

12~13



CARDIOVASCULAR

心血管专栏

本版责编：黄晶
英编：杜晓静
电话：010-58302828-6867
E-mail: yshuangjing@163.com

医师报
2018年5月10日

急性冠脉综合征作用机制与治疗策略

在新时代下 科技创新引领诊疗策略不断变革

▲ 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科 侯静波 于波

ACS 步入精准诊疗时代

2017年《循环》发表的文章中Fillipo Crea与Peter Libby教授等特别指出，ACS的治疗要从发病机制来看精准药物治疗。文章指出，21世纪学术界仍然对急性心梗按照ST段抬高或不抬高来进行分类，一个实行了百年的标准。

但随着ACS临床、病理、细胞和分子水平研究的进展，对ACS的病理生理机制了解有很大的进步，腔内影像学研究为我们提供了新的视角，斑块破裂引领ACS病理生理发病机制几十年。

然而，目前的证据表明，只关注斑块破裂极大地简化了这种复杂的疾病集合，弱化了其他重要的ACS发病机制，而这些发病机制可能需要不同的治疗策略。

建议将冠状动脉血栓形成的斑块破裂分为炎症型斑块破裂和非炎症性斑块破裂，这种区别可能在将来引入直接抗炎治疗对动脉粥样硬化的影响。斑块侵蚀引起的冠状动脉血栓形成在强化

降脂时代逐渐崛起。精准识别斑块侵蚀引起的ACS可能减少需要介入干预的患者比例。

另外，我们现在也认识到无明显心外膜冠状动脉血栓或狭窄形成的ACS，其发病机制可能是由痉挛、微血管疾病引起的。根据ACS发病机制不同，可能要采取不同的ACS治疗策略。我们提倡这种从ACS发病机制到个体化精准诊断、精准治疗的治疗策略模式的转变。

中国数据显示，2001~2011年，中国非ST段抬高型心肌梗死（NSTEMI）患者发生率增加了11倍，ST段抬高型心肌梗死（STEMI）患者增加了3倍，低于前者。从哈医大二院心内科中心数据显示，2008~2018年收治的心梗患者，OCT来看其罪犯病变的斑块特征脂质斑块由20%降至10%，纤维斑块由25%升至35%，也提示着斑块侵蚀引起ACS患者比例的增加。

无血栓发生的ACS

大心外膜冠状动脉或冠状微循环痉挛亦可引起ACS，CASPARI研究显示，ACS患者造影不能显示罪犯病变的约占30%。冠状动脉内乙酰胆碱给药可引起近

50%的冠状动脉痉挛。微血管痉挛也可引起心肌梗死。这种机制可能在Takotsubo心肌病患者中常见，这类患者通常没有阻塞性动脉粥样硬化，尽管有15%的患者表现出伴有的心外膜动脉的狭窄。

当前治疗心外膜痉挛常用非特异性血管扩张剂，如长效硝酸盐和钙拮抗剂。硝酸盐和钙拮抗剂可以减少血管痉挛引起的缺血。然而，我们需要进一步识别SMC高反应性的分子机制，因为临床上许多患者对上述两种药物的治疗没有反应。随着研究的进展，有可能针对SMC高反应性与心外膜冠状动脉痉挛开发新的治疗方案。

对于临床反应较差的患者非特异性血管扩张剂治疗Fasudil，Rho激酶抑制剂可降低冠状动脉痉挛发作率。在血管痉挛性血管瘤患者中，也有必要阐明分子机制。

冠心病导致我国居民死亡的首要原因，而半数的心血管死亡归因于冠心病的主要类型，即急性冠脉综合征（ACS）。ACS发病急、病情重，具有高致残率及高致死率的特点。ACS临床诊治主要围绕早期诊断、抗栓治疗及再血管化治疗，但整体死亡率并未明显下降（4年39%），因此探讨ACS发病机制，制定精准治疗策略实属必要。

精准识别罪犯病变特征

ACS最常见的三大发病机制是斑块破裂（PR）、斑块侵蚀（PE）和钙化结节（CN）。但临床上无法在体准确识别哪种罪犯病变导致ACS的发生。随着影像技术的不断发展，具有较高分辨率血管内超声（IVUS）的出现对动脉粥样硬化斑块的理解进一步深入，尤其是钙化斑块、斑块负荷、血管重构等。但其分辨率（80~100 μm）有限，分辨血管壁内细微变化仍显得有些不足。

光学相干断层扫描（OCT）的出现为在体识别ACS罪犯病变提供了可能，OCT成像采用近红外光，具有更高的分辨率和对比度，其分辨率可达10 μm。相比于IVUS，OCT能更好地、更细致地观察动脉粥样硬化斑块的结构及特性，并进行更精准地测量，显著提高临床

医生对动脉粥样硬化斑块及血栓的认识。

1994年Van首次提出斑块侵蚀一词。2013年Jia等首次利用OCT在体观察ACS患者罪犯病变的特点，发现斑块破裂，斑块侵蚀和钙化结节在连续观察的临床ACS患者中的发生率分别为43.7%、31%和7.9%，首次详细定义了OCT影像检测的斑块侵蚀和钙化结节，并提出了分类标准，OCT下ACS发病机制可分为PR、OCT-PE、OCT-CN和其他，如冠状动脉痉挛、夹层。PR指脂质斑块的纤维帽连续性中断，伴有空腔形成。

OCT-PE的定义和分类主要依据纤维是否完整及是否存在血栓。明确的OCT-PE的定义为：纤维帽完整未见斑块破裂，伴血栓形成，血栓下斑块可识别。可能的定义为：

（1）纤维帽完整，罪犯病变无血栓形成，管腔表面不规则；

（2）病变处伴血栓形成，血栓处斑块结构不可识别，血栓近端或远端无浅表脂质、钙化。

钙化结节是指钙化突入管腔并伴血栓形成。从临床数据及影像学数据分析显示ACS斑块破裂与侵蚀病变特点显著不同，斑块侵蚀患者发病更年轻，NSTEMI居多，管腔狭窄面积更轻，伴有血栓负荷更少，罪犯病变脂质斑块的发生率更低，斑块负荷更低，纤维帽更厚，脂质角度更小。

OCT技术的出现使在活体中直观地观察斑块侵蚀得以实现，不仅有利于临床医生对ACS的潜在病理机制的研究，更对ACS患者的治疗理念和手段带来了新的冲击。

基于罪犯病变特征的精准治疗理念

2015年《欧洲心脏病杂志》发表的文章评估了破裂斑块和侵蚀斑块对ACS患者预后的影响，连续入选139例ACS患者（92例NSTEMI-ACS，47例STEMI），这些患者在行OCT检查后进行了诊断性冠脉造影检查。依据OCT标准将罪犯病变分为破裂斑块（占59%）和纤维帽完整的斑块（主要为侵蚀斑块）。

临床随访36个月，主要终点：主要不良心血管事件（MACE）发生率，定义为心源性死亡、非致死性心肌梗死、临床驱动的血运重建或再发心绞痛再住院。

结果表明，斑块破裂组3年事件率高达39%，而斑块侵蚀组仅有14%，两组差异显著，提示斑块侵蚀患者无事件生存率更高。由此引申斑块侵蚀导致的ACS患者可能通过有效的抗栓治疗而避免支架置入。

于波教授团队通过前瞻性研究，纳入492例ACS患者，对确定斑块侵蚀且管腔狭窄小于70%的55例患者进行了强化抗栓治疗下的OCT随访观察。结果表明，这些患者仅仅通过抗栓治疗，无需置入支架即可有效降低血栓体积，增加血流面积，且在1个月随访无再梗发生。1年随访结果表

明，单纯抗栓治疗斑块侵蚀是安全有效的。该项研究结果探索性的提出由斑块侵蚀导致的ACS保守抗栓治疗的安全性和可行性，提出的影像学指导下的精准诊疗为冠心病ACS患者个体精准化治疗提供了新的方向。

美国哈佛医学院Peter Libby教授在《欧洲心脏病杂志》杂志发表文章，指出“该研究对于有效地控制斑块侵蚀导致的心血管具有十分重要的意义”。2016年《自然评论：心脏病》对该研究给予肯定，指出此项研究及后续研究极有可能改变现有的ACS治疗指南。



于波 教授



侯静波 副教授

斑块破裂有无炎症 治疗方向不同

斑块实验室研究和在体观察显示，炎症机制是斑块破裂过程中纤维帽稳定性和脂质核心致栓性的关键调节因子，巨噬细胞是关键的靶细胞，激活时，释放的酶可降解纤维帽中细胞外基质，降低纤维帽稳定性。冠状动脉适应性免疫在斑块稳定性变化过程中也起到了一定的作用。

抗炎治疗稳定动脉粥样硬化一直颇受争议，近期的几项研究在此领域进行了探索。研究证实，非特异性抗炎药物秋水仙素，减少了心血管事件率。一项三期临床研究旨在观察小剂量甲氨蝶呤在心肌梗死后或冠心病伴糖尿病或其他代谢性疾病患者中是否能带来有益作用。

CANTOS研究纳入10061例既往有心梗或hsCRP水平在2 mg/L或更高的患

者。他们被随机分配到皮下注射50 mg、150 mg、300 mg三种剂量的IL-1β单克隆抗体（Canakinumab）或安慰剂的治疗组。结果证实，其可显著降低心血管事件发生，且独立于血脂水平。

FOURIER和Cantos研究都证实，他汀使用基础上加上Canakinumab，进一步降低心血管事件率，深入分析两个研究有助于对抗炎治疗作用的理解。FOURIER研究显示，EndoCuMAB对LDL-C具有强大的作用，但对高敏C反应蛋白（hsCRP）没有影响。Cantos研究证实，Canakinumab可显著降低hsCRP，但对LDL-C没有影响。

FOURIER研究证实，进一步降低LDL-C并未降低心血管死亡率，根据LDL-C分组为<20、20~50、50~70、

70~<100和>100 mg/dl，心血管死亡率OR分别为0.99、1.07、0.99、1.14和1.00。全因死亡OR为0.89、0.98、1.00、1.02和1.00。

CANTOS研究中位数随访3.7年结果证实，经治疗后hsCRP<2 mg/L人群的心血管死亡率下降31%（HR 0.69，95% CI 0.56~0.851，P=0.0004）。虽然从不同研究中比较死亡率差异过于武断，但或许他汀已能够强有力的降LDL-C，但降低炎症的作用较弱，所以对已强化使用他汀的人群在降脂基础上抗炎治疗，会很大程度上降低剩余风险。

更多的靶向性针对关键炎症因子、炎症通路或炎症细胞（巨噬细胞、T细胞）的抗炎治疗手段正在探索中，相信随着更多RCT证据的推出，炎症性斑块破裂的抗炎治疗将进行到临床实质性阶段。

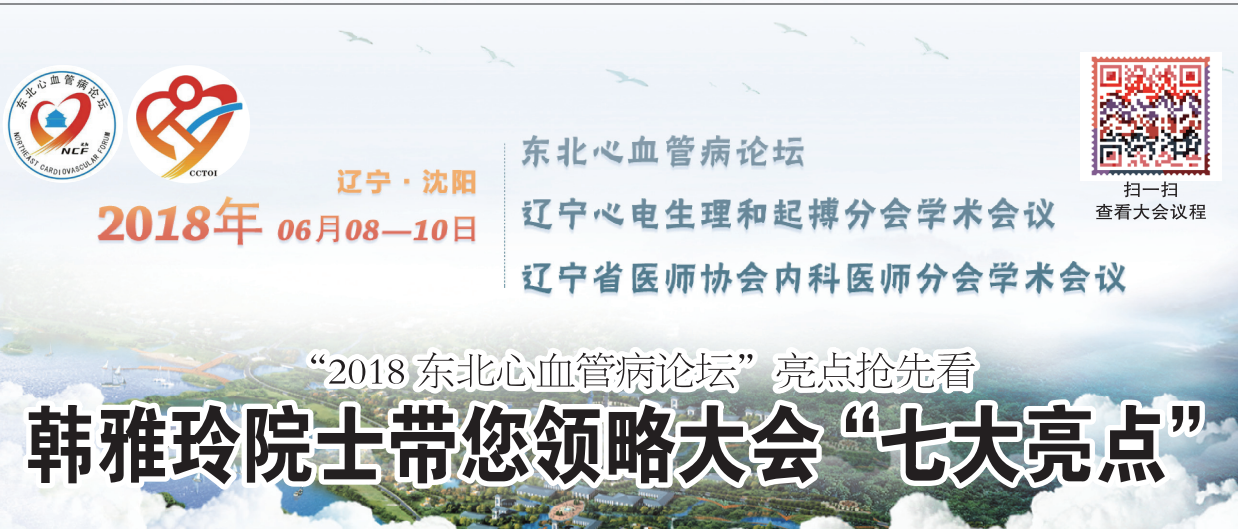


全科医师心血管疾病防治能力提升大讲堂第二站

全科医师心血管疾病防治能力提升项目于4月6日在广州启动暨第一次培训之后，4月27日在京进行的第二次培训。

项目发起人，沈阳军区总医院韩雅玲院士，北京安贞医院马长生教授等8位心血管病领域的专家齐聚现场，为300多位全科医师代表奉上了一场接地气的“心血管规范诊疗基层医生培训”。

会议现场座无虚席，学员们纷纷对感兴趣的内容拍照记录，学习氛围浓厚。



2018“东北心血管病论坛（NCF）”、“辽宁省医学会心电生理和起搏分会学术会议”、“辽宁省医师协会内科医师分会学术会议”将于2018年6月8~11日在辽宁沈阳召开。大会由中国医师协会心血管内科医师分会会长、中华心血管病学会心血管病学分会候任主任委员、《中华心血管病杂志》总编辑韩雅玲院士担任主席，由中国医师协会心血管内科医师分会（CCCC）、辽宁省医学会、辽宁省医师协会共同主办。

NCF在22年的发展过程中，始终积极与国内外同道合作、交流，引进前沿技术，并致力于将技术传播至基层，为国内尤其是东北地区的心血管病诊疗防康技术的提升作出了很大贡献，已成为全国乃至国际具有一定影响力的心血管领域学术会议。

七大亮点

- 中美高峰论坛** 本次会议将邀请30位外宾和4位院士莅临讲学，其中包括美国Circulation杂志主编Joseph A. Hill教授、美国哥伦比亚大学医学中心Gregg Stone教授，以及葛均波院士、张运院士、宁光院士和韩雅玲院士，将会带来心血管领域最新资讯，是一次向心血管医生展示学科发展前沿的盛宴。
- 《全军心血管介入质控委员会》年度会议** 全军心血管介入治疗质控委员会将召集全军心血管介入专家齐聚一堂，分享冠心病、心律失常和先心病介入三大介入治疗技术的年度开展例数及反映技术水平和医疗质量的各项指标，切磋新技术和交流新理念，共同推进全军心血管介入治疗水平的提高。
- “冠心病与抗栓临床研究创新协作网络”和“军友CTO介入创新协作组”启动会** 由韩雅玲院士发起的“CardiaCare”，旨在促进所有成员单位抗栓治疗临床与科研能力的共同提高。主要协作内容包括：CardiaCare基金、CardiaCare学院、抗栓临床研究协作、临床研究方法培训和经验交流、CardiaCare数据共享计划以及全国抗栓病例大赛等。
- “实战王”病例大赛** 全军心血管疾病介入治疗质控委员会、CCCP青年医师工作委员会、沈阳军区总医院心内科联合主办的第二届介入治疗“实战王”杯冠脉介入治疗病例大赛PCI并发症复赛将举行。本次大赛以病例报告和讨论交流为主要形式，特别邀请众多知名专家作为评委。
- 《冠心病合理用药指南（第2版）》及《PCI围术期非口服抗凝药物临床应用中国专家共识》发布会** 韩雅玲院士和周玉杰教授主编的《冠心病合理用药指南（第2版）》新书发布会将于会议期间召开。同时，还将召开2018年心血管病合理用药指南宣贯项目沈阳培训会，对指南进行全面解读和宣教，并通过经典病例分享的方式弥补指南和实践之间的差距，让实践更向指南靠近。
- 《冠心病合理用药指南（第2版）》及《PCI围术期非口服抗凝药物临床应用中国专家共识》发布会** 韩雅玲院士和周玉杰教授主编的《冠心病合理用药指南（第2版）》新书发布会将于会议期间召开。同时，还将召开2018年心血管病合理用药指南宣贯项目沈阳培训会，对指南进行全面解读和宣教，并通过经典病例分享的方式弥补指南和实践之间的差距，让实践更向指南靠近。
- “实战王”病例大赛** 全军心血管疾病介入治疗质控委员会、CCCP青年医师工作委员会、沈阳军区总医院心内科联合主办的第二届介入治疗“实战王”杯冠脉介入治疗病例大赛PCI并发症复赛将举行。本次大赛以病例报告和讨论交流为主要形式，特别邀请众多知名专家作为评委。

亮点抢先看

此外，今年的NCF将继续与Circulation等国内外重要学术组织合作，邀请国内外众多知名专家，提供丰富的会议内容，开展特色专场，并举行手术转播和病例演示。本次会议将结合行业热点设定冠心病诊治、心律失常诊治、结构性心脏病诊治、血栓防治、心力衰竭和高血压诊治、血脂及动脉粥样硬化、流行病学/预防/康复、超声影像研究、心血管护理等专题论坛。通过专家讲座、手术转播演示、论文宣读、病例报告、壁报交流和卫星会等方式，全面展现心血管领域的新成果、新进展与新趋势。这又将是一场丰富多彩、高水平、高质量的学术盛会！



查看预告全文
扫一扫