

难治性心绞痛治疗的新进展

周全昌(重庆市丰都县人民医院 408200)

【关键词】 不稳定性; 难治性心绞痛; 治疗进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.14.054 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)14-2007-03

难治性心绞痛是指患者在常规药物治疗及冠状动脉搭桥或冠状动脉介入治疗(PCI)后,或因病变严重,不宜行 PCI 或冠状动脉旁路移植术(CABG),心绞痛发作频繁,或反复因心绞痛加重^[1]。随着 PCI 和 CABG 的广泛开展,大部分心绞痛可以得到有效控制,但相关资料显示,难治性心绞痛患者仍在不断增加。加拿大 2001~2002 年调查发现,有 50 万患者遭受无法控制的心绞痛的痛苦^[2],美国共有 60~180 万难治性心绞痛患者^[3]。难治性心绞痛患者因心绞痛反复发作,入院次数多,经济负担重。其治疗引起了世界各国医学界的高度重视,我国也在积极探索难治性心绞痛治疗的有效方法。目前常用的方法有:药物治疗、体外心脏冲击波治疗、硬膜外麻醉、增强体外反搏、中西医结合治疗、激光血管重建术、基因治疗、心脏移植及各种联合治疗等。并取得了一定疗效,有望进一步改善难治性心绞痛患者的生活质量。

1 药物治疗

药物治疗是较经典疗法之一,以抗血小板及抗凝、溶栓、改善心肌代谢为主,目前临床上用于治疗难治性心绞痛常用的药物有地尔硫卓、硝苯地平控释片、前列腺素 E1、肝素、美托洛尔、东菱克栓酶、奥扎格雷钠等以及各种药物之间的不同联合用药。

1.1 地尔硫卓属于钙通道阻滞剂,通过作用于心肌,冠状动脉血管及外周血管等部位的平滑肌细胞膜 Ca^{2+} 通道,抑制 Ca^{2+} 内流,减少细胞内 Ca^{2+} 浓度。因而能使心肌收缩抑制、心率减慢、冠状动脉扩张、冠状动脉痉挛解除、心肌耗氧量减少、心内膜下心肌供血改善;周围血管扩张,动脉压降低,心脏负荷减轻;同时还使血黏度降低,血小板聚集抑制,心肌微循环改善,能抑制心肌细胞钙超载和脂质过氧化而发挥心肌细胞保护作用^[4],国外有研究表明地尔硫卓有较硝酸酯类药物更好的抗心绞痛效应^[5]。国内有关研究显示,地尔硫卓治疗难治性心绞痛疗效及安全性较好,用法包括静脉滴注和泵入。李建平等^[6]通过对 10 例难治性心绞痛患者停用口服 β 受体阻滞剂及静脉滴注硝酸甘油后,静脉滴注地尔硫卓 $40\sim 50\text{ }\mu\text{g}/\text{min}$ ($2.4\sim 9.0\text{ mg}/\text{h}$)持续 48 h。结果显示,与用药前 48 h 相比,7 例患者心绞痛发作显著改善,其中 5 例完全控制,2 例明显改善,3 例无效,经联合应用静脉硝酸甘油后 1 例完全控制,2 例明显改善。无严重低血压、缓慢心律失常及心功能恶化等不良反应发生,也无急性心肌梗死及死亡发生。8 例患者在病情稳定后 1 周内行介入检查与治疗,其中 5 例接受经皮冠状动脉腔内血管成形术及支架置入术,3 例接受 CABG。短期疗效及安全性较好,但因病例数较少,长期疗效还需进一步证实。吴业新和张素花^[7]对 42 例常规抗心绞痛治疗无效的诊断为明确的难治性心绞痛患者,给予静脉持续泵入地尔硫卓 72 h 治疗。用地尔硫卓注射剂(合贝爽)溶解于 50 mL 生理盐水中,用静脉泵泵入,从 $0.1\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 开始,在 6~8 h 内逐渐加量至 $0.5\text{ }\mu\text{g}/$

$(\text{kg}\cdot\text{min})$,以后根据血压和心绞痛发作情况逐渐调整剂量,最大剂量为 $5\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,密切监测血压和心率。治疗持续 3 d,结束后对有效者逐渐改为口服长效地尔硫卓(合贝爽胶囊)。显效 29 例,占 69.0%;有效 9 例,占 21.5%;无效 4 例,占 9.5%,总有效率为 90.5%。地尔硫卓的平均有效治疗剂量为 $[(3.8\pm 0.6)\text{ }\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]$ 。改用静脉泵入治疗后心绞痛发作次数、持续时间和发作时 ST 段的压低程度较应用前均有改善,差异有统计学意义($P<0.05$),不良反应较少且可耐受。

1.2 低分子肝素(LMWH)治疗不稳定心绞痛主要发病机制

LMWH 是由普通肝素经酶解或化学降解而得,是相对分子质量为 $3\sim 8\times 10^3$,平均为 5×10^3 左右的混合物。LMWH 具有皮下注射吸收好、半衰期长、生物利用度高、同质性较好、抗血栓作用强、不良反应少、基本不需实验室监测等优势。研究证实,LMWH 除了公认的抗凝血、抗血栓作用外,还具有抗炎、免疫调节、抑制细胞增殖、抗肿瘤转移等多种生物学活性和药理作用。不稳定性心绞痛主要是由冠状动脉内不稳定的粥样斑块破溃,伴不同程度的血栓形成,导致冠状动脉管腔不同程度的阻塞或刺激冠状动脉痉挛,使局部心肌血流量显著下降,导致心绞痛。这为抗凝、溶栓治疗提供了理论依据。LMWH 因具有较强的抗凝血因子 $\text{Xa}(\text{FXa})$ 和较弱的抗凝血酶的特点,通过和血小板相互作用,降低经凝血酶诱导的血小板聚集力^[1]。凝血和血栓形成于局部或全身炎症关系密切。一方面炎症促进高凝状态,炎症因子,如 α -肿瘤坏死因子、白细胞介素-6(IL-6)及 IL-1、激活的补体 C5a、C-反应蛋白等刺激内皮细胞及单核细胞产生组织因子,由此引发凝血反应;另一方面血栓形成中的物质也可引起炎症,如纤维蛋白沉淀引起组织缺血缺氧,刺激炎症因子释放。炎症开始时即伴随凝血系统的激活,而 LMWH 的抗凝机制主要是通过抑制 FXa 实现的,而 FXa 同时是一种能促进炎症的酶,因而 LMWH 亦能通过抗凝途径特异性阻断 FXa 而起抗炎作用。LMWH 可显著抑制血栓形成,还可不同程度地控制炎症发生。相关试验证实了 LMWH 出血发生率较低,是一种安全有效的新一代抗凝药物,适合临床推广应用。停用肝素会出现反跳,可能与抗凝血酶不足有关,也可能与凝血酶活性和激活的蛋白-1 过性升高有关^[8]。若与阿司匹林合用可避免肝素的停药反跳。

1.3 前列腺素 E1 前列腺 E1 属于前列腺素制剂,有调节血管张力和血小板聚集的作用。其主要药理作用为:扩张血管作用,对冠状动脉、肺循环血管、体循环血管具有强大扩张作用,增加阻塞性血管病变所致的缺血心肌细胞的血流;抗血小板聚集的作用;保护细胞作用。周德奇^[9]对 34 例标准治疗无效的难治性心绞痛患者加用前列腺素 E1 $20\sim 30\text{ ng}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 在输液泵调速及心电监护下进行缓慢静脉滴注,7 d 为 1 个疗程。用药 3~7 d 后,其中心绞痛、心功能恢复到 2 级者 29 例,恢复

到 3 级者 4 例,心电图无缺血改变 24 例,ST 段缺血性下降 0.1~0.2 mV 者 9 例,完全消失 24 例,治疗总有效率为 97.06%,其中有 1 例治疗无效。

1.4 其他奥扎格雷钠 奥扎格雷钠作为一种选择性的血栓素 A₂(TXA₂)合成酶抑制剂,可减少外周循环中的 TXA₂ 生成,降低血小板的聚集和冠状动脉内微血栓形成。东菱克栓酶是一种单成分溶血栓、改善循环的制剂。东菱克栓酶静脉滴注增强组织型纤溶酶原激活物活性,降低纤溶酶原激活物抑制剂 1 活性和血浆纤维蛋白原含量,延长凝血酶原时间,从而发挥溶栓及抗栓作用。临床常用各种联合疗法:小剂量地尔硫卓联合 LMWH;小剂量尿激酶联合替罗非班;地尔硫卓联合左卡尼汀;低剂量肝素与前列腺素 E₁;奥扎格雷钠联合马来酸桂哌齐特等在临床上扮演着重要角色。

2 体外冲击波治疗(CSWT)

CSWT 是一种新型的无创、较安全的治疗手段,已成功应用于临床泌尿外科、骨科等相关科室。CSWT 是由液电或电磁效应产生的一种能透过人体组织的机械冲击波,在人体特定部位聚焦,对体内相应的组织、细胞产生一系列作用,以达到上述治疗目的。CSWT 可活化一氧化氮合酶活性,一氧化氮有较强的抗炎作用,此外,强有力的舒血管作用使缺血组织内血管再生^[10-12]。CSWT 通过上调体内血管内皮生长因子(VEGF)及其受体的表达,强化细胞一氧化氮合酶的活性,使新生毛细血管在缺血心肌中形成和快速建立侧枝循环,使缺血的心肌供血增加,提供了新的思路和方法来治疗终末期冠状动脉综合征。西雁等^[13]对 28 例诊断明确的难治性心绞痛患者行 CSWT 治疗,方法为 100 击/点,能量为 0.09 mJ/mm²,每次 3~6 点,3 次/周,3 次为 1 个疗程,间隔 3 周再进行一个周期的治疗,共治疗 9 周。6 个月后随访观察结果如下:加拿大心绞痛分级(CCS 分级)(2.0±0.0)级,显著低于治疗前的(2.5±0.5)级,差异有统计学意义($P<0.01$),纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级为(1.8±0.6)级,显著低于治疗前的(2.0±0.7)级,差异有统计学意义($P<0.05$),心肌区域血液灌流明显增加,缺血节段减少。左心室舒张末容积为(157.67±91.38)mL,低于治疗前的(172.11±102.01)mL;左心室收缩末容积为(99.44±86.44)mL,低于治疗前的(114.56±99.37)mL,差异有统计学意义($P<0.05$);左心室射血分数为(0.459±0.205),高于治疗前的(0.422±0.188),但差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者在治疗中及治疗后均无心律失常、无心绞痛发作等不适症状,也无心肌损伤标志物升高。CSWT 的适应证包括:晚期冠状动脉性心脏病、弥漫性血管病变以及不适用传统心肌再血管化治疗的患者。

3 增强型体外反搏治疗(EECP)

EECP 是一种无创的体外辅助循环装置,其特制的气囊套于人体下肢、手臂和/或臀部,触发信号是心电图的 R 波,需严格与心脏舒张期同步,在心舒张期对人体施以外压,使其血液输回主动脉,从而使心肌的灌注压和血液供应量增加^[14]。EECP 难治性心绞痛的可能机制:(1)外反搏的物理机制,气囊在心脏收缩期同时放气使左心室负荷减轻,增加心脏输出量^[15];(2)体外反搏使内皮功能改善,使血流加速,切应力增强,血管不断被快速的血流冲刷,动脉粥样硬化的发生率就会降低。切应力可促进血管内皮细胞合成并分泌许多促进血管内皮修复、抗动脉粥样硬化损伤以及抗氧化的生物活性物质;(3)抗炎作用;(4)冠状动脉侧枝循环增加。舒张期冠状动脉灌注压显著增强,可直接使血管吻合支再次开通,形成新的侧枝循环。

EECP 切应力增加,可促进纤维细胞生长因子、VEGF、肝细胞生长因子、血管生成素、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血小板衍生生长因子等血管生成的促进因子释放增多。Masuda 等^[16]对 11 例难治性不稳定型心绞痛患者行 EECP 治疗后行 PET、CT 检查示:冠状动脉血流储备及运动耐量明显增加,静态及药物负荷下心肌缺血区域,尤其是前壁缺血区灌注显著改善,ST 段下移 1 mm 所需时间延长较明显。美国 6 家教学医院小样本($n=34$)试验结果发现,在行 EECP 1 个疗程后,患者心绞痛发作频率及级别均有所降低,运动耐量增强^[17],而心肌灌注显像改善却不明显,这可能和治疗时间较短相关。由于此类临床研究的文献报道少见且研究样本量较少,因此,EECP 治疗难治性心绞痛的效果值得进一步探讨。

4 硬膜外麻醉治疗

硬膜外麻醉有抑制心交感神经的作用,能够有效改善患者血流、控制心率、减少心脏自身搏动的耗氧量,促进患者心功能改进。使经常规药物治疗后无效的难治性不稳定型心绞痛患者得到有效控制。刘商^[18]采用硬膜外麻醉对 21 例常规药物治疗无效的难治性不稳定型心绞痛患者进行了治疗,肝素停用 6 h 后,在胸 1 至胸 5 任一椎间隙置入硬膜外导管,注射布匹卡因 20~30 mg,留置硬膜外导管 48 h,治疗时根据麻醉平面和患者临床反应追加药物。硝酸甘油在行硬膜外麻醉 5 h 后需停用,并且应在硬膜外麻醉前后 24 h 内分别记录 24 h 动态心电图,心率、心肌缺血持续时间、次数和心绞痛发作次数。结果显示,缺血次数术前 54 次,术后 16 次,差异有统计学意义($P<0.05$);心率术前(82±11)次/分,术后(64±8)次/分,差异有统计学意义($P<0.05$);缺血时间术前(18.3±5.4)min,治疗后(4.2±1.2)min,差异有统计学意义($P<0.05$);麻醉治疗后心肌缺血次数减少,持续时间缩短,心率减慢。

5 中医治疗

难治性心绞痛属于中医“胸痹”的范畴,《千金》:“胸痹之病,令人心坚满痞急痛,肌中苦痹绞急如刺,不得俯仰,其胸前皮皆痛,手不得犯,胸中幅幅而满,短气咳唾引痛,咽塞不利,习习如痒,喉中干燥,时欲呕吐,烦闷,自汗出,或彻引背痛,不治之”。中医病机多为气滞、水饮、瘀血阻滞上焦,阴阳之气不相续接。可因气滞、水饮、瘀血、寒热之比例不同而有不同证型。常见分类如下:(1)阳明太阴合病,气滞水饮不明显者,瓜蒌薤白半夏汤主之。阳明太阴合病,偏气滞者,橘实薤白桂枝汤主之。阳明太阴合病,兼有营血瘀滞者,竹叶前胡汤主之。(2)太阴病偏气滞者,橘枳姜汤主之。太阴病偏水饮者,茯苓杏仁甘草汤主之。太阴病,水饮、气滞、虚寒、津亏者,通气汤主之。(3)少阴阳明合病者,薏苡附子散主之。不符合上述情况者,当观其脉证,知犯何逆,随证治之。

6 其他

激光血管重建术、基因治疗、经皮穿刺心肌静脉动脉化、心脏移植、干细胞移植等在难治性心绞痛的治疗方面具有广泛前景,正在进一步探索中。

随着人口老龄化增加趋势,难治性心绞痛发病率有所上升,因而,其治疗引起了广泛关注。目前药物研究主要集中在生物制剂和肝细胞上,但研究仍处于起步阶段,多数疗效还不确切,有效性和安全性有待进一步验证。对于非药物治疗,疗效比较确切的是 EECP 和脊髓刺激疗法,可以作为难治性心绞痛的有效补充疗法之一。此外,各种新的治疗手段仍在不断探索中,尽管肝细胞研究目前尚未取得预期的效果,但它为难治性心绞痛的治疗带来了新的曙光,有望成为难治性心绞痛的有

效治疗方法。在细胞、分子、基因等微观层面寻求预测斑块破裂的生物标志物,寻找新的靶点是今后面临的巨大挑战。

参考文献

[1] Kornowski R. Refractory myocardial angina and determinants of prognosis [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2010, 75(7):892-894.

[2] McGillion M, Croxford R, Watt-Watson J, et al. Cost of illness for chronic stable angina patients enrolled in a self-management education trials [J]. Can J Cardiol, 2008, 24(7):759-764.

[3] Henry TD. A new option for the “no-option” patient with refractory angina[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009, 74(3):395-397.

[4] Demig K, Askar FZ, war M, et al. The protective effects of high dose ascorbic acid and dihyzem on myocardial ischemia reperfusion injury [J]. Middle East J Anesthesiol, 2001, 16(1):67-79.

[5] Göbel EJ, van Glist WH, de Kam PJ, et al. Long term follow-up after intervention with intravenous diltiazem or intravenous nitroglycerin for unstable angina pectoris [J]. Eur Heart J, 2008, 19(10):1208-1213.

[6] 李建平, 丁文惠, 张钧华, 等. 静脉滴注地尔硫卓治疗难治性心绞痛的临床观察[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2001, 9(1):31-33.

[7] 吴业新, 张素花. 静脉泵入地尔硫卓治疗难治性不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中国临床实用医学, 2010, 4(10):30-31.

[8] Curfinkel EP, Manos EJ, Mejl RI, et al. Low molecular weight heparin on aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 26(3):313-318.

[9] 周德奇. 前列腺素 E1 治疗难治性心绞痛 34 例疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2002, 18(9):776.

[10] Wang CJ, Huang HY, Pai CH. Shock wave-enhanced neovascularization at the tendon-bone junction: an experi-

ment in dogs[J]. J Foot Ankle Surg, 2002, 41(1):16-22.

[11] Mariotto S, Cavalieri E, Amelio E, et al. Extracorporeal shock waves: from lithotripsy to anti-inflammatory action by NO production[J]. Nitric Oxide, 2005, 12(1):89-96.

[12] Gotte G, Amelio E, Russo S, et al. Short-time non-enzymatic nitric oxide synthesis from L-arginine and hydrogen peroxide induced by shock waves treatment[J]. FEBS Lett, 2002, 520(1):153-155.

[13] 西雁, 崔洁, 林貽梅, 等. 体外心脏冲击波治疗难治性心绞痛的初步疗效及安全性[J]. 上海医学, 2009, 32(10):872-875.

[14] Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article a report of the American College of Cardiology/American Heart Association TaskForce on practice guidelines(Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina)[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(1):159-168.

[15] Michaels AD, Acevedo M, Porrs TA, et al. Left ventricular systolic unloading and augmentation of intracoronary pressure and Doppler flow during enhanced external counterpulsation[J]. Circulation, 2002, 106(11):1237-1242.

[16] Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina [J]. Eur Heart J, 2001, 22(10):1451-1458.

[17] Michaels AD, Raisinghani A, Soran O, et al. The effects of enhanced external counterpulsation on myocardial perfusion in patients with stable angina: a multi-center radionuclide study[J]. Am Heart J, 2005, 150(5):1066-1073.

[18] 刘商, 缪东梅, 刘小青, 等. 硬膜外麻醉治疗难治性不稳定型心绞痛的护理[J]. 南方护理学报, 2000, 7(1):10-11.

(收稿日期:2013-12-22 修回日期:2014-03-03)

(上接第 2006 页)

济南:山东大学, 2011.

[4] 唐小华. 医疗损害赔偿构成要件研究[D]. 衡阳:南华大学, 2012.

[5] 郭永松, 张良吉, 李平, 等. 医务社会工作调解医患纠纷的途径与方法[J]. 中国医院管理, 2009, 29(3):11-12.

[6] 崔志强, 孔繁增, 白日荣, 等. 医疗纠纷相关因素的分类与防范机制研究[J]. 中国医院管理, 2011, 31(2):14-16.

[7] 常国丽. 侵害患者知情同意权责任研究[D]. 重庆:西南政法大学, 2012.

[8] 陈新谦, 金有豫. 新编药理学[M]. 17 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:13.

[9] 陈亮. 医疗行为中的知情同意权[D]. 上海:上海交通大学, 2011.

[10] 顾加栋, 雷海. 《侵权责任法》实施后的医疗纠纷赔偿新问

题[J]. 中国卫生法制, 2010, 18(4):47-49.

[11] 张必胜, 贺买宏. 电子病历在医疗纠纷中的常见问题及对策[J]. 福建医科大学学报:社会科学版, 2011, 12(2):34-36.

[12] 马新业, 马小燕. 加强处方管理, 确保用药安全[J]. 中国社区医师:医学专业, 2011, 13(30):13-14.

[13] 高向华, 卢祖洵. 医师告知义务若干法律问题析[J]. 中国高等医学教育, 2007, 22(3):87-88.

[14] 杨琳, 赵军. 医患双方权利义务之均衡分析[J]. 当代医学, 2012, 18(8):36-38.

[15] 周敏, 黄云, 邓振华. 妇产科医疗纠纷司法鉴定 82 例分析[J]. 法医学杂志, 2009, 25(3):192-194.

(收稿日期:2014-01-16 修回日期:2014-03-10)