作为冠心病等常见心脏疾病诊断和评价的手段。负荷超声心动图可以用于下列情况：

1. 胸痛综合征或心绞痛的患者，中度或高度怀疑冠心病或幼年曾患川崎病患者，ECG 不能提供确切信息，能够运动者可以进行运动负荷超声心动图，不能运动者行药物负荷超声心动图。

2. 心导管检查已知冠心病有再血管化适应证患者，缺血性心肌病存活/缺血心肌的评估。

3. 可疑主动脉瓣狭窄伴有低心输出量的证据，常规经胸超声心动图可能低估瓣膜狭窄的程度，应用多巴酚丁胺负荷超声心动图评价瓣膜狭窄程度。

（三）、右心声学造影

经周围静脉注射双氧水或其它方法产生的微泡，当这些微泡通过心脏和血管系统遇到超声波时，由于血液与微泡界面之间声阻的差异而出现强回声，超声心动图能够显示这些强回声的运动与行走方向，由于用于右心声学造影的微泡平均直径通常 $> 50 \mu$ ，使其难以通过肺循环，因此可以用于下列心血管疾病的诊断。

1. 先天性心脏病房间隔缺损，室间隔缺损轻度的右向左分流的诊断。
2. 右心室心内膜边界的确定。

（四）、左室声学造影

经肺声学造影剂微泡平均直径通常 $4-6\mu$ ，经周围静脉注射后，右心系统显影后数个心动周后，造影剂可以到达左心系统，进行左室显影。

左室造影适用于下列情况：

1. 确定心内膜边界。
2. 判断室壁瘤的大小和范围。
3. 鉴别心内的附壁血栓。
4. 增加负荷超声心动图的敏感性（美国超声心动图学会建议负荷超声心动图在非造影剂影像条件下， ≥ 2 个连续心肌节段显示不清者，可以进行左室声学造影）。
5. 选择性心肌声学造影有助于指导肥厚性梗阻型心肌病的介入治疗。

六、超声心动图新技术

（一）、组织多普勒及其相关技术

组织多普勒成像是以低速运动的心肌组织为研究对象，其衍生的相关技术如速度、位移、应变、应变率以及组织同步化成像等，可定量评价局部心肌的机械做工以及心脏收缩和舒张运动的同步与协调性。其临床应用价值主要体现在以下几个方面：

1. 能够有效评价心脏运动的协调性（心室内和心室间），可以帮助心脏再同步化治疗选择病人，优化治疗效果。

2. 能够准确区分和测量心脏时间间期，为研究病理和病理生理状态下心脏时间间期的再分布提供了可靠的手段。

3. 能够定量评价静息和负荷状态局部心肌的机械做工。可以无创地评价心肌梗死后局部心肌功能恢复。

4. 能够定量评价局部心肌功能的早期损害。

（二）、斑点追踪超声心动图

斑点追踪技术主要是通过对高帧频二维超声图像中的天然声学标记点即斑点回声进行逐帧追踪，从而对心肌的运动和形变进行重建，因此也有称之为斑点追踪超声心动图。

目前斑点追踪超声心动图主要适用于：

1. 冠心病或其他影响心肌疾病的局部和整体心肌功能的评价
2. 心衰患者心室内同步性的评价

（三）、实时三维超声心动图

实时三维超声心动图能够立体显示心脏的三维结构，清晰显示心脏结构毗邻组织之间的关系和心内血流状态，目前实时三维超声心动图有经胸实时三维超声心动图和经食管实时三维超声心动图两种模式，经胸实时三维超声心动图由于成像范围，成像角度和图象质量等因素，还不足以应用到临床诊断，经食管实时三维超声心动图能够对心脏进行全方位成像，主要应用于下列情况：

1. 心内结构的三维显示，有助于结构性心脏病的诊断和治疗。
2. 心腔容量的三维计算，有助于心腔容量的准确测量。
3. 术中监测可提供清晰的解剖方位图像，为术中治疗决策提供重要的信息。

（四）、心肌声学造影

心肌声学造影可以通过无创的方法评价局部心肌的血流灌注以及灌注速率，它既可以估测局部心肌的血流量，同时可以了解冠脉微循环的储备能力。心肌声学造影目前的研究和潜在的应用前景：

1. 从心肌微循环水平评价冠状动脉狭窄程度。
2. 心肌声学造影估测冠脉微循环储备能力。
3. 心肌声学造影判断缺血心肌和测定“危险区”心肌。
4. 心肌声学造影判定心肌梗死后的存活心肌。
5. 新型的载体性造影剂将具备可携带药物、基因、单克隆抗体等物质的功能。

可载血管新生基因或血管内皮生长因子的微泡，经静脉进行心肌靶向治疗。上述这些超声心动图新技术处于研究阶段，不足以进行常规的临床应用，其真正的临床应用价值还需要通过临床试验进一步证实。

（五）、超声心动图的局限性

1. 超声心动图图像质量对结果的影响

尽管超声心动图能够快速实时为临床提供心脏结构，血流动力学和心脏功能的大量信息，其前提是有清晰的超声心动图图像，多数患者的超声心动图检查都可以获得清晰的图像，但是在下列情况下进行超声心动图检查，难以获得清晰和标准的图像，而直接影响超声心动图临床诊断结果：

- (1) 非常肥胖的患者。
- (2) 胸壁畸形患者。
- (3) 慢性肺部疾病（例如低通气或者肺纤维化的慢性气道阻塞性肺疾病）。
- (4) 机械通气患者。

2. 超声心动图难以明确的诊断

由于各种超声心动图仪器分辨率和穿透力的不同，对心腔内的肿物有时难以明

确诊断，常见于下列情况：

- (1) 新鲜血栓
- (2) 小于 2mm 的肿物如肿瘤，血栓和赘生物等。

起草专家

胡大一 朱天刚 边红

核心专家组（按姓氏拼音首字母）

邓又斌 葛均波 韩玲 华琦 霍勇 李治安 刘梅林 马长生 祁芸云 舒先
红 唐红 田家伟 汪芳 王浩 王新房 王志刚 许迪 杨浣宜 尹立雪 张桂
珍 张军 张运 赵峰 智光

7. 新型的调脂植物药—多廿烷醇临床应用的中国专家共识

(一) 前言

血清胆固醇或低密度脂蛋白升高是冠心病最重要的独立危险因素之一。20 世纪后期在冠心病防治史上具有里程碑式的 5 项大规模临床试验：4S、CARE、LIPID、WOSCOPS 和 APS/TexCAPS 研究，奠定了他汀类药物在冠心病治疗中的重要地位。但他汀类药物在少数患者对肝功能和骨骼肌有损害，并在极少数患者引发横纹肌溶解导致死亡，对于不能耐受他汀类药物的患者，需要寻找其他安全有效的降胆固醇药物。

多廿烷醇 (policosanol) 是一种含有 8 种长链脂肪伯醇的混合物，由甘蔗蜡或蜂蜡经提纯得到。基础研究和临床研究均证实，从甘蔗蜡中提取的多廿烷醇可显著降低 LDL-C、TC，升高 HDL-C，降低 LDL 脂质过氧化敏感性，延缓动脉粥样硬化进展，并具有一定的抗血小板聚集作用，短期和长期的安全性和耐受性良好。蜂蜡中提取物未发现上述作用。该药在 20 世纪 80 年代后期由古巴科学家发现，1991 年获得新药证明，目前在全球 30 个国家销售，已获得多项专利。多廿烷醇进入中国时间很短，我国临床医生对该药了解很少，中国医师协会心血管内科医师分会组织相关领域专家进行广泛讨论，最终达成多廿烷醇应用的中国专家共识，推荐多廿烷醇作为中国高胆固醇血症人群降脂治疗可供选择的药物。

(二) 药代动力学

甘蔗蜡或蜂蜡中提取的多廿烷醇均由 8 种长链脂肪醇组成，但成分构成不同，从甘蔗蜡提取的主要成分是二十八烷醇 (60%~70%)，从蜂蜡提取的主要成分是三十烷醇 (25%~35%)，二十八烷醇仅占 12%~20%。二十八烷醇是抑制胆固醇合成的主要成分。多廿烷醇产物对原料和提纯工艺的要求较高，因此不同产地和不同提纯工艺其药理学特性有差异。由于 policosanol 包含 8 个相互紧密关联的分子，其药代动力学及代谢很难测定，二十八烷醇被选定为 policosanol 的药代动力学替代品。体内、体外药物代谢研究表明，多廿烷醇口服吸收后 30 分钟~2 小时达最高血浆浓度，半衰期大约 36~74.1 小时。该药通过细胞色素 P450 系统代谢，主要代谢产物为二十八烷酸和二十八碳酸，肝脏浓度占绝对优势，其次为心脏、关节和血浆，在脂肪组织中也有少量存在，主要经粪便和胆汁代谢。二十八烷醇可部分通过 β -氧化途径被氧化和降解为脂肪酸；肝脏可将二十八烷醇转化为长链脂肪酸后被肌肉吸收。

(三) 药物作用机制

1. 多廿烷醇的调脂作用机制

(1) 多廿烷醇通过激活腺苷酸激酶 (AMP-kinase) 途径，通过调节羟甲基戊二酰辅酶 A (HMG CoA) 还原酶的活性，减少其合成或增加其降解，抑制胆固醇合成过程中由乙酸生成甲羟戊酸的步骤，从而抑制胆固醇合成。

(2) 多廿烷醇通过增加 LDL 受体的数量，增大 LDL 的血液清除率，促使血清中 LDL-C 的降低。

2. 多廿烷醇调脂外的多效性作用机制

(1) 阻止肝微粒体的脂质过氧化和质脂蛋白氧化，有明显的抗氧化作用。

(2) 降低血栓素 A₂ (TXA₂) 的水平，略增加前列腺环素 (PGI₂) 水平，抑制血小板聚集，具有抗血小板和血管舒张作用。

(3)抑制平滑肌细胞增生和内膜增生,降低血管内膜/中层比值,稳定斑块。

(4)降低循环系统中内皮细胞的数量,有血管内皮保护作用。

(5)阻止家兔和大鼠的动脉粥样硬化发展,且独立于降脂作用之外。

(四)多廿烷醇的降脂作用与临床研究

多廿烷醇作为一种降脂药物,其临床有效性、安全性和耐受性已经为178个随机、双盲、安慰剂对照临床研究和上市后研究证实,其中用于冠心病患者降脂治疗的临床试验29个。

荟萃分析显示,多廿烷醇给药剂量为5~20 mg/d时,能显著降低TC和LDL-C水平,疗效呈非线性依赖性,剂量小于5 mg/d不能显著降低LDL-C,剂量超过20 mg/d不能进一步增加疗效。给予剂量5~20mg/d 8~12周,可显著降低LDL-C水平13.4%~37.8%,降低TC 10%~23.9%,增加HDL-C 8.8%~39.4%,通常不改变血清甘油三酯水平;给予剂量20 mg/d,降低LDL-C的短期平均最大效应大约为30%。一般在用药6~8周后可观察到明显降低TC、LDL-C,升高HDL-C及轻度降低TG的作用。多廿烷醇作用没有反跳现象,长期治疗对血脂的作用持续存在。

我国由柯元南牵头的多廿烷醇多中心临床研究,纳入238例高胆固醇血症患者,年龄60~75岁,分为两组,给予多廿烷醇10mg/d和普伐他汀10mg/d 12周,结果显示多廿烷醇和普伐他汀降低TC和LDL-C作用相似(分别为13.4% vs.16.9%,14.2% vs.13.9%, $P<0.05$),不良事件发生率多廿烷醇少于普伐他汀(9.2% vs.19.3%, $P<0.05$),表明了中国人应用该药的安全性和有效性。

古巴一项随机、双盲、安慰剂对照研究,评价多廿烷醇对血脂、心脑血管事件和死亡率的影响,共纳入1470例高胆固醇血症患者,平均年龄66岁,给予多廿烷醇5~10mg/d和饮食控制3年,结果显示,与安慰剂比较,多廿烷醇明显降低TC($P<0.000\ 001$)、LDL-C($P<0.000\ 001$)和升高HDL-C($P<0.001$),而且累积不良反应发生率、累积死亡率和累积心脑血管事件发生率多廿烷醇均明显低于安慰剂。

两项随机对照安慰剂临床研究评价多廿烷醇对间歇性跛行的治疗作用。分别入选62例和56例间歇性跛行患者,服用10mg/d或20 mg/d多廿烷醇6~24个月,与安慰剂比较,显著提高初始跛行距离(ICD)和绝对跛行距离(ACD),剂量为10 mg/d时步行距离增加25%~50%,剂量为20 mg/d时步行距离增加50%。长期治疗(2年)显著改善患者下肢痛觉、冷觉和感觉异常,提高踝臂指数(ABI)。10 mg/d多廿烷醇与20 mg/d洛伐他汀相比,提高跛行患者的ICD、ACD和ABI更显著;与抗血小板药噻氯匹定和阿司匹林相比,10 mg/d多廿烷醇不仅可显著提高ICD和ACD,同时能提高ABI,降低LDL-C和TC。

1. 对特殊人群应用研究

多廿烷醇的相关研究对象广泛,不仅包括高胆固醇血症患者,也包括血清胆固醇正常和轻度胆固醇升高($<5.9\text{ mmol/L}$)者、老年人、肝损伤患者和糖尿病患者。

(1)正常至轻度高血清胆固醇($<5.9\text{ mmol/L}$)受试者:研究显示,对正常至轻度高血清胆固醇($<5.9\text{ mmol/L}$)受试者,服用多廿烷醇5~10mg/d 4~12周,可降低LDL-C 16.7%~22.7%,降低TC 10.5%~17.4%,升高HDL-C 9.0%~18.6%,TG基本保持不变。服用多廿烷醇20mg/d 4周降低LDL-C 22.0%,升高HDL-C 29.9%。

(2)老年人群:近1000例60~85岁老年受试者使用多廿烷醇结果显示与年轻受试者的结果近似或更明显。分别给予多廿烷醇5 mg/d、10 mg/d和20mg/d治疗12周,LDL-C分别降低21.3%,32.1%和34.2%,分别降低TC 17.4%,22.6%和24.2%,分别升高HDL-C 15.2%,20.6%,31.4%,高剂量(20 mg/d)还降低TG 17.9%,且安全性和耐受性良好。

(3)患有肝病的高胆固醇血症患者:对伴有肝酶异常(ALT>45U/L)的高胆固醇血症患者降脂治疗是一个难题。基础和临床研究均证实多廿烷醇对肝功能和肝酶指标没有影响。动物研究显示多廿烷醇可通过抗氧化机制防止肝损害加重。临床研究显示,给予5mg/d或10mg/d的多廿烷醇,可分别降低LDL-C 19.1%和22.3%,降低TC 13.6%和15.4%,升高HDL-C 11.5%和17.9%,TG无变化,有效性与肝功能正常的高胆固醇血症患者近似,肝功能损伤指标未见加重。

(4)糖尿病患者:安慰剂对照临床试验结果显示,与基线和安慰剂相比,多廿烷醇显著降低糖尿病患者LDL-C(21.8% vs. 44.4%)和TC(17.5% vs. 28.9%),增加HDL-C(11.3% vs. 23.5%),对TG水平没有影响。

2. 与其他降脂药物的对比

(1)分别比较10 mg/d多廿烷醇与20 mg/d洛伐他汀、20mg/d普伐他汀、20mg氟伐他汀、10mg辛伐他汀和10 mg/d阿托伐他汀的降脂疗效,疗程6~8周,结果显示多廿烷醇降低TC作用与洛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀相似,降低LDL-C作用略强于洛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀,降低TC和LDL-C弱于阿托伐他汀和辛伐他汀,但多廿烷醇升高HDL-C的作用强于他汀类药物。同时发现多廿烷醇可降低花生四烯酸诱导的血小板聚集39.0%,而普伐他汀和阿托伐他汀均未见有类似作用。

(2)与贝特类药物比较发现,多廿烷醇10mg/d与苯扎贝特400mg/d和吉非贝齐1200 mg/d比较,多廿烷醇降低LDL-C和TC更有效,分别降低LDL-C(30.6% vs. 20.0% vs. 19.3%),降低TC(25.4% vs. 16.9% vs. 15.3%),降低TG作用贝特类强于多廿烷醇,均有增加HDL-C作用(多廿烷醇14% vs. 苯扎贝特24%v吉非贝齐11%)。

(3)多廿烷醇10 mg/d与阿昔莫司(750 mg/d)和普罗布考(1 g/d)比较,多廿烷醇降低LDL-C和TC作用更有效(分别为21% vs. 7.5% vs. 2.7%; 15.8% vs. 7.5% vs. 7.8%)。

3. 与其他降脂药联合应用

(1)多廿烷醇与他汀类药物联用:将5mg/d多廿烷醇与他汀类药物合用增加HDL-C的程度比单独应用他汀类药物高,但没有比单独应用多廿烷醇效果更好。没有发现两药合用降低胆固醇的作用更强。可能原因是他汀类药物抑制HMG CoA还原酶的作用较强,低剂量的多廿烷醇并不能增加这种抑制作用。因为目前只有一项临床试验,需进一步的临床研究验证。

(2)多廿烷醇与贝特类药物联用:联合应用5mg/d多廿烷醇和吉非贝齐600 mg/d或苯扎贝特400 mg/d,比单独应用多廿烷醇10mg/d或吉非贝齐1200 mg/d或苯扎贝特400 mg/d更有效。单用多廿烷醇升高HDL-C 10.7%,单用吉非贝齐升高HDL-C 10.9%,降低TG 33.9%。联合治疗TC水平下降20.8%,LDL-C水平下降7.7%,降低TG 47.1%,升高HDL-C 25.6%。

十余年来众多的相关研究证实了多廿烷醇在降脂方面的有效性和安全性,近几年也出现少数为阴性结果的临床研究。但是这些研究的样本例数很小,研究结果的

差异大，难以否定多廿烷醇的降脂疗效。

(五) 多廿烷醇降脂外多效性作用临床研究——抗血小板聚集

抗血小板聚集是多廿烷醇降脂作用外另一重要特性。在动物和临床实验中均证明多廿烷醇可减少血中血栓素 B₂ 水平，升高 6-酮前列腺素 F_{1α} 的水平，同时抑制胶原和花生四烯酸以及二磷酸腺苷 (ADP) 和肾上腺素诱导的血小板聚集，此抑制过程具有剂量依赖性，10~50 mg/d 范围内随着剂量的增加，抑制效果加强。但是多廿烷醇对于凝血时间没有影响。和阿司匹林相比，20 mg/d 的多廿烷醇对肾上腺素介导的聚集作用更强 (32.6% vs. 21.9%)，而阿司匹林 (100mg/d) 在抑制胶原介导的聚集方面更有效 (61.4% vs. 40.5%)。多廿烷醇 (20mg/d) 和阿司匹林 (100mg/d) 的联合疗法优于单一用药，可加强对肾上腺素 (57.5%) 和胶原 (71.3%) 介导的血小板聚集的抑制作用。

临床研究显示，与阿司匹林比较，多廿烷醇可明显改善冠心病患者运动能力和左心室功能，减少心绞痛症状发作次数。

(六) 多廿烷醇的毒性、安全性和不良反应

1. 多廿烷醇的毒性和安全性 多个动物实验和临床研究表明，多廿烷醇具有良好的安全性。

应用相当于人体用药剂量 (20 mg/d) 17 240 倍的高剂量未发现胎儿畸形和生殖毒性以及长期口服的致癌性。健康受试者单次口服最大剂量 (20 mg/d) 50 倍的多廿烷醇 (1000 mg/d)，未出现临床、血液和生化指标的改变，显示良好的耐受性。

多廿烷醇 (5~20 mg/d) 未发现致肝毒性，对肝功能指标没有影响，不加重已有肝损伤者的肝功能异常；对骨骼肌的安全指标没有影响，未见肌病和肌溶解的案例报道。不影响血糖代谢。对大于 60 岁患者短期和长期的研究结果显示，老年人群应用多廿烷醇同样有良好的安全性和耐受性。

联合降脂治疗中，如与辛伐他汀或氯贝特类 (吉非贝齐和苯扎贝特) 联合，未发现药物相互作用导致的临床不良事件。

2. 不良反应 包括 27 879 例患者的上市后研究

(postmarketing surveillance, PMS)，应用剂量 5~20mg，为期 4 年，显示不良事件发生率极低，最常见的不良事件有体重减轻 (0.25%)、多尿症 (0.13%)、多食 (0.08%)、头痛 (0.07%)、头晕 (0.06%)、关节痛 (0.05%) 和失眠 (0.05%)。

包括 37 400 例患者、超过 7 年的药理学监测中，撤药率仅 85 例 (0.3%)。比较试验中不同降脂药物不良事件相关的撤药率，多廿烷醇为 0.8%，他汀类和氯贝丁酯分别为 4.7% 和 6.9%。

(七) 多廿烷醇应用适应证、禁忌证及推荐剂量

适应证：用于高胆固醇血症、高 LDL-C 血症或低 HDL-C 血症患者。

禁忌证：尽管多廿烷醇在动物实验中没有发现有致畸作用，不损害大鼠的生殖能力，但胆固醇及其相关的代谢产物在胎儿的生长发育过程中是必需的，所以禁用于妊娠期妇女。目前没有证据证实多廿烷醇及其代谢产物是否可以通过人类乳汁分泌，因此哺乳期妇女禁用。没有证据证实多廿烷醇对儿童的有效性和安全性，目前不推荐儿童使用多廿烷醇。

推荐剂量：推荐起始剂量为 5 mg/d，10 mg/d 可以增加疗效，推荐最大治疗剂量为 20 mg/d，产品的安全性和耐受性均良好。因胆固醇的生物合成在夜间活跃，推荐每日晚餐后服用。可与贝特类药物合用治疗混合型高脂血症。该药为辅助性治

疗药物，服用者在治疗期间应保持低脂健康饮食。

基于以上证据，多廿烷醇的临床应用中国专家达成如下共识：

1. 因多廿烷醇具有良好的安全性、耐受性和明确的调脂疗效，可用于高胆固醇血症、高 LDL-C 血症或低 HDL-C 血症患者心血管疾病的预防。尤其适用于老年人、肝功能异常和不能耐受他汀类药物的高胆固醇血症患者。

2. 多廿烷醇与贝特类药物合用时安全性良好，可与贝特类药物联合用于混合型高脂血症的治疗。

参考文献

1. Mas R. D-002. Drugs of the future, 2001, (26) : 731-744.
2. Singh DK, Li L, Porter TD. Policosanol inhibits cholesterol synthesis in hepatoma cells by activation of AMP-kinase. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 318(3):1020-1026.
3. Menéndez R, Fraga V, Amor AM, et al. Oral administration of policosanol inhibits in vitro copper ion-induced rat lipoprotein peroxidation. Physiol Behav, 1999, 67(1):1-7.
4. Noa M, Más R, de la Rosa MC, et al. Effect of policosanol on lipofundin-induced atherosclerotic lesions in rats. J Pharm Pharmacol, 1995, 47(4):289-291.
5. Noa M, de la Rosa MC, Más R, et al. Effect of policosanol on foam cell formation in carrageenan-induced granulomas in rats. J Pharm Pharmacol, 1996, 48(3):306-309.
6. Nikitin I, Slepchenko NV, Gratsianskii NA, et al. Results of the multicenter controlled study of the hypolipidemic drug policosanol in Russia. Ter Arkh, 2000, 72(12):7-10.
7. Mas R. Policosanol. Drugs of the Future, 2000, 25: 569-586.
8. 王云, 柯元南, 王嘉莉, 等. 多廿烷醇与普伐他汀治疗高脂血症的疗效和安全性. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(2): 124-128.
9. Mas R, Castaño G, Fernández J, et al. Effects of policosanol on morbidity and mortality in older hypercholesterolemic patients. J Am Coll Cardiol, 2002, 39 (Suppl B):429B.
10. Castaño G, Mas R, Fernández L, et al. A long-term study of policosanol in the treatment of Intermittent Claudication. Angiology, 2001, 52: 115-125.
11. Castaño G, Mas R, Fernández L, et al. Effects of policosanol and lovastatin in patients with intermittent claudication: A double-blind comparative pilot study. Angiology, 2003, 54: 25 - 38.
12. Jé Illnait, PhD. Effects of Policosanol (10 mg/d) Versus Aspirin (100 mg/d) in Patients With Intermittent Claudication: A 10-Week, Randomized, Comparative Study, Angiology, 2008, 59, (3) : 269-277.
13. Castano G, Mas R, Fernandez L et al. Effects of policosanol on patients with borderline to mildly increased serum cholesterol levels: A prospective, double-blinded placebo-controlled study. Curr Ther Res Clin & Exp, 2003, 64: 522 - 537.
14. Torres O, Agramonte AJ, Illnait J, et al. Treatment of hypercholesterolemia in NIDDM with policosanol. Diabetes Care, 1995, 18: 393-397.
15. Crespo N, Alvarez R, Más R, et al. Effect of policosanol on patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) and hypercholesterolemia. Curr Ther Res, 1997, 58: 44-51.
16. Hernández F, Illnait J, Más R, et al. Effects of policosanol on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers. Curr Ther Res, 1992, 51: 568-575.
17. Gladys Castaño, Rosa Más, JC Fernández, et al. Effects of Policosanol in Older Patients With Type II Hypercholesterolemia and High Coronary Risk.

The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2001,56:M186-M193.

- 18.Noa Miriam,Mendoza Sarahi,Mas Rosa,et al. Effect of policosanol on carbon tetrachloride induced acute liver damage in SpragueDawley rats. Drugs R D, 2003, 4(1):29-35.
- 19.Castaño G, Menéndez R, Más R,et al. Effects of policosanol and lovastatin on lipid profile and lipid peroxidation in patients with dyslipidemia associated with type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pharmacol Res, 2002, 22(3-4):89-99.
- 20.Castano G, Mas R, Fernandez JC, et al. Efficacy and tolerability of policosanol compared with lovastatin in patients with type II hypercholesterolemia and concomitant coronary risk factors. Curr Ther Res Clin Exp, 2000, 61:137-146.
- 21.Castaño G, Fernández L, Mas R, et al. Comparison of the effects of policosanol and atorvastatin on lipid profile and platelet aggregation in patients with dyslipidaemia and type 2 diabetes mellitus. Clin Drug Investig, 2003, 23(10):639-650.
- 22.Castaño G, Nodarse M, Más R, et al.Estudio comparativo de la eficacia y tolerabilidad del policosanol, la simvastatina y de su terapia combinada en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II. Rev CENIC Cien Biol 1998, 29: 9-15.
- 23.Castaño G, Más R, Tabares I, et al.Estudio comparativo del policosanol, gemfibrozil y la terapia combinada policosanol-gemfibrozil en el tratamiento de la hipercolesterolemia tipo II. Rev CENIC Cien Biol, 1998, 29: 17-23.
- 24.Pons P, Fernández L, Más R,et al: Estudio comparativo de los efectos del policosanol y el bezafibrato en pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II. Rev CENIC Cien Biol, 1996, 27: 71-77.
25. Alcocer A, Fernández L, Campos E,et al.A comparative study of policosanol vs acipimox in patients with type II hypercholesterolemia. Int J Tissue React, 1999, XXI: 57-64.
- 26.Pons P, Illnait J, Más R, et al. A comparative study of policosanol versus probucol in patients with hypercholesterolemia. Curr Ther Res, 1997, 58: 26-35.
- 27.Cubeddu LX, Cubeddu RJ, Heimowitz T, et al. Comparative lipid-lowering effects of policosanol and atorvastatin: a randomized, parallel, double-blind, placebo-controlled trial. Am Heart J, 2006, 152(5):982.e1-5.
- 28.Marcello S, Gladstein J,Tesone P,et al.Effects of bezafibrate plus policosanol or placebo in patients with combined dyslipidemia:A pilot study. Curr Ther Res, 2000, 61 (6):346-357.
- 29.Arruzazabala ML, Valdes S, Mas R, et al.Effect of policosanol successive dose increases on platelet aggregation in healthy volunteers. Pharmacol Res, 1996, 34 (5-6) : 181- 185.
30. Arruzazabala ML, Valdes S, Mas R, et al. Comparative study of policosanol, aspirin and the combination therapy policosanol-aspirin on platelet aggregation in healthy volunteers.Pharmacol Res, 1997, 36 (4) :293- 297.
- 31.Stusser R, Batista J, Padron R, et al.Long-termtherapy with policosanol improves treadmill exercise-ECG testing performance of coronary heart disease patients.Int J Clin Pharmacol Ther, 1998, 36 (9) :469- 473.
- 32.Batista J, Stusser R, Saez F, et al.Effect of policosanol on hyperlipidemia and coronary heart disease in middle-aged patients.A 14-month pilot study.Int J Clin Pharmacol Ther, 1996, 34 (3) :134-137.
- 33.Más R, Rivas P, Izquierdo JE, et al. Pharmacoepidemiologic study of policosanol. Curr Ther Res, 1999, 60: 458-467.

起草专家:

胡大一 柯元南 齐国先 丁荣晶

核心专家组 (按汉语拼音排序):

博力杨 曹悦鞍 陈海平 陈红 杜金行 冯丰 冯明 甘立平 高海青 郭来

敬 何青 洪昭光 胡桃红 华琦 季福绥 柯元南 李敏 李瑞杰 李艳芳 刘
梅林 刘淼冰 米树华 牛玉坚 齐国先 祁哲 秦明照 邵伟庆 宋京中 孙艺
红 唐强 王捷 武建英 夏云峰 阳江权 杨新春 叶平 张进虎 张明 张勤
奕 张抒扬 郑智刚 周玉杰 朱晓法 邹阳春

8. 老年高血压的诊断与治疗 2008 中国专家共识要点

(一) 前言

高血压是最常见的心血管病，是全球范围内的重大公共卫生问题。高血压是老年人最常见的疾病，是导致老年人充血性心力衰竭、脑卒中、冠心病、肾功能衰竭、主动脉病的发病率和病死率升高的主要危险因素之一，严重影响老年人的生活质量。老年高血压的发病机制、临床表现和预后等方面与年轻患者相比，具有一定的特殊性，是高血压的一种特殊类型。因此，在诊断治疗中应重视老年高血压的病理生理特点及特殊机制进行个体化治疗。

以往对老年高血压的降压治疗多较慎重，认为老年人血压轻度升高是一种生理现象，对其血压控制的目标值掌握较为宽松。近年来，随着老年高血压一系列大规模临床试验的陆续揭晓，高血压防治的观念不断更新，人们对老年高血压有了新的认识。无论是 2003 年公布的美国预防、检测、评估与治疗高血压全国联合委员会第七次报告 (JNC-7)、2004 年日本高血压防治指南 (JSH)，还是 2007 年欧洲心脏病学会 (ESC) 和欧洲高血压学会 (ESH) 联合颁布的《欧洲高血压指南》，均对老年高血压的防治作了重要的论述。年龄增长是心血管疾病的危险因素，与成年高血压相比，同种程度的高血压，老年高血压危险度升高。因此，对于老年高血压，应积极进行治疗。

中国已迅速步入老龄社会，老年高血压的发病率也逐年上升。为了进一步规范老年高血压的诊断与治疗，提高中国老年人高血压的治疗水平，我们组织了国内相关领域的权威专家，根据近年来老年高血压的循证医学证据以及老年高血压诊治的新进展，结合我国老年高血压的流行病学特点和诊治现状，共同起草了本专家共识要点。

本共识坚持重点突出、简明扼要、科学性与实践性并重，服务于临床的宗旨。不仅适用于各级医护、营养、高血压教育、卫生管理等专业人员，而且对于老年高血压患者和关注健康的普通读者同样具有指导意义。我们衷心希望《老年高血压的诊断与治疗 2008 中国专家共识要点》随着不断推进的老年高血压治疗实践，指导临床医师更安全、有效地控制老年人高血压，减少高血压带来的危害，提高老年患者的生存质量，维护老年人的健康。

(二) 老年高血压的定义

1. 老年的定义

欧美国家一般以 65 岁为老年的界限。中华医学会老年医学会于 1982 年根据世界卫生组织西太平洋地区会议所定而提出的老年界限为 ≥ 60 岁。

2. 老年高血压的定义

根据 1999 年 WHO/ISH 高血压防治指南，年龄在 60 岁以上、血压持续或 3 次以上非同日坐位血压收缩压 (SBP) ≥ 140 mmHg 和 (或) 舒张压 (DBP) ≥ 90 mmHg，可定义为老年高血压。若收缩压 (SBP) ≥ 140 mmHg，舒张压 (DBP) < 90 mmHg，则定义为老年单纯收缩期高血压 (老年 ISH)。

(三) 老年高血压的现状

近期 Framingham 心脏研究的资料显示，随着年龄增长，高血压的患病率和血压升高幅度增加。在年龄 < 60 岁的人群中，27% 的人患有高血压 (SBP ≥ 140 mmHg 和

(或)DBP \geq 90mmHg), 其中 20%为 2 级高血压(未治疗时 SBP \geq 160mmHg 或 DBP \geq 100mmHg)。在 80 岁左右的人群中, 75%患有高血压, 其中 60%为 2 级高血压。在年龄 \geq 80 岁的人群中, 高血压的患病率高达 90%以上。据 2002 年卫生部组织的全国居民 27 万人营养与健康状况调查资料显示, 我国 60 岁及以上老年人群高血压的患病率为 49%。即约每 2 位老年人中就有 1 人患有高血压。

高血压知晓率、治疗率和控制率是高血压流行病和防治研究的重要参数。尽管许多试验结果显示, 老年人高血压能从降压治疗中获益, 但其治疗率及控制率均较低。Framingham 心脏研究资料显示, 随着年龄增长, 接受降压治疗的高血压患者的血压控制率下降。在年龄 $<$ 60 岁、60~79 岁和 $>$ 80 岁的人群中, 血压控制正常率分别为 38%、28%和 23%。在我国, 仅 32.2%的老年高血压患者接受治疗, 控制率仅为 7.6%。

(四) 老年高血压的临床特点

1. 收缩压增高为主

收缩压是脑血管病和冠心病危险性的重要预测因子。老年人收缩压随年龄的增长升高, 而舒张压在 60 岁后则缓慢下降。越来越多的流行病和临床研究证明, 收缩压与脑卒中、左心室肥厚、心力衰竭比舒张压有更强的相关性。随着年龄增长, ISH 的发生率增加, 同时脑卒中的发生率急剧升高。因此, 老年 ISH 占高血压的 60%, 是严重威胁老年人健康和生命的重要疾病, 在临床实践中应充分关注。

2. 脉压增大

脉压是反映动脉弹性的指标, 老年人脉压增大是重要的心血管事件预测因子。Syst-China、Syst-Eur 和 EWPHE 等老年人高血压研究的汇总分析表明, 60 岁以上老年人的基线脉压与总死亡、心血管性死亡、脑卒中和冠心病发病均呈显著正相关。我国的研究提示, 老年脑血管病患者脉压水平与脑卒中复发有关。

3. 血压波动大

随着年龄增长, 老年患者的压力感受器敏感性降低, 而动脉壁僵硬增加, 顺应性降低, 随情绪、季节和体位的变化血压易出现较明显的波动。老年人血压波动范围大, 不仅影响血压总体水平和治疗效果的评价, 在选择药物时亦需特别谨慎。此外, 老年高血压患者常伴有左心室肥厚、室性心律失常、冠状动脉硬化以及颅内动脉硬化等疾患, 血压急剧波动时, 可显著增加发生严重不良心血管事件的危险。

4. 容易发生体位性低血压

常用体位性低血压的定义为: 在改变体位为直立位的 3 分钟内, 收缩压 (SBP) 下降 $>$ 20mmHg 或舒张压 (DBP) 下降 $>$ 10mmHg, 同时伴有低灌注的症状。JNC-7 对体位性低血压的定义为: 直立位 SBP 下降 $>$ 10mmHg 伴有头晕或晕厥。在老年收缩期高血压者伴有糖尿病、低血容量, 应用利尿剂、扩血管药或精神类药物者容易发生体位低血压。

5. 常见血压昼夜节律异常

临床研究显示, 老年高血压患者血压昼夜节律异常的发生率高, 表现为夜间血压下降幅度不足 10% (非杓型) 或超过 20% (超杓型), 使心脑血管等靶器官损害的

危险性显著增加。老年高血压患者非杓型血压发生率可高达 60%以上。与年轻患者相比，老年人靶器官损害程度与血压的昼夜节律更为密切。

6. 常与多种疾病并存，并发症多

老年高血压常伴发动脉粥样硬化、高脂血症、糖尿病、老年痴呆等疾患，脑血管意外的发生率和复发率明显增加。老年高血压患者若血压长期控制不理想，更易发生靶器官损害，如：冠心病、脑卒中、缺血性肾病及间歇性跛行等；其心血管病死亡率以及总死亡率显著高于同龄正常人。中国人群脑卒中发生率远高于西方人群，老年人由于血管弹性差、自动调节功能减弱，更易发生脑卒中。因此，积极控制老年人高血压对预防脑卒中极为重要。

(五) 老年高血压的治疗

1. 老年高血压的治疗目标

治疗老年高血压的主要目标是保护靶器官，最大限度地降低心血管事件和死亡的总风险。20 世纪 90 年代高血压治疗取得了重大进展，老年高血压患者经过有效降压治疗心脑血管并发症的发生率和病死率显著减少，证明在心脑血管病高发的老年人群中降压治疗不仅安全可行，而且获益相对更大。

由于老年高血压患者多伴有其他危险因素、靶器官损害和心血管疾病，2005 年我国高血压防治指南中将降压目标确定为收缩压降至 150mmHg 以下，如能耐受可进一步降低。

老年人降压治疗应强调收缩压达标，不应过分关注或强调舒张压变化的意义。

2. 老年高血压的治疗策略

老年人高血压的初始降压治疗应遵循降压治疗的一般原则，降压药应从小剂量开始，降压速度不宜过快，应逐步降压，密切观察药物反应，特别在体质较弱的患者中尤应如此。

老年高血压患者常为多种疾病并存，多同时存在其他心血管病危险因素和(或)靶器官损害，应慎重选择治疗药物，用药后应密切观察疗效及副作用，避免矫枉过正。

多项研究证实，多数老年患者需要联合应用两种以上降压药物才能达到降压目标。强调老年人降压治疗应为多种药物联合，逐步降压达标。

老年人降压治疗时应测量立位血压评估降压治疗的体位效应，避免体位性低血压及过度降低血压。存在体位性低血压时应根据立位血压判断血压是否达标。

动态血压监测有助于更为详细地了解血压波动情况，条件允许时可作为老年高血压患者诊断与疗效监测的常规检查项目。

在临床治疗实践中，应根据患者的个体特征及危险分层选择降压药物。在治疗高血压的同时，应积极干预其他相关的危险因素。

对于 80 岁以上的老年高血压患者，尚无充分的循证医学证据和公认的降压目标。对于降压治疗效果及耐受性良好、无严重脑血管病变的患者应进行降压治疗。

3. 老年高血压的非药物治疗

非药物治疗是高血压治疗的基本措施，包括改善生活方式、消除不利于心理和身体健康的行为和习惯，目的是降低血压、控制其他心血管危险因素和并存的临床疾病状况。具体内容如下：

(1) 合理膳食，减少钠盐的摄入。中国营养学会推荐每人每日食盐量不超过 6g。

(2) 适当减轻体重，建议体重指数 (BMI) 应控制在 24 kg/m^2 以下。高血压患者体重指数减少 10% 则可使病人的胰岛素抵抗、糖尿病、高脂血症和左心室肥厚有所改善。

(3) 适当补充钾和钙盐，鼓励摄入新鲜蔬菜、水果、脱脂牛奶，以及富含钾、钙、膳食纤维、不饱和脂肪酸的食物。

(4) 减少膳食脂肪摄入，脂肪量应控制在总热量的 25% 以下。饱和脂肪酸的量应 $<7\%$ 。

(5) 限制饮酒：中国营养学会建议成年男性一天饮用酒精量 $<25\text{g}$ ，相当于啤酒 750ml，或葡萄酒 250ml，或 38° 白酒 75g，或高度白酒 50g；成年女性每日饮用酒精量 $<15\text{g}$ ，相当于啤酒 450ml，或葡萄酒 150ml，或 38° 白酒 50g。每日摄入酒精量 $>30 \text{ g}$ 者，随饮酒量的增加血压显著升高。此外，饮酒降低降压药物的疗效，高血压患者应严格限制饮酒量。

(6) 运动有利于减轻体重和改善胰岛素抵抗，提高心血管调节能力，降低血压。可根据年龄及身体状况选择适合的运动方式，如快步行走，一般每周 3~5 次，每次 30~60 分钟。

(7) 减轻精神压力，保持心理平衡，避免情绪波动。

注意事项：

老年人（特别是高龄老年人）过于严格的控制饮食及限制食盐摄入可能导致营养不良及电解质紊乱，应根据患者具体情况选择个体化的饮食治疗方案。过快、过度减轻体重可导致患者体力不佳影响生活质量，甚至导致抵抗力降低而易患其他系统疾病。因此，老年人应鼓励适度减轻体重而非短期内过度降低体重。运动方式更应因人而异，需结合患者体质状况及并存疾病等情况制定适宜的运动方案。

4. 老年高血压的药物治疗 治疗老年高血压的理想降压药物应符合以下条件：①平稳、有效；②安全，不良反应少；③服药简单、方便，易于提高依从性。

合理选择降压药物不仅有利于控制老年高血压患者的血压，更重要的是降低患者心血管疾病的发病率和病死率，达到预防脑卒中、冠心病、心力衰竭和肾功能不全并减少心血管事件的目的。

(1) 降压药及其特点：常用的 5 类降压药物利尿剂、钙拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 与 β -受体阻滞剂均可用于老年高血压的治疗。其中，老年人使用利尿剂和钙拮抗剂降压疗效好、副作用较少。对于部分存在前列腺肥大的老年男性患者或其他降压药物不能理想控制血压的患者， α -受体阻滞剂亦可用于降压治疗。

1) 利尿剂：多个欧美人群的降压治疗临床试验表明，利尿剂能够降低中风的发生率、减少心血管事件、降低死亡率且费用低廉、不良反应较少，被推荐为降压治疗的基本用药。迄今为止，尚缺乏以我国人群为基础的大规模临床对照试验证据，我国现行指南对利尿剂的推荐以国外研究为主要依据。研究显示，小剂量利尿剂 (如氢氯噻嗪 $12.5 \sim 25.0 \text{ mg/d}$) 可使患者获益。氢氯噻嗪和阿米洛利的复方制剂、吲达帕胺是目前临床常用的利尿剂药物。利尿剂可用于治疗老年单纯收缩期高血压，尤其适用于合并心力衰竭、水肿的老年高血压患者。由于长期应用大剂量利尿剂显著增加电解质紊乱及糖脂代谢异常的风险，老年高血压患者使用利尿剂应从小剂量开始，监测不良反应，如氢氯噻嗪、吲达帕胺导致的低钾血症、高尿酸血症等。严重肾功能不全的患者应使用袢利尿剂如托拉塞米、呋塞米等。

2) 钙拮抗剂 (CCB)：第一代 CCB(维拉帕米，地尔硫 zaozi001，硝苯地平)由于降压作用持续时间短，血管选择性较低，不良反应较多等特点，不推荐用作首选降压药物。目前，临床上使用的主要为长效二氢吡啶类 CCB。长效 CCB 的副作用较少，主要不良反应包括头痛，外周水肿、面色潮红、便秘、增加交感神经兴奋性等。对代谢无不良影响，更适合用于代谢综合征/胰岛素抵抗的高血压患者。CCB 无绝对禁忌证，降压疗效显著，与其他 4 类基本降压药物均可联合使用。推荐长效、血管选择性较高的 CCB 作为老年高血压患者降压治疗的基本药物。。B 哦 /ESCO/ISH 因

3) 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)：适用于伴有冠心病，左心功能不全，糖尿病，慢性肾脏疾病或蛋白尿的老年高血压患者。对低肾素高血压老年患者的降压效果可能较差。ACEI 对心率和心排出量无明显影响，不影响代谢，副作用较少。主要副作用是咳嗽、皮疹，少部分患者可出现味觉异常、肾功能恶化；血管神经性水肿罕见，但可危及患者生命。

4) 血管紧张素受体 II 拮抗剂 (ARB)：降压作用与 ACEI 相似，咳嗽等副作用较少。尤其适用于不能耐受 ACEI 咳嗽等副作用的患者。

5) β -受体阻滞剂：虽然近年对 β -受体阻滞剂在降压治疗中的地位存在争议，禁用于二度及二度以上房室传导阻滞、支气管哮喘的患者，长期大量使用可引起糖脂代谢紊乱。但对于合并心肌梗死、心绞痛、心力衰竭的高血压患者（包括老年患者）仍应使用此类药物。老年人常存在心动过缓、窦房结功能异常，应根据适应证决定是否使用 β -受体阻滞剂。

6) α -受体阻滞剂：由于 α -受体阻滞剂容易使老年高血压患者出现体位性低血压，一般不作为老年高血压患者的首选用药。由于 α -受体阻滞剂对老年男性前列腺增生有治疗作用，合并前列腺疾病的老年高血压病患者可优先选用 α -受体阻滞剂。治疗时应从小剂量开始睡前服用，并监测立位血压以避免体位性低血压的发生，根据患者治疗的反应逐渐调整剂量。

(2) 联合治疗：联合治疗利用多种不同机制降压，降压效果好、不良反应少、更有利于靶器官保护，同时提高患者用药依从性和成本/效益比的优点。当使用单药常规剂量不能降压达标时，应采用多种药物联合治疗。通常，老年高血压患者常需服用 2 种以上的降压药物才能使血压达标。可根据老年个体特点选择不同作用机制的降压药物，以达到协同增效、减少不良反应的目的。以长效 CCB 为基础的联合降压治疗副作用小、降压疗效好。国产复方降压制剂价格低廉，可供经济条件较差的高血压患者选用。

5. 老年高血压合并其他疾病时的降压目标及药物选择

老年高血压患者常并发冠心病、心力衰竭、脑血管疾病、肾功能不全、糖尿病、脑卒中等，降压药物的选择具有特殊性，药物选择如表 8-1 所示。

表 8-1 老年高血压合并其他疾病时的降压目标及药物选择

老年高血压合并疾病	推荐用药
老年高血压合并冠心病	血压控制的目标为<130/80mmHg。如无禁忌证，应使用β-受体阻滞剂和 ACEI；对于血压难以控制的冠心病患者，可使用长效 CCB。对于稳定型心绞痛伴心力衰竭的患者，可选择非洛地平缓释片及氨氯地平。
老年高血压合并心力衰竭	血压控制的目标为<130/80mmHg。可选用 ACEI、β-受体阻滞剂及利尿剂治疗。如果不能使血压达标，可加用血管选择性较高的二氢吡啶类 CCB、非洛地平缓释片或氨氯地平。
老年高血压合并房颤	合并阵发性房颤的高血压患者应使用 ACEI 或 ARB 治疗；对于持续性房颤的高血压患者，β-受体阻滞剂及非二氢吡啶类 CCB 有助于控制心室率。
老年高血压合并糖尿病	血压控制的目标为<130/80mmHg ARB 或 ACEI 具有改善糖代谢、减少尿微量白蛋白作用，有利于延缓糖尿病肾病的发生，应作为高血压合并糖尿病的首选药物。 长效 CCB 对代谢无不良影响，也适用于糖尿病患者。
老年高血压合并肾功能不全	肾功能不全与心血管事件的风险密切相关，应将血压控制在<130/80mmHg 以内，尽量减少蛋白尿。为达到降压目标，常需联合使用多种药物，包括袢利尿剂。 首选 ARB 或 ACEI 治疗用于降低蛋白尿，改善肾功能，延缓肾功能不全进展，减少终末期肾病发生。
老年高血压合并脑卒中	急性脑梗死 72 小时内降压治疗应慎重，现有指南建议血压过高 (SBP ≥ 200mmHg) 时或病情稳定后再进行降压治疗，SBP 如需降至 180mmHg 以内，24 小时的降压幅度应<15%。急性脑出血 SBP ≥ 180mmHg 时应给予降压治疗，目标血压为 160/90 mmHg。有脑卒中、TIA 病史者，应评估脑血管病变的情况，如无禁忌证，在保障脑供血的前提下，初始治疗可选择一种降压药或联合应用降压药，逐步将血压控制在较理想水平 (<130/80mmHg)。伴有双侧颈动脉 ≥ 70%狭窄时降压治疗应慎重 (收缩压一般不应低于 150mmHg)。

(六) 高龄老年高血压患者降压治疗的循证医学证据及治疗建议

80 岁以上的老年人称为高龄老年人。在大规模临床试验中，专为 ≥ 80 岁的高龄老年患者设计的临床试验不多。HYVET (**hypertension in the very elderly trial**, 高龄老年高血压试验) 研究为高龄老年高血压患者的降压治疗提供了重要证据，这是迄今唯一针对 80 岁以上高龄老年高血压患者的大规模临床试验。该研究采用随机、双盲、安慰剂对照设计，共入选 3845 例高龄老年高血压患者，其坐位收缩压 160~199mmHg，和(或)坐位舒张压 90~109mmHg，随机分为活性药物治疗组(缓释吲达帕胺 1.5mg 或加用培哚普利 2~4mg)与安慰剂组。其主要终点为致死性或非致死性脑卒中事件发生率，次要终点为总死亡率、心血管死亡率、心脏性死亡率、脑卒中死亡率以及骨折发生率。随访 2 年的结果显示，与安慰剂组相比，活性药物治疗组总死亡率降低 21% ($P=0.02$)，脑卒中发生率降低 30% ($P=0.06$)，致死性脑卒中发生率降低 39% ($P=0.05$)，致死性和非致死性心力衰竭降低 64% ($P<0.001$)，严重不良心血管事件发生率降低 34% ($P<0.001$)。HYVET 研究的结果提示，经过选择的 80 岁以上老年人群将血压控制在 150/80mmHg 以内，可从降压治疗中获益。进一步降低血压是否可使患者获益尚需更多的临床研究证实。

HOT-CHINA (59.8%符合方案人群为 60 岁以上老年人) 研究是在我国进行的大规模临床研究，结果表明：以长效 CCB 非洛地平缓释片为基础的五步降压治疗法，

在中国原发性高血压患者中获得良好的降压效果。符合方案人群治疗 10 周后血压达标率为 87.0%。对高龄老年亚组分析显示, 3050 例高龄(80~90 岁)老年高血压患者降压效果显著, 达标率高, 不良事件的发生率低, 提示以非洛地平缓释片为基础的降压方案对高龄老年患者具有良好的疗效、安全性和依从性。

根据现有循证医学证据, 可将 80 岁以上老年人群血压控制在 150/80mmHg 以内。由于高龄老年高血压患者常伴心脑血管疾病、糖尿病、血脂代谢异常及联合使用多种药物, 患者的临床特征更为复杂, 治疗更困难, 更容易发生药物不良反应。在控制血压的同时, 需要注意合并疾病及靶器官的保护, 应避免使用加重或诱发心血管并发症的药物。高龄老年高血压患者的降压药物选择应更谨慎, 应逐步降低血压, 尽量避免血压波动, 在患者能耐受降压治疗的前提下, 在数周内逐渐使血压达标。

总之, 高血压对于老年人的危害更大, 老年高血压患者发生靶器官损害以及相关死亡的危险显著增高。在老年人群中有效地控制血压可获得与年轻高血压患者一样, 甚至更大的益处。长期以来, 在临床实践中, 老年人高血压的治疗率、控制率均低于普通人群, 达标率极低。因此, 老年高血压患者的防治工作任重道远, 亟待加强。希望借助于老年高血压专家共识的推广, 提高临床医生和患者对老年人降压治疗的关注, 使更多的老年高血压患者获益。

参考文献

- 1.Chalmers J. The 1999 WHO-ISH Guidelines for the Management of Hypertension. *Med J Aust*, 1999, 171(9):458-459.
- 2.Franklin S, Khan SA, Wong DA, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation*, 1999, 100:354-360.
- 3.Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*, 2005, 294:466-472.
4. 中国降压治疗预防脑卒中再发研究协作组. 脑血管病患者脉压水平与脑卒中再发的关系. *中国循环杂志*, 2003, 18(4): 284-287.
- 5.Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003, 42:1206-1252.
6. Kario K, Shimada K. Risers and Extreme-Dippers of Nocturnal Blood Pressure in Hypertension: Antihypertensive Strategy for Nocturnal Blood Pressure. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2004, 26(2): 177-189.
7. 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005 年修订版).
8. Fields LE, Burt VL, Cutler JA, et al. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000: a rising tide. *Hypertension*, 2004, 44:398-404.
9. Lloyd-Jones DM, Evans JC, Levy D. Hypertension in adults across the age spectrum: current outcomes and control in the community. *JAMA*, 2005, 294:466-472.
10. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension*, 2000, 36:780-789.
11. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*, 1998, 351:1755-1762.
12. 中国营养学会. 中国居民膳食指南. 拉萨:西藏人民出版社, 2008.
13. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*, 2002, 288:2981-2997.

14. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*, 1991, 338(8778):1281-1285.
15. Lever AF, Brennan PJ. MRC trial of treatment in elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens*, 1993, 15(6):941-952.
16. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension*, 1997, 29(1 Pt 1):8-14.
17. SHEP Collaborative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA*, 1991, 265:3255-3264.
18. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension*, 2006, 47:352-358.
19. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. *Hypertension*, 2004, 43:4-9.
20. 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南. 2007.
21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2007, 25:1105-1187.
22. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*, 2008, 358(18):1887-1898.
23. 刘力生, 张维忠, 郝建生, 等. 非洛地平缓释片在高血压治疗中的达标率和安全性研究. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(4):291-294.

审定专家

胡大一

起草专家

刘梅林 郭艺芳

顾问专家

顾复生 祁芸云

核心专家团（按姓氏拼音排序）

陈海平 陈红 成蓓 程蕴琳 迟静茹 方宁远 冯明 付军 高秀荣 郭妍 郭寅 郭志刚
何青 何兆初 贺茂林 华琦 黄若文 雷梦觉 李敏 李明扬 李小鹰 李勇 刘承云 刘
文娟 米树华 戚本玲 秦明照 唐海沁 唐新华 陶贵周 陶军 王凤玲 王继光 王建昌
王捷 韦南 吴秀萍 武剑 溪东珠 项美香 严晓伟 叶平 于俊民 袁洪 张存泰 张一
娜 张宇清 郑知刚 周晓芳 周颖玲 周玉杰

9. 急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识（修订版）

急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗中国专家共识组

编者按:业已证实,梗死动脉血栓性栓塞是 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 的主要原因,近年随着介入治疗技术的快速发展使溶栓在心肌梗死急性期治疗中的应用有所减少,但是溶栓治疗具有快速、简便、经济、易操作的特点,在目前我国经济和医疗资源分布不均衡的条件下,溶栓治疗仍具有重要地位。国内 STEMI 救治的现状是,再灌注治疗比例仍然有很大的改善空间,在基层医院更多的是进行溶栓治疗,但以非选择性溶栓药物为主,很大比例的患者没有在有效的时间内得到有效的再灌注。“急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗的中国专家共识”的推出对规范临床的溶栓治疗、提高我国急性 STEMI 再灌注治疗的比例和成功率具有重要意义。

一、前言

一个世纪以前冠状动脉阻塞的临床表现即被发现,但直到 1980 年才证实梗死动脉血栓性栓塞是 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 的主要原因 (1)。溶栓治疗是通过溶解动脉或静脉血管中的新鲜血栓使血管再通,从而部分或完全恢复组织和器官的血流灌注。自从 1959 年链球菌培养液提取物链激酶首次用于治疗血栓栓塞性疾病以来 (2),溶栓广泛用于心肌梗死、缺血性脑卒中和静脉血栓栓塞性疾病的急性期治疗,溶栓治疗不但改善症状,并且使病死率明显下降。虽然,近年来介入治疗技术的快速发展使溶栓在心肌梗死急性期治疗中的应用有所减少,但是溶栓治疗具有快速、简便、经济、易操作的特点,仍然是再灌注治疗的重要方法。即使在欧美国家,急性心肌梗死的再灌注治疗中溶栓与直接经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的比例相当。国际上多项注册研究显示,虽然 PCI 治疗近年来增长迅速,但仍有接近 40% 的患者接受溶栓治疗 (3-7)。而且,新型溶栓药物的研发大大改进了溶栓的开通率和安全性。

COMMIT-CCS2 (1995-2005 年) 研究显示,未计划行 PCI、发病 24h 以内的 STEMI 患者,仅有约半数 (54%) 患者接受了溶栓治疗 (8)。GRACE (2002-2003 年) 中国的资料显示,大学附属医院登记的 STEMI 患者中,溶栓治疗仅占 10%,PCI 接近 50%,但仍有超过 30% 患者没有再灌注治疗 (9)。GREATER (2001-2004 年) 中国数据显示,11.5% 患者接受 PCI 治疗,溶栓治疗占 52.5%,未行再灌注治疗占 37.6%。溶栓治疗的患者中绝大多数 (90%) 应用非选择性溶栓药物,应用组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 者仅占 2.7% (10)。

在目前国内经济和医疗资源分布不均衡的条件下,溶栓治疗具有重要地位,尤其是经济不发达地区。即使在北京,进行直接 PCI 的 STEMI 患者门-球囊扩张时间达到指南要求的比例仅有 19%,由于各种原因导致的时间延迟大大降低了直接 PCI 的获益,此时对于不能通过直接 PCI 达到理想再灌注治疗 (有经验的团队、门-球囊扩张时间 < 90min) 的患者,溶栓治疗仍然是较好的选择。国内 STEMI 救治的现状是:再灌注治疗比例仍然有很大的改善空间,大医院 PCI 治疗比例可达到半数,基层医院更多进行溶栓治疗,但以非选择性溶栓药物为主,很大比例的患者没有在有效的时间内得到有效的再灌注。应该积极推进规范的溶栓治疗,以提高我国急性 STEMI 的再灌注治疗的比例和成功率。

二、溶栓药物及分类

血栓的主要成分之一是纤维蛋白,溶栓药物能够直接或间接激活纤维蛋白溶解

酶原，变成纤维蛋白溶解酶（纤溶酶）并降解纤维蛋白。纤溶酶能够降解不同类型的纤维蛋白（原），包括纤维蛋白原、单链纤维蛋白，但对交链纤维蛋白多聚体作用弱。在此过程中，纤溶酶原激活剂抑制物也参与调节，活化的纤溶酶受 α -抗纤溶酶的抑制以防止纤溶酶原过度激活。溶栓药物多为纤溶酶原激活物或类似物，其发展经历了从非特异性纤溶酶原激活剂到特异性纤溶酶原激活剂，从静脉持续滴注药物到静脉注射药物。

1. 非特异性纤溶酶原激活剂：常用的有链激酶和尿激酶。链激酶进入机体后与纤溶酶原按1:1的比例结合成链激酶-纤溶酶原复合物而发挥纤溶活性，该复合物对纤维蛋白的降解无选择性，常导致全身性纤溶活性增高。链激酶为异种蛋白，可引起过敏反应和毒性反应，应避免再次应用。尿激酶是从人尿或肾细胞组织培养液中提取的一种双链丝氨酸蛋白酶，可以直接将循环血液中的纤溶酶原转变为活性的纤溶酶，非纤维蛋白特异性。无抗原性和过敏反应，与链激酶一样对纤维蛋白无选择性，价格便宜（11）。

2. 特异性纤溶酶原激活剂：临床最常用的为人重组t-PA（rt-PA，阿替普酶），系通过基因工程技术制备，具有快速、简便、易操作、安全性高的特点。可选择性激活血栓中与纤维蛋白结合的纤溶酶原，主要降解血栓中的纤维蛋白，对全身纤溶活性影响较小，安全性高。其半衰期短，需要同时使用肝素，但无抗原性。GUSTO-I研究资料提示，rt-PA开通冠状动脉优于链激酶（12）。目前，其他特异性纤溶酶原激活剂还有采用基因工程改良天然溶栓药物及t-PA的衍生物。其溶栓治疗的选择性更强，血浆半衰期延长，适合弹丸式静脉推注，药物剂量和不良反应均减少，使用方便。已用于临床的t-PA的突变体有瑞替普酶（r-PA），兰替普酶（n-PA）和替奈普酶（TNK-tPA）等。不同溶栓药物特征的比较见表1。

表1 不同溶栓药物特征的比较

溶栓药物	剂量	负荷剂量	抗原性及过敏反应	纤维蛋白原消耗	90min再通率(%)	TIMI3级血流(%)
阿替普酶	100mg/90min	无需	无	轻度	75	54
尿激酶	150万单位/60min	无需	无	明显	未知	未知
链激酶	150万单位/60min	无需	有	明显	50	32
瑞替普酶	10MUx2, 每次>2min	需	无	中度	83	60
替奈普酶	30-50mg/根据体重a	需	无	极小	75	63

注：TIMI：心肌梗死溶栓试验；a 体重<60kg，剂量为30mg；每增加10kg，剂量增加5mg，直至体重>90kg，最大剂量为50mg

三、溶栓治疗

若能迅速完全恢复梗死相关动脉血流和梗死区心肌灌注，则溶栓治疗受益最

大。开始治疗时间越早，疗效越好，如有条件可以进行院前溶栓。而且无论性别、糖尿病、血压、心率或既往心肌梗死史如何，溶栓治疗均可降低病死率。非 STEMI 及不稳定性心绞痛，溶栓治疗不但无益，可能有害。

溶栓治疗的获益取决于开始溶栓的时间。心肌梗死发生后，血管开通时间越早，能挽救的心肌就越多。因此，患者一旦确诊，在救护车上进行溶栓治疗能挽救更多的生命。但院前溶栓需要具备以下条件：（1）急救车上有内科医生；（2）良好的医疗急救系统，配备有传送心电图的设备，能够解读心电图的全天候一线医务人员；（3）有能负责远程医疗指挥的负责医生（13）。目前国内还都是在医院内进行溶栓治疗。

1. 适应症：（1）STEMI 症状出现 12h 内，心电图相邻两个胸前导联 ST 段抬高：0.2mV 或肢体导联 ST 段抬高：0.1mV 或新出现的或可能新出现的左束支传导阻滞的患者；（2）STEMI 症状出现 12~24h 内，而且仍然有缺血症状以及心电图仍然有 ST 段抬高。

2. 再灌注策略的选择：根据患者到达首诊医院采取最佳的再灌注方法，下列情况首选

溶栓：（1）不具备 24h 急诊 PCI 治疗条件或不具备迅速转运条件者，符合溶栓的适应证及无禁忌证的 STEMI 患者；（2）具备 24h 急诊 PCI 治疗条件，患者就诊早（发病 \leq 3h 而且不能及时进行导管治疗）；（3）具备 24h 急诊 PCI 治疗条件，但是就诊-球囊扩张与就诊-溶栓时间相差超过 60min、就诊-球囊扩张时间超过 90min；（4）对于再梗死的患者应该及时进行血管造影并根据情况进行血运重建治疗，包括 PCI 或冠状动脉旁路移植术（CABG）。如果不能立即（症状发作后 60min 内）进行血管造影和 PCI，则给予溶栓治疗。

3. 溶栓与 PCI：无论采取何种再灌注策略，关键是尽量缩短心肌缺血时间，即从症状发作到开始再灌注治疗的时间。如果首诊医院不能进行直接 PCI，也不能在 90min 内转运 PIC，应在 30min 内容栓；如果存在溶栓禁忌证或溶栓失败，可考虑转运 PCI。如果首诊医院可以进行直接 PCI，根据症状发作的时间和危险性、出血并发症的危险和转运至导管室所需时间，综合考虑选择恰当的血管开通策略（图 1），直接 PCI 优于溶栓治疗，应该在 90min 内进行 PCI，如不能在 90min 内进行直接 PCI，若没有溶栓禁忌证应在 30min 内进行溶栓治疗。以 ASSENT-4（14）和 FINE SSE（15）为代表的一系列关于易化 PCI 的临床研究均发现，与直接 PCI 比较，易化 PCI 没有减少梗死面积或改善预后，但出血风险增加。但是在某些情况下可以选择性应用半量溶栓药物易化的 PCI，如高危而出血风险低的患者（大面积心肌梗死或血流动力学和电不稳定），到达医院不能进行直接 PCI，而且转运延迟。

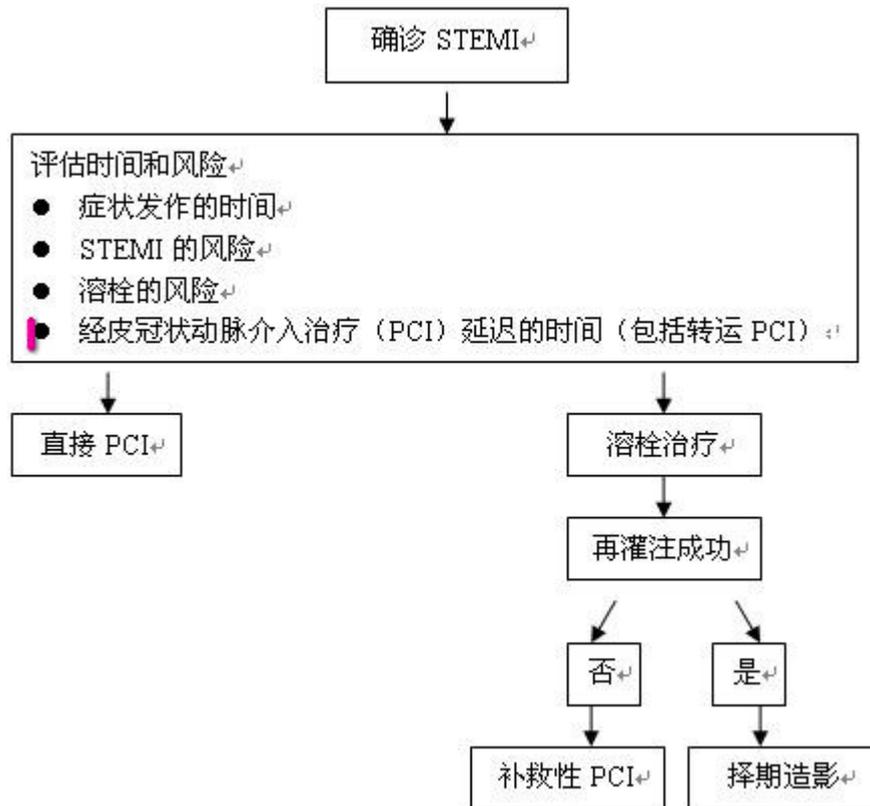


图1 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 患者再灌注治疗策略的选择

溶栓治疗后是否进行 PCI，需要判断溶栓疗效和临床情况。溶栓治疗失败者，应积极进行补救性 PCI。溶栓治疗后患者出现下列情况为 PCI 的适应证：（1）再灌注治疗失败；（2）休克和（或）血流动力学不稳定；（3）心力衰竭和（或）肺水肿；（4）严重心律失常；（5）持续存在缺血。补救性 PCI 对高危患者有益，但仍有风险，低危患者（如症状缓解且 ST 段有所改善，局限于 3 个心电图导联的下壁梗死）不建议常规造影。

近期的一些研究 (CARESS、GRACIA、CAPITAL、SIAM-3)⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ 结果显示，溶栓治疗后 24h 内进行 PCI 获益大于单纯溶栓治疗，同时风险并未增加。基于“时间就是心肌”的原则，以及临床中存在的 PCI 延迟的现实，对于 PCI 明显延迟的患者，可以考虑在尽早溶栓治疗后，择期进行血管造影，根据血管造影的结果结合患者的临床情况进一步决定后续的治疗。

4. 禁忌证和注意事项：在考虑进行溶栓之前，了解患者是否存在溶栓禁忌证。

STEMI

患者如伴有颅内出血 (ICH) 高风险应当采用 PCI 而非溶栓治疗。心肺复苏过程中进行溶栓可能无效。溶栓治疗的禁忌证：（1）既往脑出血病史；（2）脑血管结构异常（如动静脉畸形等）；（3）颅内恶性肿瘤（原发或转移）；（4）缺血性卒中（不包括 3h 内的缺血性卒中）；（5）可疑主动脉夹层；（6）活动性出血，或者出血素质（包括月经来潮）；（7）3 个月内的严重头部闭合性创伤或面部创伤；

（8）慢性、严重、没有得到良好控制的高血压；或目前血压严重控制不良 [收缩压 180mm Hg (1mm Hg=0.133kPa) 或者舒张压 110mm Hg]；（9）痴呆或者已知的其他颅内病变；（10）创伤（3 周内）或者持续 >20min 的心肺复苏，或者 3 周内

进行过手术；（11）近期（2~4周）肠道出血；（12）血管穿刺后不能压迫止血者；（13）5d前曾应用过链激酶，或者既往有链激酶过敏史；（14）妊娠；（15）活动性消化系统溃疡；（16）目前正应用抗凝剂：国际标准化比率（INR）水平越高，出血风险越大；（17）经综合临床判断，患者的风险效益比不利于溶栓治疗，尤其是有出血倾向者，包括严重肝肾疾病、恶液质、终末期肿瘤等。另外，75岁患者首选PCI，选择溶栓治疗时酌情考虑减量。

四、常用溶栓药物的剂量和用法

患者明确诊断后应该尽早用药，理想的就诊至静脉用药时间是30min内，但是很难达到，应该越早越好，同时规范用药方法和剂量是获得最佳疗效的保证。

阿替普酶：（1）90min加速给药法：首先静脉推注15mg，随后30min持续静脉滴

注50mg，剩余的35mg于60min持续静脉滴注，最大剂量100mg。（2）3h给药法：首先静脉推注10mg，随后1h持续静脉滴注50mg，剩余剂量按10mg/30min静脉滴注，至3h末滴完，最大剂量100mg。辅助抗凝治疗参见下述的“抗凝治疗”⁽¹⁹⁾。

TUCC研究比较了阿替普酶50mg 90min给药方法（8mg静脉推注，随后42mg静脉滴注）与尿激酶（150万单位）30min给药直接对照的小样本研究，结果显示阿替普酶组的再通率明显较高，但其心肌梗死溶栓试验（TIMI）血流达到3级的比例仅有48%，逊于100mg研究中TIMI血流3级的比例⁽²¹⁾。但目前没有阿替普酶50mg与100mg直接比较的前瞻性随机对照研究。

五、出血并发症及其处理

溶栓治疗的危险主要是出血，尤其是ICH，致死率很高。降低出血并发症的关键是除外有严重出血倾向的患者。一旦患者在开始治疗后24h内出现神经系统状态变化，应怀疑ICH，并应（1）停止溶栓、抗血小板和抗凝治疗；（2）立即进行影像学检查排除ICH；（3）请神经科和（或）神经外科和血液学专家会诊；根据临床情况，ICH患者应当输注冻干血浆、鱼精蛋白、血小板或冷沉淀物，一旦明确脑实质出血或脑室内出血或蛛网膜下出血或硬膜下血肿或硬膜外血肿，给予10U冷凝血蛋白，新鲜冰冻血浆可以提供V因子和VIII因子，并能增加血容量。使用普通肝素的患者，用药4h内可给予鱼精蛋白（1mg鱼精蛋白对抗100U普通肝素）；如果出血时间异常，可输入6~8U的血小板。同时控制血压和血糖；使用甘露醇、气管内插管和高通气降低颅内压力；考虑外科抽吸血肿治疗。

六、疗效评估

溶栓开始后60~180min应当检测临床症状、心电图ST抬高程度及演变和心律。血管再通的指标包括症状缓解、评价冠状动脉和心肌血流及（或）心电图。临床主要的间接判定指标包括：症状缓解、再灌注心律失常、心肌酶学峰值前移、心电图，其中心电图和心肌损伤标志物峰值前移最重要。

1. 最为简便的方法是治疗后60~90min抬高的ST段至少降低50%。
2. 心肌损伤标志物的峰值前移，血清心肌型肌酸激酶同工酶峰提前到发病12~18h内，肌钙蛋白峰值提前到12h内。
3. 患者在溶栓治疗后2h内胸痛症状明显缓解，但是症状不典型的患者很难判断。

4. 溶栓治疗后的2~3h内出现再灌注心律失常，如加速性室自主心律、房室传导阻滞或束支传导阻滞突然改善或消失或者下壁心肌梗死患者出现一过性窦性心动

过缓、窦房传导阻滞伴有或不伴有低血压。

冠状动脉造影 TIMI 2 或 3 级血流是评估冠状动脉血流灌注的“金标准”，但临床中并非常规用于评价是否溶栓成功，而临床判断溶栓治疗失败，应首选进行补救性 PCI。

七、溶栓的辅助治疗

1. 抗血小板治疗：（1）阿司匹林：所有 STEMI 患者，只要没有阿司匹林过敏，立即嚼服阿司匹林 300mg，此后应当长期服用阿司匹林 75~160mg/d。阿司匹林过敏者，应用噻吩吡啶类药物替代。（2）ADP 受体拮抗剂：目前常用的 ADP 受体拮抗剂有氯吡格雷和噻氯匹定，由于噻氯匹定导致粒细胞减少症和血小板减少症的发生率高于氯吡格雷，在患者不能应用氯吡格雷时再选用噻氯匹定替代。COMMIT-CCS2 (8) 和 CLARITY-TIMI28⁽²²⁾ 证实，药物溶栓治疗的患者联合应用氯吡格雷和阿司匹林优于单用阿司匹林。溶栓治疗的患者如没有明显出血危险，可以联合氯吡格雷（75mg/d）治疗，至少 14d，并考虑长期治疗 1 年。因阿司匹林过敏或胃肠道不能耐受而不能使用阿司匹林的溶栓治疗患者，建议使用氯吡格雷。75 岁以上的患者没有证据。正在使用噻氯匹定或氯吡格雷并准备进行 CABG 的患者，应当暂停氯吡格雷至少 5d，最好 7d，除非紧急血管再通的益处超过出血风险。（3）糖蛋白 II b/III a 抑制剂：溶栓药物联合糖蛋白 II b/III a 抑制剂可提高疗效，但出血并发症增加。阿昔单抗和半量瑞替普酶或替奈普酶联合使用进行再灌注治疗可能在下列患者预防再梗死以及 STEMI 的其他并发症：前壁心肌梗死、年龄 < 75 岁，没有出血危险因素。但是两项联合再灌注治疗的溶栓研究中，没有降低病死率⁽²³⁻²⁴⁾。对 75 岁以上的患者，因为 ICH 风险明显增加，不建议药物溶栓与糖蛋白 II b/III a 抑制剂联合。

2. 抗凝治疗：溶栓治疗的患者需要抗凝血酶治疗作为辅助治疗，可以选择普通肝素或低分子肝素，以及 II a 和 X a 因子抑制剂。

（1）普通肝素：应用纤维蛋白特异性的溶栓药物（如阿替普酶、瑞替普酶或替奈普酶）治疗的患者需要联合静脉普通肝素。普通肝素剂量：溶栓前给予冲击量 60U/kg（最大量 4000U），溶栓后给予每小时 12U/kg（最大量 1000U/h），将 APTT 调整至 50~70s，持续 48h⁽²⁵⁾。可以延长至住院期间，最常 8d，但延长应用普通肝素会增加肝素诱导的血小板减少症的风险。应用非选择性溶栓药物治疗的高危患者（大面积或前壁心肌梗死、心房颤动、既往栓塞史或左室血栓）也给予普通肝素皮下注射（溶栓 12h 后）。使用肝素期间应当每天监测血小板计数，避免肝素诱导的血小板减少症。

（2）低分子肝素：与普通肝素比较，低分子肝素用药方便，无需监测。EXTRAC-TIMI 25 为低分子肝素与多种溶栓药物（链激酶、阿替普酶、瑞替普酶、替奈普酶）联合应用提供了证据⁽²⁶⁾。可以选择那屈肝素、达肝素和依诺肝素，用药方法见药物说明书，例如：依诺肝素 30mg 静脉注射，随后 1mg/kg 皮下注射，每天 2 次；年龄 > 75 岁或肾功能不全的患者，依诺肝素减少剂量至 0.75mg/kg，每天 2 次。严重肾功能不全，肌酐清除率小于 30ml/min，减量至 1mg/kg，每天 1 次，或改用普通肝素，监测 APTT。

（3）X a 抑制剂 —— 磺达肝癸钠：是人工合成的戊糖，为间接 X a 因子抑制剂。无严重肾功能不全的患者（血肌酐 < 265.2mmol/L），初始剂量 2.5mg 静脉注射，随后 2.5mg，每天 1 次皮下注射，共 8d。OASIS-6 研究⁽²⁷⁾ 显示，磺达肝癸钠与普通肝素比较，死亡和再梗死的危险明显减少，同时联合溶栓治疗的严重出血发

生率明显低于普通肝素。

(4) 直接凝血酶抑制剂: 对发生或怀疑肝素诱导的血小板减少患者, 应当考虑直接凝血酶抑制剂替代肝素, HERO-2 研究中使用比伐卢定 (bivalirudin) 代替肝素与链激酶合用。两段给药 (0.25mg/kg 冲击量后, 12h 每小时静脉注射 0.5mg/kg, 随后 36h 每小时 0.25mg/kg), 如果 12h 期间 APTT>75s 应当减量⁽²⁸⁾。国内目前有阿加曲班, 剂量: 30~100mg/kg 静脉推注, 然后每分钟 2~4mg/kg 滴注 72h, 根据 APTT 调整剂量。

虽然 PCI 在冠心病治疗中应用越来越广泛, 但是基于溶栓治疗具有快速、简便、经济、易操作的特点, 对 STEMI 患者仍然是减少心肌梗死患者病死率和改善预后的重要方法, 选择恰当的适应证, 减少出血并发症, 在最短的时间内溶解血栓开通血管治疗仍然具有不可替代的价值。溶栓药物种类较多, 不同药物在不同适应证的用药方法也存在较大差异。溶栓同时需要规范地进行辅助治疗, 同时最大程度地减少出血并发症。在临床实践中应该严格掌握适应证, 科学地进行溶栓治疗。

急性 ST 段抬高心肌梗死溶栓治疗中国专家共识组成员 (按姓氏汉语拼音排序) 陈君柱 (浙江大学医学院附属第一医院); 陈绍良 (南京市第一医院); 陈韵岱 (首都医科大学附属北京安贞医院); 董吁钢 (中山大学附属第一医院); 范维琥 (复旦大学附属华山医院); 郭静萱 (北京大学第三医院); 胡大一 (北京大学人民医院); 黄峻 (江苏省人民医院); 霍勇 (北京大学第一医院); 柯元南 (中日友好医院); 李宏伟 (首都医科大学附属北京友谊医院); 李占全 (辽宁省人民医院); 廖玉华 (华中科技大学同济医学院附属协和医院); 刘梅林 (北京大学第一医院); 沈璐华 (首都医科大学附属北京友谊医院); 孙艺红 (北京大学人民医院); 孙英贤 (中国医科大学附属第二医院); 徐亚伟 (华中科技大学同济医学院附属第十人民医院); 许玉韵 (北京大学第一医院); 于波 (哈尔滨医科大学附属第二医院); 周玉杰 (首都医科大学附属北京安贞医院); 朱俊 (中国医学科学院中国协和医科大学阜外心血管病医院); 朱文玲 (中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院)

参考文献

- (1) DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med*, 1980, 303:897-902.
- (2) Fletcher AP, Sherry S, Alkjaersig N, et al. The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II. Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J Clin Invest*, 1959, 38:1111-1119.
- (3) Fassa AA, Urban P, Radovanovic D, et al. AMIS Plus Investigators. Trends in reperfusion therapy of ST segment elevation myocardial infarction in Switzerland: six year results from a nationwide registry. *Heart*, 2005, 91:882-888.
- (4) Rogers WJ, Canto JG, Lambrew CT, et al. Temporal trends in the treatment of over 1.5 million patients with myocardial infarction in the US from 1990 through 1999: the National Registry of Myocardial Infarction 1, 2 and 3. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36: 2056-2063.
- (5) Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr. Et al. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 2003, 24: 1414-1424.
- (6) Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, et al. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J*, 2000, 21: 1440-1449.

- (7) Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J*, 2002, 23: 1190-1201.
- (8) Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1607-1621.
- (9) 中国急性冠状动脉综合征多中心临床研究协作组。中国多省市急性冠状动脉综合征住院患者治疗现状与指南差距分析。 *中华心血管病杂志*, 2005, 33: 789-792.
- (10) 杨艳敏, 朱俊, 谭慧琼, 等。中国 ST 段抬高的急性心肌梗死临床特征及治疗现状。 *中华医学杂志*, 2005, 85: 2176-2182.
- (11) Llevadot J, Giugliano PR, Antman EM. Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA*, 2001, 286: 422-429.
- (12) Kleiman NS, White HD, Ohman EM, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Circulation*, 1994, 90: 2658-2665.
- (13) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 671-719.
- (14) Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomized trial. *Lancet*, 2006, 367: 569-578.
- (15) Recio-Mayoral A, Kaski JC, McMurray JJ, et al. Clinical Trials Update from the European Society of Cardiology Congress in Vienna, 2007: PROSPECT, EVEREST, ARISE, ALOFT, FINESSE, Prague-8, CARESS in MI and ACUITY. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007, 21: 459-465.
- (16) Fernandez-Aviles F, Alonso JJ, Castro-Beiras A, et al. GRACIA (Grupo de Analisis de la Cardiopatía Isquémica Aguda) Group. Routine invasive strategy within 24 hours of thrombolysis versus ischaemia-guided conservative approach for acute myocardial infarction with ST-segment elevation (GRACIA-1): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 1045-1053.
- (17) Le May MR, Wells GA, Labinaz M, et al. Combined angioplasty and pharmacological intervention versus thrombolysis alone in acute myocardial infarction (CAPITAL. AMI study). *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46: 417-424.
- (18) Scheller B, Hennen B, Hammer B, et al. SIAM III Study Group. Beneficial effects of immediate stenting after thrombolysis in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 634-641.
- (19) Armstrong PW, Collen D. Fibrinolysis for acute myocardial infarction: current status and new horizons for pharmacological reperfusion, part I. *Circulation*, 2001, 103: 2862-2866.
- (20) 中华医学会心血管病分会。急性心肌梗死诊断和治疗指南。 *中华心血管病杂志*, 2001, 29: 710-725.
- (21) Ross AM, Gao R, Coyne KS, et al. A randomized trial confirming the efficacy of reduced dose recombinant tissue plasminogen activator in a Chinese myocardial infarction population and demonstrating superiority to usual dose urokinase: the TUCC trial. *Am Heart J*, 2001, 142: 244-247.
- (22) Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2005, 352: 1179-1189.
- (23) Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*, 2001, 358: 605-613.
- (24) Topol EJ, GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fi

brinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein II b/III a inhibition: the GUSTO V randomized trial. *Lancet*, 2001, 357: 1905-1914.

(25) Menon V, Harrington RA, Hochman JS, et al. Thrombolysis and adjunctive therapy in acute myocardial infarction: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126 (3 Suppl): 549S-575S.

(26) Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1477-1488.

(27) Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and infarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*, 2006, 295: 1519-1530.

(28) White H, Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators. Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial. *Lancet*, 2001, 358: 1855-1863.

10. ACC/AHA/HRS 2008 年心脏节律异常器械治疗指南