

# 冠心病合理用药指南

国家卫生计生委合理用药专家委员会，中国药师协会

## 1 冠心病概述

1.1 定义 冠状动脉粥样硬化性心脏病是指由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄、痉挛或阻塞导致心肌缺血、缺氧或坏死而引发的心脏病，统称为冠状动脉性心脏病或冠状动脉疾病，简称冠心病，归属为缺血性心脏病，是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型。

1.2 解剖及病理生理机制 冠状动脉分为左、右两支，分别位于主动脉窦的左、右开口。左冠状动脉主干长1~3 cm，左主干下缘分出前降支和回旋支。前降支供血给左心室前壁中下部、室间隔前2/3以及二尖瓣前乳头肌和左心房，回旋支供血给左心房、左心室前壁上部和左心室外侧壁及心脏隔面的全部或左半部和二尖瓣后内乳头肌。右冠状动脉供血给右心室、室间隔后1/3和隔面的右侧或全部。在相邻的各主要冠状动脉之间可能存在交通支。冠状动脉粥样硬化可同时或分别累及各主要的冠状动脉，病变的狭窄程度、部位决定了缺血症状和预后。管腔狭窄<50%时，心肌供血一般不受影响；管腔狭窄50%~70%时，静息时心肌供血不受影响，而在运动、心动过速或激动时，心脏耗氧量增加，可引起心肌暂时性供血不足，引发慢性稳定型心绞痛（chronic stable angina, CSA）；当粥样斑块破裂出血，形成血栓堵塞血管时可引发急性心肌梗死（acute myocardial infarction, AMI）。

近年来，冠状动脉微血管病变在心肌缺血中的地位受到重视。2013年欧洲心脏病学会（ESC）将其列为稳定性冠心病的基本机制之一。冠状动脉

微血管病变被认为是潜在的心肌缺血治疗靶点。

1.3 临床分型 1979年WHO根据病变部位、范围和程度将冠心病分为5型：

（1）隐匿型或无症状性心肌缺血：无症状，但在静息、动态或负荷心电图下显示心肌缺血改变，或放射性核素心肌显像提示心肌灌注不足，无组织形态改变。

（2）心绞痛：发作性胸骨后疼痛，由一过性心肌供血不足引起。

（3）心肌梗死：缺血症状严重，为冠状动脉闭塞导致心肌急性缺血坏死。

（4）缺血性心肌病：长期慢性心肌缺血或坏死导致心肌纤维化，表现为心脏增大、心力衰竭和心律失常。

（5）猝死：突发心搏骤停引起的死亡，多为缺血心肌局部发生电生理紊乱引起的严重心律失常所致。

1.4 流行病学 该病多发于中老年人群，男性多于女性，以脑力劳动者居多，是工业发达国家的流行病，已成为欧美国家最多见的病种，近10余年该病发病率在我国也呈明显升高趋势。冠心病发病率一般以心肌梗死发病率为代表，有明显的地区和性别差异。

1.4.1 国际冠心病流行情况 据Chambless等报道，WHO MONICA 1985—1990年29个监测点在5725762名35~64岁人群中共登记79669件AMI或可能的冠状动脉事件及各监测点年龄调整的冠状动脉事件率，结果显示，29个MONICA监测点在不同国家人群间存在差异，即使在同一国家（如法

通讯作者：韩雅玲 E-mail: hanyl@medmail.com.cn  
周玉杰 E-mail: azzyj12@163.com  
霍勇 E-mail: huoyong@263.net.cn

国和英国)不同人群的死亡率也存在差异。29个监测点人群中均显示男性冠心病死亡率高于女性3~5倍,男性死亡率最高的地区仍为芬兰北加里勒亚(395/10万)和英国格拉斯哥(385/10万),最低为中国北京(45/10万);女性除英国格拉斯哥为最高(127/10万)外,其他多数为(30~60)/10万,中国女性为26/10万,西班牙加泰隆尼亚最低,为15/10万。在美国因心血管疾病致死者72%多发生于65岁以上,其中主要为冠心病。

1.4.2 我国冠心病流行情况 根据最新发布的《中国心血管病报告2014》显示,我国心血管疾病流行趋势明显,导致心血管疾病发病人数增加。总体上看,我国心血管疾病患病率及死亡率仍处于上升阶段。目前心血管疾病占居民疾病死亡构成的40%以上,为我国居民的首位死因。无论城市或农村、男性或女性,AMI死亡率均随年龄的增加而增加,40岁开始显著上升,其递增趋势近似于指数关系。《2008中国卫生服务调查研究——第四次家庭健康询问调查分析报告》显示:城市地区缺血性心脏病的患病率为15.9%,农村地区为4.8%,城乡合计为7.7%。根据2010年第六次人口普查数据推算,2008年中国大陆地区有1031.59万人患缺血性心脏病。2002—2013年冠心病死亡率调查发现我国冠心病死亡率总体呈上升趋势。《中国卫生和计划生育统计年鉴2014》显示,2013年我国城市居民冠心病死亡率约为100.86/10万,农村居民为98.68/10万,与2012年(分别为93.17/10万,68.62/10万)相比明显提高。城市冠心病死亡率高于农村,但二者之间的差距正在明显缩小,男性高于女性。AMI死亡率呈上升趋势。China PEACE研究对2001—2011年13815例ST段抬高型心肌梗死患者的分析数据显示:AMI住院率呈逐年上升趋势,入院24小时内阿司匹林和氯吡格雷的使用显著增加,虽然直接经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的使用不断增加,但由于接受溶栓治疗的患者比例降低,因而总的接受再灌注治疗患者比例并未提高。 $\beta$ 受体阻滞剂和血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)应用不足,院内病死

率无显著降低。

1.5 危险因素及预防 影响冠心病发病的危险因素自幼年开始,在不同的年龄组,各种危险因素对机体所发挥的作用可能不同。自20世纪50年代开始,以美国Framingham研究为代表的流行病学研究已经确认了一系列冠心病的危险因素,包括年龄、吸烟、血压和血清总胆固醇(TC)增高等,此后称之为“传统危险因素”。随着循证医学的发展,人们对导致冠心病的危险因素有了新的认识,除解释了一些传统危险因素不能完全解释的冠心病发病机制问题外,还被用于冠心病的一级和二级预防。血脂有关成分、代谢相关因子、炎症相关因子、基因多态性和心理因素等被称为“新危险因素”。

冠心病的主要危险因素如下:

(1) 高血压:无论收缩压还是舒张压的升高均会增加冠心病的发生风险。大量研究表明,高血压是冠心病的主要危险因素。无论单因素分析还是多因素分析均显示,收缩压和舒张压均与冠心病发病率显著相关,而且随着血压升高,冠心病的发病率和死亡率均呈上升趋势。即使血压处于正常高值(120~139/80~89 mmHg),其危险性也高于完全正常的人群(<80 mmHg)。胡大一教授主持的一项中国人群的研究证实,在>60岁人群中,收缩压与不良心血管事件及心血管死亡率具有更加密切的联系。

(2) 血脂异常:高胆固醇(TC)血症、高甘油三酯(TG)血症与冠心病的发病均存在关联。胆固醇是动脉粥样硬化的重要组成物质,已经被大量的人群研究及动物实验所证实。Framingham研究证实血胆固醇水平为5.20~5.72 mmol/L时,冠心病发生风险相对稳定,超过此限度,冠心病发生风险将随胆固醇水平的升高而增加。血胆固醇分为不同组分,其中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)与心血管疾病发生呈正相关,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)则与心血管疾病发生呈负相关。PROCAM研究证实了TC与HDL-C的比值在预测冠心病发生风险中具有重要意义。近年有学者提出高TG是冠心病的独立危险因素,Stockholm等研究发现冠心病和TG的线性关系。但2014年英国

学会联合会（JBS）心血管疾病预防指南指出，当将 TC、HDL-C 两种因素纳入综合分析时，高 TG 血症并不能增加冠心病的发生风险。

（3）糖尿病：糖尿病是冠心病发病的高危因素。流行病学研究显示糖尿病患者易发冠心病。Framingham 研究显示男性糖尿病患者冠心病发病率较非糖尿病患者高 2 倍，女性糖尿病患者冠心病发生风险则增加 4 倍。在糖尿病患者中，血糖水平的高低也与冠心病发生风险密切相关。1997 年芝加哥开展的大规模临床调查显示，糖负荷 1 小时后的血糖水平和冠心病、脑卒中及全因死亡呈显著正相关。

（4）肥胖和超重：肥胖在冠心病危险因素中的作用是被逐步发现的。Framingham 研究发现肥胖的 OR 仅为 1.01，基本可以认定为无直接关联。但后续的多项前瞻性研究证明，超重可增加冠心病发生风险，向心性肥胖更是冠心病的高危因素。实际上心血管疾病发生风险的增加不仅限于与重度肥胖有关，在“正常体重”范围上限时心血管疾病的发生风险就开始增加，随着体重的增加，危险逐步增大。

（5）吸烟：吸烟作为冠心病的重要危险因素之一已经达成基本共识。冠心病发生风险与每天吸烟量以及烟龄长短有关。Framingham 研究发现每天吸烟大于、等于、小于 20 支的人群，其冠心病发生风险分别提高 7.25 倍、2.67 倍、1.43 倍，此外，吸烟者心肌梗死发生风险高出 1.5 ~ 2.0 倍。

（6）不良饮食习惯：不良饮食习惯包括过量的热量摄入导致的超重和肥胖，过多的胆固醇摄入引起血脂紊乱，过多的盐摄入导致血压不稳等。

（7）性别：冠心病发病存在性别差异。研究发现美国白人和非白人的男性冠心病发病率均高于女性，Framingham 研究发现绝经女性冠心病发病率为非绝经女性的 2 倍。

（8）心理社会因素：心理社会因素包括环境应激源和个性特征模式两方面。暴露于应激源可以指急性的一次应激，也可以指高度紧张工作条件下的长期慢性紧张。个人应对环境紧张的行为反应包括了抑郁等心理因素，还包括了不健康的生活方式，如吸烟、不合理的饮食习惯、缺乏运动等。研究认为沮丧和敌意等情绪因素对冠心病发病率和死亡率

的影响独立于传统危险因素之外。在实际临床工作中，当我们面对患者个体时，需从整体观点出发进行评价，如其危险因素可能包括了社会环境、工作状态、个人情绪反应以及生活方式等多个方面，全面改善这些危险因素可能会提高治疗效果。

（9）遗传因素：瑞典的一项针对 2 万对双生子的长期随访研究显示，以年龄计算的冠心病死亡相对危险度在单卵双生子中为双卵双生子的 2 倍，表明遗传因素对冠心病有较强的影响。如家族性高脂血症中载脂蛋白基因多态性对血脂水平的影响，血管紧张素转化酶（ACE）基因多态性对支架术后再次狭窄的反应过程等，均可能对冠心病的发病及治疗过程产生影响。

## 2 冠心病用药分类

2.1 减轻症状、改善缺血的药物 减轻症状及改善缺血的药物应与预防心肌梗死和死亡的药物联合使用，其中一些药物，如  $\beta$  受体阻滞剂，同时兼具两方面作用。目前减轻症状及改善缺血的药物主要包括  $\beta$  受体阻滞剂、硝酸酯类药物和钙拮抗剂（CCB）。

2.1.1  $\beta$  受体阻滞剂 根据  $\beta$  受体阻滞剂的作用特性不同将其分为 3 类：①选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂，主要作用于  $\beta_1$  受体，常用药物为美托洛尔（倍他乐克）、比索洛尔（康忻）、阿替洛尔（氨酰心安）等；②非选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂，作用于  $\beta_1$  和  $\beta_2$  受体，常用药物为普萘洛尔（心得安），目前已较少应用；③非选择性  $\beta$  受体阻滞剂，可同时作用于  $\beta$  和  $\alpha_1$  受体，具有扩张外周血管的作用，常用药物为阿罗洛尔和拉贝洛尔。

$\beta$  受体阻滞剂能够抑制心脏  $\beta_1$  肾上腺素能受体，从而减慢心率，减弱心肌收缩力，降低血压，减少心肌耗氧量，减少患者心绞痛发作，增加运动耐量。用药后要求静息心率降至 55 ~ 60 次/分，严重心绞痛患者如无心动过缓症状，可将心率降至 50 次/分。如无禁忌证， $\beta$  受体阻滞剂应作为稳定型心绞痛的初始治疗药物。 $\beta$  受体阻滞剂能降低心肌梗死后稳定型心绞痛患者死亡和再梗死的风险。目前可用于治疗心绞痛的  $\beta$  受体阻滞剂有多种，给予足够剂量，均能有效预防心绞痛发作。为减少  $\beta_2$  受体被阻滞引发的不良反应，更倾向于使用选择

性 $\beta_1$ 受体阻滞剂（如美托洛尔、比索洛尔及阿替洛尔）。同时具有 $\alpha_1$ 和 $\beta$ 受体阻滞的非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂药物，在CSA的治疗中也有效（如阿罗洛尔和拉贝洛尔）。

伴严重心动过缓和高度房室传导阻滞、窦房结功能紊乱、明显支气管痉挛或支气管哮喘患者禁用 $\beta$ 受体阻滞剂。周围动脉病（peripheral arterial disease, PAD）及严重抑郁是使用 $\beta$ 受体阻滞剂的相对禁忌证。慢性肺源性心脏病患者可谨慎使用高度选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂。无固定狭窄的冠状动脉痉挛（coronary artery spasm, CAS）造成的缺血，如变异性心绞痛，不宜使用 $\beta$ 受体阻滞剂，此时CCB应为首选药物。推荐使用无内在拟交感活性的 $\beta$ 受体阻滞剂，而不宜使用普萘洛尔（具有内在拟交感活性）。 $\beta$ 受体阻滞剂的使用剂量应个体化，由较小剂量开始。

**2.1.2 硝酸酯类药物** 硝酸酯类药物为内皮依赖性血管扩张剂，能减少心肌耗氧量，改善心肌灌注，缓解心绞痛症状。硝酸酯类药物会反射性增加交感神经张力，使心率加快，因此常联合负性心率药物如 $\beta$ 受体阻滞剂或非二氢吡啶类CCB治疗CSA。联合用药的抗心绞痛作用优于单独用药。舌下含服或喷雾用硝酸甘油仅作为心绞痛发作时缓解症状用药，也可于运动前数分钟使用，以减少或避免心绞痛发作。长效硝酸酯类药物用于降低心绞痛发作的频率和程度，并可能增加运动耐量。长效硝酸酯类药物不适宜治疗心绞痛急性发作，而适宜心绞痛的慢性长期治疗。用药时应注意给予足够的无药间期（通常每日应有6~8小时的间歇期），以减少耐药性的发生。如劳力型心绞痛患者日间服药，夜间宜停药；皮肤敷贴片白天敷贴，晚上除去。

硝酸酯类药物的不良反应包括头痛、面部潮红、心率反射性加快和低血压，上述不良反应以短效硝酸甘油更明显。第1次含服硝酸甘油时，应注意可能发生体位性低血压。使用治疗勃起功能障碍药物西地那非者24小时内不可应用硝酸甘油等硝酸酯类药物，以避免引起低血压，甚至危及生命。严重主动脉瓣狭窄或肥厚型梗阻性心肌病引起的心绞痛，不宜使用硝酸酯类药物，因为硝酸酯类药物可

降低心脏前负荷，减少左室容量，进一步增加左室流出道梗阻程度，而严重的主动脉瓣狭窄患者使用硝酸酯类药物也因前负荷的降低而进一步减少心搏出量，有发生晕厥的风险。

**2.1.3 CCB** 早期小规模临床研究，如IMAGE、APSYS、TIBBS和TIBET等比较了 $\beta$ 受体阻滞剂与CCB在缓解心绞痛或增加运动耐量方面的疗效，但结果均缺乏一致性。比较两药疗效的荟萃分析显示，在缓解心绞痛症状方面， $\beta$ 受体阻滞剂较CCB更有效，而在改善运动耐量和改善心肌缺血方面， $\beta$ 受体阻滞剂和CCB相当。二氢吡啶类CCB和非二氢吡啶类CCB同样有效，非二氢吡啶类CCB的负性肌力效应较强。CCB通过改善冠状动脉血流和减少心肌耗氧量发挥缓解心绞痛的作用，对变异性心绞痛或以CAS为主的心绞痛，CCB是一线治疗药物。地尔硫草和维拉帕米能减慢房室传导，常用于伴有心房颤动或心房扑动的心绞痛患者，这两种药物不宜用于已有严重心动过缓、高度房室传导阻滞和病态窦房结综合征的患者。

长效CCB能减少心绞痛发作。ACTION研究结果显示，硝苯地平控释片未能显著降低一级疗效终点（全因死亡、AMI、顽固性心绞痛、新发心力衰竭、致残性脑卒中及外周血管成形术的联合终点）的相对危险，但就一级疗效终点中的多个单项终点而言，硝苯地平控释片组的降低作用达到显著差异或有降低趋势；亚组分析显示，在52%合并高血压的冠心病患者中，一级终点相对危险下降13%。CAMELOT研究结果显示，氨氯地平组主要终点事件（心血管性死亡、非致死性心肌梗死、冠状血管重建、因心绞痛而入院治疗、慢性心力衰竭入院、致死或非致死性卒中及新诊断的PAD）与安慰剂组比较相对危险降低31%，差异具有显著性。长期应用长效CCB的安全性在ACTION研究以及大规模降压研究——ALLHAT研究及ASCOT研究中均得到了证实。

CCB常见不良反应包括外周水肿、便秘、心悸、面部潮红，低血压也时有发生，其他不良反应还包括头痛、头晕、虚弱无力等。

当稳定型心绞痛合并心力衰竭必须应用长效

CCB时，可选择氨氯地平或非洛地平。 $\beta$ 受体阻滞剂和长效CCB联用较单药更有效。此外，两药联用时， $\beta$ 受体阻滞剂还可减轻二氢吡啶类CCB引起的反射性心动过速不良反应。非二氢吡啶类CCB地尔硫草或维拉帕米可作为对 $\beta$ 受体阻滞剂有禁忌患者的替代治疗。但非二氢吡啶类CCB和 $\beta$ 受体阻滞剂的联用能使传导阻滞和心肌收缩力的减弱更明显，需特别警惕。老年人、已有心动过缓或左心室功能不良患者应避免两药联用。

#### 2.1.4 其他治疗药物

(1) 改善代谢性药物：曲美他嗪通过调节心肌能源底物，抑制脂肪酸氧化，优化心肌能量代谢，改善心肌缺血及左心功能，缓解心绞痛。可与 $\beta$ 受体阻滞剂等抗心肌缺血药物联用。常用剂量为60 mg/d，分3次口服。

(2) 尼可地尔：尼可地尔具有独特的双重药理机制，既能特异性开放冠状动脉血管平滑肌的钾通道，改善微血管功能，又具有类硝酸酯类作用，扩张冠状动脉，对稳定型心绞痛和其他各型心绞痛均有明显疗效。临床试验证明，一次口服尼可地尔可延长心绞痛患者运动至心绞痛发作和心电图ST段下降至1 mm的时间，且用药剂量与延迟缺血的时间呈正相关，疗效可维持6小时左右。控制心绞痛发作的有效率达90%左右。常用剂量为5 mg/d，分3次口服。

#### 2.1.5 减轻症状、改善缺血的药物治疗建议

(1) I类：①使用短效硝酸甘油缓解和预防心绞痛急性发作（证据水平B）；②使用 $\beta$ 受体阻滞剂并逐步增加至最大耐受剂量，选择的剂型及给药次数应可以24小时对抗心肌缺血（证据水平A）；③当不能耐受 $\beta$ 受体阻滞剂或 $\beta$ 受体阻滞剂作为初始治疗药物效果不满意时，可使用CCB（证据水平A）、长效硝酸酯类药物（证据水平C）或尼可地尔（证据水平C）作为减轻症状的治疗药物；④当 $\beta$ 受体阻滞剂作为初始治疗药物效果不满意时，联用长效二氢吡啶类CCB或长效硝酸酯类药物（证据水平B）；⑤合并高血压的冠心病患者可应用长效CCB作为初始治疗药物（证据水平B）。

(2) II a类：当使用长效CCB单一治疗或联

用 $\beta$ 受体阻滞剂治疗效果不理想时，将长效CCB换用或加用长效硝酸酯类药物或尼可地尔，使用硝酸酯类药物应注意避免发生耐药性（证据水平C）。

(3) II b类：可使用改善代谢类药物曲美他嗪作为辅助治疗或作为传统治疗药物不能耐受时的替代治疗（证据水平B）。

#### 2.2 预防心肌梗死、改善预后的药物

2.2.1 阿司匹林 通过抑制环氧化酶（COX）和血栓烷A<sub>2</sub>（TXA<sub>2</sub>）的合成达到抗血小板聚集的作用，所有患者如无用药禁忌证均应长期服用。随机对照试验（randomized control trial, RCT）证实了CSA患者服用阿司匹林可降低心肌梗死、脑卒中或心血管性死亡的发生风险。阿司匹林的最佳剂量范围为75~150 mg/d（常用剂量为100 mg/d），其主要不良反应为胃肠道出血或对阿司匹林过敏。不能耐受阿司匹林的患者可改用氯吡格雷作为替代治疗。

2.2.2 氯吡格雷 为P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂，通过选择性不可逆地抑制血小板二磷酸腺苷（ADP）受体而阻断ADP依赖激活的血小板膜糖蛋白（GP）II b/III a复合物，有效减少ADP介导的血小板激活和聚集。主要用于冠状动脉支架置入后及阿司匹林禁忌患者。该药起效快，顿服600 mg后2~6小时即能达到有效血药浓度，顿服300 mg后6~24小时达到有效血药浓度。常用维持剂量为75 mg，每日1次口服。对无高危因素的稳定型心绞痛及接受溶栓药物治疗的患者应作为优先选择，包括择期PCI患者，其中，国产氯吡格雷（如“泰嘉”）的使用剂量较灵活，临床疗效显著，拥有中国人群的使用经验和证据，对无高危因素的CSA及接受溶栓药物的患者可作为优先选择，包括择期PCI患者。

2.2.3 替格瑞洛 为新型P<sub>2</sub>Y<sub>12</sub>受体抑制剂，该药不需经肝脏代谢，直接作用于血小板ADP受体起效。主要用于支架置入术后、有氯吡格雷禁忌证或氯吡格雷抵抗的患者。既往有脑出血病史的患者禁用。

2.2.4  $\beta$ 受体阻滞剂 多项荟萃分析显示，心肌梗死后患者长期接受 $\beta$ 受体阻滞剂二级预防治疗，可降低相对死亡率24%。具有内在拟交感活性的 $\beta$ 受体阻滞剂（如普萘洛尔）心脏保护作用较差，不宜选用。需指出的是，目前仍被广泛使用的 $\beta$ 受体

阻滞剂——阿替洛尔，尚无明确证据表明其能影响患者的死亡率。

**2.2.5 他汀类药物** 由 TC < 4.68 mmol/L (180 mg/dl) 开始，TC 水平与冠心病事件的发生呈连续的分级关系，最重要的危险因素是 LDL-C。多项随机双盲的一级或二级预防临床试验表明，他汀类药物能有效降低 TC 和 LDL-C 水平，并因此减少心血管事件。他汀类药物治疗还有延缓斑块进展、稳定斑块和抗炎等有益作用。稳定性冠心病患者 LDL-C 的目标值应 < 2.60 mmol/L (100 mg/dl)。对于极高危患者 [确诊冠心病合并糖尿病或急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)], 治疗目标应为 LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dl)。对于 ACS 患者，近期制定的《动脉粥样硬化性心血管疾病患者降低胆固醇治疗的亚洲专家共识》推荐，主要达标值为 LDL-C 水平降至 1.8 mmol/L (70 mg/dl)。如某些患者 LDL-C 水平能降至 1.4 mmol/L (55 mg/dl) 以下，则不需减少药物剂量，专家组认为 LDL-C 水平 < 1.4 mmol/L (55 mg/dl) 可能对改善预后更加有益，因此可将其作为可选择的达标值，以适应血脂水平能被降至很低的患者。为达到更好的降脂效果，在他汀类药物治疗基础上，可加用胆固醇吸收抑制剂依折麦布 (ezetimibe) 10 mg/d。高 TG 或 LDL-C 水平增高的高危患者可考虑联用降低 LDL-C 的药物和一种贝特类药物 (非诺贝特) 或烟酸类药物。既往其他指南和共识曾采用 LDL-C < 1.8 mmol/L 和降低幅度 > 50% 的目标，在本次修订的《动脉粥样硬化性心血管疾病患者降低胆固醇治疗的亚洲专家共识》中不再出现 50% 这一标准，主要考虑为：目前的强效他汀类药物联合其他非他汀类调脂药物 (依折麦布等) 可以使多数患者达标；最近在欧美上市的 PCSK9 抑制剂的应用可能在未来几年内使 LDL-C 降低的达标变得很容易。

应用他汀类药物时，应严密监测转氨酶及肌酸激酶等生化指标，及时发现药物可能引起的肝脏损害和肌病。采用强化降脂治疗时，更应注意监测药物的安全性。

**2.2.6 ACEI 或 ARB** HOPE 研究结果显示，雷米

普利能使无心力衰竭的高危心血管疾病患者的主要终点事件 (心血管死亡、心肌梗死和卒中) 相对危险性降低 22%。EUROPA 研究结果显示，培哚普利能使无心力衰竭的稳定型心绞痛患者的主要终点事件 (心血管死亡、非致死性心肌梗死及成功复苏的心搏骤停的联合发生率) 的相对危险性降低 20%。

鉴于上述证据，对于稳定型心绞痛合并糖尿病、心力衰竭或左心室收缩功能不全的高危冠心病患者均应使用 ACEI。所有冠心病患者均能从 ACEI 治疗中获益，但低危患者获益可能较小。

对于不能耐受 ACEI 的患者可改用 ARB。OPTIMAAL 研究和 ELITE- II 研究结果显示，对心肌梗死后和心力衰竭的患者，在改善心血管终点事件 (心脏性猝死、心搏骤停等发生率) 方面氯沙坦与卡托普利相似，但依从性更好。国家 1.1 类新药阿利沙坦酯 (信立坦) 是氯沙坦主要活性产物 EXP3174 的前体药物，可延续氯沙坦经典的心血管保护作用，且阿利沙坦酯不经过肝脏代谢，使用更安全，患者的依从性更好。其他如缬沙坦和替米沙坦等也具有心血管保护的证据。

#### 2.2.7 改善预后的药物治疗建议

(1) I 类：①无用药禁忌 (如胃肠道活动性出血、阿司匹林过敏或有不耐受阿司匹林病史) 的患者口服阿司匹林 (证据水平 A)；②所有稳定型心绞痛患者接受他汀类药物联合治疗，LDL-C 目标值 < 2.60 mmol/L (100 mg/dl) (证据水平 A)。所有 ACS 患者，LDL-C 目标值降至 1.8 mmol/L (70 mg/dl) (证据水平 A)；③所有合并糖尿病、心力衰竭、左心室收缩功能不全、高血压、心肌梗死后左心室功能不全的患者，使用 ACEI。不能耐受 ACEI 者改用 ARB 替代 (证据水平 A)；④心肌梗死后稳定型心绞痛或心力衰竭患者使用  $\beta$  受体阻滞剂 (证据水平 A)。

(2) II a 类：①有明确冠状动脉疾病的患者使用 ACEI (证据水平 B)；②对于不能使用阿司匹林的患者，如阿司匹林过敏者，可使用氯吡格雷作为替代治疗 (证据水平 B)；③对于 ACS 后稳定的患者，在他汀类药物联合治疗的基础上加用依折麦布使 LDL-C 水平进一步降低至 1.38 mmol/L，能够中度减少心血管事件 (证据水平 B)。

(3) II b类：糖尿病或代谢综合征合并低 HDL-C 和高 TG 的患者接受贝特类或烟酸类药物治疗（证据水平 B）。

### 3 急性冠状动脉综合征合理用药指南

3.1 定义 急性冠状动脉综合征（ACS）是 20 世纪 80 年代提出的诊断概念，指冠状动脉内不稳定的动脉粥样斑块破裂或糜烂引起血栓形成所致的心脏急性缺血综合征，即指急性心肌缺血引起的一组临床症状，包括 ST 段抬高型心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI）与非 ST 段抬高型心肌梗死（non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI）以及不稳定型心绞痛（unstable angina, UA）。由于 NSTEMI 和 UA 有时在临床上难以鉴别，而治疗上并不需要严格区别，故合并为一个概念被提出。

ACS 的病理基础是冠状动脉内不稳定斑块的存在，继而发生了痉挛、破裂、出血和血栓形成，临床上很多患者会进展为明确的 AMI，甚至发生心脏性猝死。

#### 3.2 危险分层

(1) 低危患者：既往无心绞痛发作，入院后心绞痛自动消失；②未应用或很少应用抗缺血治疗；③心电图正常；④心肌酶正常；⑤年龄 < 40 岁的年轻患者。

(2) 中危患者：①新出现并进行性加重的心绞痛；②静息状态下出现的心绞痛或持续超过 20 分钟的心绞痛；③心电图显示无 ST 段改变；④无心肌酶的改变。

(3) 高危患者：①静息性、持续超过 20 分钟的心绞痛；②心肌梗死后出现的心绞痛；③既往应用过积极的抗缺血治疗；④高龄患者；⑤缺血性 ST 段改变；⑥肌酸激酶同工酶（CK-MB）和（或）肌钙蛋白（cTn）T 水平升高；⑦血流动力学不稳定。

#### 3.3 诊断和鉴别诊断

3.3.1 诊断 提示 ACS 的胸痛特征：①胸痛为压迫性、紧缩性、烧灼感、刀割样或沉重感；②无法解释的上腹痛或腹胀；③放射至颈部、下颌、肩部、背部、左臂或双上臂；④胃灼热，胸部不适伴恶心和（或）呕吐；⑤伴持续性气短或呼吸困难；⑥伴

无力、眩晕、头晕或意识丧失；⑦伴大汗。注意：①女性、糖尿病患者和老年患者有时症状不典型；②应除外创伤导致的胸痛；③分诊护士对有上述胸痛症状的患者应立即给予心电图检查。

提示非典型心绞痛的特征：①胸痛为锐痛，与呼吸或咳嗽有关；②胸痛与转动身体或按压身体局部有关；③持续时间很短（< 15 秒）。但应注意：①非典型胸痛不能完全除外 ACS；②传统危险因素预测急性缺血的价值有限，其价值低于临床症状、心电图发现和心脏标志物。临床可通过病史、症状、体格检查、心电图及心肌坏死标志物等检查诊断 ACS。该病应与主动脉夹层、张力性气胸和肺栓塞等疾病鉴别。ACS 患者可有典型的心电图及心肌坏死标志物变化。

ACS 病情发展过程中心电图的变化：超急性期发生于冠状动脉闭塞 10 分钟至数小时内，ACS 的典型改变是巨大高耸的 T 波或 ST 段呈直立型升高，此时易出现室性心动过速或心室颤动，若处置不当极易发生猝死。急性期历时数小时至数天，由 ST 段弓背向上抬高呈单向曲线至出现坏死性 Q 波，最后至 ST 段恢复到等电线而 T 波倒置。亚急性期在发病数天至数周后，表现为病理性 Q 波，T 波逐渐恢复或表现为慢性冠状动脉供血不足，如 ST 段升高持续 6 个月以上，可能合并心室壁瘤。

陈旧期心电图仅残留病理性 Q 波，若为小面积心肌梗死，可不遗留病理性 Q 波。注意老年患者症状不典型，可表现为突发休克、严重心律失常、心力衰竭、上腹胀痛、呕吐或原有高血压但出现无原因性血压突然降低。故对于胸痛或胸闷较重且持久的老年患者，即使心电图无特征性改变，也应考虑 ACS 的可能，尽早住院进行复查确诊。

#### 3.3.2 鉴别诊断

(1) 非缺血性心血管源性胸痛（如主动脉夹层、主动脉瘤扩大、心包炎、肺栓塞等）。

(2) 源于胸部、背部或上腹部不适的非心血管性病因包括：①肺源性（如肺炎、胸膜炎、气胸等）；②胃肠道源性（如食管管反流、食管痉挛、消化道溃疡、胰腺炎、胆道疾病等）；③肌肉骨骼源性（肋骨软骨炎、颈椎神经根病变）；④精神障碍；⑤其

他病因（链状细胞危象、带状疱疹等）。

### 3.4 治疗策略

3.4.1 治疗原则和目标 UA 和 NSTEMI 的治疗原则为：迅速缓解症状，避免发生心肌梗死和死亡，改善预后和提高患者生活质量。

AMI 的治疗原则为：①尽快再灌注缺血心肌，防止梗死范围扩大，缩小心肌缺血范围；②及时处理恶性心律失常、心力衰竭、休克及各种并发症，防止猝死；③保护和维持心脏功能，提高患者的生活质量。

急救措施：发生疑似急性缺血性胸痛症状时应立即停止活动、休息，并尽早向急救中心呼救。无禁忌证的 ACS 患者应立即舌下含服硝酸甘油 0.3 ~ 0.6 mg，每 5 分钟重复 1 次，总量不超过 1.5 mg。对于 STEMI 患者，采用 PCI 尽早开通梗死相关动脉，可明显降低死亡率，减少并发症，改善患者预后。

### 3.4.2 STEMI 的治疗

3.4.2.1 住院后初始处理 所有 STEMI 患者入院后应立即给予吸氧、心电图、血压和血氧饱和度监测，伴严重低氧血症者，需面罩加压给氧或气管插管并机械通气；镇痛治疗。STEMI 发生时，剧烈胸痛使患者交感神经过度兴奋，导致心动过速、血压升高和心肌收缩功能增强，增加心肌耗氧量，并易诱发快速性室性心律失常，应迅速给予有效镇痛剂，如吗啡 3 mg 静脉注射，必要时每 5 分钟重复 1 次，总量不宜超过 15 mg。不良反应包括恶心、呕吐、低血压和呼吸抑制。一旦出现呼吸抑制，可每隔 3 分钟静脉注射纳洛酮 0.4 mg 拮抗（最多 3 次）。

3.4.2.2 溶栓治疗 STEMI 急性期行直接 PCI 已成为首选方法，但由于能够开展直接 PCI 的医院不多，当前尚难以普遍应用。溶栓治疗具有快速、简便、经济、易操作的特点，静脉溶栓仍然是较好的选择，不能开展急诊 PCI 的基层医院或存在急诊 PCI 禁忌的患者可首选静脉溶栓。

1984 年美国哈佛大学医学院的布列根和妇女医院心血管中心最先发现应用溶栓药物能够提高 STEMI 患者的住院期生存率。在我国目前经济和医疗资源分布尚不均衡的条件下，特别是对于各种原因无法及时接受直接 PCI 的患者，溶栓治疗

仍是 STEMI 再灌注治疗必不可少的重要手段。

溶栓药物依据其化学结构的改进分为以下 4 个研发阶段。第一代溶栓药物以链激酶和尿激酶为代表。链激酶可促使游离的纤溶酶原转变为纤溶酶溶解纤维蛋白，其特点是溶栓能力强，缺点为特异性差、易发生出血、过敏等不良反应；第二代溶栓药物以组织型纤溶酶原激活剂（t-PA）为代表，包括重组人组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）、尿激酶原等，此类药物常与抗凝药物联合使用，溶栓能力较第一代溶栓药物进一步提高，且特异性好，不良反应少；第三代溶栓药物运用基因和蛋白质工程技术在其特异性溶栓等方面进行改进，代表药物包括：瑞替普酶、替奈普酶（TNK-tPA）等，特点为溶栓开通快速、有效率高、半衰期长等；第四代溶栓药物主要为血浆纤维蛋白溶酶原激活物抑制因子 -1（PAI-1）抑制剂，从海洋微生物中提取，可抑制血小板脱颗粒，使血浆中 t-PA 浓度升高，增强溶栓活性，其特点为可口服、给药半衰期长、不良反应少，但目前仍处于试验阶段，尚未开发用于临床。

欧美国家 STEMI 的再灌注治疗中溶栓与直接 PCI 的比例相当。国际上多项注册研究均显示，虽然 PCI 应用近年增长迅速，但仍有接近 40% 的患者接受溶栓治疗。我国 1999 - 2005 年进行的 COMMIT 研究显示，未计划行 PCI、发病 24 小时内的 STEMI 患者中仅有约 54% 的患者接受了溶栓治疗。CREATE 研究（2001 - 2004 年）中国资料显示，接受 PCI 的患者为 11.5%，接受溶栓治疗的患者为 52.5%，未行再灌注治疗的患者为 37.6%。接受溶栓治疗的患者中 90% 应用非选择性溶栓药物，应用 t-PA 者仅占 2.7%。但是随着急诊 PCI 技术在国内的普及推广，近年溶栓治疗受到忽视。2011 年中国 STEMI 规范化救治 I 期项目启动，在纳入的约 4400 例 STEMI 患者中，开展直接 PCI 的比例已达 82%，接受溶栓治疗者仅为 4%。该项目主要研究者霍勇教授指出，我国医疗资源分布不均，很多地区不能开展急诊 PCI，基层医院应更多开展溶栓治疗，溶栓治疗在 STEMI 救治中仍具有重要地位，尤其是在经济不发达地区。

溶栓治疗适应证：① 2 个或 2 个以上相邻导



联 ST 段抬高（胸导联  $\geq 0.2$  mV、肢体导联  $\geq 0.1$  mV），或提示 STEMI 病史伴左束支传导阻滞（影响 ST 段分析），起病时间  $< 12$  小时，年龄  $< 75$  岁 [美国心脏病学会（ACC）/美国心脏协会（AHA）指南列为 I 类适应证]。对前壁心肌梗死、低血压（收缩压  $< 100$  mmHg）或心率增快（ $> 100$  次/分）的患者治疗意义更大。② ST 段抬高，年龄  $> 75$  岁，对此类患者，无论是否采取溶栓治疗，AMI 死亡的危险性均很大（ACC/AHA 指南列为 II a 类适应证）。③ ST 段抬高，发病时间为 12 ~ 24 小时，溶栓治疗获益不大，但在有进行性缺血性胸痛和广泛 ST 段抬高并经过选择的患者中，仍可考虑溶栓治疗（ACC/AHA 指南列为 II b 类适应证）。④ 高危 STEMI，就诊时收缩压  $> 180$  mmHg 和（或）舒张压  $> 110$  mmHg，此类患者颅内出血的危险性较大，应认真权衡溶栓治疗的益处与出血性脑卒中的危险性。对此类患者首先应镇痛、降低血压（如应用硝酸甘油静脉滴注、 $\beta$  受体阻滞剂等），将血压降至 150/90 mmHg 时再行溶栓治疗，但是否能降低颅内出血的危险性尚未得到证实。对此类患者若有条件应考虑直接行经皮冠状动脉腔内成形术（percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA）或支架置入术（ACC/AHA 指南列为 II b 类适应证）。⑤ 虽有 ST 段抬高，但起病时间  $> 24$  小时，缺血性胸痛已消失或仅有 ST 段压低者不主张采取溶栓治疗（ACC/AHA 指南列为 III 类适应证）。

溶栓治疗禁忌证及注意事项：① 既往任何时间发生过出血性脑卒中，1 年内发生过缺血性脑卒中或脑血管事件；② 颅内肿瘤；③ 近期（2 ~ 4 周）活动性内脏出血（月经除外）；④ 可疑主动脉夹层；⑤ 入院时严重且未控制的高血压（ $> 180/110$  mmHg）或慢性严重高血压病史；⑥ 目前正在使用治疗剂量的抗凝药物 [国际标准化比值（INR）为 2 ~ 3]，已知有出血倾向；⑦ 近期（2 ~ 4 周）创伤史，包括头部外伤、创伤性心肺复苏或较长时间（ $> 10$  分钟）的心肺复苏；⑧ 近期（ $< 3$  周）外科大手术；⑨ 近期（ $< 2$  周）曾在不能压迫部位的大血管穿刺；⑩ 曾使用链激酶（尤其 5 天 ~ 2 年内使用者）或对其过敏的患者，不能重复使用链激酶；

⑪ 妊娠；⑫ 活动性消化性溃疡。

溶栓剂使用方法：临床溶栓治疗应用促纤溶剂，降解冠状动脉内新鲜血栓中的纤维蛋白，溶解血栓，使闭塞的冠状动脉和缺血心肌恢复血流再灌注，以挽救濒死心肌。常用的溶栓药物包括：尿激酶、链激酶、rt-PA、尿激酶原和瑞替普酶。

尿激酶：根据我国几项大规模临床试验结果，目前建议剂量为 150 万 U 左右，于 30 分钟内静脉滴注，同时配合肝素皮下注射 7500 ~ 10 000 U，每 12 小时 1 次，或低分子肝素（low molecular weight heparin, LMWH）皮下注射，每日 2 次。

链激酶或重组链激酶：根据国际上进行的几项大规模临床试验及国内的研究，建议 150 万 U 于 1 小时内静脉滴注，同时配合肝素皮下注射 7500 ~ 10 000 U，每 12 小时 1 次，或 LMWH 皮下注射，每日 2 次。

rt-PA：国外较为普遍的用法为加速给药方案（即 GUSTO 方案），首先静脉注射 15 mg，继之于 30 分钟内静脉滴注 0.75 mg/kg（不超过 50 mg），再于 60 分钟内静脉滴注 0.5 mg/kg（不超过 35 mg）。给药前静脉注射肝素 5000 U，继之以 1000 U/h 的速率静脉滴注，根据活化部分凝血活酶时间（APTT）结果调整肝素给药剂量，使 APTT 维持在 60 ~ 80 秒。鉴于东西方人群凝血活性可能存在差异，以及我国人群脑出血发生率高于西方人群，我国进行的 TUCC 试验证实，应用 50 mg rt-PA（8 mg 静脉注射，42 mg 于 90 分钟内静脉滴注，配合肝素静脉应用，方法同上）也可取得较好疗效，出血需输血及脑出血发生率与尿激酶比较均无显著差异。

尿激酶原：用于 STEMI 治疗，一次用量为 50 mg。先将 20 mg（4 支）注射用重组人尿激酶原以 10 ml 生理盐水溶解后，3 分钟内静脉注射完毕，余 30 mg（6 支）溶于 90 ml 生理盐水，30 分钟内静脉滴注完毕。注意：加入生理盐水后轻轻颠倒 1 ~ 2 次，不可剧烈摇荡，以免注射用重组人尿激酶原溶液产生泡沫，降低疗效。治疗过程中同时使用肝素者，应注意肝素滴注剂量，并监测 APTT。APTT 控制在肝素给药前的 1.5 ~ 2.5 倍为宜。

重组人尿激酶原：是我国拥有完全自主知识产权

产权的国家 I 类新药(普佑克),在 III 期临床试验研究中, TIMI 2~3 级血流应用本品开通率达 78.5%,其中 TIMI 3 级血流开通率达 60.75%,其脑出血和死亡率明显低于尿激酶对照组。剂量及用法:总剂量为 50 mg,首先溶解 20 mg 重组人尿激酶原于 10 ml 生理盐水中,于 3 分钟内静脉注射,其余 30 mg 以 90 ml 生理盐水溶解后于 30 分钟内静脉滴注完毕。

瑞替普酶推荐 18 mg (10 MU) + 18 mg (10 MU) 每次缓慢静脉注射 2 分钟以上,2 次间隔 30 分钟。注射时应使用单独的静脉通路,不能与其他药物混合给药,2 次静脉注射给药期间以生理盐水或 5% 葡萄糖维持管路通畅。

发病 3 小时内行溶栓治疗,其临床疗效与直接 PCI 相当。发病 3~12 小时行溶栓治疗,疗效较直接 PCI 差,但仍能获益。发病 12~24 小时,如仍有持续或间断的缺血症状和持续的 ST 段抬高,溶栓治疗仍然有效。STEMI 发生后,血管开通时间越早,挽救的心肌越多。理想的目标是在救护车到达的 30 分钟内开始溶栓。

### 3.4.2.3 抗栓治疗

(1) 抗血小板治疗:①阿司匹林:阿司匹林通过不可逆地抑制血小板内环氧酶-1 防止血栓烷 A<sub>2</sub> 形成,从而阻断血小板聚集,为首选抗血小板药物。对不能耐受阿司匹林者,氯吡格雷可作为替代治疗。所有患者如无禁忌证,均应立即口服水溶性阿司匹林或嚼服肠溶阿司匹林 300 mg,继以 100 mg/d 长期维持。②氯吡格雷:为第二代抗血小板聚集药物,主要通过选择性地与血小板表面的 ADP 受体结合而不可逆地抑制血小板聚集。目前对于 ACS 患者主张强化抗血小板治疗,即阿司匹林+氯吡格雷双联抗血小板治疗(DAPT)。CLARITY-TIMI 28 PCI 亚组分析(PCI-CLARITY)显示,患者于 PCI 术前和 PCI 术后 30 天内接受氯吡格雷预处理可使心血管死亡、再发心肌梗死或卒中风险降低 46%,氯吡格雷预治疗的持久益处不受年龄、性别、糖尿病或梗死位置的影响。COMMIT/CCS-2 研究结果显示,氯吡格雷+阿司匹林治疗使院内死亡相对风险降低 7%,复合心血

管事件(死亡、再发心肌梗死或卒中)风险降低 10%,但大出血事件无明显增加,充分肯定了氯吡格雷在中国 AMI 患者中的疗效和安全性。2013 年 ACC STEMI 指南和 2015 年中国 STEMI 诊断和治疗指南对氯吡格雷的推荐级别均为 I, A, 对于 STEMI 直接 PCI[特别是置入药物洗脱支架(DES)]患者,应给予氯吡格雷 600 mg 负荷剂量,后继每次 75 mg,每日 1 次,至少 12 个月。肾功能不全者无需调整剂量。对阿司匹林禁忌者,可长期服用氯吡格雷。③替格瑞洛:是一种新型的环戊基三唑嘧啶类(CPTP)口服抗血小板药物,替格瑞洛为非前体药,无需经肝脏代谢激活即可直接起效,与 P2Y<sub>12</sub> ADP 受体可逆性结合。该药起始剂量为单次负荷剂量 180 mg (90 mg×2 片),此后每次 1 片 (90 mg),每日 2 次。除非有明确禁忌,该药应与阿司匹林联用。在服用首剂负荷剂量阿司匹林后,阿司匹林的维持剂量为每日 1 次,每次 75~100 mg;已接受过负荷剂量氯吡格雷的 ACS 患者,可以开始使用替格瑞洛。④ GP II b/III a 受体拮抗剂:为强效抗血小板聚集药物,主要通过阻断血小板表面的 GP II b/III a 受体,抑制其与纤维蛋白原的交联,从而抑制血小板聚集。对于高危患者或准备介入治疗的患者,目前主张三联抗血小板治疗,即阿司匹林+氯吡格雷+GP II b/III a 受体拮抗剂。我国临床常用 GP II b/III a 受体拮抗剂为替罗非班,可选择性用于血栓负荷重的患者和噻吩并吡啶类药物未给予适当负荷剂量的患者。⑤加用西洛他唑的三联抗血小板治疗:PCI 术后患者,即使按照指南进行标准的 DAPT,仍有 10%~15% 的患者发生血栓事件,在高危患者中该比例更高。实验室检查发现此类患者往往对常规抗血小板治疗药物反应低,血小板活化及聚集得不到充分抑制,临床习惯将这一现象称为抗血小板药物抵抗。据此,在更加广谱、强效、安全的抗栓药物(如替格瑞洛)于国内上市前,寻找强化抗血小板治疗策略可能是解决抗血小板药物抵抗的最有效手段之一。

西洛他唑是选择性磷酸二酯酶 III 抑制剂,具有抗血小板、扩张血管、抑制平滑肌增殖等多种生物学活性。近年来,在 DAPT 基础上加用西洛他唑

的三联抗血小板治疗方案由于显著降低血栓事件及高危病变患者 DES 术后的再狭窄风险而受到关注。韩国 Asan 医学中心的 Park 医生于 2008 年公布了 DECLARE 系列研究的结果。DECLARE-LONG 及 DECLARE-DIABETES 两项多中心 RCT 的入选对象分别为长病变及糖尿病且接受 DES 治疗的患者。研究发现与标准 DAPT 相比，加用西洛他唑的三联抗血小板治疗可显著降低支架内再狭窄率及主要不良心血管事件 (MACE)，且不显著增加出血事件，提示加用西洛他唑的三联抗血小板治疗对于改善高危病变患者 /DES 术后的长期疗效有益。另一项 DECLARE 注册研究入选了 2003 - 2006 年 3099 例 DES 术后患者，经过基线校正后的结果表明，接受三联抗血小板治疗的患者 1 年的心肌梗死 ( $HR: 0.233, 95\%CI: 0.077 \sim 0.703, P = 0.0097$ ) 及支架血栓风险 ( $HR: 0.136, 95\%CI: 0.035 \sim 0.521, P = 0.0036$ ) 均显著低于接受 DAPT 者。沈阳军区总医院的一项单中心 RCT 入选了 1212 例 ACS 并接受 PCI 的患者，于 PCI 术后随机接受加用西洛他唑的三联抗血小板治疗或标准 DAPT，1 年的随访结果表明，三联组缺血事件 (包括心源性死亡、心肌梗死及卒中) 发生率显著低于双联组 (2.6% : 5.1%,  $P = 0.027$ )，且出血发生率未显著增加。鉴于近年有关西洛他唑的临床研究多数于东亚国家进行，证实在亚太地区，这种加用西洛他唑的方法对于氯吡格雷抵抗的高危缺血患者是具有有益保护作用的。目前尚缺乏此方案在西方欧美人群中应用的有效性、安全性证据，因此加用西洛他唑的三联抗血小板治疗距离被纳入指南还有很长的路程。

(2) **抗凝治疗**：①普通肝素 (unfractionated heparin, UFH)：为常用抗凝药物，主要通过激活抗凝血酶而发挥抗凝作用。使用中需要监测 APTT。②低分子量肝素 (LMWH)：是从 UFH 中衍生出的小分子复合物，可以皮下注射，无需监测 APTT，使用方便，其疗效等于或优于 UFH。临床常用制剂包括达肝素、依诺肝素和那屈肝素。③直接凝血酶抑制剂：不依赖于抗凝血酶 III，直接抑制溶解状态或与血栓结合的凝血酶发挥抗凝作用。临床常用制剂包括水蛭素衍生物 (比伐卢定) 和合成

的凝血酶抑制剂 (阿加曲班)。比伐卢定是凝血酶直接、特异、可逆性的抑制剂，无论凝血酶处于血液循环中，还是与血栓结合，比伐卢定均可与其催化位点和阴离子结合位点发生特异性结合，直接抑制凝血酶的活性，而其作用特点是短暂、可逆的。比伐卢定是从水蛭素中提取的有效成分，在体内与细胞色素 P450 系统无相互作用，不与血浆蛋白和红细胞结合，其代谢经肾脏清除，与剂量及性别无关，与肾小球滤过率 (GFR) 有关。肾功能正常时的比伐卢定半衰期为 25 分钟，轻度肾功能不全时 [估测的肾小球滤过率 (eGFR) 为 60 ~ 89 ml / (min·1.73m<sup>2</sup>) 不影响其代谢，中度至重度肾功能不全使其消除率下降约 20%，而透析患者则可下降 80%，所以使用比伐卢定时应当减量并监测活化凝血时间 (activated clotting time, ACT)。2014 年美国经导管心血管治疗 (TCT) 年会“最新临床试验专场”以及 2015 年于 JAMA 发表的 BRIGHT 研究引起国际同行热议。BRIGHT 研究是由沈阳军区总医院牵头的国内 82 个中心参与的 RCT，曾被评为 2014 年全球心脏介入领域 6 项最受关注的重要研究之一。该研究于 10 个月内共入选了 2194 例 AMI 患者。30 天及 1 年时的临床结果显示，与单用 UFH 组及 UFH 联用替罗非班组相比，国产比伐卢定组 (泰加宁) 的患者术后出血事件明显减少，支架内血栓未见增加，因而患者临床缺血和出血的净效益得到改善，血小板减少的发生率也明显降低。与既往国际上发表的关于比伐卢定的其他著名临床研究相比，BRIGHT 研究充分反映了中国 AMI 治疗和急诊 PCI 临床实践的特点 (桡动脉穿刺入路应用率接近 80%，血栓抽吸接近 26%，接受急诊 PCI 患者接近 97%，其中置入 DES 者超过 99%)，而在 PCI 后，应用 PCI 时的高剂量延时静脉注射比伐卢定平均 3 ~ 4 小时这一新的治疗方法，避免了既往研究急诊 PCI 后立即停用比伐卢定导致支架内血栓增高这一弊端。BRIGHT 研究于 2015 年 3 月在线发表于 JAMA 杂志，同期哈佛大学医学院 Matthew A. Cavender 教授和 David P. Faxon 教授的评论文章指出：“韩医生及其团队主持的 BRIGHT 研究的重要贡献在于，确为延长

比伐卢定注射时间的临床价值提供了证据：延长应用比伐卢定可安全有效地减少支架内血栓，“使每位患者都能得到最优的个体化抗栓效果是抗栓治疗的最终目标！为了实现这一目标，我们需要更多的类似 BRIGHT 一样的研究”。④磺达肝癸钠是一种人工合成的、活化因子 X 选择性抑制剂。其抗栓活性是抗凝血酶 III（AT III）介导的对因子 X a 选择性抑制的结果。通过选择性结合于 AT III，磺达肝癸钠增强了（约 300 倍）AT III 对因子 X a 原来的中和活性，而对因子 X a 的中和作用阻断了凝血级联反应，并抑制了凝血酶的形成和血栓的增大。磺达肝癸钠不能灭活凝血酶（活化因子 II），并对血小板没有作用。但在 OASIS 研究中，直接 PCI 中，Fondaparinux 与普通肝素相比增加了导管内血栓形成的风险。因此当直接 PCI 作为再灌注策略时，不宜选择 Fondaparinux 抗凝。⑤口服抗凝药物治疗：STEMI 急性期后，下述情况需口服抗凝药物治疗：超声心动图提示心腔内有活动性血栓，口服华法林 3～6 个月；合并心房颤动者；不能耐受阿司匹林和氯吡格雷者，可长期服用华法林，维持 INR 2～3。若需在阿司匹林和氯吡格雷的基础上加用华法林时，需注意出血的风险，严密监测 INR，缩短监测间隔。

#### 3.4.2.4 抗心肌缺血

（1）硝酸酯类药物：为首选抗心肌缺血的血管扩张剂。作用机制：①扩张静脉血管、动脉阻力血管、减轻心脏前后负荷，有利于保护心脏功能，对心室重构产生有益作用；②扩张冠状动脉，增加缺血区心肌供血量，早期应用可明显缩小心肌梗死范围；③降低心力衰竭发生率和心室颤动发生率。AMI 早期通常给予硝酸甘油静脉滴注 24～48 小时。对 AMI 伴再发性心肌缺血、充血性心力衰竭或需处理的高血压患者更为适宜。静脉滴注硝酸甘油应由低剂量开始，即 10 μg/min，可酌情逐渐增加剂量，每 5～10 分钟增加 5～10 μg，直至症状控制、血压正常者动脉收缩压降低 10 mmHg 或高血压患者动脉收缩压降低 30 mmHg 为有效治疗剂量。静脉滴注过程中如出现明显心率加快或收缩压 ≤ 90 mmHg，应减慢滴注速度或暂停使用。静脉滴注硝酸甘油的最高剂量以不超过 100 μg/min 为宜，过高

剂量可增加低血压的发生风险，对 AMI 患者同样是不利的。硝酸甘油持续静脉滴注的时限为 24～48 小时，开始 24 小时一般不会产生耐药性，后 24 小时若硝酸甘油的疗效减弱或消失可增加滴注剂量。静脉滴注二硝基异山梨酯的剂量范围为 2～7 mg/h，起始剂量为 30 μg/min，观察 30 分钟以上，如无不良反应可逐渐加量。静脉用药后可使用口服制剂如硝酸异山梨酯或 5-单硝异山梨醇酯等继续治疗。硝酸异山梨酯常用口服剂量为 10～20 mg，每日 3 次或 4 次，5-单硝异山梨醇酯为 20～40 mg，每日 2 次。硝酸酯类药物的不良反应包括头痛、反射性心动过速和低血压等。该药的禁忌证为 AMI 合并低血压（收缩压 ≤ 90 mmHg）或心动过速（心率 > 100 次/分），下壁伴右心室梗死时即使无低血压也应慎用。

（2）β 受体阻滞剂：通过负性肌力和负性频率作用，降低心肌需氧量和增加冠状动脉灌注时间，因而有抗缺血作用。因此在硝酸酯类药物治疗效果不佳时，若无禁忌证，应早期使用，优先选用无内源性拟交感活性的 β 受体阻滞剂，但剂量应个体化。高危及进行性静息性疼痛患者，先静脉使用，然后改为口服。中低危患者可口服 β 受体阻滞剂。常用 β 受体阻滞剂包括：美托洛尔，25～50 mg，每日 2 次或 3 次；比索洛尔，2.5～10 mg，每日 1 次，递增治疗；阿替洛尔，6.25～25 mg，每日 2 次。用药后需严密观察，使用剂量必须个体化。在较紧急的情况下，如前壁 AMI 伴剧烈胸痛或高血压患者，β 受体阻滞剂亦可静脉使用，继以口服药物维持。β 受体阻滞剂治疗的禁忌证为：①心率 < 60 次/分；②动脉收缩压 < 100 mmHg；③中、重度左心衰竭（≥ Killip III 级）；④二、三度房室传导阻滞或 PR 间期 > 0.24 秒；⑤严重慢性阻塞性肺疾病（COPD）或哮喘；⑥末梢循环灌注不良。相对禁忌证为：①哮喘病史；② PAD；③胰岛素依赖性糖尿病。

（3）CCB：对缓解 CAS 有良好效果，为变异型心绞痛的首选用药，也可作为持续性心肌缺血治疗的次选药物。不推荐使用短效二氢吡啶类 CCB。CCB 在 AMI 治疗中不作为一线用药。临床研究显示，无论是 AMI 早期或晚期、Q 波或非 Q 波心肌

梗死、是否合用 $\beta$ 受体阻滞剂，给予速效硝苯地平均不能降低再梗死率和病死率，对部分患者甚至有害。因此，在AMI常规治疗中CCB被视为不宜使用的药物。

**地尔硫草**：对于无左心衰竭临床表现的非Q波AMI患者，服用地尔硫草可以降低再梗死率，有一定的临床益处。AMI并发心房颤动伴快速心室率，且无严重左心功能障碍的患者，可静脉使用地尔硫草，缓慢注射10 mg(5分钟内)，继之以5~15  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持静脉滴注，静脉滴注过程中需密切观察心率、血压的变化，如心率 $< 55$ 次/分，应减少剂量或停用，静脉滴注时间不宜超过48小时。AMI后频发梗死后心绞痛者以及对 $\beta$ 受体阻滞剂禁忌的患者使用该药也可获益。对于AMI合并左心室功能不全、房室传导阻滞、严重窦性心动过缓及低血压( $\leq 90$  mmHg)者，该药为禁忌。

**维拉帕米**：在降低AMI病死率方面无益处，但对于不适合使用 $\beta$ 受体阻滞剂者，若左心室功能尚好，无左心衰竭的证据，在AMI数天后开始服用该药，可降低此类患者的死亡和再梗死复合终点的发生率。该药的禁忌证同地尔硫草。

**3.4.2.5 调脂治疗** 他汀类药物除可降低TC、LDL-C、TG和升高HDL-C水平外，还能稳定斑块，减轻斑块炎症，改善内皮功能，减少血小板性血栓沉积，降低基质金属蛋白酶(matrix metal proteinase, MMPs)活性，减少斑块血栓因子产生，防止组织因子释放。因此应及早应用，长期维持。所有无禁忌证的STEMI患者入院后应尽早开始他汀类药物治疗，且无需考虑胆固醇水平。他汀类药物治疗的益处不仅见于胆固醇升高患者，也见于胆固醇正常的冠心病患者。所有心肌梗死后患者均应使用他汀类药物控制LDL-C水平 $< 1.8$  mmol/L (80 mg/dl)。

临床常用他汀类药物包括瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、匹伐他汀和氟伐他汀。

其他调脂类药物包括：贝特类药物、缓释烟酸、胆固醇吸收抑制剂依折麦布等。

#### 3.4.2.6 其他治疗

(1) ACEI和ARB：可减少充血性心力衰竭的发生，降低病死率。如无禁忌证，所有STEMI

患者均应给予ACEI长期治疗。如患者不能耐受ACEI，可考虑换用ARB。ACEI禁忌证：①AMI急性期动脉收缩压 $< 90$  mmHg；②临床出现严重肾衰竭(血肌酐 $> 265$   $\mu\text{mol/L}$ )；③有双侧肾动脉狭窄病史者；④对ACEI过敏者；⑤妊娠期及哺乳期女性等。

(2) 醛固酮受体拮抗剂：对STEMI后左室射血分数(LVEF) $\leq 0.4$ 、有心功能不全或糖尿病，无明显肾功能不全[血肌酐：男性 $\leq 221$   $\mu\text{mol/L}$ (2.5 mg/dl)，女性 $\leq 177$   $\mu\text{mol/L}$ (2.0 mg/dl)、血钾 $\leq 5$  mmol/L]的患者，应给予醛固酮受体拮抗剂。

(3) 洋地黄类药物：AMI 24小时内一般不使用洋地黄类药物。对于AMI合并左心衰竭患者24小时后常规服用洋地黄类药物是否有益也一直存在争议。目前一般认为，AMI恢复期在ACEI和利尿剂治疗下仍存在充血性心力衰竭的患者，可使用地高辛。对于AMI左心衰竭并发快速心房颤动的患者，使用洋地黄类药物较为适合，可首次静脉注射毛花苷C 0.4 mg，此后根据情况追加0.2~0.4 mg，然后口服地高辛维持。

(4) 心肌代谢药物：包括维生素C、辅酶A、辅酶Q10、1,6二磷酸果糖和曲美他嗪等，可酌情选用。

(5) 极化液：可能有助于挽救濒死心肌，防止梗死面积扩大，缩小缺血范围，可根据患者具体情况选用。

### 3.4.3 UA及非ST段抬高急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)的治疗

**3.4.3.1 一般治疗** UA急性期卧床休息1~3天，吸氧、持续心电监护。对于低危患者留院观察期间未再发生心绞痛，心电图无缺血改变，无左心衰竭的临床证据，留院观察12~24小时未发生CK-MB水平升高，cTn正常，可留院观察24~48小时出院。对于中危或高危患者，特别是cTnT或cTnI水平升高者，住院时间相对延长，内科治疗也应强化。

UA/NSTEMI标准的强化治疗包括：抗缺血治疗、抗血小板治疗和抗凝治疗。部分患者经过强化的内科治疗，病情即趋于稳定；另一部分患者经

保守治疗无效,可能需要早期介入治疗。关于在 UA/NSTEMI 时使用他汀类药物目前已有循证医学证据发现其对 ACS 患者有益,建议 ACS 患者尽早使用。

### 3.4.3.2 抗缺血治疗(具体推荐见表1)

表1 抗缺血治疗推荐指南

建议	推荐级别	证据等级
无禁忌证的进行性缺血症状发生时推荐早期使用β受体阻滞剂	I	B
推荐 Killip III级以下患者接受β受体阻滞剂长期治疗	I	B
舌下及静脉硝酸酯类药物可用于缓解心绞痛(避免与磷酸二酯酶抑制剂同时应用,24小时内使用西地那非及伐地那非,48小时内使用过他达拉非);静脉硝酸酯类药物可用于反复心绞痛、难治性高血压及有心力衰竭倾向的患者	I	C
对于疑似/确诊的痉挛性心绞痛患者,应使用钙拮抗剂及硝酸酯类药物,避免使用β受体阻滞剂	II a	B

(1) 硝酸酯类药物:硝酸酯类药物仅作为控制症状使用。在缓解心绞痛症状以及 ST 段恢复的治疗选择中,静脉硝酸酯类药物较舌下含服硝酸酯类药物更为有效。在严密血压监测条件下,静脉硝酸酯类药物的应用剂量可逐渐增大,直至症状缓解或高血压患者血压水平恢复正常。使用中必须严密观察不良反应(明显的头痛及低血压)。近期已经使用了磷酸二酯酶抑制剂的患者(24小时内使用西地那非及伐地那非,48小时内使用过他达拉非等),为防止严重低血压的发生,不推荐使用硝酸酯类药物。

(2) β受体阻滞剂:β受体阻滞剂主要作用机制是竞争性抑制循环系统儿茶酚胺的心肌兴奋作用,通过降低心率、血压以及心肌收缩力减少心肌细胞氧耗量。虽然β受体阻滞剂潜在的理论获益很大,但仍需根据患者实际情况谨慎使用。推荐β受体阻滞剂在 NSTEMI 患者中使用的主要证据来自于一项 27 项早期临床研究的荟萃分析,该荟萃分析发现心肌梗死后 1 周内使用β受体阻滞剂可使死亡风险降低 13%。但随后的荟萃分析发现纳入 73 396 例患者的大型研究中住院期间使用β受体阻滞剂提高了 8% 住院期死亡风险。而另外一项纳入了 21 882 例 NSTEMI 患者的研究发现,心源性休克患者入院 24 小时内使用β受体阻滞剂可导致死亡风险增加。因此,鉴于β受体阻滞剂对左心功能的抑制作用,对于左心功能未知的患者应避免早期使用β受体阻滞剂。对于可能为α受体介导的 CAS 患者

及可卡因吸食者应避免使用β受体阻滞剂。

### 3.4.3.3 抗血小板治疗(表2)

表2 抗血小板药物治疗推荐表  
(ESC 2015 年 NSTEMI 指南)

建议	推荐级别	证据等级
口服抗血小板药物推荐:		
推荐所有治疗策略、无禁忌的患者口服阿司匹林,150~300 mg 负荷剂量,长期维持剂量为每日 75~100 mg	I	A
推荐在阿司匹林的基础上加上 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂,在无明显禁忌及出血的情况下持续使用 12 个月	I	A
对于中高缺血风险患者(肌钙蛋白升高),如无禁忌,推荐使用替格瑞洛(180 mg 负荷剂量,90 mg,每日 2 次口服),无需考虑已采取的救治措施,包括已服用氯吡格雷等(使用替格瑞洛后需停用)	I	B
对于拟行 PCI 的患者,如无禁忌,可给予普拉格雷(60 mg 负荷剂量,每日 10 mg 口服)	I	B
对于无法接受替格瑞洛及普拉格雷或接受口服抗凝药物治疗的患者,推荐使用氯吡格雷治疗(300~600 mg 负荷剂量,75 mg,每日 1 次口服)	I	B
对于高出血风险的 DES 术后患者,缩短 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂疗程至 3~6 个月	II b	A
不建议冠状动脉解剖结构不明确(未行冠状动脉造影)的患者使用普拉格雷	III	B
静脉抗血小板药物推荐:		
PCI 术中遇到紧急情况或复杂血栓并发症时使用 GP II b/III a 受体拮抗剂	II a	C
未接受 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂治疗的患者在 PCI 术中使用坎格瑞洛	II b	A
不建议冠状动脉解剖结构不明确(未行冠状动脉造影)的患者使用 GP II b/III a 受体拮抗剂	III	A
P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂的长期应用:		
充分评估患者的出血与血栓风险后,可进行为期 1 年的阿司匹林和 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂的联合治疗	II b	A
一般性推荐:		
推荐进行双联抗血小板治疗的消化道出血高危患者联合应用质子泵抑制剂(消化道溃疡/出血病史,抗凝治疗,长期应用非甾体消炎药或皮质激素类药物,或符合以下 2 项及以上条件:>65 岁,消化不良,食管反流性疾病,幽门螺杆菌感染,长期酗酒)	I	B
正在服用 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂的患者拟行择期非心脏相关手术,应停药后推迟手术时间:替格瑞洛及氯吡格雷停药 5 天,普拉格雷停药 7 天,有血栓风险患者除外	II a	C
如果非心脏相关外科手术无法推迟,或合并出血并发症等情况时,置入 BMS 的患者至少使用 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂治疗 1 个月,置入新一代 DES 的患者至少使用 P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂 3 个月	II b	C

注:ESC:欧洲心脏病学会;NSTEMI:非 ST 段抬高型心肌梗死;PCI:经皮冠状动脉介入治疗;DES:药物洗脱支架;BMS:裸金属支架

(1) 阿司匹林:阿司匹林通过抑制凝血酶 A2 抑制血小板活性。在 UA 患者中使用阿司匹林可显著降低心肌梗死及死亡风险。一项荟萃分析显示服用 2 年阿司匹林可减少 46% 的心血管不良事件。

CURRENT-OASIS 7 研究共纳入 25 086 例 ACS 患者，结果发现高剂量（300 ~ 325 mg/d）与低剂量（75 ~ 100 mg/d）阿司匹林临床事件发生率无明显差别。推荐口服负荷剂量阿司匹林平片（150 ~ 300 mg，非肠溶片），静脉使用剂量为 150 mg。该药无需药物效应监测。

(2) P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂：①氯吡格雷：氯吡格雷是无活性的药物前体（300 ~ 600 mg 负荷剂量，75 mg/d 维持剂量），需经肝脏 P450 酶系统代谢产生活性物质以发挥生物学效应。其活性代谢产物不可逆性抑制 P2Y<sub>12</sub> 受体进而影响 ADP 诱导的血小板聚集。与单用阿司匹林相比，包含了阿司匹林及氯吡格雷的 DAPT 能够显著减少 NSTEMI 患者的缺血事件。但氯吡格雷存在的个体反应差异造成的氯吡格雷抵抗值得注意。CURE 研究发现，与阿司匹林单药治疗相比，阿司匹林联合氯吡格雷使 NSTEMI-ACS 患者主要终点事件发生率降低 20%（9.3% : 11.4%， $P < 0.001$ ）。氯吡格雷的获益在随机化后数小时内即体现；两组危及生命的出血事件（ $P = 0.13$ ）或出血性脑卒中发生率比较均无显著差异。PCI-CURE 研究证实，在患者住院期间行 PCI 前预先给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗，可显著减少 PCI 后 30 天内主要终点事件发生率 30%（4.5% : 6.4%， $P = 0.03$ ）。两组严重出血事件发生率无显著差异（ $P = 0.64$ ）。2012 年中国 NSTEMI 诊断与治疗指南推荐中危或高危及准备行早期 PCI 的 NSTEMI-ACS 患者入院后（诊断性血管造影前）应尽早开始 DAPT，除阿司匹林外，在 PCI 前加用氯吡格雷 300 ~ 600 mg；早期保守治疗的 NSTEMI-ACS 患者在入院后迅速开始阿司匹林及抗凝治疗的基础上加用氯吡格雷（负荷剂量后每日维持剂量），并持续至少 1 个月（I，A），如能延长至 1 年则更好。②普拉格雷：普拉格雷也是一种前体药物（60 mg 负荷剂量，10 mg/d 维持），对 P2Y<sub>12</sub> 受体产生不可逆的抑制作用，其作用效果更快，更强。TRITON-TIMI38 研究证明普拉格雷较氯吡格雷更好地减少了 15 个月的不良心血管事件。但同时应用普拉格雷的出血事件增加 4 倍。推荐普拉格雷用于氯吡格雷使用后仍有血栓事件发生

的患者。该药禁用于有卒中病史及短暂性脑缺血发作（TIA）病史的患者。TIMI38 研究发现该药对于年龄 > 75 岁及体重 < 60 kg 的患者无明显获益。③替格瑞洛：替格瑞洛为口服可逆性 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂（180 mg 负荷剂量，90 mg 口服，每日 2 次），半衰期为 6 ~ 12 小时，也可影响腺苷酸回摄，停药后血小板功能恢复较快。替格瑞洛可提高辛伐他汀的血药浓度，而地尔硫草则可能提高替格瑞洛的血药浓度，并延长半衰期。PLATO 研究中，18 624 例中、高危 ACS 患者分别接受氯吡格雷和替格瑞洛治疗，结果发现在 11 080 例患者的 NSTEMI 亚组中，心源性死亡显著下降，但严重出血未见显著升高。该药的不良反应包括非支气管痉挛所致的呼吸困难，无症状心室停搏以及尿酸水平升高。④坎格瑞洛（cangrelor）：坎格瑞洛为静脉制剂 [30 μg/kg 负荷剂量，4 μg/（kg·min）维持剂量]，主要化学结构为三磷酸腺苷（ATP）类似物，对 P2Y<sub>12</sub> 受体可逆且高亲和力结合，半衰期极短（< 10 分钟）。坎格瑞洛是 ADP 诱导的血小板聚集的高效抑制剂，且短时间内血小板功能可恢复正常。一项荟萃分析收纳了坎格瑞洛相关的 3 项临床研究，共入选 24 910 例未使用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂及 GP II b/III a 受体拮抗剂的患者，分别对比了坎格瑞洛与标准治疗，坎格瑞洛与 600 mg 氯吡格雷组（术后），坎格瑞洛与氯吡格雷（不区分术前术后），TIMI（thrombolysis in myocardial infarction）大出血和小出血的联合指标较氯吡格雷升高，但出血患者均无需输血治疗，均为非致命性。

(3) GP II b/III a 受体拮抗剂：静脉使用的 GP II b/III a 受体拮抗剂可通过阻断血小板纤维蛋白原交联阻止血小板聚集。一项纳入 6 项 RCT 共 29 570 例 NSTEMI 患者的荟萃分析显示，GP II b/III a 受体拮抗剂与肝素相比能显著减少心血管不良事件，但 GP II b/III a 受体拮抗剂导致的大出血有非统计学意义的少量增加。合并复杂血栓并发症以及其他紧急情况除外，服用普拉格雷及替格瑞洛的患者不建议同时使用 GP II b/III a 受体拮抗剂。

(4) 抗血小板药物预处理：对于明确诊断为 NSTEMI 的患者建议尽早应用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂，

无需考虑后续是否行介入治疗。针对 NSTEMI 患者不推荐介入治疗前预先应用普拉格雷，但对于准备接受保守治疗的患者，如无禁忌，推荐使用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂。

(5) 口服抗血小板药物中断处理：中断口服抗血小板药物将导致心血管不良事件再发风险，特别是在推荐用药期间中断药物使用的情况下。置入支架后在停药的 1 个月内中断 DAPT，血栓的发生风险将大大增加。如果非心脏相关外科手术需要停止口服抗血小板药物治疗，裸金属支架（BMS）至少使用抗血小板药物 1 个月，新型 DES 植入后至少使用抗血小板药物 3 个月方可停药，同时，进行外科手术的医院必须具备随时准备行介入手术的能力，防止术中突发支架内血栓。如突发的急诊外科手术必须马上进行（如神经外科手术），或某操作相关的难以控制的大出血发生，在无其他任何防止血栓发生的替代治疗的情况下，可考虑采用 LMWH 治疗，但目前缺乏有效的临床证据支持。在 DAPT 时尽可能继续服用阿司匹林。

对于择期的非心脏相关外科手术，有高血栓风险倾向患者除外，常规应于术前 5 天停用替格瑞洛和氯吡格雷，应于术前 7 天停用普拉格雷。决定停药策略最主要的因素包括：外科手术的类别、缺血风险、冠心病病变程度及起始发病时间、患者自身情况、距离上次 PCI 的时间、支架类型等。对于准备接受非心脏相关手术的患者，应用 GP II b/III a 受体拮抗剂作为停用口服抗血小板药物后的桥接治疗措施可能使患者获益，对于拟接受冠状动脉旁路移植术（coronary artery bypass grafting, CABG）的患者，坎格瑞洛作为桥接治疗更为合适。

CABG 围术期：抗血小板治疗与 CABG 患者围术期及术后二级预防的效果密切相关。合理的抗血小板治疗能提高术后移植血管的通畅率，改善患者的生存率。2012 年欧洲胸外科医师协会心脏和非心脏手术患者抗血小板药物指南建议 CABG 术前由多学科（心内科、心外科、麻醉科、血液科）专家共同评估患者的出血和缺血风险。阿司匹林可增加 CABG 围术期出血事件和输血需求，但与其他抗血小板药物相比程度较轻。小剂量（100 mg）

阿司匹林引起的出血风险较小，而对于 ACS 患者，阿司匹林与安慰剂对比可降低 50% 的主要缺血事件风险。因此，建议 CABG 围术期无需停用阿司匹林。如因特殊原因（如出血风险极高、无法输血等）必须停用阿司匹林，可于术前 5 天停用，术后出血风险降低后尽快（4 ~ 24 小时）恢复使用。CABG 术前不停用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂可显著增加围术期出血风险，但不影响生存率。紧急 CABG 无需考虑基础抗血小板治疗情况。择期 CABG 建议术前常规停用氯吡格雷或替格瑞洛 5 天；如患者存在缺血高危因素（如左主干或近端多支病变），可不停用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂，但应密切关注出血的防治；出血和缺血风险均较高时，可于术前 5 天停用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂，以静脉 GP II b/III a 受体拮抗剂过渡治疗，直至术前 4 小时停药。不建议应用 LMWH 或 UFH 作为桥接治疗。术后认为安全时应尽快（最好于 24 小时内）恢复 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂使用，不仅可降低死亡、心肌梗死及卒中风险，还可增加桥血管开通率。PLATO 研究中约 10% 的患者在随机分组后接受 CABG 治疗，其中 1261 例患者术前停用研究药物不超过 7 天。依照研究方案这些患者应于术前 1 ~ 3 天停用替格瑞洛，术前 5 天停用氯吡格雷，术后或出院前被要求尽早恢复 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂治疗。

PCI 术后拟行非心脏外科手术者：PCI 术后接受非心脏外科手术是 MACE 的独立危险因素。PCI 术后 6 个月内行非心脏外科手术与 MACE 显著相关，其主要原因是为防止术中出血而提前中止了 DAPT，而 PCI 术后 6 个月以上进行的非心脏外科手术并不显著增加 MACE。对于 PCI 术后需行择期非心脏外科手术者，紧急手术无需考虑基础抗血小板治疗，必要时也可根据血小板功能检测结果推迟手术 1 ~ 2 天，以减少出血和输血风险；择期手术应推迟至 DAPT 疗程结束后（稳定患者 6 个月，ACS 患者 12 个月），以降低缺血事件发生风险；如手术无法推迟，应由多学科共同充分权衡血管缺血风险和手术出血风险，以制订最佳的抗栓策略。出血风险较低的小型外科手术（如皮肤科、普外科、口腔外科、眼科手术，血管造影或内镜活检等诊断



性操作)无需停用 DAPT。服用阿司匹林进行一级预防的患者,可于外科手术围术期中断治疗,并无证据显示有害。服用阿司匹林进行二级预防的患者,在大多数非心脏外科手术围术期无需停用,仅当密闭腔隙手术(如颅内神经外科手术、眼后房、椎管手术等)或出血并发症风险很高时,可于术前5天停用。P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂(氯吡格雷或替格瑞洛)可增加外科手术围术期出血风险,如缺血风险较低,应于术前5天停用。对于缺血风险极高的患者,可于术前5天停用 P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂,换用静脉 GP II b/III a受体拮抗剂作为桥接治疗至术前4小时。不推荐 LMWH 或 UFH 或口服抗凝药物用于 DAPT 停药后的桥接治疗,因无临床证据表明此策略可获益。非心脏外科手术术后应尽早恢复抗血小板治疗。早期行血小板功能、CYP2C19 基因型检测可指导恢复血小板治疗的时机,同时降低缺血和出血发生风险。

(6) 抗血小板治疗时程:对于 NSTEMI 及 UA 患者, DAPT 时程为 1 年。

#### 3.4.3.4 抗凝治疗

(1) 急性期抗凝治疗:抗凝药物可抑制血栓生成及活性,减少血栓事件。当联用抗血小板药物时,会产生更强大的抗栓效应。① UFH: UFH 药代动力学表现为个体差异大,治疗窗窄。推荐用药的初始治疗剂量由 60 ~ 70 IU/kg 至最大剂量 5000 IU,维持剂量由 12 ~ 15 IU/(kg·h) 至最大剂量 1000 IU/h。抗凝强度检测常用 ACT 和 APTT (治疗窗 50 ~ 75 秒,最高限的 1.5 ~ 2.5 倍)。尽管 UFH 出血风险较大,但因其抗凝作用快速起效,可减少造影等候时间以及缩短住院时间,仍然得到了广泛的临床应用。PCI 术中使用肝素可依据 ACT 控制剂量(在 250 ~ 350 秒,联用 GP II b/III a 受体拮抗剂时可在 200 ~ 250 秒),也可根据体重计算用量(70 ~ 100 IU/kg,在联用 GP II b/III a 受体拮抗剂时 50 ~ 70 IU/kg)。特殊情况除外,PCI 结束后,应立即停止使用 UFH。使用期间注意肝素诱发的血小板减少症。② LMWH: 相对于 UFH, LMWH 具有更好的量效曲线以及更好的安全性。NSTEMI 患者应用最多的为依诺肝素,使用剂量为 1 mg/kg,每日 2 次。

当 eGFR < 30 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>) 时,剂量可减为 1 mg/kg,每日 1 次, eGFR < 15 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>) 时不允许使用依诺肝素。常规无需监测 X a 因子活性。但当 eGFR 为 15 ~ 30 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>) 时,或者体重 > 100 kg,则需监测 X a 因子活性(表 3)。对于 8 小时内使用过依诺肝素的 NSTEMI 患者,PCI 术中无需重复使用,超过 8 小时后,可按照 0.3 mg/kg 的剂量补充。不推荐已使用依诺肝素的患者在 PCI 术中换用其他类型的抗凝药物。③ 磺达肝癸钠:磺达肝癸钠是人工合成的戊糖,可选择性抑制 X a 因子,其作用机制为可逆的非共价结合,以此抑制血栓形成。该药皮下给药后生物利用度可达 100%,体内清除半衰期为 17 小时,因此可每日给药 1 次。无需监测 X a 因子活性,无需调整剂量,该药不会引发血小板减少症。NSTEMI 患者推荐剂量为每日 2.5 mg。因该药需经肾脏代谢清除,禁用于 eGFR < 20 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>) 的患者。已有 RCT 表明,与依诺肝素相比,磺达肝癸钠血栓事件有所增加,但降低了出血事件的发生率及死亡率。术前给予磺达肝癸钠无需调整 PCI 术中肝素的用量。磺达肝癸钠具有较好的效应-安全曲线,使用时无需考虑其他药物治疗策略的影响。④ 比伐卢定:比伐卢定可以直接与凝血酶结合,抑制凝血酶相关的纤维蛋白原转换为纤维蛋白。该药通过肾脏代谢,血浆半衰期为 25 分钟,其抗凝活性与 APTT 及 ACT 相关性良好。在 AUCITY 研究中给予拟行介入治疗的中、高危患者比伐卢定剂量为静脉负荷剂量 0.1 mg/kg,维持剂量为 0.25 mg/(kg·h)。在拟行 PCI 的患者中,治疗过程中比伐卢定剂量增加至 1.75 mg/(kg·h),术后停用。BRIGHT 研究中详细的使用方案可参见 STEMI 部分的比伐卢定应用(表 4)。

(2) 长期抗凝患者的抗血小板管理: NSTEMI 患者支架术后抗血小板治疗需要联合抗凝的推荐意见参考表 5。

#### 4 慢性稳定型心绞痛合理用药指南

慢性稳定型心绞痛(CSA)是指由于心脏冠状动脉功能和(或)器质性病变引起的一系列与缺血或缺氧相关的可逆性心肌氧的供需失衡现象,临床

表3 肾功能相关的抗凝药物使用剂量(ESC 2015年NSTEMI指南)

药物	建议		
	肾功能正常或CKD 1~3期 [eGFR ≥ 30 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )]	CKD 4期 [eGFR 15~29 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )]	CKD 5期 [eGFR < 15 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )]
UFH	造影前负荷剂量为60~70 IU/kg(最大剂量为5000 IU),维持剂量为12~15 IU/(kg·h)(最大剂量为1000 IU/h),目标APTT为对照的1.5~2.5倍。PCI期间剂量为70~100 IU/kg,如果联用GP II b/III a受体拮抗剂,剂量调整为50~70 IU/kg	无调整	无调整
依诺肝素	1 mg/kg 皮下注射,每日2次	1 mg/kg 皮下注射,每日1次	不推荐
磺达肝癸钠	2.5 mg/kg 皮下注射,每日1次	如果 eGFR < 20 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> ) 不推荐	不推荐
比伐卢定	静脉用药,负荷剂量0.75 mg/kg,维持剂量为1.75 mg/(kg·h)	负荷剂量不调整,维持剂量减为1 mg/(kg·h)	透析状态下,负荷剂量不调整,维持剂量减为0.25 mg/(kg·h)

注:ESC:欧洲心脏病学会;NSTEMI:非ST段抬高型心肌梗死;CKD:慢性肾脏病;eGFR:估测的肾小球滤过率;UFH:普通肝素;APTT:活化部分凝血活酶时间;PCI:经皮冠状动脉介入治疗

表4 NSTEMI患者抗凝药物推荐(ESC 2015年NSTEMI指南)

推荐	推荐级别	证据等级
需要结合患者的血栓和出血风险作出诊断后再决定是否使用胃肠外抗凝药物	I	B
磺达肝癸钠具有较好的效应-安全曲线,可适用于所有的治疗策略(是否行介入治疗或合并使用其他药物)	I	B
可使用比伐卢定[负荷剂量为0.75 mg/kg,维持剂量为1.75 mg/(kg·h)至术后4小时]替代PCI操作过程中的UFH+GP II b/III a受体拮抗剂治疗	I	A
PCI术中,推荐无法使用其他抗凝措施的患者,静脉使用UFH 70~100 IU/kg(如联用GP II b/III a受体拮抗剂,剂量调整为50~70 IU/kg)	I	B
使用磺达肝癸钠2.5 mg皮下注射的患者拟行PCI,术中可使用弹丸剂量的UFH(70~85 IU/kg,如联用GP II b/III a受体拮抗剂,剂量调整为50~60 IU/kg)	I	B
如磺达肝癸钠无效,可使用依诺肝素(1 mg/kg皮下注射,每日2次)或使用UFH	I	B
如患者PCI术前预先使用了依诺肝素,PCI术中可考虑使用依诺肝素抗凝	II a	B
PCI术中初始UFH治疗后,可根据ACT调整是否以弹丸方式补充UFH	II b	B
无其他指征时,PCI结束后应停止抗凝治疗	II a	C
不推荐UFH和LMWH之间的转换使用	III	B
对于无卒中/TIA病史、高血栓风险/低出血风险的正在服用阿司匹林及氯吡格雷双联抗血小板治疗的NSTEMI患者,胃肠外抗凝治疗停止后可使用低剂量利伐沙班(2.5 mg,每日2次,持续1年)	II b	B

注:NSTEMI:非ST段抬高型心肌梗死;ESC:欧洲心脏病学会;PCI:经皮冠状动脉介入治疗;UFH:普通肝素;ACT:活化凝血时间;LMWH:低分子肝素;TIA:短暂性脑缺血发作

表5 需要长期抗凝治疗的NSTEMI患者抗血小板合并抗凝推荐(ESC 2015年NSTEMI指南)

推荐	推荐级别	证据等级
符合OAC指征时可在抗血小板治疗的基础上加用OAC(心房颤动,CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分≥2分,近期静脉栓塞,机械瓣膜置入)	I	C
中、高危患者需进行急诊造影(24小时内)以明确治疗策略(保守治疗或PCI或CABG),可以不考虑是否服用OAC	II a	C
初次使用双联抗血小板药物(阿司匹林+P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂)拟行PCI患者不推荐加用OAC	III	C
对于需抗凝治疗的患者,PCI术中可以加用抗凝药物,无需考虑前次服用抗凝药物的时间间隔及服用VKA后INR是否<2.5	I	C
围术期需使用VKA或其他口服非VKA治疗以保持抗凝治疗无中断	II a	C
对于NSTEMI合并心房颤动,CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc评分为1分(男性)或2分(女性)的患者,支架置入术后推荐使用含有新型P2Y <sub>12</sub> 受体抑制剂的双联抗血小板治疗替代术前的三联抗血小板治疗	II a	C
如患者出血风险低(HAS-BLED≤2分),推荐使用如下三联抗血小板治疗:OAC,阿司匹林(75~100 mg/d),氯吡格雷75 mg/d,持续6个月;后续6个月OAC+阿司匹林(75~100 mg/d)或OAC+氯吡格雷75 mg/d	II a	C
如患者出血风险高(HAS-BLED≥3分),推荐使用如下三联抗血小板治疗:OAC,阿司匹林(75~100 mg/d),氯吡格雷75 mg/d,持续1个月;后续11个月OAC+阿司匹林(75~100 mg/d)或OAC+氯吡格雷75 mg/d,上述治疗策略适用于所有支架类型(BMS或新型DES)	II a	C
部分患者(HAS-BLED≥3分和低支架血栓风险)推荐双联抗血小板治疗:OAC+氯吡格雷75 mg/d,用以替代三联抗血小板治疗	II b	B

续表 5

推荐	推荐级别	证据等级
不推荐替格瑞洛或普拉格雷作为抗血小板药物组成三联抗血小板治疗	III	C
患者造影或支架入路选择：桡动脉优于股动脉	I	A
对于服用 OAC 抗凝的患者，新一代 DES 优于 BMS	II a	B
推荐 OAC 基础上加用一种抗血小板药物，至少服用 1 年	II a	C

注：OAC：口服抗凝药物；三联抗血小板治疗药物包括：阿司匹林+氯吡格雷+OAC；NSTEMI：非ST段抬高型心肌梗死；ESC：欧洲心脏病学会；PCI：经皮冠状动脉介入治疗；VKA：维生素K拮抗剂；CABG：冠状动脉旁路移植术；INR：国际标准化比值；DES：药物洗脱支架；BMS：裸金属支架

通常表现为短暂的胸部不适（心绞痛）。包括稳定、无症状的ACS后的不同阶段，以及冠状动脉粥样硬化长期、静止状态和CAS等。

**4.1 诊断与鉴别诊断** 详尽的病史询问和全面的体格检查具有重要意义。对疑似或确诊的稳定型心绞痛患者均应行静息心电图检查，如无负荷试验禁忌证可以进一步行运动心电图或负荷试验，以帮助判断病情并进行冠心病的诊断或危险分层。当通过心电图或负荷试验无法诊断时，推荐进行超声心动图、心肌灌注扫描等，若存在负荷试验禁忌证或功能试验尚不能确定诊断或危险程度的患者，可选择冠状动脉CT血管造影（CTA）检查，不推荐常规采用CTA进行冠心病的诊断或危险评估。经上述评估检查后怀疑为严重冠心病、左心室收缩功能低下或无创检查无法下结论的患者，推荐行冠状动脉造影检查以进一步评估。对左心室收缩功能正常、无创检查显示低危的患者，不推荐使用冠状动脉造影检查进一步评估。对于无症状、无创检查无缺血证据的患者，亦不推荐采用冠状动脉造影检查进行危险评估。

**4.2 病情评估** 稳定型心绞痛患者的病情可以根据临床表现、负荷试验、左心室功能、心肌缺血成像、冠状动脉CTA及冠状动脉造影检查结果等进行综合评估。

**4.2.1 临床评估** 病史、症状、体征、心电图及实验室检查可为CSA病情评估提供重要信息；心绞痛发作频率以及诱发心绞痛发作的活动量是冠状动脉病变程度及其预后的预测因素。PAD、糖尿病患者预后不良。心电图显示陈旧性心肌梗死、完全性左束支传导阻滞、左室肥厚、二度以上房室传导阻滞、心房颤动、分支阻滞者发生心血管事件的危险性也增加。

**4.2.2 负荷试验** 可以根据运动时间、ST段压低程度和运动中出现心绞痛的程度，对患者进行危险分层。

Duke运动平板评分[运动时间(分钟)－5×ST段下降(mm)－(4×心绞痛指数)]具有重要价值。其中心绞痛指数定义为：运动中未出现心绞痛计0分，运动中出现心绞痛计1分，因心绞痛终止运动试验计2分。Duke评分≥5分属低危，1年病死率平均<1%；-10～-4分属中危，1年平均病死率为1%～3%；≤-11分属高危，1年平均病死率>3%。Duke评分可能影响75岁以上老年患者预后判断的价值。

超声负荷试验具有很好的阴性预测价值，负荷试验阴性者死亡或心肌梗死年发生率<0.5%，负荷试验引起室壁运动异常加重者提示危险性高。核素检查也是主要的无创危险分层手段，运动时心肌灌注正常者预后良好，其心脏性猝死、心肌梗死的年发生率<1%，与正常人群相似；运动时出现灌注异常者属高危患者，其年病死率>3%，血管重建治疗能改善此类患者的预后。

**4.2.3 左心室功能** 左心室功能是长期生存率的预测因子，LVEF<35%的患者年病死率>3%。合并三支血管病变的稳定型心绞痛男性患者，如心功能正常，5年存活率可达93%；如心功能减退，则5年存活率仅为58%。

**4.2.4 心肌缺血成像（SPECT）** 缺血心肌范围>10%为高危患者，缺血范围在1%～10%为中危患者，不存在缺血者为低危患者。

**4.2.5 冠状动脉CTA** 冠状动脉CTA显示存在近段狭窄的三支病变、左主干和左前降支近段病变者为高危患者；冠状动脉大血管近段明显狭窄，但不属于高危类型者为中危患者；低危患者为CTA显示正常冠状动脉或仅有斑块形成者。

4.2.6 冠状动脉造影 冠状动脉造影是预测预后的重要指标，对无创检查提示高危的患者应进行冠状动脉造影。冠状动脉正常者12年的存活率为91%，单支病变者为74%，双支病变者为59%，三支病变者为50%，左主干病变预后不良。左前降支近端病变对存活率的影响也比较大，血管重建治疗可以降低病死率。

4.3 治疗原则 缓解症状、改善预后、阻止病情进展。包括调整生活方式、控制危险因素、循证药物治疗、血运重建、患者教育等。

4.3.1 建议健康的生活方式 包括：戒烟限酒、健康饮食、有规律的体育活动、体重和血脂管理、控制血压及血糖。

4.3.2 循证药物治疗 具体内容将在下文进行详细介绍。

4.3.3 血运重建 对于CSA患者，治疗的主要目的是改善预后和缓解症状。血运重建的价值应从这两方面进行全面评价。对不同临床表现（包括病史症状、辅助检查指标等）、不同危险度（包括危险因素数量、冠状动脉病变情况、心脏及全身合并疾病等）的患者，治疗方法的选择、达到的治疗目的以及治疗效果也可能不同。PCI治疗详见《中国经皮冠状动脉介入治疗指南2012（简本）》。

4.4 药物的选择和合理使用 CSA的药物治疗原则包括：①缓解心绞痛/心肌缺血治疗；②预防危险事件治疗。

4.4.1 缓解心绞痛/心肌缺血治疗的药物 包括一线治疗药物（ $\beta$ 受体阻滞剂/CCB、短效硝酸酯类药物）、二线治疗药物（长效硝酸酯类药物、伊伐布雷定/尼可地尔/雷诺嗪/曲美他嗪等其他抗心肌缺血药物），可根据患者的并发症/耐受性，必要时将二线药物作为一线治疗药物。

（1） $\beta$ 受体阻滞剂（表6）：如无禁忌证， $\beta$ 受体阻滞剂应作为CSA的初始治疗首选药物之一。心肌缺血面积较大（ $>10\%$ ）且无症状的患者则必须使用 $\beta$ 受体阻滞剂。 $\beta$ 受体阻滞剂能阻断心脏 $\beta$ 肾上腺素能受体，减慢心率，减弱心肌收缩力，降低血压，减少心肌耗氧量及心肌缺血发作，增加患者运动耐量。特别适用于伴有高血压、既往有心

肌梗死病史或左心室功能不全患者。建议优先使用选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂。用药后要求静息心率降至55~60次/分，严重心绞痛患者如无心动过缓症状，可降至50次/分。对于CSA患者临床首选的 $\beta_1$ 受体阻滞剂，常用药物包括美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔，宜由小剂量开始（即目标剂量的1/4），若患者能够耐受，建议逐渐增加至目标剂量：比索洛尔10 mg，每日1次；美托洛尔50~100 mg，每日2次（缓释片200 mg，每日1次）；阿替洛尔25~50 mg，每日2次。给药剂量应个体化，可根据患者症状、心率及血压随时调整药物剂量，撤药或停药过程应渐进缓慢。

（2）CCB（表7）：若 $\beta$ 受体阻滞剂改善症状不明显或患者不能耐受，建议应用CCB。血管痉挛性CSA建议使用CCB和硝酸酯类药物，避免使用 $\beta$ 受体阻滞剂。CCB分为二氢吡啶类和非二氢吡啶类，均可用于治疗CSA。长效二氢吡啶类CCB因其能阻断钙内流，升高血浆一氧化氮（NO）含量，改善血管内皮细胞功能，抑制血管平滑肌细胞增殖，延缓动脉粥样硬化病变的病理生理进程，因而可以作为CSA患者的初始治疗药物之一；血压正常的CSA患者可首选 $\beta$ 受体阻滞剂，必要时可换用或加用二氢吡啶类CCB。当CSA患者合并高血压时可应用长效CCB作为初始治疗药物。推荐CCB剂量如下：硝苯地平控释片30 mg/d，氨氯地平5 mg/d，非洛地平缓释片5 mg/d，拉西地平4 mg/d。若病情需要且患者能够耐受，上述剂量可加倍。非二氢吡啶类CCB中，地尔硫草或维拉帕米可作为对 $\beta$ 受体阻滞剂有禁忌证患者的替代治疗，但 $\beta$ 受体阻滞剂加用维拉帕米或地尔硫草通常不会增强疗效，并可能造成心动过缓。值得重视的是，目前国内外指南推荐使用具有明确临床研究证据的长效二氢吡啶类CCB，避免使用短效CCB。

（3）硝酸酯类药物（表8）：硝酸酯类药物除可选择性地扩张心外膜下大的传输动脉外，还可预防或逆转冠状动脉的收缩或痉挛，舒张侧支循环动脉，增加侧支循环血流，改善缺血区域的血流供应，扩张因粥样硬化而狭窄的冠状动脉。但硝酸酯类药物对微动脉不产生舒张效应。对于CSA，其治疗

表6 常用肾上腺素能受体阻滞剂

药物分类	药物名称（商品名）	起始剂量	目标剂量	用药须知
选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂	美托洛尔（倍他乐克）	平片：12.5~25 mg，每日2次 缓释片：50 mg，每日1次	平片：50~100 mg，每日2次 缓释片：200 mg，每日1次	高度房室传导阻滞、严重心动过缓、心力衰竭急性期、支气管痉挛性疾病、周围动脉病患者禁忌 中枢神经系统不良反应：多梦、幻觉、失眠、疲乏、眩晕以及抑郁等 消化系统不良反应：腹泻、恶心、胃痛、消化不良、便秘等 肢端循环障碍：少数患者出现四肢冰冷、发绀、脉搏消失 支气管痉挛：服用非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂时，由于 $\beta_2$ 受体被阻断，使支气管收缩，增加呼吸道阻力 低血糖反应：延缓胰岛素引起低血糖反应后的血糖恢复速度，即产生低血糖反应，故糖尿病患者或低血糖患者应慎用此类药物 心血管系统不良反应：低血压、心动过缓等 长期应用者避免突然停药，于1~2周内逐渐减量停药
	比索洛尔（康忻、博苏）	2.5 mg，每日1次	10 mg，每日1次	
	阿替洛尔	6.25~12.5 mg，每日1次	25~50 mg，每日1次	
$\alpha_1$ 和 $\beta$ 受体阻滞剂	盐酸阿罗洛尔（阿尔马尔）	5 mg，每日2次	5~15 mg，每日2次	低血糖反应：延缓胰岛素引起低血糖反应后的血糖恢复速度，即产生低血糖反应，故糖尿病患者或低血糖患者应慎用此类药物 心血管系统不良反应：低血压、心动过缓等 长期应用者避免突然停药，于1~2周内逐渐减量停药
	卡维地洛（达利全、金络）	12.5 mg，每日1次	25 mg，每日2次	
	拉贝洛尔	100 mg，每日2次	200~400 mg，每日2次	

表7 常用CCB类药物

药物分类	药物名称（商品名）	建议剂量和用法	用药须知
二氢吡啶类CCB	硝苯地平（拜新同）	建议起始剂量为30 mg，每日1次 常用维持剂量为30~60 mg，每日1次	体位性低血压，多发生于老年患者 心动过速，必要时可以与 $\beta$ 受体阻滞剂联用以减少其发生，但应注意避免将非二氢吡啶类CCB与 $\beta$ 受体阻滞剂联用，以免加重或诱发对心脏的抑制作用 头痛、面部潮红、多尿 便秘为较常见的不良反应，可以同时使用中药缓泻药物以减轻症状，必要时换用其他药物 膝前、踝部水肿，为常见不良反应。临床发现与利尿剂联用可以减轻或消除水肿症状 心动过缓或心脏传导阻滞，多见于非二氢吡啶类CCB 窦房结、房室结病变的患者禁用非二氢吡啶类CCB 抑制心肌收缩力，对心力衰竭患者，不推荐使用任何CCB，难以控制的高血压患者除外 皮疹和过敏反应
	氯氟地平（络活喜、压氏达）	建议起始剂量为5 mg，每日1次， 常用维持剂量为5~10 mg，每日1次	
	非洛地平（波依定）	建议起始剂量为5 mg，每日1次， 常用维持剂量为5~10 mg，每日1次	
	拉西地平（乐息平、息洛新）	建议起始剂量为4 mg，每日1次， 常用维持剂量为4~8 mg，每日1次	
苯硫草类	地尔硫草（合心爽）	普通剂型：30~90 mg，每日3次 缓释剂型：90~180 mg，每日1次	
苯烷胺类	维拉帕米（异博定）	普通剂型：40~80 mg，每日3次 缓释剂型：120~240 mg，每日1次	

注：CCB：钙拮抗剂

的主要目标是预防和减少缺血事件的发生，提高患者生活质量。短效硝酸酯类药物与 $\beta$ 受体阻滞剂联用进行抗缺血治疗，二者可相互取长补短，相得益彰。硝酸酯类药物降低后负荷后，反射性地增加交感神经紧张度，引起心动过速， $\beta$ 受体阻滞剂可予以抵消； $\beta$ 受体阻滞剂显著减慢心率后，可能增加左心室容量、舒张末期压力和室壁张力，从而增加心肌氧耗，应用短效硝酸酯类药物可克服这一不利因素。因此，二者联用较单独用药可发挥更大的抗缺血效果。对于无心绞痛的患者应避免常规应用硝酸酯类药物。舌下含服或喷雾用硝酸甘油仅作为心绞痛发作时缓解症状的用药，也可于运动前数分钟使用，以规避心绞痛发作风险。可间隔5分钟重复用药最多3次，如疼痛仍未能缓解可静脉给药。长效硝酸酯类药物用于降低心绞痛发作的频率和程度，并可能增加患者的运动耐量，但不宜用于心绞

痛急性发作的治疗。长期、持续使用硝酸酯类药物时应注意预留足够的无药间期，以减少耐药性的发生。硝酸酯类药物的不良反应包括头痛、面部潮红、心率反射性加快和低血压，以应用短效硝酸甘油时最明显。第1次含服硝酸甘油时，应注意发生体位性低血压的可能。如应用磷酸二酯酶-5抑制剂（如西地那非），24小时内不可应用硝酸甘油等硝酸酯类药物，以避免引起低血压，甚至危及生命。对由严重主动脉瓣狭窄或肥厚型梗阻性心肌病引起的心绞痛，不宜使用硝酸酯类药物，因为硝酸酯类药物降低心脏前负荷，减少左室容量，可进一步增加左室流出道梗阻程度，而严重主动脉瓣狭窄患者应用硝酸酯类药物也因前负荷的降低而进一步减少心搏出量，有发生晕厥甚至猝死的风险。

（4）其他抗心肌缺血药物（表9）：①曲美他嗪（三甲氧苄嗪）：能部分抑制耗氧多的游离脂肪

表8 常用硝酸酯类药物

药物名称(商品名)	给药途径	剂量	效应持续时间	用药须知
硝酸甘油	舌下含服	0.3~0.6 mg, 最大剂量为1.5 mg, 5分钟后可重复含服	1.5~7分钟	可能出现头痛、头晕、低血压 避免用于严重低血压、贫血、机械性梗阻性心力衰竭、外伤性及出血性颅内高压者 其有升高眼压作用, 青光眼患者慎用 舌下含服需保证舌下黏膜湿润 舌下重复含服最多不超过3次 服药间隔应在8~12小时以上, 以免产生耐药 心肌梗死或冠状动脉手术(PCI, CABG)后, 不应自行长期使用硝酸酯类药物, 否则有可能诱发新的心血管意外
	喷剂	0.4 mg 舌下喷用, 5分钟后可重复含服	同上	
	静脉制剂	5~200 mg/min	7~8小时后耐药	
硝酸异山梨酯 (欣康、爱倍)	舌下含服	2.5~15 mg, 5~10分钟后可重复含服	15~60分钟	心肌梗死或冠状动脉手术(PCI, CABG)后, 不应自行长期使用硝酸酯类药物, 否则有可能诱发新的心血管意外
	口服	5~80 mg, 每日2~3次	7~8小时	
	缓释制剂	40 mg, 每日1~2次	7~8小时	
	静脉制剂	1.25~5.0 mg/h	7~8小时后耐药	
单硝酸异山梨酯 (依姆多、异乐定)	口服	20 mg, 每日2次	12~24小时	
	口服	10~20 mg, 每日2次	12~24小时	
	口服	40~60 mg, 每日1次	24小时	

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; CABG: 冠状动脉旁路移植术

酸氧化, 促进葡萄糖氧化, 利用有限的氧产生更多ATP, 增加心脏收缩力; 减少缺血再灌注时细胞内离子的改变: 减少酸中毒及钙超载, 从而达到优化线粒体能量代谢、保护心肌细胞的作用, 缓解心肌缺血和心绞痛, 增强患者的运动耐量。可与 $\beta$ 受体阻滞剂等抗心肌缺血药物联用。常用剂量为20 mg, 每日3次。②伊伐布雷定: 能抑制心脏去极化期If钾离子通道, 显著延长心脏动作电位的时间间隔, 降低窦房结的节律性、静息心率和运动心率, 减少心肌耗氧量。推荐用于不能耐受 $\beta$ 受体阻滞剂的患者, 或使用 $\beta$ 受体阻滞剂后心率仍 $>60$ 次/分的患者。常用剂量为5 mg, 每日2次, 3~4周后改为7.5 mg, 每日2次。③尼可地尔: 是一种ATP敏感性钾通道开放剂, 同时具有类硝酸酯类作用, 对于症状顽固的患者推荐使用尼可地尔。与硝酸酯类药物不同的是, 尼可地尔还可治疗冠状动脉微循环障碍。常用剂量为5 mg, 每日3次。④雷诺嗪: 能使心肌由利用脂肪酸代谢产能变为利用葡萄糖代谢产能, 使心脏能够利用氧做更多的功, 并降低心绞痛发作的可能性。常用剂量为30~60 mg, 每日3次。

#### 4.4.2 预防危险事件治疗的药物

(1) 抗血小板治疗药物: 对于CSA患者, 长期低剂量服用阿司匹林可降低心肌梗死、脑卒中或心血管性死亡的发生风险。有禁忌证除外, 建议每天服用低剂量阿司匹林(75~150 mg, 常用剂量为每日100 mg)。不能耐受阿司匹林的患者可改用氯吡格雷。同时建议, 实施介入性血运重建术后

表9 其他抗心肌缺血药物

药物名称(商品名)	给药途径	建议剂量和用法	主要不良反应
曲美他嗪 (万爽力)	口服	20 mg, 每日3次	头晕、食欲不振、皮疹
伊伐布雷定 (可兰特)	口服	5 mg, 每日2次, 3~4周后改为7.5 mg, 每日2次	窦性心动过缓; 一过性视觉症状(闪光幻视, 非特异性视觉模糊等)
尼可地尔 (喜格迈)	口服	5 mg, 每日3次	头痛、面部潮红、心悸
雷诺嗪	口服	30~60 mg, 每日3次	头痛、眩晕、疲乏

的CSA患者应终身服用阿司匹林(每日75~150 mg, 常用剂量为每日100 mg), 置入BMS的患者应至少坚持不少于1个月的DAPT(阿司匹林+氯吡格雷或替格瑞洛), 置入DES的患者应将DAPT疗程延长至12个月, 对于置入新一代DES的CSA患者, DAPT疗程可缩短至术后6个月。

(2) 他汀类药物(表10): 脂质代谢紊乱是CSA的重要危险因素。CSA患者应积极纠正脂质代谢紊乱。其中LDL-C的作用尤其重要, 其每增加1%, 不良冠状动脉事件的发生风险增加2%~3%, 故调脂治疗的首要目标是降低LDL-C水平。如无禁忌证, CSA患者均应接受积极的降低LDL-C治疗, 应尽量将CSA患者的血浆LDL-C控制于 $<1.8$  mmol/L, 或至少较基础值降低50%。美国2016年ACC会议发布的HOPE-3研究显示, 安慰剂组相比, 瑞舒伐他汀组患者低密度脂蛋白水平降低了26.5%; 瑞舒伐他汀组患者第一类主要终点事件发生率为3.7%, 安慰剂组患者第一类主要终点事件发生率为4.8%; 瑞舒伐他汀组患者第二类主要终

点事件发生率为4.4%，安慰剂组患者第二类主要终点事件的发生率为5.7%。结果显示HOPE-3试验支持在中危人群使用他汀类药物。若采用强化降脂治疗，应严密监测转氨酶及肌酸激酶等生化指标，及时发现药物可能引起的肝脏损害和肌病。其他控制血脂的药物还包括贝特类、烟酸类及选择性胆固醇抑制剂等，但鉴于其在各大CSA相关治疗指南中均未进行详尽描述，且无大型临床相关研究支持，故本指南不作具体推荐。

(3) ACEI/ARB (表11): 所有CSA伴高血压、糖尿病、LVEF < 40%、合并慢性肾脏病 (chronic

kidney disease, CKD) 的患者，如无反指征，均应接受ACEI；不能耐受ACEI时改用ARB。对CSA合并其他血管病变患者，ACEI或ARB治疗也是合理的。

(4) 感冒疫苗接种：对无症状缺血性心脏病患者推荐每年接种感冒疫苗。鉴于目前缺乏循证证据，不推荐其他治疗试图减低心肌梗死或死亡风险（如更年期女性激素替代疗法、维生素C、维生素E、β胡萝卜素、叶酸或维生素B<sub>6</sub>、维生素B<sub>12</sub>），也不推荐用大蒜素、辅酶Q10等降低无症状缺血性心脏病患者的心血管风险和改善预后。

表10 常用他汀类药物

药物名称 (商品名)	给药途径	建议剂量和用法	用药须知
洛伐他汀 (明维欣)	口服	25 ~ 40 mg, 每晚1次	
辛伐他汀 (舒降之、京必舒新)	口服	推荐的起始剂量为20 ~ 40 mg, 每晚1次, 建议剂量范围为每日5 ~ 80 mg, 剂量应根据基础LDL-C水平进行个体化调整。调整剂量应间隔4周或以上	肝酶水平升高, 大部分呈一过性, 并不引起持续性肝损伤。建议定期检查肝功能, 如肝酶水平高出正常值上限的3倍以上, 应综合分析患者的情况, 排除其他可能引起肝功能变化的可能, 如确实是由他汀引起的, 有必要考虑停药 肌痛, 规监测血肌酐、尿酸、肌酸激酶、横纹肌溶解者常见 消化道症状少见, 容易耐受
阿托伐他汀 (立普妥、阿乐)	口服	推荐的起始剂量为10 mg, 每晚1次, 最大剂量为80 mg, 剂量应根据基础LDL-C水平进行个体化调整。调整剂量应间隔4周或以上	
瑞舒伐他汀 (可定、瑞旨)	口服	推荐的起始剂量为5 mg, 每晚1次, 最大剂量为20 mg, 剂量应根据基础LDL-C水平进行个体化调整。调整剂量应间隔4周或以上	
普伐他汀 (普拉固、美百乐镇)	口服	推荐的起始剂量为10 ~ 20 mg, 每晚1次, 最大剂量为40 mg, 剂量应根据基础LDL-C水平进行个体化调整。调整剂量应间隔4周或以上	
氟伐他汀 (来适可)	口服	推荐的起始剂量为20 ~ 40 mg, 每晚1次, 建议剂量范围为每日20 ~ 80 mg, 剂量应根据基础LDL-C水平进行个体化调整。调整剂量应间隔4周或以上	
匹伐他汀 (力清之、冠爽)	口服	1 ~ 2 mg, 每晚1次	

注：LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇

表11 常用ACEI/ARB

药物分类	药物名称 (商品名)	剂量和用法	用药须知
ACEI	卡托普利 (开博通)	12.5 ~ 50 mg, 每日3次	主要不良反应：刺激性干咳、低血压、血管神经性水肿、头痛、高血钾、低血钠、肾功能损害 禁忌证：妊娠、双侧肾动脉狭窄、肾功能恶化(血肌酐 > 225 mmol/L)、高血钾 避免用于主动脉狭窄或流出道梗阻，以及肾血管疾病者 使用前及使用期间应评估肾功能
	贝那普利 (洛汀新)	10 ~ 20 mg, 每日1次	
	福辛普利 (蒙诺)	10 ~ 20 mg, 每日1次	
	依那普利 (悦宁定)	5 ~ 10 mg, 每日1次	
	培哚普利 (雅施达)	4 ~ 8 mg, 每日1次	
	雷米普利 (瑞泰)	5 ~ 10 mg, 每日1次	
	赖诺普利 (捷赐瑞)	10 ~ 20 mg, 每日1次	
	咪达普利 (达爽)	5 ~ 10 mg, 每日1次	
ARB	奥美沙坦 (傲坦)	20 ~ 40 mg, 每日1次	
	厄贝沙坦 (安博维)	150 ~ 300 mg, 每日1次	
	坎地沙坦 (必洛斯)	4 ~ 8 mg, 每日1次	
	氯沙坦 (科素亚)	25 ~ 100 mg, 每日1次	
	替米沙坦 (美卡素)	20 ~ 80 mg, 每日1次	
	缬沙坦 (代文, 穗悦)	80 ~ 160 mg, 每日1次	

注：ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素II受体拮抗剂

## 5 微血管性心绞痛

1967年由Kemp和Likoff等首次报道的一组患者临床表现为心绞痛样发作，但冠状动脉造影完

全正常，因该组患者在其研究中为X组，自此凡有上述特点的患者均被称为心脏X综合征。早期的Kemp“X综合征”：临床表现为典型的心绞痛

样胸痛，但冠状动脉大血管正常的综合征。1987年 Canoon、Epstein 的“微血管性心绞痛”（microvascular angina, MVA）：冠状动脉微循环障碍也称冠状动脉微循环功能不全（microvascular coronary dysfunction, MCD）导致心肌缺血而引起的临床综合征。近年来的“新 X 综合征”：有典型心绞痛症状，运动负荷试验显示缺血性 ST 段压低，冠状动脉造影正常，而冠状动脉血流储备（coronary flow reserve, CFR）降低的症候群，不包括心外膜 CAS、左室肥厚以及瓣膜性心脏病所致的病损。

5.1 定义 MVA 是指患者具有劳力性心绞痛或类似心绞痛样的不适症状，活动平板心电图运动试验可发现存在 ST 段下移等心肌缺血的证据，但冠状动脉造影结果未见冠状动脉病变的一组临床综合征。

MVA 可以分为两类：

（1）稳定型 MVA：诊断要点：①主要或仅由劳力诱发的较为典型的心绞痛症状，胸痛持续时间常  $> 15 \sim 20$  分钟，使用硝酸甘油后无明显改善；②冠状动脉造影正常或接近正常（管壁不规则或冠状动脉  $< 20\%$  狭窄）；③除外其他心脏疾病（变异型心绞痛、心肌病、瓣膜病等）；④必须同时满足以下至少一项客观检查证据：a. 自发或劳力诱发的典型胸痛病史伴心电图 ST 段压低；b. 心肌负荷灌注显像示可逆的灌注缺损；c. 心脏磁共振成像（CMR）、多普勒超声等检查提示负荷相关的心肌缺血证据（CMR 或侵入性检查证实）。

（2）不稳定型 MVA：由冠状动脉微循环异常引起的初发或恶化性心绞痛，具体表现为胸痛时间延长、频率增加、静息状态或轻微劳力即可触发，必须排除 CAS 以及一过性血栓栓塞引起的心绞痛。这一类型的 MVA 在临床上常被初诊为 ACS，但冠状动脉造影结果不支持冠状动脉狭窄。

5.2 病因与机制 目前认为 MVA 的可能机制与 MCD、心脏自主神经功能失调、雌激素水平不足、冠状动脉慢血流、血管痉挛等有关。其中，MCD 被认为是导致 MVA 的主要原因。

5.2.1 内皮功能不全及 MCD 内皮细胞功能障碍是 MVA 的重要机制。内皮细胞通过释放收缩因子和舒张因子改变冠状动脉血管的扩张程度，影响心

脏血管的管腔容量，进而引起冠状动脉微循环的改变以及 MVA 相关的胸痛及 ST 段改变。因此，血管活性物质如内皮素 -1 等收缩因子及 NO 等舒张因子的紊乱引起的舒缩功能失调是内皮功能不全的重要原因。如何监测冠状动脉微循环功能成为亟待解决的问题。冠状动脉微血管阻力异常引起冠状动脉血流应答障碍，导致无法以心外膜冠状动脉缺血解释的心肌灌注不足。但心脏影像学检查无法直接观察到直径  $< 500 \mu\text{m}$  的微血管，因此研究冠状动脉微循环系统主要通过冠状动脉血流量或 CFR 等功能学指标进行评估。通常认为冠状动脉血流量在注射乙酰胆碱（Ach）后增加 50% 以上为正常。非内皮依赖性冠状动脉循环功能主要通过冠状动脉或静脉注射腺苷来评估。冠状动脉受腺苷刺激后  $\text{CFR} > 2.5$  为正常， $\text{CFR} < 2.5$  则提示 MCD。

5.2.2 炎症反应 炎症反应可能是 MCD 的重要原因之一。炎症反应可以激活内皮细胞分泌功能和引发血管内皮功能异常，导致促炎细胞因子、细胞黏附分子、生长因子等表达增加，加重 MCD。MVA 患者的 C 反应蛋白（CRP）、白细胞介素（IL）、胞间黏附分子等炎症指标的含量较正常人显著增加。而 CRP 水平升高与 MVA 患者胸痛时间延长、平板运动试验阳性及 ST 段压低次数增多相关。

5.2.3 心脏自主神经系统失调 心脏自主神经功能失调引发的微循环异常也是导致 MVA 的可能机制。交感神经系统激活引发缩血管物质增加，也可提高阻力小动脉对缩血管物质的敏感性。MVA 患者的去甲肾上腺素分泌水平显著增高，而此类血管活性因子的释放增加引起的血管收缩功能不全可能与 MCD 相关。迷走神经末梢释放的 Ach 可增强 NO 对血管内皮的扩张作用，迷走神经张力下降时，NO 与肾上腺素能作用之间的负性调节作用减弱，使缩血管作用增强。

5.2.4 雌激素水平紊乱 雌激素可能通过多种途径参与血管内皮功能及冠状动脉微循环的保护作用。雌激素生成不足可能是 MVA 的病因之一。雌激素具有促进平滑肌松弛、扩张血管及潜在的抗氧化应激损伤的作用，可减少活性氧系列如超氧化物阴离子的形成，从而减少 NO 的清除，保护血管舒张功



能，达到抗心肌缺血的目的。研究发现绝经后的MVA女性患者皮下注射雌激素可减轻胸痛症状并减少发作频率。但雌激素是否具有直接调控冠状动脉血管内皮细胞功能以及对男性MVA患者的作用尚不清楚。

**5.2.5 冠状动脉慢血流综合征** 冠状动脉慢血流综合征是指除外严重的冠状动脉狭窄、痉挛、各种栓塞、溶栓治疗术后、冠状动脉介入治疗后等情况，冠状动脉造影未发现明显狭窄病变而远端血流灌注延迟的现象。冠状动脉慢血流综合征患者静息状态下血管阻力升高，导致静息状态下反复出现胸痛症状，但微血管对舒血管物质刺激反应正常，因此患者的CFR很可能正常或仅轻度异常。目前冠状动脉慢血流综合征的发病机制仍不清楚。组织学研究显示此类患者有心肌纤维肥大伴小动脉纤维肌性增生肥厚、内皮细胞肿胀变形引起的微小动脉管腔狭窄等表现。异常血液流变学在血流过缓中的作用不可忽视，如血液黏度增加也可引发病状及心外膜下CAS，更易出现“微血管痉挛”现象，即出现心绞痛症状、心电图缺血性改变但无心外膜下CAS表现。

**5.2.6 神经内分泌及代谢因素** MVA可能与痛阈异常、神经内分泌因子改变、胰岛素抵抗等因素相关。研究发现微血管性患者的疼痛敏感性增高、疼痛阈值下降，可能与自主神经功能失调和皮层激活、内源性阿片肽分泌水平改变相关。也有研究发现胰岛素抵抗患者MVA发病率偏高，而进行胰岛素增敏治疗可改善心绞痛症状。MVA的发病机制复杂多样，多方面、个体化探讨其发病机制尤为重要。

**5.3 临床表现** MVA的主要临床表现为发作性胸痛，而胸痛的表现差异很大，可表现为典型劳力性心绞痛、非典型性胸痛，有稳定型心绞痛，也有UA和持久的静息型胸痛，也包含了对服用硝酸甘油无反应的胸痛，其胸痛持续时间长达1~2小时，胸痛症状可随活动强度增加而加重，也可于静息状态下胸痛发作的频率强度增强MCD，心电图可正常，亦可有非特异性ST-T段改变及运动试验阳性改变。

#### 5.4 诊断及鉴别诊断

(1) 主要或仅由劳力诱发的典型稳定型心绞痛症状。

(2) 心肌缺血或MCD的诊断依据：需至少包含下述 $\geq 1$ 个证据：①日常发作或诱发的典型胸痛过程中出现的具有诊断意义的ST段压低；②心肌负荷灌注显像中出现可逆的灌注充盈缺损；③通过更先进的诊断技术[如CMR、单电子发射断层显像技术(PET)、多普勒超声等]记录到的负荷相关的冠状动脉血流灌注异常；④短暂心肌缺血的代谢证据(PET、CMR或有创检查等)。

(3) 冠状动脉造影提示正常或接近正常(造影提示心外膜冠状动脉血管壁不规则或管腔不连续的轻度狭窄，其狭窄程度 $< 20\%$ )。

MVA的鉴别诊断包括食管疾病、肺纵隔疾病、胆道疾病、神经骨骼肌肉疾病、功能性或精神性胸痛、非冠状动脉性心脏疾病及血管疾病等。

#### 5.5 药物治疗

**5.5.1  $\beta$ 受体阻滞剂** 此类药物为儿茶酚胺阻滞剂，使用后可减慢心率，降低血压，使心肌收缩力减弱而降低氧耗量，发挥抗心绞痛作用。研究证实该药用于MVA患者可改善症状，该药目前为治疗MVA的首选之一，特别是针对静息时心率快或低劳动强度的患者。

**5.5.2 CCB** 此类药物主要抑制L-型钙离子通道，通过减轻细胞内钙瞬变降低细胞活性，使细胞产生负性变时变力变传导作用，进而减少外周血管阻力，产生降压、舒张血管等生物学效应。CCB对于MVA的有效性目前尚缺乏大规模临床对照试验证实。对于MVA患者心绞痛症状控制不佳时，非二氢吡啶类或二氢吡啶类CCB可作为主要的治疗药物。

**5.5.3 硝酸酯类药物** 硝酸酯类药物可通过释放NO进一步激活鸟苷酸环化酶，最终引起血管扩张等生物学效应。对于MVA患者，硝酸酯类药物具有一定的缓解症状作用，但尚缺乏大规模的RCT证据支持。研究发现约42%的患者口服硝酸酯类药物可在一定程度上缓解MVA。目前硝酸酯类药物对于MVA的治疗作用尚不明确，临床证据不足，需谨慎使用。

**5.5.4 ACEI** 此类药物通过减少血管紧张素II的释放和内皮缓激肽的降解产生抗缩血管作用及抗细

胞凋亡作用。ACEI 可以提高 MVA 患者的运动耐力、内皮功能、冠状动脉血流指数，减少心绞痛发作频率。研究发现喹那普利可以减少 MVA 女性患者心绞痛发作频率，改善冠状动脉血流指数，尤其是 CFR 低值患者收益更大。

**5.5.5 他汀类药物** 此类药物可以改善内皮功能，调节 MVA 患者内皮依赖性血管舒张以减轻症状。研究发现患者联用他汀类药物及 CCB 效果更佳，其机制与双药联用显著提高了 NO 水平及减少内皮素-1 的释放相关。

**5.5.6 其他药物** 尼可地尔是 ATP 敏感性钾通道开放剂，研究发现尼可地尔不仅能够扩张冠状动脉大血管，而且能有效扩张微小冠状动脉，增加冠状动脉血流，改善微血管性心绞痛，在冠状动脉微血管病的治疗中越来越受到重视。镇痛药、激素、雷诺嗪、三环类抗抑郁药、黄嘌呤衍生物等在改善 MVA 患者症状方面均具有一定的作用。但需要注意传统雌激素替代疗法可能带来潜在的致癌风险，选择性雌激素受体调节剂（SERMs）因能使雌激素受体发挥特异性作用，并减少上述风险，可作为绝经后 MVA 女性患者的用药选择之一。

上述用药中单一药物应用对 MVA 的治疗效果均不稳定且效果不确切，而对于多药联用，多靶点治疗等疗法目前尚需进一步的机制研究和大规模临床研究证实。

**5.6 非药物治疗** 因 MVA 的药物治疗效果有限，需非药物治疗进行补充，故列举以下非药物治疗方法，供临床参考。MVA 患者往往因为久治不愈、疗效不佳等经历伴有焦虑、惊恐、沮丧等不良情绪，可针对其不良情绪采取心理干预措施（必要时可加用精神类药物），有利于提高疗效，促进患者康复。此外，认知行为疗法、增强型体外反搏疗法、神经刺激、星状神经节切除术等均可能有助于提高患者的生活质量。

## 6 无症状性心肌缺血

**6.1 定义及分型** 无症状性心肌缺血亦称为无痛性心肌缺血或隐匿性心肌缺血（silent myocardial ischemia, SMI），临床上是指有明确的客观证据证实发生了心肌缺血（如心肌血流灌注提示缺血、心

肌代谢异常、心电图提示缺血、左心室功能下降等），但患者未见明显胸痛或与心肌缺血相关的主观症状，此类患者经冠状动脉造影或死亡后尸检，几乎均证实冠状动脉主要分支存在明显狭窄病变。SMI 在冠心病中非常普遍，且心肌缺血可造成心肌可逆性或永久性损伤，并引起心绞痛、心律失常、泵衰竭、AMI 或猝死，因此，SMI 作为冠心病的一个独立类型，已越来越引起人们的重视。根据 Cohn 等建议（*Circulation*, 2015），SMI 可分为以下几种类型：①完全 SMI，即既往无冠心病病史，也无冠心病症状，但存在 SMI，人群发病率高达 5%；②心肌梗死后的 SMI，即心肌梗死后仍有 SMI 发作，约占心肌梗死总数 1/3 的心绞痛患者伴发 SMI，大多数冠心病患者属这一类型，仅有一小部分心肌缺血发作伴随症状；③心绞痛伴 SMI。

**6.1.1 完全 SMI** 此类 SMI 在人群中的发病率高达 5%，患者在临床上缺乏胸痛或等同症状及病史，但通过冠状动脉造影证实其主要冠状动脉分支存在  $\geq 50\%$  狭窄，心电图等检查证实存在心肌缺血的客观证据。患者具备传统冠心病高危因素，如高血压、高脂血症、糖尿病、肥胖、吸烟、家族史等。此类 SMI 患者发病多出现于心率较慢时，如休息或睡眠期间，发作持续时间多为几分钟至 1 个多小时。约 3/4 的患者自发性 SMI 出现于日常生活中非体力活动时或脑力活动时，动态心电图表现为一过性 ST 段压低。因此类 SMI 患者 50% 的情况下心肌缺血发生于心率较慢时，提示 SMI 的发作是由于冠状动脉供血减少，与心肌对氧的需求增加关联不大。SMI 患者常以猝死、心肌梗死为首发临床表现，发作具有明显的昼夜规律，以上午最常见。

**6.1.2 心肌梗死后的 SMI** 无痛性心肌梗死临床也较为多见，因其隐匿性及不可预见性，往往易被人们忽视。完全 SMI 在男性中约占 28%，女性中约占 35%。AMI 后 SMI 发生率为 30% ~ 100% 不等，其中 20% ~ 30% 的患者于低运动负荷或心肌梗死后心脏康复的运动负荷评估时即出现无症状性心电图 ST 段压低。

**6.1.3 心绞痛伴 SMI** 心绞痛伴 SMI 是指心绞痛患者在心绞痛发作后出现的持续的 SMI。此类 SMI

发病率亦较高：劳力型心绞痛为56%，自发型心绞痛为71%，混合型心绞痛为71%，变异型心绞痛为79%。60%~67%的CSA患者动态心电图检测可发现ST段下移，在UA患者中SMI的比例更高，约40%的心绞痛患者在药物治疗下仍有无症状性ST段压低，或在运动试验中被发现存在持续性的无痛性ST段压低。

**6.2 可能机制** SMI是由于冠状动脉循环不畅而出现心肌缺血，却不产生心绞痛，患者也无其他不适症状。SMI的发病机制可以从心绞痛症状产生的病理生理学机制进行阐述。心肌缺血首先可导致代谢改变（如钾丢失、乳酸堆积），其次为心肌舒张功能异常和收缩功能异常，迷走神经传导系统进行疼痛信号的感知及传导，最后由中枢神经系统发出疼痛信号。此机制上的任何关键节点出现问题均会影响心绞痛症状的产生。其主要发生机制如下：

(1) 血浆内啡肽水平升高：以内啡肽为基础的个体间痛阈的差异可能是缺血心肌无痛机制中的重要因素之一。SMI患者血浆中内啡肽水平高于有症状心肌缺血患者，内啡肽是一种很强的镇痛物质，内啡肽拮抗剂可使SMI患者产生缺血症状。说明血浆内啡肽含量增加导致痛阈升高是引起心肌缺血无痛的原因之一，其具体机制尚需进一步研究。

(2) 致痛物质未达到痛阈：心肌缺血是否产生疼痛等症状，与缺血程度、缺血范围、缺血发展速度以及缺血的持续时间等因素有关。心肌缺血首先可导致代谢改变（如钾丢失、乳酸堆积），其次为心肌舒张功能异常和收缩功能异常，然后为心电图发生改变，最后为心绞痛发作即由心肌氧供需不平衡发展至心绞痛，期间有一个无症状期，称为缺血裂隙（ischemic gap）。某些一过性心肌缺血发作，如果心肌缺血的范围小、程度轻、持续时间短，由于缺血持续时间较短或缺血程度轻而未达到产生心绞痛的阈值，可不产生心绞痛症状；缺血心肌所释放的缓激肽、前列腺素及5-羟色胺等致痛物质未达到痛阈值而表现为无痛性。

(3) “疼痛警报系统”损害：研究认为冠心病患者机体存在保护性疼痛警报系统的缺陷。正常机体存在保护性疼痛警报系统，心肌缺血时产生疼痛，

提醒患者减少或停止活动并减少肢体活动以降低心肌耗氧量，避免加重进一步的缺血损伤、大面积心肌梗死、广泛的冠状动脉病变和减少致命性的心律失常等，并及时就诊服药。当机体疼痛警报系统损伤，会降低机体对致痛物质的敏感性，患者感觉不到任何不适。冠心病患者若表现为完全SMI，表明其疼痛警报系统功能存在完全缺陷；若表现为部分SMI，则提示该系统存在不完全缺陷。

(4) 疼痛阈值的改变对心绞痛的影响：研究表明，SMI患者对疼痛的耐受阈值较高。个体对疼痛阈值的差异可能成为SMI发生的可能机制。如糖尿病性神经病变、心脏去神经、CABG后、心肌梗死等感觉传入通路中断所引起的该系统损伤以及患者的精神状态和其他因素均可导致疼痛阈值的改变。

**6.3 诊断** SMI以客观检查为主要诊断依据。动态心电图监测为较方便可靠的主要诊断方法之一，可连续记录日常生活中SMI的发作频率、持续时间、缺血程度以及缺血与心律失常的关系。其他方法如心电图运动试验、多巴酚丁胺试验、放射性核素心肌显像等亦可证实SMI的存在。冠状动脉造影、冠状动脉血管内超声（IVUS）可确切地观察冠状动脉管腔和管壁的变化。

**6.3.1 动态心电图** 动态心电图可以监测心肌缺血在日常生活中的持续时间、频率、缺血程度、动态变化规律、与日常生活活动的关系等，为目前公认的用于监测SMI的最简单常用的方法。动态心电图还可观察心肌缺血时心电图改变出现在哪些导联，计算ST段压低的程度（ $\Sigma$ ST）可以初步估计冠状动脉病变的范围与程度。

动态心电图诊断SMI的标准为：①R波为主的导联，J点后80ms，ST段水平型或下斜型下移 $\geq 0 \sim 1$  mV，或上斜型下移 $\geq 0 \sim 2$  mV，持续时间 $\geq 30$ 秒或 $\geq 30$ 次心跳；②原有ST段下移者应在原基础上再下移 $\geq 0 \sim 1$  mV，持续时间 $\geq 30$ 秒或 $\geq 30$ 次心跳；③若为ST段抬高，则应 $\geq 0 \sim 15$  mV，持续时间 $\geq 30$ 秒或 $\geq 30$ 次心跳。

**6.3.2 心电图运动试验** 心电图运动试验用于检测日常心电图正常而存在SMI危险因素的人群。心电图运动试验诊断心肌缺血的阳性标准为：①运动

中或运动后 J 点后 80 ms ST 段呈水平型或下斜型下移  $\geq 0 \sim 1$  mV, 或 J 点后 80 ms ST 段上斜型下移  $\geq 0 \sim 2$  mV; ②运动中或运动后 J 点后 60 ms ST 段呈水平型或弓背向上型抬高  $\geq 0 \sim 1$  mV; ③运动中或运动后出现收缩压下降  $\geq 10$  mmHg, 或出现室性奔马律, 新的心尖部全收缩期杂音, 或心率不升 ( $< 120$  次/分), 且除外病态窦房结综合征或未停用  $\beta$  受体阻滞剂者; ④ U 波倒置。

**6.3.3 负荷超声心动图** 目前临床上较常用的为多巴酚丁胺负荷超声心动图试验, 阳性标准为: ①出现 2 个或新增 2 个节段性室壁运动、室壁增厚率异常; ②心电图上出现 ST 段压低  $\geq 0 \sim 2$  mV, 或严重的心律失常。实时三维超声心动图是近年发展的真正的三维超声心动图, 超声心肌造影的三维成像可显示梗死、缺血心肌的部位、面积、大小、局部心功能等, 对心肌缺血的诊断具有重要价值。

**6.3.4 核素心肌灌注显像** 核素心肌灌注显像常用的显像剂主要为甲氧异腓。甲氧异腓静脉注射后迅速被心肌细胞摄取, 首次摄取率约为 60%, 局部心肌摄取甲氧异腓的量与冠状动脉血流成正比。

其他检查措施还包括: 冠状动脉钙化积分、多排螺旋 CT、冠状动脉磁共振成像、PET-CT、冠状动脉造影等。

## 6.4 预防及治疗

**6.4.1 预防** 对于 SMI 患者, 有效控制冠心病危险因素十分重要。严密监控糖尿病、高血压及高脂血症, 戒烟酒、合理饮食等措施可预防 SMI。临床医师应对 SMI 患者进行定期随访, 必要时可行心电图检查、冠状动脉 CT 及冠状动脉造影等, 以指导合理用药。

**6.4.2 治疗** SMI 的治疗与有症状心肌缺血治疗原则相同, 包括药物治疗、介入治疗及外科手术。治疗原则包括扩张冠状动脉、抑制  $\beta$  受体信号传导通路活性、减慢心率, 减少心肌细胞氧耗量、降低血小板活性、降脂及保护血小板内皮功能等药物治疗。药物种类包括: 硝酸酯类药物、 $\beta$  受体阻滞剂、CCB、抗血小板药物及他汀类药物。硝酸酯类药物可减少 SMI 发生率及缺血发作的持续时间,  $\beta$  受体阻滞剂和 CCB 可减少缺血发作次数和持续时间以

减少缺血性心律失常的发生, 进一步提高患者存活率。长期服用阿司匹林及他汀类药物可将血脂控制在满意水平, 保护血管内皮功能, 稳定动脉粥样斑块并防止 SMI 进一步恶化。中医理论中活血化瘀类药物对于 SMI 的症状控制具有一定的辅助作用。目前 ASIST (the atenolol silent ischemia study) 研究, TIBIT (total ischemia burden european myocardial ischemia) 研究等均证实了  $\beta$  受体阻滞剂、硝酸酯类药物、CCB 对于 SMI 治疗的有效性, 但目前尚未有研究证实上述药物治疗可改善 SMI 患者的预后。

## 7 冠心病特殊合并症的用药治疗原则

### 7.1 冠心病合并高血压

**7.1.1 概述** 冠心病合并高血压患者中, 降压治疗的目的是最大限度地降低长期心血管发病和死亡的总体风险。流行病学研究证实, 血压水平与冠心病风险在病因学方面关系密切, 二者的相关呈连续性。研究证实: 对于 50 岁以下人群, 舒张压是缺血性心脏病的主要危险因素, 而对于 60 岁以上人群, 收缩压更为重要; 值得注意的是, 在 60 岁以上人群中, 舒张压与冠心病发生风险呈负相关, 而脉压成为冠心病最主要的预测因素。一项涵盖 61 项研究、近 100 万成年人的荟萃分析结果显示: 在所有年龄阶段中, 115/75 ~ 185/115 mmHg 的血压水平与致死性冠心病的发生存在相关性; 整体而言, 收缩压每升高 20 mmHg (或舒张压每升高 10 mmHg) 均会使致死性冠状动脉事件的发生风险加倍。众多 RCT 与回顾性研究均已证实: 高血压患者的降压治疗可以迅速降低心血管风险, 如收缩压下降 10 mmHg (或舒张压下降 5 mmHg) 与中年人群心源性死亡发生风险降低 50% ~ 60% 相关, 老年人群中也同样存在此类获益。然而我国冠心病合并高血压患者的血压控制率不高, 2009 年我国门诊冠心病合并高血压患者的血压控制率仅为 31.3%。

**7.1.2 药物选择** 治疗冠心病合并高血压的用药原则为: 在生活方式干预的基础上, 既要控制血压以减少心脏负担, 又要扩张冠状动脉以改善心肌血液供应, 即“降压又护心”。

**7.1.2.1 降压治疗的启动** 2014 年 JAMA 杂志发表的美国家成人高血压治疗指南(JNC8)指出: 对于  $\geq 60$

岁的老年患者，当血压 $\geq 150/90$  mmHg时可考虑启动药物治疗，并将血压降至此值以下。年龄 $< 60$ 岁者和（或）糖尿病和CKD患者，血压 $\geq 140/90$  mmHg即考虑启动降压治疗，并将血压控制在此值以下。对于2或3级高血压合并任何水平的心血管风险（I A）以及有心血管风险的1级高血压应立刻启动降压治疗（I B），低至中等心血管风险的1级高血压（动态血压验证）患者也应启动降压治疗（II a）。

7.1.2.2 目标管理 《中国高血压防治指南2010》推荐，高血压合并冠心病患者目标血压 $< 130/80$  mmHg。在JNC7中，分别为无并发症的高血压患者（目标血压 $< 140/90$  mmHg）与糖尿病和CKD等心血管高危人群（目标血压 $< 130/80$  mmHg）推荐了不同的目标值。但JNC8认为，旧版指南中的上述建议缺乏充分依据，为心血管风险水平增高的患者进行更为严格的血压控制可能不会使患者有更多获益。JNC7建议将老年高血压患者的血压控制在 $< 140/90$  mmHg同样存在该问题。因此，JNC8仅根据年龄对降压目标值进行了区分： $\geq 60$ 岁患者血压目标值为 $< 150/90$  mmHg， $< 60$ 岁患者（ $\geq 18$ 岁）的血压目标值为 $< 140/90$  mmHg。糖尿病和CKD患者的降压目标值同样为 $< 140/90$  mmHg。2015年3月31日AHA/ACC/美国高血压学会（ASH）联合发布《冠心病患者高血压治疗联合声明》，推荐：年龄 $> 80$ 岁，血压 $< 150/90$  mmHg（II a/B），其他年龄冠心病合并高血压人群血压 $< 140/90$  mmHg（I /A），包括ACS（II a/B）、心力衰竭（II b/C）、心肌梗死后、卒中（包括TIA）、动脉粥样硬化以及PAD血压 $< 130/80$  mmHg（II a/C）。

### 7.1.2.3 药物推荐

（1）JNC8：对于冠心病合并高血压的降压治疗推荐 $\beta$ 受体阻滞剂（I A）和ACEI（I A）/ARB（I B）作为首选，降压同时可降低心肌耗氧量，改善心肌重构，鉴于CCB具有抗心绞痛及抗动脉粥样硬化作用，推荐心绞痛患者 $\beta$ 受体阻滞剂和CCB联用（I A）。不推荐ACEI和ARB联用（III）。① $\beta$ 受体阻滞剂：主要通过抑制过度激活的

交感神经活性、抑制心肌收缩力、减慢心率而发挥降压作用，减少心肌耗氧量。其改善冠心病预后的大型RCT证据包括MAPHY、MERIT-HF等研究。Olsson等对5项大型双盲随机研究的荟萃分析发现，心肌梗死患者每天接受美托洛尔200 mg，死亡风险降低42%。Freemantle等对82项RCT（其中31项为长期随访）荟萃分析也发现，长期应用 $\beta$ 受体阻滞剂，心肌梗死后的再梗死率和死亡率均显著降低：每年每百例患者可减少1.2例死亡，减少再梗死0.9次。《美国稳定型心绞痛临床指南2012年版》推荐使用 $\beta$ 受体阻滞剂作为初始治疗以缓解患者症状， $\beta$ 受体阻滞剂降低死亡风险的益处独立于其他药物之外。TNT研究已经初步确立心率为52.4次/分最佳。②ACEI：EUROPA/HOPE/PEACE研究综合分析显示，ACEI显著降低动脉粥样硬化患者死亡及心血管事件风险。一项包括EUORPA、ADVANCE、PROGRESS三项研究、纳入29 463例患者的荟萃分析显示，以培哌普利为基础的治疗方案显著降低全因死亡11%，降低心血管死亡和心肌梗死18%，降低心血管死亡和心肌梗死和卒中18%，降低非致死性心肌梗死20%，降低心力衰竭住院率16%。《血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识》指出，对于ACS中STEMI、NSTEMI及UA应用ACEI临床效果良好，临床上治疗这几类疾病推荐首选ACEI；对于冠心病二级预防及心血管疾病高危患者也推荐使用ACEI。其中，喹那普利（*Circulation*, 1996）、卡托普利（*N Eng J Med*, 1998）、依那普利（*Circulation*, 2001）及雷米普利、贝那普利及福辛普利等（*European Journal of Pharmacology*, 2007；《微循环学杂志》，2009）具有保护内皮功能的作用。培哌普利8 mg使内皮祖细胞（endothelial progenitor cells, EPCs）数量显著增加，证明了ACEI具有促进EPCs生成和内皮细胞再生作用；而在同一项研究中，ARB的治疗未使EPCs增多。③ARB：VALIANT（缬沙坦）与PROTECTION（替米沙坦）等研究以证明ARB可改善冠心病患者预后，已被《中国高血压防治指南2010》列入高血压合并冠心病治疗的适应证，且推荐用于不能耐受ACEI的患者。④CCB：ELSA

研究（拉西地平）与INSIGHT（硝苯地平控释片）研究证明：二氢吡啶类CCB有较好的抗动脉粥样硬化作用，我国《二氢吡啶类钙拮抗剂在慢性稳定性冠心病中应用中国专家共识》提示：二氢吡啶类和非二氢吡啶类CCB均可用于治疗冠心病。二氢吡啶类CCB防治冠心病得到RCT支持的药物包括硝苯地平控释片（ACTION、ENCOREII、JMIC-B）、氨氯地平（PREVENT、CAMELOT）、非洛地平及拉西地平，其抗动脉硬化作用明确，长期使用安全性较好。JNC8和《中国高血压防治指南2010》均推荐使用具有明确临床研究证据的长效二氢吡啶类CCB，避免使用短效CCB。

(2)《冠心病患者高血压治疗联合声明》：①稳定型心绞痛和冠心病患者的血压管理推荐：a. CSA患者的高血压治疗方案应包括：既往心肌梗死患者应使用 $\beta$ 受体阻滞剂；既往心肌梗死病史、存在左心室功能障碍、糖尿病或CKD患者应使用ACEI或ARB；噻嗪类利尿剂（I/A）；b. 既往无心肌梗死病史、不存在左心室功能障碍、糖尿病或含蛋白尿的CKD患者，也应考虑联合使用 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI或ARB和噻嗪类利尿剂（II a/B）；c. 如 $\beta$ 受体阻滞剂存在禁忌证或产生不耐受的不良反应，无左心室功能障碍时可以考虑使用非二氢吡啶类CCB（地尔硫草或维拉帕米）（II a/B）；d. 如心绞痛或高血压难以控制，在ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂和噻嗪类利尿剂基础上可加用长效CCB；对有症状的冠心病合并高血压患者，联合应用 $\beta$ 受体阻滞剂和非二氢吡啶类CCB（地尔硫草或维拉帕米）时，需注意其可能增加心动过缓和心力衰竭的发生风险（II a/B）；e. 稳定型心绞痛患者，血压目标值为 $< 140/90$  mmHg（I/A）；既往有卒中或TIA或存在冠心病等危险因素（颈动脉疾病、PAD、腹主动脉瘤）时，可以选定更低的血压目标值（ $< 130/80$  mmHg）（II b/B）；f. 除非存在不受控制的严重高血压且正在接受抗凝或抗血小板治疗的患者，稳定型心绞痛和冠心病合并高血压患者使用抗血小板药物或抗凝药物无特殊禁忌证，否则需要立即降压以降低出血性脑卒中的发生风险（II a/C）。②ACS患者的血压管理推荐：a. 如不存在 $\beta$

受体阻滞剂禁忌证，ACS患者的降压起始治疗应选用短效、无内在拟交感活性的选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂（酒石酸美托洛尔或比索洛尔）；应在症状出现的24小时内即开始口服 $\beta$ 受体阻滞剂（I/A）；若存在持续性缺血发作或严重高血压，可以考虑静脉滴注艾司洛尔（II a/B）；若血流动力学不稳定或存在失代偿心力衰竭，应于病情稳定后再使用 $\beta$ 受体阻滞剂（I/A）；b. ACS合并高血压患者应考虑使用硝酸酯类药物降压，以缓解缺血或肺淤血症状（I/C）；怀疑右室心肌梗死及血流动力学不稳定的患者应避免使用硝酸酯类药物；硝酸酯类药物初始治疗时，优先选择舌下含服或静脉滴注，之后如有指征可替换为长效药物；c. 如 $\beta$ 受体阻滞剂存在禁忌证或产生不耐受的不良反应，在无左心室功能障碍或心力衰竭时，若患者存在持续性缺血症状，可以考虑使用非二氢吡啶类CCB（地尔硫草或维拉帕米）；如单用 $\beta$ 受体阻滞剂未能控制心绞痛或高血压且已应用ACEI时，可以加用长效CCB（II a/B）；d. 如患者存在心肌梗死病史、持续性高血压、左心室功能障碍或心力衰竭的证据或糖尿病时，应考虑加用ACEI（I/A）或ARB（I/B）；为了进一步降低LVEF保留的和无糖尿病ACS患者的风险，可考虑使用ACEI作为一线用药（II a/A）；e. 如患者存在心肌梗死病史、左心室功能障碍、合并心力衰竭或糖尿病，应在 $\beta$ 受体阻滞剂和ACEI的基础上加用醛固酮受体拮抗剂，使用时必须监测血钾；如患者血清肌酐水平升高（男性 $\geq 221$   $\mu\text{mol/L}$ ，女性 $\geq 176.8$   $\mu\text{mol/L}$ ）或血钾水平升高（ $\geq 5.0$  mmol/L），应避免使用该类物质（I/A）；f. ACS合并心力衰竭[纽约心脏病学会（NYHA）心功能分级III或IV级]或CKD患者GFR $< 30$  ml/min时，相比噻嗪类利尿剂，可优先使用袢利尿剂；若患者使用了 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI和醛固酮受体拮抗剂，血压仍持续升高，可加用噻嗪类利尿剂（I/B）；g. 血流动力学稳定的ACS患者，推荐的血压目标值为 $< 140/90$  mmHg（II a/C）；出院时血压目标值 $< 130/80$  mmHg较合理（II b/C）；降压速度宜缓慢，注意舒张压不应 $< 60$  mmHg，以避免减少冠状动脉灌注，加重心肌缺血。

### 7.1.3 药物使用注意事项

(1) 二氢吡啶类 CCB 应选用长效制剂，因短效 CCB 虽然也能降低血压，但常会加快心率，增加心脏耗氧。常见不良反应包括心悸、面红、头痛及下肢水肿等，有时也会出现牙龈增生。非二氢吡啶类 CCB 在 CAS 患者中可作为首选用药，但由于其抑制心脏收缩和传导功能，二至三度房室传导阻滞、心力衰竭患者禁用，且使用前应详细询问患者病史，进行心电图检查，并于用药 2 ~ 6 周后复查。

(2)  $\beta$  受体阻滞剂常见不良反应包括疲乏、肢体冷、激动不安、胃肠不适等，还可能影响糖脂代谢。二、三度房室传导阻滞、哮喘患者禁用。长期使用者突然停药可出现反跳现象，即撤药综合征。

(3) 各种 ACEI 作用机制相同，总体上可能具有类效应。各种 ACEI 与组织中 ACE 结合的亲和力不同、药代动力学特性也有差别，因此可能导致组织浓度的明显差异和不同的临床效果。ACEI 最常见不良反应为持续性干咳，多见于用药初期，症状较轻者可坚持服药，不能耐受者可改用 ARB。其他不良反应包括低血压、皮疹，偶见血管神经性水肿及味觉障碍。ACEI/ARB 长期应用可能导致血钾水平升高，应定期监测血钾和血肌酐水平。禁忌证为双侧肾动脉狭窄、高钾血症及妊娠期女性。

(4) 利尿剂应用时应监测循环血量，避免利尿导致血容量不足，诱发或加重冠状动脉灌注不足。

(5) 单药或联合用药的目的均为使血压达标，当血压未达标时应由低强度变更至高强度降压或联合用药使血压达标。

## 7.2 冠心病合并心力衰竭

7.2.1 概述 心力衰竭是一种发病率和死亡率较高并可造成沉重经济负担的综合征，患者一旦出现心力衰竭症状，其 1 年生存率为 50% ~ 60%，5 年生存率与恶性肿瘤相似。心力衰竭的病因有多种，其中以冠心病和高血压为主，尤其是冠心病心肌梗死存活患者，由于冠状动脉介入治疗的普及，AMI 血运重建治疗使心肌梗死患者的存活率大大提高。因此，心肌梗死后心室重构导致慢性心力衰竭的发病率大大提高。弗莱明翰研究显示，1971 - 2000 年心力衰竭发病率增加，其中心肌梗死后心力衰竭

发病率增加是主要原因之一。多项研究报道，心力衰竭患者中合并冠心病者占 23% ~ 73%，经冠状动脉造影证实的冠心病约占新发心力衰竭患者的 50%。冠心病患者可因心绞痛而限制运动耐量，也可因心肌梗死而导致进一步的心肌损伤，故应根据相应指南治疗基础冠心病，改善预后。

冠心病导致的心力衰竭以左心衰竭为主，随着病情进展可累及右心而致全心衰竭，也可直接引起右心衰竭，如右室心肌梗死引起的急性右心衰竭。根据 LVEF，冠心病引起的心力衰竭既可为射血分数降低性心力衰竭 (heart failure with reduced ejection fractions, HF-REF)，也可为射血分数保留性心力衰竭 (heart failure with preserved ejection fractions, HF-PEF)。

### 7.2.2 冠心病合并急性心力衰竭

7.2.2.1 发病机制 出现心力衰竭的冠心病患者可以表现为 ACS 或非 ACS。心肌损伤在 ACS 患者中通常是心力衰竭的主要原因，因心肌大片状坏死或损伤，丧失有效的收缩能力，导致心室肌整体收缩功能显著降低。欧洲心力衰竭调查 II 研究中，42% 的新发心力衰竭患者可归因于 ACS。而在非 ACS 患者中，心肌损伤则可能是心力衰竭恶化的结果。急性心力衰竭时，升高的左室舒张末压可导致心内膜下心肌缺血；神经激素的过度激活可通过增加心肌收缩力和由内皮功能障碍引起的冠状动脉灌注降低而加重心肌缺血。另外，合并冠心病的急性心力衰竭患者往往存在冬眠或顿抑的心肌，上述因素最终均导致心肌损伤。在慢性心力衰竭的基础上，严重的冠状动脉狭窄所致的可逆性心肌缺血发作可能引起一过性心功能恶化。应激或自发性缺血时一过性左心室功能不全会加重冠心病合并心力衰竭患者的症状。此外，缺血也可导致心肌细胞凋亡，即使在没有明确缺血事件的情况下，也可能促进左心室功能不全的进展。

7.2.2.2 诊断及评估 根据明确的冠心病史或在典型胸痛症状的基础上出现严重的呼吸困难、气喘、咳粉红色泡沫样痰、双肺湿啰音、心音低钝、舒张期奔马律等典型临床症状和体征，即可作出诊断。但临床症状不典型、重症合并其他并发症的患者诊

断可能有一定困难,需要完善实验室标志物、心电图、影像和超声等检查以明确诊断。

评估时应尽快明确:①容量状态;②循环灌注是否不足;③是否存在急性心力衰竭的诱因和(或)并发症。

急性心力衰竭严重程度分级,主要包括 Killip 法、Forrester 法和临床程度床边分级 3 种方法。

(1) Killip 法(表 12):主要用于 AMI 患者,根据临床表现和血流动力学状态分级。这种分级方法在 AMI 患者中常用,有助于判断心肌受累面积和患者预后,同时对是否选择积极再通治疗具有指导价值,分级越严重,再通治疗的获益越明显。

表 12 急性心肌梗死的 Killip 法分级

分级	症状与体征
I	无心力衰竭,无肺部啰音,无 S3
II	有心力衰竭,双肺中下部有湿啰音,占肺野下 1/2,可闻及 S3
III	严重心力衰竭,有肺水肿,湿啰音遍布双肺(超过肺野 1/2)
IV	心源性休克

(2) Forrester 法:适用于监护病房及有血流动力学监测条件的病房、手术室。该分级方法对判断预后和指导治疗具有重要价值,但因需要有创性监测,故并未被广泛应用。

(3) 临床程度床边分级(表 13):由 Forrester 法修改而来,主要根据末梢循环(灌注)和肺部听诊的情况分级,无需特殊的监测条件,适用于一般门诊和住院患者。

表 13 急性心力衰竭的临床程度床边分级

分级	肢体皮肤	肺部啰音
I (A 组)	温暖	无
II (B 组)	温暖	有
III (L 组)	寒冷	无
IV (C 组)	寒冷	有

7.2.2.3 药物治疗 与非 ACS 表现的急性心力衰竭患者相比,临床实践指南对 ACS 发病的心力衰竭患者的处理策略更加规范,但二者在临床表现和处理方面有较多相同之处,最主要的区别在于冠心病合并 ACS 的急性心力衰竭患者心肌酶水平多明显升高,需抗凝及早期血管再通治疗。

治疗目标:缓解充血和(或)心输出量降低的症状,达到正常血容量,去除诱发因素,优化口服抗心力衰竭药物治疗,识别能进行冠状动脉血管再

通治疗的患者,鉴别血栓栓塞的危险因子,进行患者及家庭成员的心力衰竭防治教育等。

治疗前快速评估:心率、血压、肝肾功能(尤其是 eGFR)、电解质水平、既往用药史及过敏史,保证在药物治疗期间发挥最大作用的同时尽可能避免发生药物不良反应。

(1) 一般治疗:迅速开通静脉通道,心电、血压及血氧饱和度监测。严格限钠(2.0 g/d);中度低钠血症(血清钠 < 130 mmol/L)或其他液体潴留的患者每日液体摄入量应 < 2000 ml;保持每日出入量负平衡约 500 ml,严重肺水肿者水负平衡为 1000 ~ 2000 ml/d。

(2) 氧疗:可缓解急性左心衰竭引起的低氧血症,减少肺泡渗出和肺水肿,减少做功。视病情给予高流量吸氧(吸氧浓度 > 50%)、面罩吸氧或无创呼吸机辅助治疗,若病情严重出现呼吸节律异常,随时准备行气管插管/切开接有创呼吸机辅助治疗。

(3) 体位:如患者因呼吸困难不能平卧,立即嘱患者取半卧位或坐位,双腿下垂以减少回心血量。

(4) 吗啡:一般用于严重急性心力衰竭的早期阶段,特别是患者出现不安和呼吸困难时,不仅可镇静,减少躁动所带来的心脏负担,合并 ACS 时还可镇痛,同时也可降低心率,舒张小血管,减轻心脏负担。用法:吗啡 5 ~ 10 mg 缓慢静脉注射,必要时间隔 15 分钟重复给药,共 2 ~ 3 次。如患者极度呼吸困难伴大汗,血压偏低时可先予吗啡皮下注射 3 ~ 5 mg,观察 3 ~ 5 分钟症状有无加重。部分患者使用吗啡后会出现呕吐,注意避免呕吐物误吸。伴明显和持续的低血压、休克、意识障碍、COPD 等患者禁用吗啡。

(5) 利尿剂:通过排钠排水减轻心脏容量负荷,对缓解淤血症状、减轻水肿效果显著,是心力衰竭治疗中最常用的药物。长期使用利尿剂容易出现电解质紊乱,特别是高血钾或低血钾均可导致严重后果,应注意监测血钾、血钠水平变化。用法:呋塞米 20 ~ 40 mg 或托拉塞米 10 ~ 20 mg 静脉注射,2 分钟内注射完毕,10 分钟内起效;如用药半小时后症状未缓解,肺部啰音未减少,加大利尿剂用量,静脉注射后静脉滴注维持,呋塞米最大剂量为 400



mg/d, 托拉塞米最大剂量为 200 mg/d。

(6) 血管扩张剂：可降低左、右心室充盈压和全身血管阻力，同时降低收缩压，减轻心脏负荷。收缩压水平是评估该类药物是否适宜的重要指标，收缩压  $> 110$  mmHg 的患者通常可安全使用；收缩压为  $90 \sim 110$  mmHg 的患者应谨慎使用；收缩压  $< 90$  mmHg 的患者禁用。①硝酸酯类药物：在不减少每搏输出量和不增加心肌耗氧的情况下能减轻肺淤血，可快速减轻心肌缺血和改善冠状动脉灌注，特别适用于 ACS 合并心力衰竭的患者。硝酸甘油静脉滴注起始剂量为  $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{min}$ ，每  $5 \sim 10$  分钟递增  $5 \sim 10 \mu\text{g}/\text{min}$ ，控制收缩压为  $90 \sim 100$  mmHg。如连续应用数天，需每天增加剂量，以减轻其耐药性。②硝普钠：适用于严重心力衰竭、原有后负荷增加以及伴肺淤血或肺水肿患者。宜由小剂量  $10 \mu\text{g}/\text{min}$  开始，可酌情逐渐增加至  $50 \sim 250 \mu\text{g}/\text{min}$ ，静脉滴注，疗程不应超过 72 小时，使用过程中应注意避光、密切监测患者血压及肝肾功能。③重组人脑利钠肽 (rhBNP)：通过扩张静脉和动脉（包括冠状动脉）有效降低心脏前、后负荷，同时具有排钠利尿作用，抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 和交感神经系统活性，阻滞急性心力衰竭演变中的恶性循环，可改善充血性心力衰竭患者的血流动力学障碍，延缓心肌重构。用法：奈西立肽，先给予负荷剂量  $1.5 \sim 2.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，缓慢静脉注射，继以  $0.01 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  静脉滴注；也可不用负荷剂量而直接静脉滴注。疗程一般为 3 天，不超过 7 天。

(7) 正性肌力药：可缓解组织低灌注所致的症状，保证重要脏器血液供应，适用于低心排量综合征，如伴症状性低血压 ( $\leq 85$  mmHg) 或心输出量降低伴循环淤血的患者。需要注意的是，冠心病合并心力衰竭患者应用正性肌力药可能有害，因为正性肌力药本身的血管扩张特性或其与血管扩张剂联用导致的血压下降和 (或) 心率增快可降低冠状动脉血流灌注，对患者不利。①洋地黄类药物：能轻度增加心输出量，降低左心室充盈压和改善症状。用法：毛花苷 C  $0.2 \sim 0.4$  mg 缓慢静脉注射， $2 \sim 4$  小时后可再用  $0.2$  mg，伴快速心室率的心房

颤动患者可酌情适当增加剂量。AMI 急性期患者 24 小时内不宜使用洋地黄类药物。②多巴胺： $2 \sim 5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  静脉滴注，有利于改善急性心力衰竭患者的病情。小剂量 [ $< 3 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ] 有选择性地扩张肾动脉，促进利尿作用；大剂量 [ $> 5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ] 应用有正性肌力作用和血管收缩作用； $> 10 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  时可增加左室后负荷和肺动脉压，对患者不利。③多巴酚丁胺：短期应用可增加心输出量，改善外周灌注，缓解症状。用法：起始剂量为  $2 \sim 3 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  静脉滴注，最高可用至  $20 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。常见不良反应包括心律失常和心动过速，偶可因加重心肌缺血而出现胸痛。正在应用  $\beta$  受体阻滞剂的患者不推荐使用多巴酚丁胺和多巴胺。④磷酸二酯酶抑制剂：兼具正性肌力作用及降低外周血管阻力作用，适于对洋地黄类药物、利尿剂、血管扩张剂治疗无效或效果欠佳的急、慢性心力衰竭。用法：米力农，负荷剂量  $25 \sim 75 \mu\text{g}/\text{kg}$ ， $5 \sim 10$  分钟缓慢静脉注射，后  $0.25 \sim 1.0 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  维持静脉滴注，每日最大剂量不超过  $1.13 \text{ mg}/\text{kg}$ 。常见不良反应包括低血压和心律失常。⑤左西孟旦：一种钙增敏剂，通过结合于心肌细胞上的 cTnC 促进心肌收缩，还通过介导 ATP 敏感的钾通道而发挥舒张血管作用和轻度抑制磷酸二酯酶效应，其正性肌力作用独立于  $\beta$  肾上腺素能刺激，可用于正接受  $\beta$  受体阻滞剂治疗的患者。冠心病患者应用不增加病死率。用法：起始剂量为  $6 \sim 12 \mu\text{g}/\text{kg}$  静脉注射 ( $> 10$  分钟)，继以  $0.1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$  静脉滴注，可酌情减半或加倍。对于收缩压  $< 100$  mmHg 的患者，不需负荷剂量，可直接使用维持剂量，防止发生低血压，应用时需监测血压和心电图，避免血压过低和心律失常的发生。⑥血管收缩药物：对外周动脉有显著缩血管作用的药物，如去甲肾上腺素、肾上腺素等，多用于使用了正性肌力药仍出现心源性休克或合并显著低血压状态患者。上述药物可使血液重新分配至重要脏器，收缩外周血管并升高血压，但以增加左心室后负荷为代价。

(8) 抗凝药物：对于合并 ACS 的冠心病患者，抗凝治疗 (如 LMWH) 是重要的治疗措施之一，而对于深静脉血栓和肺栓塞发生风险较高的患者，

也推荐应用。对于 STEMI 患者，肝素可作为 PCI 和溶栓治疗的辅助用药；而对于 NSTEMI-ACS 患者，肝素除作为 PCI 的辅助用药外，还是早期保守策略的重要治疗用药。UFH 皮下注射吸收差，因此推荐静脉注射。而 LMWH 是由 UFH 解聚产生，分子均一性好，较少黏附于血浆蛋白和细胞表面，血流动力学稳定。与 UFH 相比，LMWH 的优势在于：使用方便、不需监测凝血时间、出血并发症发生率低。直接 PCI 术后可以 LMWH 代替 UFH 抗凝。目前临床常用的 LMWH 包括依诺肝素、那曲肝素钙、达肝素等，具体用法可参见本指南相关章节。值得注意的是，在使用 LMWH 时低体重者应减量，肾功能不全者慎用，肌酐清除率  $< 30 \text{ ml/min}$  者可选用 UFH，同时监测 ACT。

(9) 右心室梗死合并急性右心衰竭的治疗：① 扩容治疗：右心室 AMI 引起右心衰竭伴低血压，而无左心衰竭表现时，宜扩张血容量。对于充分扩容而血压仍低者，可给予多巴酚丁胺或多巴胺；② 不宜使用利尿剂、吗啡和硝酸甘油等血管扩张剂，以避免进一步降低右心室充盈压；③ 如右心室梗死同时合并广泛左心室梗死，则不宜盲目扩容，防止造成急性肺水肿。

### 7.2.3 冠心病合并慢性心力衰竭

7.2.3.1 发病机制 冠心病所致的慢性心力衰竭往往由多种因素引起。首先也是最重要的原因是心肌梗死，由于有功能的心肌细胞丧失、心肌纤维化的进展以及后续的左心室重构，导致房室扩张和神经激素激活，进而导致残余存活心肌的进行性恶化。其次，除梗死相关动脉外，大部分心肌梗死存活患者的其他冠状动脉均有明显的粥样硬化病变。因此，无论在梗死区域还是远离梗死区的组织，都有相当一部分处于危险状态的心肌由狭窄的冠状动脉供血，可能出现心肌缺血/冬眠，诱发左心室功能不全并增加再发心肌梗死的风险，进一步使左心室功能恶化或触发心脏性猝死。再次，内皮功能障碍在左心室功能不全的进程中也发挥了独立而重要的作用。

7.2.3.2 诊断及评估 心力衰竭的诊断是综合病因、病史、症状、体征及客观检查作出的。冠心病

合并慢性心力衰竭的诊断，依据患者陈旧性心肌梗死、典型缺血性胸痛或冠状动脉造影等检查提示冠状动脉明显狭窄等病史可明确冠心病诊断，在此基础上逐渐出现肺淤血引起的不同程度的呼吸困难支持左心衰竭的诊断，出现体循环淤血引起的颈静脉怒张、肝大、水肿等支持右心衰竭的诊断。

过去 30 年进行的绝大多数临床试验都是针对 HF-REF 患者。但研究表明，HF-PEF 患者约占所有心力衰竭住院患者的 50%。与 HF-REF 患者相比，HF-PEF 患者的年龄较大，因此，这类心力衰竭患者的相对增加是人口老龄化的反映，这一增加也与该人群中冠心病、高血压、糖尿病和心房颤动的比例增加相符。在 HF-PEF 患者中，约 60% 有明确的冠心病，因为心肌缺血可以损害心室舒张功能。在心力衰竭住院患者中，HF-PEF 与 HF-REF 的近、远期死亡风险类似。但是，不同研究中 LVEF 的界限规定存在差异，所以，有关 HF-PEF 的定义也未统一。ESC 关于 HF-PEF 的定义为：① 典型症状包括气短、端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难、体力活动受限、疲乏、水肿，体征包括颈静脉压力升高、肝颈静脉回流征阳性、第三心音、水肿、细湿啰音等；② LVEF 正常或轻度降低，目前多定义为  $LVEF \geq 50\%$ ，不伴左心室扩大；③ 左心室舒张功能障碍：心脏结构表现为左心室肥厚或左心房扩大，多普勒超声提示  $E/e'$  比值升高、二尖瓣血流异常、肺静脉逆转时间延长，化验 N 末端脑钠肽原 (NT-proBNP) / 脑钠肽 (BNP) 水平升高，心电图显示心房颤动，侵入性血流动力学检查显示左心室舒张末压升高、Tau 延长、左心室僵硬度增加等表现。而《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014》中关于 HF-PEF 的诊断标准规定的  $LVEF \geq 45\%$ 。

传统的心功能评估方法是按照患者症状的严重程度进行的，其依据是 NYHA 心功能分级（表 14）。但该分级方法受不同观察者的影响，且对活动能力方面的重要改变并不敏感。所以，常结合 6 分钟步行试验评定患者的运动耐力：6 分钟步行距离  $< 150 \text{ m}$  为重度心力衰竭， $150 \sim 450 \text{ m}$  为中度心力衰竭， $> 450 \text{ m}$  为轻度心力衰竭。

对所有合并冠心病的慢性左心室功能不全患

表 14 NYHA 心功能分级

分级	症状
I	活动不受限，日常体力活动不引起明显的气促、疲乏或心悸
II	活动轻度受限，休息时无症状，日常活动可引起明显的气促、疲乏或心悸
III	活动明显受限，休息时可无症状，轻微日常活动即引起显著气促、疲乏或心悸
IV	休息时也有症状，稍有体力活动症状即加重，任何体力活动均会引起不适

注：NYHA：纽约心脏病学会

者，无论其程度如何，是局部还是整体，均应怀疑存在冬眠心肌。可通过影像学检查评估冬眠心肌，包括检测无功能心肌区域内的心肌收缩储备、保留的代谢活性或细胞完整性。完好的灌注、细胞膜的完整性以及完整的线粒体可用<sup>201</sup>Tl和（或）<sup>99m</sup>Tc标记的PET进行评估；保留的葡萄糖代谢可用<sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖PET进行评估；而对心肌收缩储备的检测可通过多巴酚丁胺负荷超声心动图实现。这些技术的应用显著改善了有存活心肌并接受心肌血运重建治疗的慢性心力衰竭患者的生存率。

**7.2.3.3 药物治疗** 冠心病患者反复的心肌缺血，较大范围的心肌梗死及室壁瘤的形成导致或促进了心力衰竭的进展。因此，冠心病患者的治疗不应仅阻断神经激素激活和减轻充血症状，还应采用积极的二级预防措施延缓冠心病进展，包括稳定斑块、减少缺血和增强内皮功能而降低急性冠状动脉事件的发生风险。目前公认的能够提高心力衰竭患者生存率的药物包括ACEI、ARB、β受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂，上述药物从冠心病发病机制及病理学改变的不同环节发挥作用。这些药物的有益作用可能既与血管保护作用有关，也与神经激素阻断作用有关。

(1) RAAS拮抗剂可调节钠平衡、液体容量和血压，延缓心室重构，改善内皮功能，这些作用已被多项临床研究证实，因而，无论欧美冠心病指南还是中国冠心病治疗指南，左心室收缩功能障碍的心力衰竭为ACEI或ARB的强适应证，同时也适用于所有冠心病患者心血管事件的二级预防。如冠心病合并慢性心力衰竭患者血流动力学稳定，无ACEI/ARB禁忌证存在，应尽早开始此类药物治疗。对于血压正常或偏低者，可由小剂量开始，逐渐递增至最大耐受剂量或靶剂量；对于轻度肾功能不全

者（肌酐 $< 176.8 \mu\text{mol/L}$ ）在用药期间需监测血清电解质及肌酐水平的变化。

(2) β受体阻滞剂可降低冠心病合并慢性心力衰竭患者的死亡率和再住院率。与无存活心肌的患者相比，有存活心肌但功能障碍的患者可从β受体阻滞剂的治疗中获得左心室功能和重构方面的更大改善。β受体阻滞剂治疗心力衰竭的获益程度，除与尽早使用相关外，还与剂量密切相关。即使临床症状稳定者也应将剂量增加至患者的耐受剂量或靶剂量。对于血压正常或偏低者，CBCS III研究证实，β受体阻滞剂与ACEI联用，即使是小剂量，效果也优于单药大剂量治疗。

(3) 醛固酮受体拮抗剂：2013年ACCF/AHA心力衰竭指南修订版建议扩大醛固酮受体拮抗剂的适用范围。既往醛固酮受体拮抗剂仅限于NYHA心功能分级III~IV级患者，EMPHASES-HF试验证实此类药物可使NYHA心功能分级II级患者获益，并具有显著降低心脏性猝死发生率的有益作用，其临床意义在于肯定了该药治疗慢性心力衰竭的疗效几乎与ACEI、β受体阻滞剂相当，长期临床应用（包括与ACEI联用）是安全的。因此，2013年ACCF/AHA心力衰竭指南修订版推荐此类药物也适用于NYHA心功能分级II级患者，并认为在使用ACEI和β受体阻滞剂后如无禁忌证[eGFR $\leq 30 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 和血钾 $\geq 5 \text{ mmol/L}$ ]，LVEF $\leq 35\%$ 的患者均应加用，且不需要等待ACEI和β受体阻滞剂达到目标剂量或最大耐受剂量。对于肾功能减退者，ACEI与醛固酮受体拮抗剂联用期间应注意监测电解质变化。

(4) 脑啡肽酶抑制剂LCZ696：是一种血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂，具有双靶点抑制作用。2014年8月底ESC年会上公布的PARADIGM-HF研究旨在探讨慢性心力衰竭治疗新药物能否替代传统的ACEI或ARB。在常规治疗基础上，将入组患者随机分为LCZ696（200 mg，每日2次）组和依那普利（10 mg，每日2次）组，中位随访27个月，结果显示，与依那普利组相比，LCZ696组患者心血管死亡或心力衰竭住院率明显降低（HR = 0.8,  $P < 0.001$ ），并且，LCZ696能降低心血管死亡风

险20%，减少因心力衰竭住院风险21% ( $P < 0.001$ )，还能减少心力衰竭症状和活动限制 ( $P = 0.001$ )。安全性方面，LCZ696耐受性较好，与依那普利相比，较少引起咳嗽、高血钾、肾损害或因不良反应停药，不增加严重血管性水肿风险，但低血压发生风险增加。

(5) 盐酸伊伐布雷定：是第一个窦房结 If 电流选择特异性抑制剂。与传统减慢心率药物（如  $\beta$  受体阻滞剂）相比，伊伐布雷定单纯减慢心率，对心内传导、心肌收缩力或心室复极化无影响，对机体糖脂代谢也无影响。SHIFT 研究是迄今为止规模最大的以事件发生和死亡率为终点的慢性心力衰竭治疗研究之一，旨在评价传统药物治疗联合伊伐布雷定能否进一步改善心力衰竭患者的预后。该研究入选包括中国在内的全球 6505 例窦性心律、心率  $\geq 70$  次/分、LVEF  $\leq 35\%$ 、NYHA 心功能分级 II ~ IV 级的心力衰竭患者，在最佳治疗基础上，随机给予伊伐布雷定或安慰剂治疗。中位随访 22.9 个月，结果显示：与安慰剂组相比，伊伐布雷定组主要终点事件（心血管死亡和因心力衰竭恶化住院）风险显著降低 18%，心力衰竭死亡风险显著降低 26%。对基线心率  $\geq 75$  次/分的亚组分析表明，加用伊伐布雷定使心血管死亡和全因死亡风险均显著降低 17% ( $P < 0.02$ )。

2011 年 ESC 年会公布了 SHIFT 生活质量亚组分析结果，提示伊伐布雷定除改善患者预后外，还可显著提高心力衰竭患者的生活质量，显示出与  $\beta$  受体阻滞剂的差异。因此，2012 ESC 心力衰竭指南明确指出伊伐布雷定可显著提高心力衰竭患者的生活质量。2012 年 2 月 9 日欧洲药品监管局 (EMA) 正式批准单纯降低心率的新药伊伐布雷定用于合并收缩功能异常的慢性心力衰竭的治疗。

目前指南推荐：冠心病合并心力衰竭患者、窦性心律，LVEF  $\leq 35\%$ 、已使用 ACEI（或 ARB）和醛固酮受体拮抗剂（或 ARB）治疗的心力衰竭患者，如  $\beta$  受体阻滞剂已达到指南推荐剂量或最大耐受剂量，心率仍  $\geq 70$  次/分，且持续有症状（NYHA 心功能分级 II ~ IV 级），可加用伊伐布雷定（II a, B）；如不能耐受  $\beta$  受体阻滞剂、心率  $\geq 70$

次/分的有症状患者，考虑使用伊伐布雷定（II b, C）；心力衰竭合并心绞痛患者，如不能耐受  $\beta$  受体阻滞剂（II a, A），考虑使用伊伐布雷定；如使用  $\beta$  受体阻滞剂后仍有心绞痛，可加用伊伐布雷定（I, A）。

(6) 利尿剂：为心力衰竭治疗中最常用的药物，通过排钠排水减轻心脏容量负荷，对缓解淤血症状、减轻水肿具有显著效果。① 噻嗪类利尿剂：以氢氯噻嗪为代表，为中效利尿剂，轻度心力衰竭可首选此药。② 袢利尿剂：以呋塞米和托拉塞米为代表，为强效利尿剂，中、重度心力衰竭可首选此药。③ 托伐普坦：托伐普坦是一种血管加压素  $V_2$  受体拮抗剂（非肽类 AVP2 受体拮抗剂），可以增加血浆中钠离子浓度，帮助多余的水分由尿液排出，增强肾脏处理水的能力，推荐用于充血性心力衰竭、常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾损害倾向者，可显著改善充血相关症状，且无明显短期和长期不良反应。建议起始剂量为 7.5 ~ 15.0 mg/d，疗效欠佳者逐渐加量至 30 mg/d。

(7) 对于心力衰竭合并心绞痛患者，缓解心绞痛的药物首选  $\beta$  受体阻滞剂（I, A），如不能耐受，可用伊伐布雷定（窦性心律者）、硝酸酯类药物或氨氯地平（II a, A）或尼可地尔（II b, C）。如使用  $\beta$  受体阻滞剂（或其替代药物）治疗后仍有心绞痛，可加用伊伐布雷定、硝酸酯类药物、氨氯地平（I, A）或尼可地尔（II b, C）中的 1 种。如使用 2 种抗心绞痛药物治疗后仍有心绞痛，应行冠状动脉血运重建（I, A），也可以考虑从上述药物中选择加用第 3 种抗心绞痛药物（II b, C）。伊伐布雷定是有效的抗心绞痛药物且对心力衰竭患者是安全的。

(8) 内皮功能障碍在多种心血管疾病中均扮演着重要角色，也是大多数心血管危险因素引发炎症和动脉粥样硬化的最终共同通路。强烈推荐冠心病患者使用他汀类药物进行治疗，他汀类药物的有益作用可能归功于稳定斑块和改善内皮功能。

(9) 抗血小板治疗 [ 如阿司匹林和（或）氯吡格雷 ] 被强烈推荐用于冠心病患者心血管事件的二级预防。

(10) 左心室收缩功能障碍与缺血性脑卒中发生风险增加独立相关。合并心房颤动的心力衰竭患者以及明确或怀疑有左心室血栓的患者有使用口服抗凝药物的强烈指征。

(11) HF-PEF 的治疗：因为缺乏大量的循证医学证据，目前对于 HF-PEF 的有效治疗尚未明确，主要针对患者的基础心脏疾病进行综合治疗，如控制血压、改善心肌缺血、治疗心房颤动、缓解容量负荷过重、逆转左室重构等，从而改善症状，避免心力衰竭进行性加重。目前指南对 HF-PEF 药物治疗的建议：① ESC 心力衰竭指南：利尿剂用于控制水钠潴留，减轻 HF-PEF 患者的呼吸困难和水肿；治疗高血压和心肌缺血，控制心房颤动患者的心室率，对 HF-PEF 的治疗也很重要；降低心率的 CCB 可用于控制 HF-PEF 合并心房颤动患者的心室率，也可用于治疗 HF-PEF 合并的高血压心肌缺血（与 HF-REF 不同，其负性肌力作用可能有风险）；β 受体阻滞剂还可用于控制 HF-PEF 和心房颤动患者的心室率。② ACCF/AHA 心力衰竭指南：迄今为止，尚未明确对 HF-PEF 的有效治疗方法。

利尿剂用于缓解因容量超负荷引起的症状；血压应按相关的临床实践指南进行控制；使用 ARB 可能有助于减少住院。

### 7.3 冠心病合并心房颤动

7.3.1 概述 冠心病是最常见的心血管疾病，严重威胁人类健康。心房颤动是最常见的心律失常，发病率占总人口的 1% ~ 2%，我国心房颤动患者近 1000 万，其中 20% ~ 30% 伴发冠心病；反之，冠心病患者中 10% ~ 20% 合并心房颤动，其中高龄和心肌梗死患者患病率更高，冠心病合并心房颤动将成为未来研究中常见的疾病存在形式。

抗血小板药物能显著减少冠心病患者的心血管事件，但心房颤动显著增加患者死亡、缺血性脑卒中、颅内出血等不良事件的发生风险，且 80% 的心房颤动患者需要抗凝治疗。冠心病合并心房颤动患者，无论单纯抗凝还是 DAPT，均难以达到预防卒中或冠状动脉血栓事件的目标，而联用抗血小板和抗凝药物会增加出血风险。如何平衡冠心病合并心房颤动患者出血和血栓风险，在取得最大抗栓获

益的同时将出血风险降至最低，是制订冠心病合并心房颤动患者抗凝治疗方案的关键。

7.3.2 冠心病合并心房颤动患者血栓和出血风险评估 评估冠心病合并心房颤动患者的血栓风险和出血风险是治疗的前提。2014 ESC/AHA/ACC 心房颤动指南均推荐 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分系统用于评估冠心病合并非瓣膜病心房颤动的血栓风险（表 15），推荐 HAS-BLED 评分系统用于评估该类患者的出血风险（表 16）。

表 15 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分方法

危险因素	分值
主要危险因素：	
充血性心力衰竭 / 左室功能不全	1
高血压	1
年龄 ≥ 75 岁	2
糖尿病	1
卒中 / TIA / 血栓史	2
次要危险因素：	
血管病变	1
年龄 65 ~ 74 岁	1
性别（女性）	1
总分值	9

注：CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 分的患者推荐使用口服抗凝药物（OAC）；CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 为 1 分的患者应使用 OAC 或阿司匹林，但更倾向 OAC；CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 为 0 分可服用阿司匹林或不进行抗栓治疗；TIA：短暂性缺血发作

表 16 HAS-BLED 评分方法

首字母	危险因素	分值
H	高血压	1
A	肾功能或肝功能异常（每项 1 分）	1 或 2
S	卒中	1
B	出血	1
L	不稳定的 INR	1
E	高龄（年龄 > 65 岁）	1
D	药物或饮酒（每项 1 分）	1 或 2
总分值		9

注：HAS-BLED 评分 ≥ 3 分为出血高危组，启动口服抗凝药物或阿司匹林治疗后均须密切随访；INR：国际标准化比值

7.3.3 规范抗栓治疗是平衡冠心病合并心房颤动患者血栓和出血风险的关键 冠心病合并心房颤动的抗凝治疗难点在于抗血小板药物和抗凝药物不能完全相互替代，因为冠心病患者血栓富含血小板，需要抗血小板治疗，心房颤动患者血栓类似于静脉血栓，富含纤维蛋白，需要抗凝治疗，因此冠心病合并心房颤动的患者需要抗血小板联合抗凝治疗。联合抗栓治疗则增加了患者的出血风险，因为抗栓治疗是一把双刃剑，实现风险 - 获益平衡才是治疗的最高境界。

## 7.3.3.1 稳定性冠心病合并心房颤动患者的抗栓治疗

(1) 稳定性冠心病合并心房颤动择期 PCI 的出血低危患者 (HAS-BLED 评分 0~2 分): 口服抗凝药物 [ 新型口服抗凝药物 (NOAC) 或维生素 K 拮抗剂 (vitamin K antagonists, VKA) ] + 阿司匹林 75~100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d 至少 4 周 (不超过 6 个月), 口服抗凝药物 (NOAC 或 VKA) + 氯吡格雷 75 mg/d 或阿司匹林 75~100 mg/d 至 1 年 (II a, C)。CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分为 1 分的出血低危患者: DAPT (阿司匹林 75~100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d) 或抗凝药物 (NOAC 或 VKA) + 氯吡格雷 75 mg/d (II a, C); CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 2 分的出血低危患者: 口服抗凝药物 (NOAC 或 VKA) + 氯吡格雷 75 mg/d 可以作为最初三联治疗的替代选择 (II b, C)。

(2) 稳定性冠心病合并心房颤动择期 PCI 的出血高危患者 (HAS-BLED 评分 > 3 分): 口服抗凝药物 (NOAC 或 VKA) + 阿司匹林 75~100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d 或口服抗凝药物 (NOAC 或 VKA) + 氯吡格雷 75 mg/d 至少 4 周, 口服抗凝药物 (NOAC 或 VKA) + 氯吡格雷 75 mg/d 或阿司匹林 75~100 mg/d 至 1 年 (II a, C); CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分为 1 分的出血高危患者: 阿司匹林 75~100 mg/d + 氯吡格雷 75 mg/d 或口服抗凝药物 (NOAC 或 VKA) + 氯吡格雷 75 mg/d 至 1 年 (II b, C)。

(3) 抗栓治疗 1 年后, 所有患者口服抗凝药物 (NOAC 或 VKA) 治疗 (I, B)。对于左主干、左前降支近端、近端分叉病变及再发心肌梗死患者: 口服抗凝药物 (NOAC 或 VKA) 联合阿司匹林 75~100 mg/d 或氯吡格雷 75 mg/d (II b, C)。

(4) 口服抗凝药物 (NOAC 或 VKA) 联合抗血小板治疗需服用质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 保护胃黏膜 (II a, C)。

(5) 对于中、高血栓形成风险 (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 2 分) 的口服抗凝药物患者, PCI 术中连续不中断的口服抗凝药物为首选治疗, 不需额外的肝素弹丸式注射抗凝, 首选经桡动脉介入途径 (II a, C)。

(6) 对于中、高血栓形成风险 (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 2 分) 的口服抗凝药物患者, 停止口服抗凝

药物 48 小时, 对于非紧急情况可以经肠道外的标准抗凝治疗 (II b, C)。

(7) 停止口服抗凝药物时间 > 48 小时的患者, 如经皮主动脉瓣置换术 (TAVI), 需依诺肝素皮下注射, 尽管目前疗效尚不明确, 药效动力学数据表明依诺肝素的预测性更强、抗凝治疗更稳定, 但这样的桥接治疗出血风险明显增加, 可能与桥接过程中的抗凝重叠相关, 使用 NOAC 桥接时间应根据具体 NOAC 的药代动力学及患者的肾功能进行调整 (II b, C)。

## 7.3.3.2 NSTE-ACS 合并心房颤动的抗栓治疗

(1) 中、高风险的 NSTE-ACS 合并心房颤动低出血风险患者 (HAS-BLED 评分 0~2 分) 应接受双重抗血小板治疗, 即阿司匹林 + 氯吡格雷联合口服抗凝药物 (NOAC 或 VKA) (II a, C)。

(2) 中、高风险的 NSTE-ACS 患者首选早期冠状动脉造影 (24 小时内) 以快速制订治疗策略 (药物、PCI、CABG) 及确定最佳抗栓治疗方案 (II a, C); 此类患者应避免使用 GP II b/III a 受体拮抗剂预处理; 24 小时内行早期侵入的冠状动脉造影术前应避免 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂预处理。

(3) ACS 患者通常给予阿司匹林、氯吡格雷、肝素 (UFH 或依诺肝素) 或比伐卢定和 (或) GP II b/III a 受体拮抗剂。当存在出血风险时可能倾向于停用口服和注射抗凝药物 (包括 UFH 或依诺肝素) 治疗, UFH 或比伐卢定仅作为紧急治疗 (但应避免使用 GP II b/III a 受体拮抗剂), 或如果 VKA 使用者 INR ≤ 2, 急需额外抗栓治疗时, 应权衡大出血风险和血栓负荷 (II b, C); 延迟转运的低风险 ACS 患者, 当入院后超过 24 小时行有创治疗, 倾向于停用口服抗凝药物并以 UFH (50~70 IU/kg, 监测 ACT 范围 250~300 秒) 或依诺肝素桥接。就 NOAC 而言, 停用 36~48 小时 (依据各种药物的生物半衰期和实际肾功能决定停用时间) (II b, B); 当高出血风险患者需要使用胃肠道外抗凝治疗时, 可考虑比伐卢定替代 UFH (II a, A); 当低出血风险患者需要使用胃肠道外抗凝治疗时, 可考虑比伐卢定替代 UFH (II a, B)。

(4) 低出血风险 (HAS-BLED 评分 0~2 分)

的 ACS 合并心房颤动患者，起始的三联抗栓治疗（口服抗凝药物、阿司匹林和氯吡格雷）考虑在 PCI 术后持续使用 6 个月（无论支架类型）；随后口服抗凝药物联合氯吡格雷 75 mg/d（或阿司匹林 75 ~ 100 mg 替代）长期治疗（至 12 个月）（II a, C）；CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 2 分的低出血风险（HAS-BLED 评分 0 ~ 2 分）患者，可以考虑持续三联抗栓或双抗治疗即口服抗凝药物（NOAC 或 VKA）和氯吡格雷（II b, C），治疗时间 6 ~ 12 个月（II b, C）。

（5）对于高出血风险（HAS-BLED 评分 ≥ 3 分）的 ACS 合并心房颤动患者，起始三联抗栓治疗时间为 PCI 术后 4 周（无论支架类型）；随后口服抗凝药物联合单独抗血小板药物（氯吡格雷 75 mg/d 最佳或阿司匹林 75 ~ 100 mg 替代）长期治疗 12 个月（II a, C）；高出血风险（HAS-BLED 评分 ≥ 3 分）和低血栓形成/再发缺血事件风险的患者，可考虑口服抗凝药物联合氯吡格雷 75 mg/d 治疗替代三联抗栓治疗（II b, C）。

（6）长期抗栓治疗（超过 12 个月）推荐所有患者使用 VKA 或 1 种 NOAC（I B）；在某些特殊情况下如左主干、前降支近段或近段分叉病变置入支架，再发心肌梗死等可考虑使用口服抗凝药物联合 1 种抗血小板药物（优选氯吡格雷 75 mg/d，或阿司匹林 75 ~ 100 mg 替代）（II b, B）。

（7）替格瑞洛或普拉格雷联合口服抗凝药物仅可以考虑用于以下特殊情况：如确定在使用氯吡格雷、阿司匹林和口服抗凝药物时出现支架内血栓（II b, C）。

### 7.3.3.3 STEMI 合并心房颤动行直接 PCI 患者的抗栓治疗

（1）突发 STEMI 的心房颤动患者可接受常规直接 PCI、阿司匹林、氯吡格雷和 UFH 或比伐卢定，紧急情况下的某些患者可以使用 GP II b/III a 受体拮抗剂。联合抗栓治疗发生出血事件时，倾向于暂时停用口服抗凝药物治疗。不推荐定期甚至常规使用 GP II b/III a 受体拮抗剂和新型 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂（II b, B）。

（2）AMI 时，直接 PCI 桡动脉入路是避免手术出血的最佳方式（I, A）。

（3）低出血风险（HAS-BLED 评分 0 ~ 2 分），初始抗栓三联治疗应考虑持续 6 个月（不考虑支架类型）；随后口服抗凝药物联合氯吡格雷 75 mg/d（或阿司匹林 75 ~ 100 mg 替代）长期治疗（至 12 个月）（II a, C）；CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 评分 ≥ 2 分的低出血风险（HAS-BLED 评分 0 ~ 2 分）患者，可以考虑持续三联抗栓或双抗治疗即口服抗凝药物（NOAC 或 VKA）和氯吡格雷，治疗时间为 6 ~ 12 个月（II b, C）。

（4）对于高出血风险（HAS-BLED 评分 ≥ 3 分）的 ACS 合并心房颤动患者，起始三联抗栓治疗时间在不考虑支架类型的情况下为 PCI 术后 4 周；随后口服抗凝药物联合单独抗血小板药物（优选氯吡格雷 75 mg/d，或阿司匹林 75 ~ 100 mg 替代）长期治疗 12 个月（II a, C）；对于高出血风险（HAS-BLED 评分 ≥ 3 分）和低血栓形成/再发缺血事件风险的患者，可以考虑口服抗凝药物联合氯吡格雷 75 mg/d 治疗替代三联抗栓治疗（II b, B）。

（5）长期抗栓治疗（超过 12 个月）推荐所有患者使用 VKA 或 1 种 NOAC（I, B）。在特殊情况下如左主干支架置入、近段分叉病变、再发心肌梗死等可以考虑使用口服抗凝药物 + 1 种抗血小板药物（优选氯吡格雷 75 mg/d，或阿司匹林 75 ~ 100 mg 替代）（II b, B）。

（6）替格瑞洛或普拉格雷联合口服抗凝药物仅可以考虑用于以下特殊情况：如确定在使用氯吡格雷、阿司匹林和口服抗凝药物时出现支架内血栓（II b, C）。

### 7.3.4 NOAC

7.3.4.1 直接凝血酶抑制剂——达比加群酯 双盲、安慰剂对照、剂量递增的 RE-DEEM 试验表明，与安慰剂相比，达比加群酯组主要终点事件发生率呈剂量依赖性升高，在 DAPT 基础上加用达比加群酯可显著降低凝血活性，并可能减少心血管事件，但总体而言，在 DAPT 基础上加用新型抗凝药物已经显示出轻微获益甚至因增加出血风险而无获益。达比加群酯的标准剂量为 300 mg，每日 2 次。对存在 1 种或多种出血风险的患者，如年龄 ≥ 75 岁，中度肾功能不全 [eGFR 为 30 ~ 50 ml/(min·1.73m<sup>2</sup>)]，接受 GP II b/III a 受体拮抗

剂联合治疗，抗血小板药物联合治疗，或既往曾发生胃肠道出血等，可考虑将患者的每日剂量减少为220 mg，即每次110 mg，每日2次。重度肾功能不全[eGFR为15~30 ml/(min•1.73m<sup>2</sup>)]患者给予75 mg口服，每日2次。

#### 7.3.4.2 直接因子Xa抑制剂

(1) 阿哌沙班：APPRaise-2在单个或双重抗血小板药物的基础上，评价阿哌沙班2.5 mg每日2次的疗效。然而，阿哌沙班并未减少再发缺血事件，且导致了更多出血事件的发生，因此该研究提前终止，并在所有受试者中撤除该药物。

(2) 利伐沙班：ATLAS ACS2-TIMI 51表明，在标准疗法的基础上加用利伐沙班后，主要终点(预防重大心血管事件如心血管性死亡、心肌梗死和卒中)优于安慰剂组。但与安慰剂组相比，利伐沙班组CABG无关的TIMI大出血事件发生率更高。

(3) Daxaban：RUBY-1研究发现，ACS患者在DAPT基础上加用Daxaban可使出血较安慰剂组增加2~4倍，且出血率的升高呈剂量相关性。疗效转归未降低，且无其他安全性转归问题。

#### 7.3.5 注意事项

(1) 血流动力学障碍、持续缺血或心室率控制不佳患者，推荐ACS临床背景下紧急直流电除颤转复新发心房颤动(I, C)。

(2) 无心力衰竭、血流动力学障碍或支气管痉挛表现的ACS患者，推荐静脉使用β受体阻滞剂减慢心房颤动的快速心室率(I, C)。

(3) ACS合并CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分的心房颤动患者，除非禁忌，否则推荐华法林抗凝治疗(I, C)。

(4) ACS合并心房颤动患者，出现严重左心室功能障碍和心力衰竭或血流动力学不稳定，可以考虑使用胺碘酮或地高辛减慢快速心室率(II b, C)。

(5) ACS合并心房颤动患者，仅在无明显心力衰竭或血流动力学不稳定时，才考虑使用非二氢吡啶类CCB减慢快速心室率(II b, C)。

冠心病合并心房颤动的抗栓治疗关键在于平衡出血与血栓的风险。充分运用CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分和HAS-BLED评分权衡缺血性脑卒中、出血、

再发冠状动脉事件和支架内血栓风险，选择支架前评估心房颤动患者多重抗凝治疗的耐受性以及对患者远期预后的影响，遵循指南指导下规范的抗栓治疗是平衡出血与血栓风险的关键。此外，NOAC安全性更好、依从性更佳，可能成为平衡冠心病合并心房颤动患者抗栓治疗出血与血栓风险的理想药物，但需要更多的临床试验证据证实。

#### 7.4 冠心病合并心脏瓣膜疾病

7.4.1 概述 心脏瓣膜疾病是一类常见心脏疾病，其发病率在发达国家低于冠心病、心力衰竭或高血压，但在发展中国家风湿性心脏瓣膜疾病仍属于危害国民健康的重大疾病。随着社会老龄化程度的加剧，生活水平及饮食结构的改变，退行性心脏瓣膜疾病发病率也在逐年升高，而冠心病则向年轻化发展。双重因素作用下使冠心病合并心脏瓣膜疾病患者呈不断增长趋势。心脏瓣膜疾病与冠心病的病理生理机制非常复杂，近年研究表明主动脉瓣钙化与动脉粥样硬化具有相似的发病机制，但缺少有效的预防手段。目前心脏瓣膜疾病治疗多以外科手术或内科介入为主，冠心病合并心脏瓣膜疾病患者药物治疗多在动脉粥样硬化二级预防的基础上进行血压控制、改善心脏功能及预防栓塞等。相对于其他心脏疾病，心脏瓣膜疾病药物治疗相关领域临床研究较少，尤其缺少大型随机对照研究。

#### 7.4.2 一般药物治疗

7.4.2.1 主动脉瓣反流 主动脉瓣反流常继发于主动脉瓣畸形或主动脉瓣环扩张，患者一旦出现症状，如不及时进行干预死亡率高达每年10%~20%。血管扩张剂及强心类药物(如毛花苷C)可以短期用于改善严重心力衰竭患者的临床症状。对慢性严重反流和心力衰竭患者，应用ACEI和ARB治疗高血压或手术后左心室功能障碍是有益的。上述药物及二氢吡啶类CCB对未合并高血压患者获益不明确。研究表明ARB对主动脉壁弹性纤维具有保护作用，其临床获益仍有待进一步观察。

ACC/AHA指南推荐：对于合并高血压(收缩压>140 mmHg)的慢性主动脉瓣反流患者优先推荐二氢吡啶类CCB及ACEI/ARB(I B)。对严重主动脉瓣反流合并左心室功能障碍且不宜手术患者



应用ACEI/ARB和 $\beta$ 受体阻滞剂是可行的(II a, B)。对于冠心病人群尤其是有心肌梗死病史的患者上述药物为一线用药,应常规使用,由小剂量开始至最大耐受剂量。

**7.4.2.2 主动脉瓣狭窄** 病因包括瓣膜钙化和瓣叶畸形,当重度主动脉瓣狭窄患者出现症状时应及时治疗,因其瓣膜失代偿引起左心室负荷加重,患者存活时间仅为2~3年。主动脉瓣狭窄退行性变与动脉粥样硬化具有某些类似的病理生理过程。尽管几项回顾性研究显示他汀类药物及ACEI具有有益作用,但随机试验均表明他汀类药物对主动脉瓣退行性变进展无作用。有明显症状的患者需早期干预,因为药物治疗并不能完全改善患者预后,对于不宜行外科手术或TAVI治疗的患者可暂时使用地高辛、利尿剂或ACEI/ARB治疗高血压并改善心力衰竭症状,但合并冠心病患者则强烈推荐参照指南使用他汀类药物进行动脉粥样硬化二级预防。

**ACC/AHA 指南推荐:**对合并高血压的主动脉瓣狭窄患者应严格按照指南使用ACEI/ARB并由小剂量起始至最大耐受剂量(II, B)。对置入侵入性血流动力学监测装置的严重失代偿性主动脉瓣狭窄伴心力衰竭患者(NYHA心功能分级IV级)可考虑使用血管扩张剂治疗(II b, C)。此外,严重主动脉瓣狭窄患者慎用二氢吡啶类CCB,因其可能加重低血压状态。

**7.4.2.3 二尖瓣反流** 据调查,发达国家二尖瓣反流年发病率为2%~3%。一般发展至失代偿期需6~10年,其中重度二尖瓣反流病死率可达7%。对急性二尖瓣反流患者可应用硝酸酯类药物或利尿剂降低充盈压。主动脉内球囊反搏(IABP)和硝普钠可降低心脏后负荷及反流量。正性肌力药和IABP更适于合并低血压患者。没有证据支持在不合并心力衰竭的二尖瓣反流患者中使用血管扩张剂(包括ACEI,合并高血压患者除外)。相反,一旦出现心力衰竭或进展性二尖瓣反流伴明显症状,则应考虑加用ACEI、 $\beta$ 受体阻滞剂及螺内酯,上述药物均可改善患者预后。出现循环液体过量时可使用利尿剂减轻水肿和淤血,同时硝酸酯类药物缓解冠心病患者心绞痛发作及心脏瓣膜疾病引起的呼吸困难。

**ACC/AHA 指南推荐:**对慢性继发性二尖瓣反流合并LVEF减低的心力衰竭患者应依照指南进行标准的抗心力衰竭药物治疗,包括ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂(II, A)。冠心病合并心力衰竭病情稳定后应积极使用上述药物以减少死亡风险、心肌梗死复发及因心力衰竭再住院率。

**7.4.2.4 二尖瓣狭窄** 二尖瓣狭窄的主要病因是风湿热,在发达国家已显著减少但在全球范围内仍具有较高的发病率和病死率。利尿剂和长效硝酸酯类药物可暂时缓解气短症状。 $\beta$ 受体阻滞剂及具有心率调节作用的CCB可增加患者运动耐量。二尖瓣狭窄患者常合并心房颤动及栓塞症,因此建议对合并心房颤动患者进行抗凝治疗,并控制INR为2~3。

**ACC/AHA 指南推荐:**心率控制对二尖瓣狭窄合并心房颤动伴快速心室率患者可能获益(II a, C)。症状与活动相关的窦性心律二尖瓣狭窄患者可考虑控制心率(II b, B)。

**7.4.2.5 三尖瓣反流** 常见的三尖瓣反流多由超声心动检查发现,功能性三尖瓣反流大多是由右心室收缩压升高或右心室内径扩大引起三尖瓣环扩张所致,三尖瓣本身无器质性病变。病理性三尖瓣反流多为继发原因引起而非原发性瓣膜病变如肺动脉高压引起,此时药物治疗主要针对原发病。

**ACC/AHA 指南推荐:**在严重三尖瓣反流合并左心衰竭患者中应用利尿剂可减轻充血,改善症状(II a, C)。

**7.4.2.6 三尖瓣狭窄** 三尖瓣狭窄多由风湿性疾病引起,左侧瓣叶最常受累。临床上对三尖瓣狭窄的治疗多是在左心系统或其他瓣膜手术的基础上同时行三尖瓣修复手术。药物治疗多为对症处理,利尿剂可用于合并心力衰竭的患者,但效果有限。

#### 7.4.3 抗凝治疗

**7.4.3.1 心脏瓣膜疾病合并心房颤动** 在所有心脏瓣膜疾病中二尖瓣狭窄合并较高的血栓栓塞风险,这可能与瓣膜狭窄导致的左心房血流速度变化有关。同时二尖瓣狭窄与心房颤动的发生密切相关,在合并栓塞事件的二尖瓣狭窄患者中估计超过80%可在心电图检查中发现心房颤动,而这些患者中约1/3在第1个月内出现血栓栓塞事件,其

余大部分在1年内出现血栓栓塞事件。ESC建议，对于合并阵发性或永久性心房颤动的二尖瓣狭窄患者应用抗凝药物治疗控制INR在2~3。若患者为窦性心律但曾发生血栓栓塞事件或明确左房血栓也应启动抗凝治疗，同样对于经食管超声心动镜检查发现高密度自发回声影或左房增大应用抗凝治疗也是合理的。单纯抗凝治疗不能以阿司匹林或其他抗血小板药物替代。

7.4.3.2 瓣膜置换术后 人工机械瓣或生物瓣置换术也会增加血栓栓塞事件的发生率，尤其对于置入人工机械瓣患者，血栓栓塞是其术后主要并发症之一，一项研究提示若在瓣膜置换术后未行抗凝治疗，其主要血栓栓塞事件的发生率可达4%。由于心脏瓣膜疾病的特殊性，在NOAC的临床试验中往往会将心脏瓣膜疾病患者排除在外。NOAC在瓣膜置换术后的抗凝应用缺少临床证据，故现阶段对于心脏瓣膜疾病患者口服抗凝药物治疗主要以VKA（华法林）为主。

AHA/ACC 2014 心脏瓣膜疾病患者管理指南推荐：①对置入人工机械瓣患者需要在监测INR的情况下应用VKA（I，A）；②对置入机械主动脉瓣且无血栓栓塞危险因素患者应用VKA，使INR控制在2.5（I，B）；③置入机械主动脉瓣且具有其他血栓栓塞危险因素的患者（如心房颤动、既往血栓栓塞病史、左心室舒张功能减低或高凝状态）及置入较旧型号的机械瓣患者推荐使用VKA，使INR控制在3.0（I，B）；④置入人工机械二尖瓣的患者应用VKA，使INR控制在3.0（I，B）；⑤推荐对置入人工机械瓣患者在应用VKA的基础上加用阿司匹林75~100 mg/d（I，A）；⑥置入生物瓣患者每日阿司匹林75~100 mg是合理的（II a，B）；⑦置入生物二尖瓣或二尖瓣修复患者前3个月应用VKA，使INR控制在2.5是合理的（II a，B）；⑧置入生物主动脉瓣患者前3个月应用VKA，使INR控制在2.5是合理的（II b，B）；⑨经导管主动脉瓣置换术（TAVR）患者在终身服用阿司匹林75~100 mg/d的基础上加用氯吡格雷75 mg/d至术后6个月可能是合理的（II b，B）；⑩不推荐对置入人工机械瓣患者应用口服直接抗凝

药物或Xa因子抑制剂（III，B）。

ESC/欧洲心胸外科协会（EACTS）冠心病血运重建指南推荐：①对于有明确口服抗凝指征的患者（如心房颤动患者CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分，静脉血栓栓塞、左心室血栓或置入机械瓣等），推荐口服抗凝药物+抗血小板治疗；②对于稳定性冠心病合并心房颤动且CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分≥2分而HAS-BLED评分≤2分的患者，置入BMS或新一代DES后口服抗凝药物+阿司匹林（75~100 mg/d）+氯吡格雷75 mg/d起始三联治疗至少持续1个月，随后口服抗凝药物+阿司匹林75~100 mg/d或口服抗凝药物+氯吡格雷75 mg/d双联治疗持续至12个月；③对于ACS合并心房颤动且HAS-BLED评分≤2分的患者，口服抗凝药物+阿司匹林（75~100 mg/d）+氯吡格雷75 mg/d起始三联治疗持续6个月（不考虑支架类型），随后口服抗凝药物+阿司匹林75~100 mg/d或口服抗凝药物+氯吡格雷75 mg/d双联治疗持续至12个月。

在冠心病合并心脏瓣膜疾病患者中应用抗凝合并抗血小板治疗需要格外谨慎，一项纳入82 854例患者的群组研究发现长期应用三联抗栓治疗，包括阿司匹林、氯吡格雷和口服抗凝药物治疗的患者与DAPT相比1年大出血（14.3%：6.9%）和致命性出血（0.9%：0.3%）发生率均显著增加。故三联抗栓治疗的持续时间需尽量缩短，并根据患者的临床情况及相关评分系统（如HAS-BLED）决定个体化治疗方案，如消化道出血高危患者联用PPI是合理的。同时因为缺少相关的临床证据，尚不推荐在三联治疗中应用普拉格雷或替格瑞洛。

## 7.5 冠心病合并脑卒中

7.5.1 概述 心脑血管疾病是位居世界首位的致死病因，我国是心脑血管疾病大国，据统计，我国脑卒中的年发生率为250/10万，冠心病事件的年发生率为50/10万。目前关于冠心病合并脑血管疾病的发生率尚无明确数据。一项纳入1802例老年患者的回顾性调查结果显示，32%的冠心病患者合并缺血性脑卒中，56%的缺血性脑卒中患者合并冠心病。另一项较大规模的临床研究表明，急性缺血性脑卒中患者住院期间AMI发生率为2%，这

些并发AMI的患者1年后死亡率可高达56%，提示预后十分不良。在一项研究中对发生急性脑梗死的患者行冠状动脉造影检查发现，无冠心病病史的患者中有26%合并无症状性冠心病（冠状动脉狭窄 $> 50\%$ ）。缺血性脑卒中也是AMI的重要并发症，2%~5%的AMI患者1年内发生缺血性脑卒中，其中80%在AMI后2周内发生。新发心房颤动、慢性心房颤动以及既往有脑卒中病史是AMI后发生缺血性脑卒中的重要预测因素。

**7.5.2 流行病学** 流行病学研究显示，约1/4的脑卒中患者曾发生冠心病事件。REACH注册研究入选了距首次卒中发作6个月以上的18 957例脑卒中患者，发现40%患者存在1处或2处血管性疾病，如冠心病和PAD。一项荟萃分析入选了25项RCT、8项基于人群的队列研究和6项基于住院患者的单中心研究，共纳入65 996例脑卒中患者，平均随访时间为3.5年，发现患者脑卒中后每年AMI发生风险为2%，估计10年发生风险为20%。北曼哈顿人群流行病学研究（NOMAS）亦发现，5年时脑卒中患者的心肌梗死发生风险为9.8%，等同于冠心病的发生风险。另有研究发现，392例致命性脑卒中患者中75%存在冠状动脉斑块，40%的患者冠状动脉狭窄 $> 50\%$ 。与存在其他神经系统病变的患者相比，在校正年龄、性别、危险因素等变量后，冠状动脉斑块的发生率增加3.7倍，冠状动脉狭窄风险增加2.3倍，尸检发现的心肌梗死比例增加2.3倍。

因此，近2年提出了脑卒中是继糖尿病之后的又一冠心病等危症，并呼吁将预防脑卒中患者发生血管事件的工作提到与冠心病同等重要的高度，从而全面关注患者的心脑血管健康。尽管目前确切性、指导性的循证医学证据尚待充实，但我们相信，临床医师对于脑卒中和冠心病的认识必将迈入一个崭新的时代。

**7.5.3 冠心病合并脑卒中的抗栓治疗原则** 冠心病合并脑卒中，因二者具有相同的病理生理基础，治疗原则大体相似，均包括抗血小板、调脂、改善循环等治疗。但仍有以下问题困扰心血管医师：①冠心病合并出血性脑卒中的患者是否应进行抗血小板

治疗，如何选择治疗时机；②冠心病合并缺血性脑卒中/TIA患者抗血小板、抗凝治疗方案如何选择。现根据《脑卒中及TIA发作的二级预防指南》[2014年AHA/美国卒中学会（ASA）]，并结合冠心病相关治疗指南对上述问题进行简要说明。

**7.5.3.1 冠心病合并出血性脑卒中是否需进行抗血小板治疗**

（1）颅内出血后是否进行抗凝治疗取决于以下几方面：颅内出血后动脉或静脉血栓栓塞的发生风险、颅内出血复发风险、患者的全身状况，因此必须对每例患者进行个体化治疗。对于脑梗死风险相对较低的患者（如无缺血性脑卒中病史的心房颤动患者）或颅内出血复发风险较高的患者（如有脑叶出血或潜在淀粉样血管病变的老年患者）或整体神经功能很差的患者，可以考虑使用抗血小板药物预防缺血性脑卒中（II b, B）。

（2）患者在急性颅内出血、蛛网膜下腔出血或硬膜下血肿后需要恢复或开始抗凝治疗时，用药的最佳时机尚未确定。然而对于大多数患者而言，需要暂缓用药至少1周（II b, B）。

（3）对于出血性脑梗死患者，是否进行持续抗凝治疗取决于临床上的具体情况和抗凝治疗的潜在指征（II b, C）。

因此，冠心病合并出血性脑卒中患者可以进行抗血小板治疗，但需根据实际情况判断，评估获益及风险，并充分考虑患者家属意见，进行个体化治疗。

**7.5.3.2 冠心病合并缺血性脑卒中/TIA抗血小板、抗凝治疗**

（1）抗血小板治疗策略：①对于非心源性缺血性脑卒中/TIA患者，为降低卒中复发和其他心血管事件的发生风险，推荐使用抗血小板药物而非口服抗凝药物（I, A）。②推荐使用阿司匹林（50~325 mg，每日1次）单药治疗（I, A）或阿司匹林（25 mg，每日2次）联合缓释双嘧达莫（200 mg，每日2次）（I, B）作为缺血性脑卒中/TIA后预防卒中复发的初始治疗。③氯吡格雷（75 mg，每日1次）单药治疗是替代阿司匹林或阿司匹林/双嘧达莫联用作为脑卒中二级预防的合理选择（II a, B）。该推荐同样适用于对阿司匹林过敏

的患者。④抗血小板药物的选择应基于患者的脑卒中危险因素、药物花费、患者耐受性、相对已知的药物疗效和其他的临床药物特点（I，C）。⑤可以考虑选择阿司匹林联合氯吡格雷作为缺血性脑卒中/TIA患者在发病24小时内的初始治疗，该治疗可持续90天（II b，B）。⑥缺血性脑卒中/TIA患者长期使用阿司匹林联合氯吡格雷治疗2~3年，可增加这两种抗血小板药物各自的出血风险，不推荐常规使用阿司匹林联合氯吡格雷作为缺血性脑卒中/TIA的长期二级预防措施（III，A）。⑦对于发病前已在服用阿司匹林的缺血性脑卒中/TIA患者，没有证据表明增加阿司匹林用量可以获得额外收益。虽然对于此类患者可以考虑更换为其他抗血小板药物，但目前仍没有这种情况下更换抗血小板药物的充分研究（II b，C）。⑧对于有缺血性脑卒中/TIA、心房颤动、冠心病病史的患者，为了降低缺血性心血管事件和脑血管事件而在VKA治疗基础上增加抗血小板药物的疗效尚不明确（II b，C）。存在UA或冠状动脉支架置入术后的情况时，应确保给予DAPT或VKA治疗。

因此，结合冠心病相关治疗指南可以得出以下结论：首先，冠心病合并缺血性脑卒中/TIA发作患者应服用阿司匹林抗血小板治疗；其次，当阿司匹林不耐受时可使用氯吡格雷替代；最后，在缺血性脑卒中发作24小时内即应开始进行DAPT（阿司匹林+氯吡格雷）。

（2）急性心肌梗死/左心室血栓合并缺血性脑卒中/TIA的强化抗凝治疗：①超声心动图等影像学检查提示伴左心室附壁血栓，推荐采取3个月的VKA治疗，目标INR为2.5（2.0~3.0）（I，C）。②对于缺血性脑卒中/TIA患者，若合并ST段变化的前壁AMI，并且通过超声心动图等影像学检查提示前间壁无运动或运动障碍但无明显的附壁血栓形成，可以考虑采取3个月的VKA治疗，目标INR为2.5（2.0~3.0）（II b，C）。③对于缺血性脑卒中/TIA患者，若合并AMI伴左心室附壁血栓形成，或伴前壁或心尖部室壁运动障碍且LVEF < 40%，若因非出血性不良事件不能耐受VKA治疗，应考虑持续3个月采用LMWH或

达比加群酯或利伐沙班或阿哌沙班的抗凝治疗作为VKA治疗的替代方案（II b，C）。

需要指出的是，冠心病合并脑卒中在抗血小板、抗凝治疗方面仅有单学科指南对部分问题进行推荐，要获得更为准确合理的推荐意见需要多学科合作，共同制订相关指南性意见。

7.5.4 一般治疗 除改善生活方式（如低盐低脂饮食、戒烟限酒、适度活动等）外，药物治疗包括抗血小板、降压、调脂、扩血管、改善心脑血管代谢药物以及活血化瘀类中药等。

7.5.4.1 抗血小板治疗 抗血小板治疗是冠心病和缺血性脑卒中治疗的基石。

（1）阿司匹林：通过抑制COX和TXA的合成达到抗血小板聚集的作用，所有患者如无用药禁忌证均应服用。阿司匹林的最佳剂量为75~150 mg/d。其主要不良反应为胃肠道出血或对阿司匹林过敏。

（2）P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂：①氯吡格雷：通过选择性不可逆地抑制血小板ADP受体而阻断ADP依赖激活的GP II b/III a复合物，可有效减少ADP介导的血小板激活和聚集。主要用于支架置入后及阿司匹林禁忌患者。该药起效快，顿服600 mg后2小时即能达到有效血药浓度。常用维持剂量为75 mg/d。②替格瑞洛：为口服的P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂，主要有以下优势：a. 不经过肝脏CYP酶系统代谢，直接作用于P2Y<sub>12</sub>受体；b. 起效更快，抑制P2Y<sub>12</sub>受体的作用更强；c. 与受体为可逆性结合，减量或停药后血小板可恢复功能。

另有研究显示，联合应用小剂量的阿司匹林和双嘧达莫可使脑卒中发生风险显著降低23%，但用于脑卒中合并冠心病患者可能造成“盗血”现象，加重冠心病病情，临床不推荐用于脑卒中合并冠心病患者。

7.5.4.2 降压治疗 降压治疗在脑卒中和冠心病二级预防中的获益已十分明确，但脑卒中合并冠心病患者的血压管理较为复杂，不同情况下降压目标不尽相同。

（1）缺血性脑卒中恢复期合并冠心病的降压策略和血压靶点：一般认为，缺血性脑卒中急性期后应降压治疗，以减少脑卒中复发和其他血管事件。

脑卒中患者血压应控制在何种水平呢？培哚普利预防脑卒中再发研究（PROGRESS）分析了对不同基线血压水平的脑血管疾病患者给予降压治疗对脑卒中再发事件的影响，并与安慰剂对比。结果显示，降压治疗分别使基线收缩压为 $\geq 160$  mmHg、140 ~ 159 mmHg 及 120 ~ 139 mmHg 的患者脑卒中再发相对风险下降 39%、31% 和 14%。《中国高血压防治指南 2010》建议，合并稳定性冠心病、UA、STEMI 和 NSTEMI 的高血压患者，目标血压一般 $< 130/80$  mmHg。

脑血管疾病在非急性期血压控制目标一般 $< 140/90$  mmHg，理想目标为 $\leq 130/80$  mmHg，双侧颈动脉严重狭窄患者适当放宽血压目标。因此，如脑卒中恢复期合并冠心病，理论上血压宜 $< 130 \sim 140/80 \sim 90$  mmHg，然而相关指南对此并未推荐，唯有英国 2008 年脑卒中指南推荐若脑卒中患者合并冠心病，最佳血压目标为 $< 140/85$  mmHg，患者同时存在双侧颈动脉狭窄 $> 70\%$ ，其收缩压靶目标宜调高至 $< 150$  mmHg。而对于降压药物的选择，并无研究关注冠心病合并脑卒中应如何选择药物。

（2）急性缺血性脑卒中合并冠心病的血压控制和血压靶点：缺血性脑卒中的急性期常见血压升高，约占患者的 80%。2/3 的患者即使不进行降压治疗，升高的血压也可于 4 天时下降。血压降低有可能减少来自侧支血管的梗死灶周边缺血区的血液灌注，导致神经元丧失和梗死范围扩大。另一方面，急性脑卒中后血压正常或降低常提示严重脑损伤，合并冠心病事件或心力衰竭。因此，在急性缺血性脑卒中发生后的第 1 周内，临床医师不应常规使用降压药物，特别是发病 24 小时内对血压升高患者的处理应谨慎。《中国高血压防治指南 2010》提出，除非收缩压 $\geq 180$  mmHg 或舒张压 $\geq 100$  mmHg，或伴严重心功能不全、主动脉夹层、高血压脑病患者，一般不予降压，脑卒中发病 3 天后可对这些心血管急症按相应原则处理。对于合并冠心病的患者，血压升高会增加心脏负荷、加重心肌缺血。既往有脑卒中病史的患者若发生 AMI，如血压水平中度以上升高（达到 2 级或 3 级高血压水平），即应积极控

制血压。但在制订治疗策略时，也会遇到如何改善心肌梗死预后与脑血管获益之间的平衡问题。总之，目前对于急性缺血性脑卒中合并冠心病患者，除非发生 AMI、重度心力衰竭而明确需要立即较大幅度地降低血压外，合并其他类型的冠心病时的血压控制策略及目标仍不清楚，需进一步研究以明确。

7.5.4.3 他汀类药物治疗 他汀类药物治疗可显著降低冠心病和心血管高危人群的脑卒中发生风险，LDL-C 每降低 10%，缺血性脑卒中的发生风险下降 15.6%。荟萃分析发现，高剂量的他汀类药物较较低剂量药物可进一步降低脑卒中发生风险。SPARCL 研究结果显示，阿托伐他汀治疗可使患者 5 年内发生脑卒中的绝对危险降低 2.2% ( $HR = 0.84$ )，主要心血管事件的绝对危险降低 3.5% ( $HR = 0.80$ )，亚组分析也发现，LDL-C 降幅越大，缺血性脑卒中再发风险越低：与 LDL-C 无变化组相比，LDL-C 降幅 $\geq 50\%$  组主要冠状动脉事件发生风险降低 37%，所有原因死亡风险降低 14%。另有研究发现，脑卒中复发患者的冠心病发生风险将加倍，而阿托伐他汀治疗可使脑卒中复发患者的全部冠心病事件发生风险降低 47%，严重冠心病事件减少 53%。因此调脂治疗将使冠心病及脑卒中患者获益。

对于调脂治疗目标，AHA/ACC 建议，冠心病或脑卒中患者 LDL-C 靶目标水平 $< 1.8$  mmol/L (70 mg/dl) 是合理的。根据 SPARCL 研究结果，2008 年 AHA/ACC 发布的缺血性脑卒中及 TIA 二级预防建议更新明确指出，为降低脑卒中和心血管事件的发生风险，建议给予无冠心病病史的动脉粥样硬化性缺血性脑卒中/TIA 患者强化降脂治疗。虽然 AHA/ACC 将 LDL-C  $< 1.8$  mmol/L 作为冠心病或其他动脉粥样硬化性疾病的合理治疗目标，但有学者认为 LDL-C  $< 1.8$  mmol/L 能否作为有效预防脑卒中患者冠心病发生风险的治疗靶点尚需进一步研究。

7.5.4.4 其他 根据患者临床表现及症状可选用血管扩张剂、 $\beta$  受体阻滞剂、改善心脑血管代谢类药物，另外可选用活血化瘀，通经活络类中药，如丹参、红花、银杏叶等，具有抗凝改善脑血流，降低血液黏度以及神经保护作用。

7.6 冠心病合并肺栓塞

7.6.1 概述 冠心病是严重危害人类健康的常见病，其发病率在我国近年呈迅速增长趋势。肺栓塞是指来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致的疾病，以肺循环和呼吸功能障碍为主要临床表现和病理生理特征，已成为我国常见的心血管疾病。在美国也是公认的三大致死性心血管疾病之一。冠心病与肺栓塞同属于血栓性疾病，早期溶栓或抗凝治疗对改善预后具有重要意义。但传统上认为动脉粥样硬化引起的心血管疾病和静脉血栓栓塞症的发病机制是截然不同的，使得冠心病和肺栓塞在溶栓或抗凝治疗的药物种类、药物剂量、时间窗的选择方面均有差异。冠心病患者的血栓多是富含血小板的白色血栓，抗栓治疗过程中更多的是针对血小板环节，如应用ADP受体拮抗剂、P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂进行抗血小板治疗以减少冠状动脉事件。而肺栓塞患者的血栓多是富含纤维蛋白原和红细胞的红色血栓，更多的是应用口服抗凝药物或NOAC进行抗凝治疗，促进肺血栓溶解，防止静脉血栓复发。当冠心病合并肺栓塞时，由于这两类药物不能完全替代，而联用抗血小板和抗凝药物又面临着增加出血的风险，且目前临床上缺乏相应的诊疗规范，医师常处于两难境地，如何在取得最大获益的同时将出血风险降至最低，是制订冠心病合并肺栓塞抗凝治疗方案的关键。

目前有关冠心病、心肌梗死和肺栓塞各自的抗栓治疗策略国内外均根据大量的循证医学证据制定了相应指南，在此不再赘述。但冠心病并发肺栓塞时，如何抗栓治疗目前尚无循证医学依据和相应指南。冠心病合并肺栓塞抗凝治疗与冠心病合并心房颤动的抗凝治疗有某些相似之处，而对于后者国内外均已制定了规范的抗栓治疗指南，临床工作中可以借鉴。总之，当患者存在冠心病合并肺栓塞时，首先应根据患者的病情轻重，分清主次矛盾，权衡抗栓治疗获益和出血风险，进行个体化治疗。

7.6.2 稳定性冠心病合并急性肺栓塞 应严格按照急性肺栓塞指南进行处理。

7.6.2.1 初始抗凝治疗 初始抗凝治疗在急性肺栓塞患者的治疗中非常关键，可以减少死亡及再发血栓栓塞事件。初始抗凝包括静脉注射UFH，皮

下注射LMWH或磺达肝癸钠。在疑似肺栓塞患者中即应开始抗凝治疗，以降低死亡率。如静脉注射UFH，需按体重调整给药方案，首次负荷剂量80 U/kg静脉注射，继之以18 U/(kg·h)持续泵入。需监测APTT以调整肝素剂量，使APTT维持在正常对照的1.5~2.5倍（表17）。在静脉注射UFH 4~6小时后监测APTT，每次剂量调整后3小时复查，达到目标治疗剂量后每日复查。

表17 根据APTT调整静脉泵入UFH剂量

APTT	调整剂量
< 35 秒 (< 1.2 倍正常对照值)	80 U/kg 静脉注射，继之增快泵入速度 4 U/(kg·h)
35 ~ 45 秒 (1.2 ~ 1.5 倍正常对照值)	40 U/kg 静脉注射，继之增快泵入速度 2 U/(kg·h)
46 ~ 70 秒 (1.5 ~ 2.3 倍正常对照值)	不调整
71 ~ 90 秒 (2.3 ~ 3.0 倍正常对照值)	减慢泵入速度 2 U/(kg·h)
> 90 秒 (> 3.0 倍正常对照值)	暂停用药 1 小时，然后减慢泵入速度 3 U/(kg·h)

注：APTT：活化部分凝血活酶时间；UFH：普通肝素

严重肾功能不全患者（肌酐清除率<30 ml/min）首选的初始抗凝方案为静脉注射UFH，因为UFH不经肾脏清除，对于有高出血风险的患者，其抗凝作用可迅速被抑制。其他急性肺栓塞患者，皮下注射LMWH可替代UFH，根据体重调整剂量，无需监测凝血指标。表18列举了目前已批准用于治疗急性肺栓塞的几种LMWH。

表18 已批准用于急性肺栓塞治疗的LMWH和磺达肝癸钠

药物	剂量	用药次数
依诺肝素	1.0 mg/kg	每12小时
	或 1.5 mg/kg (住院患者)	每日1次
亭扎肝素	175 U/kg	每日1次
达肝素	100 IU/kg	每12小时
	200 IU/kg	每日1次
那屈肝素	86 IU/kg	每12小时
	171 IU/kg	每日1次
磺达肝癸钠	5 mg (体重 < 50 kg)	每日1次
	7.5 mg (体重 50 ~ 100 kg)	
	10 mg (体重 > 100 kg)	

注：LMWH：低分子肝素

由于UFH或LMWH有导致肝素诱导的血小板减少症(HIT)的风险，因此治疗期间需监测血小板计数。选择性X<sub>a</sub>因子抑制剂磺达肝癸钠可作为LMWH的替代药物。由于磺达肝癸钠的半衰期

长达15~20个小时，可以每天给药1次。一项纳入2213例无溶栓适应证的急性肺栓塞患者的开放性试验发现，按体重调整剂量和固定剂量使用磺达肝癸钠，静脉血栓栓塞症3个月的复发率分别为3.8%和5.0%，大出血的发生率分别为1.3%和1.1%，与接受静脉注射UFH的患者相似。由于接受磺达肝癸钠治疗的患者未发现HIT，因此不需要监测血小板计数。磺达肝癸钠禁用于严重肾功能不全且肌酐清除率 $< 20 \text{ ml/min}$ 的患者。

对于已确诊的肺栓塞及高度或中度怀疑肺栓塞的患者，应立即应用UFH、LMWH或磺达肝癸钠进行初始抗凝治疗。其中，LMWH不可用于血流动力学不稳定的高危肺栓塞患者。其他患者除

存在高出血风险及严重肾功能不全外，皮下注射LMWH或磺达肝癸钠优于静脉注射UFH，应考虑用于初始抗凝治疗。

**7.6.2.2 溶栓治疗** 出现休克或低血压的高危肺栓塞患者有很高的院内死亡风险，尤其在入院最初几小时。因此对于高危患者，强调尽早明确诊断，然后进行再灌注治疗，首选溶栓治疗，除非有溶栓的绝对禁忌证。溶栓治疗可以更快地恢复肺血流灌注，早期解除肺血管阻塞使肺动脉压力和阻力快速下降，同时可以改善右心室功能。

一项纳入了高危肺栓塞患者的5项试验的汇总数据显示，溶栓治疗能显著减少死亡或肺栓塞复发，而对于非高危肺栓塞组溶栓治疗无明显临床益处（表19）。

表19 肺栓塞患者溶栓试验的荟萃分析

结果	纳入高危肺栓塞患者的试验			排除高危肺栓塞患者的试验		
	溶栓 [n/N (%) ]	肝素 [n/N (%) ]	优势比 (95%CI)	溶栓 [n/N (%) ]	肝素 [n/N (%) ]	优势比 (95%CI)
肺栓塞复发或死亡	12/128 (9.4)	24/126 (19.0)	0.45 (0.22 ~ 0.92)	13/246 (5.3)	12/248 (4.8)	1.07 (0.50 ~ 2.30)
肺栓塞复发	5/128 (3.9)	9/126 (7.1)	0.61 (0.23 ~ 1.62)	5/246 (2.0)	7/248 (2.8)	0.67 (0.28 ~ 2.08)
死亡	8/128 (6.2)	16/126 (12.7)	0.47 (0.20 ~ 1.10)	8/246 (3.3)	6/248 (2.4)	1.16 (0.44 ~ 3.05)
大出血	28/128 (21.9)	24/126 (11.9)	1.98 (1.00 ~ 3.92)	6/246 (2.4)	8/248 (3.2)	0.67 (0.24 ~ 1.86)

注：n：研究终点的患者例数；N：患者总数

对于血压正常的非高危肺栓塞患者，短期预后一般较好，所以不推荐常规溶栓治疗，临床仍以抗凝治疗为基本原则，如无严重肾功能不全，首选治疗是皮下注射LWMH或磺达肝癸钠（表20、21）。

应用链激酶或尿激酶溶栓治疗时应停用UFH，但如应用rt-PA则可以继续使用UFH。溶栓治疗开始时，应用LMWH或磺达肝癸钠的患者，应在停止注射LMWH（每日2次）12小时后，或停止注射LMWH或磺达肝癸钠（每日1次）24小时后再使用UFH。考虑溶栓治疗的出血风险及其可能终止或逆转肝素抗凝效果，溶栓治疗结束后继续使用UFH数小时，再改用LMWH或磺达肝癸钠似乎更为合理。为减少出血风险，应避免联用阿司匹林。

**7.6.2.3 长期抗凝治疗** 肺栓塞患者长期抗凝治疗的目的是预防致死性和非致死性静脉血栓栓塞复发。UFH、LMWH或磺达肝癸钠抗凝治疗应持续5天以上。在注射抗凝治疗后通常序贯为口服VKA。一项RCT显示，初始治疗单独使用VKA与使用UFH+VKA相比，患者静脉血栓栓塞症的复发率高3倍。VKA应尽早使用，最好于初始

表20 急性肺栓塞溶栓治疗推荐

链激酶	25万IU作为负荷剂量静脉滴注30分钟，再以10万IU/h持续静脉滴注12~24小时；快速给药：150万IU静脉滴注2小时
尿激酶	4400IU/kg作为负荷剂量静脉注射10分钟，再以4400IU/(kg·h)持续静脉滴注12~24小时；递增方案：300万IU静脉滴注2小时
rt-PA	100mg静脉滴注2小时，或0.6mg静脉滴注15分钟（最大剂量为50mg）

注：IU：国际单位；rt-PA：重组组织型纤溶酶原激活剂

表21 急性肺栓塞溶栓治疗禁忌证

绝对禁忌证	<ul style="list-style-type: none"> <li>出血性卒中或不明原因卒中</li> <li>缺血性卒中6个月内</li> <li>中枢神经系统损伤或肿瘤</li> <li>严重创伤/手术/头部外伤3周内</li> <li>既往1个月内胃肠道出血</li> <li>存在已知出血风险</li> </ul>
相对禁忌证	<ul style="list-style-type: none"> <li>短暂性脑缺血发作6个月内</li> <li>口服抗凝药物治疗</li> <li>妊娠期或产后1周</li> <li>非压缩性的穿刺部位</li> <li>有创性复苏</li> <li>难治性高血压（收缩压<math>&gt; 180 \text{ mmHg}</math>）</li> <li>进行性肝病</li> <li>感染性心内膜炎</li> <li>活动性消化性溃疡</li> </ul>

抗凝治疗当天开始应用，当 INR 持续 2 天以上维持在 2.0 ~ 3.0 时，应停止使用非口服抗凝药物。2014 ESC 急性肺栓塞指南指出：如果使用华法林，起始剂量为 5 mg。对于年轻（< 60 岁）患者或门诊患者，华法林起始剂量推荐为 10 mg，而对于老年及住院患者，起始剂量通常为 5 mg，随后的治疗剂量应加以调整，使 INR 的靶目标值稳定在 2.0 ~ 3.0。虽然美国、欧洲等指南均推荐华法林治疗的起始剂量为 5 ~ 10 mg/d，但由于种族和体重差异，我国人群达到 INR 目标值所需的华法林剂量可能低于欧美国家，因此在应用华法林治疗时应由较低剂量（如 1.5 ~ 3.0 mg/d）开始。起始剂量治疗 INR 不达标时，可按照 1.0 ~ 1.5 mg/d 的幅度逐渐递增并连续监测 INR，直至达到目标值。特殊人群（如老年人、体质虚弱、营养不良、心力衰竭、肝脏疾病、近期曾进行手术治疗或正在服用可增强华法林作用的药物患者）应由更低剂量（如 < 1.5 mg/d）开始用药。在应用华法林治疗过程中，应定期监测 INR 并据此调整华法林剂量，将 INR 控制在 2.0 ~ 3.0。若 INR 未达到上述范围，可能会因抗凝作用不足而不能有效预防血栓栓塞事件。老年患者应与一般成年人采取相同的 INR 目标值（2.0 ~ 3.0）。INR 的监测频度应视患者具体情况而定。应用华法林治疗初期，至少应每 3 ~ 5 日检测 1 次 INR。当 INR 达到目标值、华法林剂量相对固定后，每 4 周检测 1 次 INR 即可。如患者在接受华法林治疗过程中应用了可能影响华法林作用的药物或发生其他疾病，则应增加监测频率，并视情况对华法林剂量作出调整。增强华法林抗凝作用的常用药物主要包括：抗血小板药物、非甾体消炎药、奎尼丁、水合氯醛、氯霉素、丙咪嗪、西咪替丁等。一些广谱抗生素可因减少维生素 K 的合成而增强华法林的作用。减弱华法林抗凝作用的常用药物包括苯巴比妥、苯妥英钠、维生素 K、雌激素、制酸剂、缓泻剂、利福平、氯噻酮、螺内酯等；部分中药（如丹参、人参、当归、银杏等）可对华法林的抗凝作用产生明显影响，故同时接受中药治疗时亦应加强监测；部分食物（如葡萄柚、芒果、大蒜、生姜、洋葱、海带、花菜、甘蓝、胡萝卜等）也可

增强或减弱华法林的抗凝作用，在用药过程中也需予以注意。

近年来一些大规模临床试验为 NOAC 在肺栓塞患者中的应用提供了循证医学证据。NOAC 不仅在抗凝有效性方面不劣于华法林，而且在大出血等安全性终点事件方面似乎还优于华法林。2014 版 ESC 急性肺栓塞指南首次就 NOAC 在急性肺栓塞中的应用作了全面推荐。所有 4 种 NOAC（达比加群、利伐沙班、阿哌沙班、依度沙班）均可替代华法林用于初始抗凝治疗（I, B）。其中利伐沙班和阿哌沙班可以作为单药治疗（利伐沙班：15 mg，每日 2 次，3 周后改为 20 mg，每日 1 次；阿哌沙班：10 mg，每日 2 次，7 日后改为 5 mg，每日 2 次）；达比加群和依度沙班必须在急性期胃肠外抗凝后才予以应用（达比加群：150 mg，每日 2 次，> 80 岁患者：110 mg，每日 2 次）。指南同时强调这 4 种 NOAC 均不能用于严重肾损害的患者（III, A）。

2014 版 ESC 急性肺栓塞指南对急性肺栓塞长期抗凝治疗的时程未作修订。由一过性或可逆性诱发因素（服用雌激素、妊娠、临时制动、创伤和手术）导致的肺栓塞患者推荐抗凝疗程为 3 个月（I, B）。对于无明显诱发因素的首次肺栓塞患者（特发性静脉血栓）建议抗凝治疗至少 3 个月（I, A），3 个月后评估出血和获益风险再决定是否长期抗凝治疗，对于无出血风险且方便进行抗凝监测的患者建议长期抗凝治疗（II a, B）。对于再次发生的无诱发因素的肺栓塞患者建议长期抗凝治疗（I, B）。在长期抗凝治疗药物选择方面，大部分患者应用 VKA，而肿瘤患者应用 LMWH 较 VKA 更加安全有效。本指南同时推荐了 3 种 NOAC（利伐沙班：20 mg，每日 1 次；阿哌沙班：2.5 mg，每日 2 次；达比加群：150 mg，每日 2 次，> 80 岁患者：110 mg，每日 2 次）可以替代华法林用于长期抗凝治疗（II a, B）。依度沙班由于在长期抗凝方面尚未进行临床试验，因此目前尚不推荐用于长期抗凝治疗。此外，新版指南提高了阿司匹林在急性肺栓塞二级预防中的地位，对于不能耐受或拒绝服用任何口服抗凝药物的患者，可以考虑口服阿司匹林（100



mg/d) 进行预防, 阿司匹林可以降低 30% ~ 35% 静脉血栓栓塞的复发率 (II b, B)。

**7.6.3 ACS 合并急性肺栓塞** ACS 分为 ST 段抬高 ACS 和 NSTEMI-ACS。ST 段抬高 ACS 合并急性肺栓塞时静脉溶栓治疗可以尽早溶解冠状动脉和肺动脉内血栓, 恢复冠状动脉和肺动脉血流灌注, 对两种疾病均有益处, 因此如无特殊情况, 应避免首选急诊 PCI。对于 NSTEMI-ACS 合并急性肺栓塞, 如急性肺栓塞属于高危患者仍应首选药物溶栓治疗, 再序贯抗凝和兼顾抗血小板治疗; 如属于中、低危急性肺栓塞患者, 建议口服抗凝药物如 VKA (INR 2.0 ~ 2.5) 或其他 3 种 NOAC (利伐沙班 20 mg, 每日 1 次; 阿哌沙班: 2.5 mg, 每日 2 次; 达比加群: 150 mg, 每日 2 次, > 80 岁患者: 110 mg, 每日 2 次) + 阿司匹林 (100 mg/d) + 氯吡格雷 (75 mg/d) 三联抗凝治疗 3 个月, 然后 VKA (INR 2.0 ~ 2.5) 或其他 3 种 NOAC + 氯吡格雷 (75 mg/d) 或阿司匹林 (100 mg/d) 双联治疗至 12 个月。酌情加用 PPI。初始还需要联用 LMWH, 因此需特别警惕出血的发生。

**7.6.4 PCI 合并急性肺栓塞** 除非需要紧急支架置入, 否则均应优先按指南处理急性肺栓塞, 并联用阿司匹林, 尽可能完成肺栓塞的抗栓治疗 3 个月后再行 PCI 和支架置入。如冠心病病情不允许, PCI 术中则应尽可能置入 BMS, 避免选用 DES, 或 DES 仅限于长病变、小血管病变、糖尿病患者等复杂情况, 以缩短 VKA 或其他 3 种 NOAC + 阿司匹林 (100 mg/d) + 氯吡格雷 (75 mg/d) 三联抗栓治疗时程, 减少出血。PCI 过程中, 建议使用新型直接凝血酶抑制剂比伐卢定替代 UFH 或肝素联用 GP II b/III a 受体拮抗剂进行抗凝治疗, 以减少出血。研究表明, PCI 后三联 (阿司匹林、氯吡格雷、VKA) 抗栓治疗出血事件的发生率在 30 天为 2.6% ~ 4.6%, 12 个月增加至 7.4% ~ 10.3%。所以, 短期使用三联疗法风险-效益比可以接受, 其出血风险较低。

BMS 术后建议 VKA (INR 2.0 ~ 2.5) 或其他 3 种 NOAC + 阿司匹林 (100 mg/d) + 氯吡格雷 (75 mg/d) 三联治疗 4 周, 出血风险高者治疗 2 ~ 4 周,

并建议加用 PPI 预防消化道出血。后续治疗需综合考虑肺栓塞患者的抗凝治疗时程, 根据引起静脉血栓形成的危险因素和复发风险以及出血风险的不同而不同。抗凝治疗期间可能引起大出血的危险因素包括: ①老年人, 尤其是年龄 > 75 岁者; ②既往有胃肠道出血史; ③既往有卒中史、CKD 或慢性肝脏病; ④伴抗血小板治疗; ⑤抗凝治疗检测指标欠佳。综合考虑上述因素后: ①对于存在短期可消除的危险因素的首次发作肺栓塞患者, 通常建议抗凝治疗至少维持 3 个月, 而肺栓塞危险因素长期存在的患者需要长期抗凝治疗; 如果抗凝治疗 3 个月, 短期 (4 周) 使用三联疗法后, 可以选择华法林或其他 3 种 NOAC 抗凝治疗 2 个月, 换用阿司匹林终身抗血小板治疗; ②对于首次发生的不明原因的肺栓塞, 抗凝治疗应至少维持 3 个月, 如患者肺栓塞复发风险高, 而出血风险小, 且愿意接受长期抗凝治疗, 建议无限期抗凝治疗, 并定期评估患者获益、复发和出血风险; 如抗凝治疗 3 个月, 短期 (4 周) 使用三联疗法后, 可以选择华法林或其他 3 种 NOAC 抗凝治疗 2 个月, 此后服用阿司匹林终身抗血小板治疗; ③对于复发的肺栓塞患者推荐无限期抗凝治疗。所以, 短期 (4 周) 使用三联疗法后, 以 VKA (INR 2.0 ~ 3.0) 或其他 3 种 NOAC 单药终身抗凝。雷帕霉素 DES 术后建议上述三联抗凝至少 3 个月、紫杉醇 DES 至少 6 个月, VKA (INR 2.0 ~ 2.5) 或其他 3 种 NOAC + 氯吡格雷 (75 mg/d) 或阿司匹林 (100 mg/d) 双联抗栓至支架术后 12 个月, 此后 VKA (INR 2.0 ~ 3.0) 或其他 3 种 NOAC 单药终身抗凝。VKA 抗凝治疗的任何阶段均需密切监测 INR 及出血倾向。

总之, 无论何种类型的冠心病合并肺栓塞, 制订综合抗凝治疗方案的前提在于全面评估肺栓塞风险、冠状动脉事件发生风险以及患者的出血风险, 特别是在 DES 广泛应用的当今时代, 选择支架前充分评估患者多重抗凝治疗的耐受性对患者的远期预后至关重要。此外, 新型抗凝药物强调安全性更好、依从性更佳, 如直接凝血酶抑制剂比伐卢定、达比加群以及 Xa 因子抑制剂磺达肝癸钠、阿哌沙班等, 目前均有初步临床试验结果显示良好的应

用前景。我们期待更多的临床试验证据提供更理想的药物，使冠心病合并肺栓塞患者的抗凝方案更加有效、简便、安全。

## 7.7 冠心病合并慢性阻塞性肺疾病

### 7.7.1 概述

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是一种常见的呼吸系统疾病，其基本肺部病变是不完全可逆的气流受限，呈进行性发展，与肺部对有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关。根据慢性阻塞性肺疾病全球倡议（Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD），COPD的临床诊断应综合考虑患者慢性呼吸道症状（如伴或不伴慢性咳嗽、咳痰的呼吸困难）及疾病危险因素暴露史。COPD在全球范围内的患病率和病死率均很高，目前居全球死因的第4位，预计2020年将上升至全球死因的第3位。

由于心脏和肺之间存在的解剖和功能关系，决定了其中一个器官的功能障碍可能影响另一个器官。多项研究表明，COPD是心血管疾病的重要危险因素。一项多中心观察性研究纳入了606例COPD急性加重期住院患者，其中63.4%合并高血压，32.8%合并慢性心力衰竭，20.8%合并缺血性心脏病。美国第3次全国健康和营养调查和哥本哈根心脏研究等已证明判定COPD的常用指标 $FEV_1\%$ （ $FEV_1/FVC$ ，第一秒用力呼气量与用力肺活量比值）下降是心血管疾病的独立危险因素，具体机制尚不明确，可能与慢性低水平系统性炎症、氧化应激及两类疾病共同的危险因素（如吸烟、老龄化、环境污染和不良生活方式等）有关。

年龄 $\geq 65$ 岁的老年人几乎50%伴有至少3种慢性疾病，因此，冠心病常可能与COPD共存。研究表明，在美国，40~59岁的COPD患者中合并冠心病者占35%~40%，而60~79岁COPD患者中合并冠心病者约占70%。流行病学资料显示气流受限与冠心病明显相关，提示COPD患者患冠心病的发生风险增加，而冠心病患者患COPD的发生风险也增加。冠心病合并COPD的发生率在既往研究中报道不一，多见为47%~60%。所以，COPD可能是冠心病的独立危险因素。研究显示，COPD患者冠状动脉钙化程度显著增高，且冠

状动脉钙化与COPD患者气促症状、运动耐量减少及病死率增加相关。测量既往无局部心肌缺血或心肌梗死病史的COPD患者、吸烟对照人群及非吸烟对照人群的心肌灌注情况，发现与非吸烟对照人群相比，吸烟人群和COPD患者的静息心肌血流灌注量未减少，但心肌灌注储备明显减少，提示吸烟和气流受限是心肌微循环障碍的危险因素。

### 7.7.2 COPD影响冠心病的发病机制

尽管多项研究提示，COPD与冠心病密切相关，但相关发病机制尚不明确。如图1所示，目前认为，其主要的机制可能是多种共同的危险因素引起慢性低水平系统性炎症反应，既影响心血管内皮细胞又影响气道/肺实质细胞。此外，COPD的病理生理改变可能直接影响患者心脏功能，激发潜在的冠状动脉疾病。然而，疾病发展是一个复杂的过程，源于基因-环境相互作用。最有可能的是多因子的生物过程与复杂的遗传背景决定因素、年龄相关的组织改变和有害环境刺激相互作用，导致COPD和冠心病的临床表现。

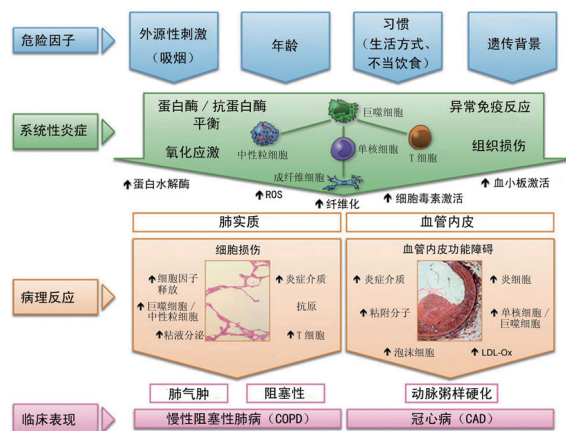


图1 COPD影响冠心病的发病机制

注：COPD：慢性阻塞性肺疾病；ROS：活性氧；LDL-Ox：氧化型低密度脂蛋白

### 7.7.3 冠心病合并COPD的药物治疗

COPD与冠心病的临床表现类似且症状多有重叠，所以，当二者合并存在时往往造成对病情的低估。尽管强有力的证据支持COPD和冠心病之间的联系，但同时针对这两种疾病的治疗选择仍需进一步评估，相关的随机临床试验也鲜有开展。因此，虽然有很多类似的发病机制，但目前动脉粥样硬化与COPD

的治疗策略仍有本质的差异。冠心病患者的治疗药物主要包括抗血栓药物、 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI或ARB和他汀类药物。而COPD的治疗主要依赖于 $\beta_2$ 受体激动剂、抗胆碱能类药物、吸入性糖皮质激素和磷酸二酯酶-4抑制剂。在上述治疗策略中最显著的差异是使用 $\beta_2$ 受体激动剂治疗COPD和使用 $\beta$ 受体阻滞剂治疗冠心病，导致了截然相反的适应证及随之带来的某些药物尤其是 $\beta$ 受体阻滞剂用量不足。此外，对于COPD患者在缓解症状之余，临床医师越来越关注改善其预后的问题。

**7.7.3.1  $\beta_2$ 受体激动剂**  $\beta_2$ 受体激动剂是肾上腺素 $\beta_2$ 受体激动剂的简称，其与气道靶细胞膜上的 $\beta_2$ 受体结合，激活兴奋性G蛋白，活化腺苷酸环化酶，催化细胞内ATP转化为cAMP，细胞内的cAMP水平增加，进而激活cAMP依赖蛋白激酶，通过细胞内游离钙离子浓度的下降，肌球蛋白轻链激酶失活和钾通道开放等途径，最终松弛平滑肌。此外， $\beta_2$ 受体激动剂还可抑制肥大细胞与中性粒细胞释放炎性介质，增强气道纤毛运动、促进气道分泌、降低血管通透性、减轻气道黏膜下水肿等，上述效应均有利于缓解或消除哮喘。近年推荐联合吸入糖皮质激素和长效 $\beta_2$ 受体激动剂治疗哮喘、COPD等。其主要不良反应为肌肉震颤、心悸等，因为可能引起心动过速，所以，对于合并心血管疾病的患者可导致快速性心律失常、心绞痛发作，限制了 $\beta_2$ 受体激动剂在此类患者中的使用。然而，TORCH等研究表明用于治疗COPD的药物，如长效 $\beta_2$ 受体激动剂，对心血管疾病而言其安全性和耐受性是可以接受的。所以，对于冠心病合并COPD的患者，长效 $\beta_2$ 受体激动剂并非禁忌。

**7.7.3.2  $\beta$ 受体阻滞剂**  $\beta$ 受体阻滞剂是冠心病治疗的基石，但该药在COPD患者中的使用仍不确定。考虑此类药物可能诱发支气管痉挛和肺功能恶化。研究表明， $\beta$ 受体阻滞剂，尤其是心脏选择性 $\beta$ 受体阻滞剂也可能使COPD患者获益，甚至降低死亡率，唯一例外的是需要长期氧疗的病情严重患者。Andell等研究发现，COPD患者心肌梗死后服用 $\beta$ 受体阻滞剂，与不服用 $\beta$ 受体阻滞剂患者相比，全因死亡率降低，提示 $\beta$ 受体阻滞剂可使

COPD合并心肌梗死患者获益。一项纳入20项心脏选择性 $\beta$ 受体阻滞剂治疗COPD RCT的荟萃分析结果显示：心脏选择性 $\beta$ 受体阻滞剂单一剂量治疗和长期治疗均不引起COPD患者第一秒用力呼气量（FEV<sub>1</sub>）下降，不加重呼吸系统症状，也不削弱联用 $\beta$ 受体激动剂的舒张支气管作用，该结果在严重COPD、可逆阻塞性COPD等亚组分析时类似。Dransfield等发现 $\beta$ 受体阻滞剂可显著降低COPD急性加重期的病死率，即使平均年龄和合并心血管疾病比例高于对照组，但接受 $\beta$ 受体阻滞剂治疗组患者的病死率仍显著低于对照组。同样， $\beta$ 受体阻滞剂也可显著降低不合并心血管疾病的COPD患者的病死率，说明 $\beta$ 受体阻滞剂对呼吸系统的保护作用独立于对心血管系统的保护作用。所以， $\beta$ 受体阻滞剂不但可以降低心肌梗死患者的病死率，还可降低COPD急性加重期患者的病死率，提示 $\beta$ 受体阻滞剂对COPD患者可能存在心肺双重保护作用。2014年GOLD也指出，即使合并严重COPD的缺血性心脏病患者，应用心脏选择性 $\beta$ 受体阻滞剂的获益远大于潜在的风险。2015年GOLD再次强调心脏选择性 $\beta$ 受体阻滞剂对COPD患者不是禁忌。

**7.7.3.3 他汀类药物** 目前有关COPD的治疗主要是缓解症状，减少住院，但不会改变疾病的自然史（肺部炎症、系统性炎症和肺功能下降）和结果（呼吸系统疾病死亡率、心血管疾病死亡率或全因死亡率）。广泛用于冠心病患者的他汀类药物具有多向性抗炎作用，对COPD患者可能也有获益。新近研究提示，他汀类药物的多效性可以影响基质重构、氧化负荷，还可影响肺和循环系统中细胞因子驱动的炎症反应（溢出效应），这些证据表明他汀类药物可能使相当广泛的COPD患者受益。一些观察性研究发现，COPD患者服用他汀类药物可降低COPD急性加重期所致的住院率和死亡率，并可降低心血管总死亡率。尽管RCT的数据仍然匮乏，但一项大型前瞻性病例对照研究显示，他汀类药物可降低COPD患者的死亡率。因此，随着相关大规模临床试验的不断开展，因他汀类药物对心肺的双重作用使其有望成为冠心病合并COPD患

者改善预后的理想药物。

## 7.8 冠心病合并消化道出血

7.8.1 概述 冠心病患者中抗血小板治疗已成为药物治疗的基石。ACS、DES 置入术后的患者，DAPT 已成为常规。ACS、DES 置入术后的患者，DAPT 亦已成为常规治疗。2013 年我国登记的因 PCI 需行 DAPT 的患者已超过 45 万。然而，不容忽视的是，抗血小板治疗既可以减少缺血事件，也可以增加消化道出血的发生风险。

### 7.8.2 抗血小板药物与 PPI 联用

7.8.2.1 抗血小板药物损伤消化道机制 既往研究已证实，阿司匹林可使消化道损伤风险增加 2 ~ 4 倍；氯吡格雷、阿司匹林分别使消化道出血的相对危险度增加 2.7 和 2.8。

阿司匹林损伤消化道的机制包括局部作用和全身作用。阿司匹林对消化道黏膜具有直接刺激作用，可作用于胃黏膜磷脂层，破坏胃黏膜疏水保护层，在胃内崩解使白三烯等物质释放增加，刺激、损伤胃黏膜。阿司匹林还可抑制胃黏膜 COX-1 和 COX-2 的活性，导致前列腺素生成减少；而前列腺素能调控胃肠道血流和黏膜功能，故其减少可以损伤胃肠道黏膜。

研究显示，与单用阿司匹林相比，阿司匹林与 PPI 联用患者上消化道出血发生率降低(3.4% : 7.2%)，阿司匹林服用依从性也更高(74.0% : 71.0%)。

ADP 受体拮抗剂不直接损伤消化道黏膜，但可抑制血小板衍生的生长因子及血小板释放的血管内皮生长因子，阻碍新生血管生成，影响溃疡愈合。一项纳入 20 596 例住院冠心病患者的回顾性研究发现，与单用氯吡格雷相比，氯吡格雷与 PPI 联用患者消化道出血发生风险可降低 50%。

### 7.8.2.2 PPI

(1) PPI 分类及联用推荐：目前，临床常用的 PPI 包括 5 种：奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、埃索美拉唑和雷贝拉唑。其中奥美拉唑、埃索美拉唑主要通过 CYP2C19 途径代谢，对 CYP2C19 的竞争性抑制作用较强；兰索拉唑主要通过 CYP3A4 途径代谢；泮托拉唑除可通过 CYP3A4 途径代谢外，还可转硫基旁路代谢；雷贝拉唑经细胞色素

P450 转化，但其对 CYP2C19 的依赖性较小，主要代谢产物为硫醚和羧酸，因而对 CYP2C19 酶竞争性抑制及受其基因多态性影响最小。5 种 PPI 对肝酶 CYP2C19 抑制强度为：奥美拉唑 > 埃索美拉唑 > 兰索拉唑 > 泮托拉唑 > 雷贝拉唑。由于氯吡格雷需在肝脏中转化为活性产物后才能发挥药效，其中涉及 CYP2C19 酶。故氯吡格雷与 PPI 联用时，应首选对肝酶 CYP2C19 抑制强度小的药物。

(2) PPI 相关不良反应：PPI 是一种安全有效的药物，但其长期应用可产生如下不良反应：①增加肠道细菌感染及腹泻风险，腹泻是导致患者中断 PPI 治疗的最常见原因；②轻度增加胃类癌、胃癌发生风险；③轻度增加骨折发生风险；④轻度增加肺炎发生风险；⑤影响维生素与铁吸收。因此，临床医师应关注如何合理使用 PPI。

7.8.3 消化道出血风险评估与预防策略 使用抗血小板药物易发生消化道损伤的高危人群包括：①年龄 ≥ 65 岁的老年患者；②既往有消化道出血、溃疡病史；③有消化不良或胃食管反流症状；④多重抗凝抗血小板药物联用；⑤合用非甾体消炎药或糖皮质激素；⑥幽门螺杆菌感染、吸烟、饮酒等，其中消化道出血、溃疡病史为最重要的危险因素。阿司匹林的不良反应以上消化道损伤更常见，故高危患者可于抗血小板药物治疗前 6 个月联用 PPI，6 个月后改为 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂或间断服用 PPI，而对于低危患者则不推荐预防性使用 PPI。《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识（2012 更新版）》推荐治疗流程如图 2。

7.8.4 消化道出血的处理 对于发生消化道出血的患者，临床医师应在第一时间作出评估，并采取相应的治疗措施（推荐流程见图 3）。

7.8.4.1 停用抗血小板药物 如患者仅表现为消化不良症状，可不停用抗血小板药物，加用抑酸药物。如发生活动性出血，则需停用抗血小板药物直至症状稳定。但对于 ACS、BMS 置入 1 个月内、DES 置入 6 个月内的患者，因其血栓发生风险高，故应尽量避免完全停用抗血小板药物。严重消化道出血危及生命时，需停用所有抗血小板药物，3 ~ 5 天后，如情况稳定，可重新开始使用阿司匹林或氯吡

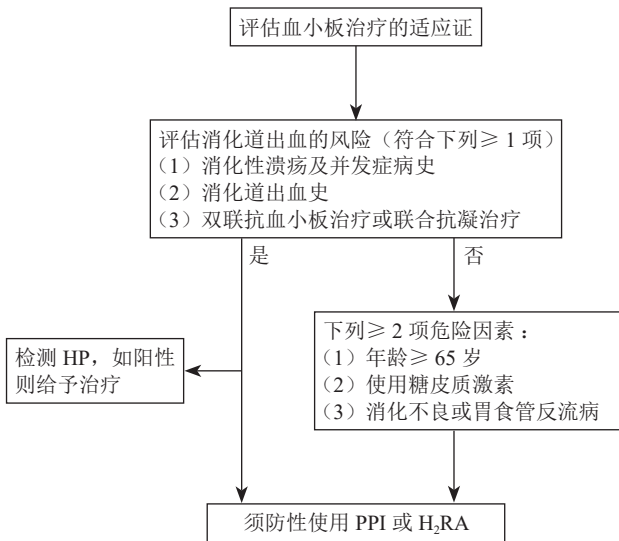


图2 减少血小板治疗患者消化道损伤的处理流程

注：HP：幽门螺杆菌；PPI：质子泵抑制剂；H<sub>2</sub>RA：组胺2受体抑制剂

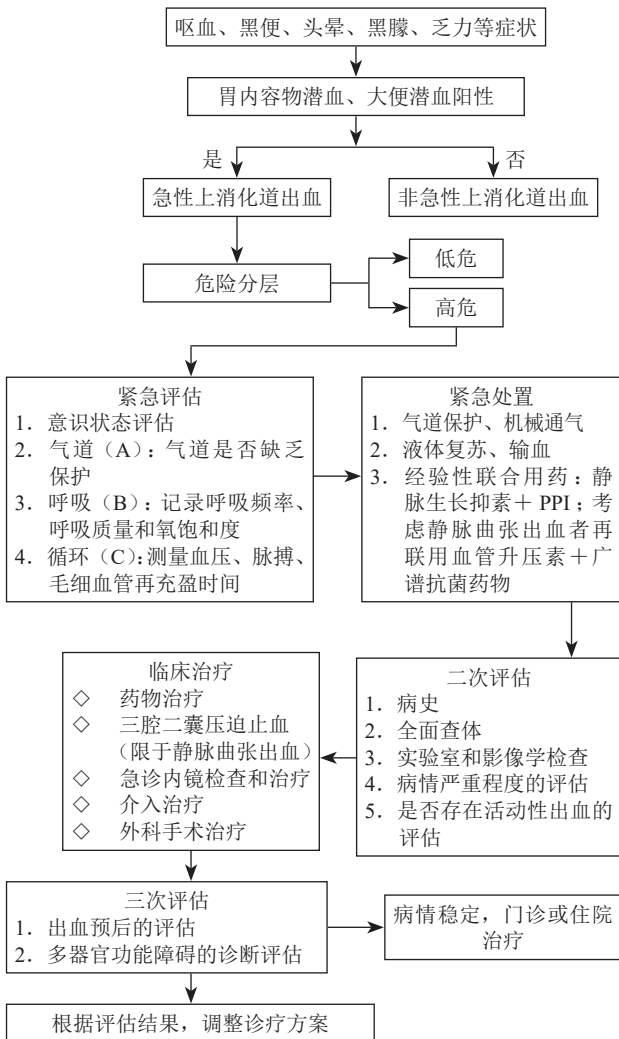


图3 急性上消化道出血急诊处理流程

注：PPI：质子泵抑制剂

格雷。2014年ESC指南推荐接受DAPT的冠心病患者发生出血时，先停用氯吡格雷。

7.8.4.2 药物治疗 药物治疗包括：①抑酸药物，应选用PPI、组胺2受体抑制剂（H<sub>2</sub>RA）及胃黏膜保护剂，其中PPI为首选，因其可强效持久抑酸，促进血小板快速聚集；②止凝血药物，主要针对合并血小板减少或凝血功能障碍的患者；③生长抑素及类似物；④抗菌药物。值得注意的是，治疗消化道出血的常用药物之一，血管升压素及类似物因其相关不良反应包括器官缺血，冠心病合并消化道出血患者慎用。

7.8.4.3 内镜止血治疗 内镜止血适应证应依据Forrest评分、Blatchford评分标准。指南推荐：Forrest评分：①Forrest II c和III级（低危征象）不推荐行内镜止血；②Forrest II b级进行冲洗，并对病灶行适当治疗；③Forrest I a、I b、II a级（高危征象患者活动性出血或有血管裸露），建议行内镜止血。Blatchford评分：①Blatchford评分为0分的患者无需接受内镜检查和干预；②Blatchford评分≥1分的患者则须接受内镜检查和内镜下干预。

7.8.5 止血后治疗药物选择 既往研究显示，对于既往出现阿司匹林相关消化道溃疡出血的患者，给予阿司匹林+PPI疗效优于氯吡格雷+PPI。出血控制后，2010年ACC指南与2012中国指南目前推荐的药物治疗策略均为阿司匹林+PPI，而非氯吡格雷+PPI。

### 7.9 冠心病合并肝功能异常

7.9.1 概述 肝功能异常是指各种导致肝损伤的因素使肝实质细胞及正常组织结构遭受破坏，导致肝脏物质代谢、胆汁合成与分泌、解毒及免疫功能障碍。肝功能异常可能影响药物的吸收、分布、代谢和排泄过程，也可能影响受体的亲和力或内在活性，进而影响药物的疗效，甚至引起不良反应。目前，在冠心病患者中广泛应用的他汀类药物及抗血小板药物等可对肝功能造成多方面的影响。由于肝脏的生理功能复杂，目前尚无用于评价肝脏清除药物能力并作为药物剂量调整依据的内源性指标。因此，合并肝功能异常的冠心病患者用药时更需谨慎，必要时通过调整药物剂量或换用药物以确保疗效和安全性。

7.9.2 常用的肝功能评价指标 肝脏是机体内以代谢功能为主的器官,当其受到某些致病因素的损害后,可以引起形态结构的破坏(变性、坏死、纤维化及肝硬化)和功能异常。由于肝脏具有巨大的贮备能力和再生能力,比较轻度的损害通过肝脏的代偿功能,一般不会发生明显的功能异常。如果损害比较严重而且广泛(一次或长期反复损害)则可引起明显的物质代谢障碍、解毒功能降低、胆汁形成和排泄障碍及出血倾向等肝功能异常改变,甚至导致肝功能不全。

目前临床常用的评价肝功能的主要指标包括:

(1) 丙氨酸氨基转移酶(ALT):为肝细胞受损最敏感的指标之一,主要分布于肝细胞内。ALT水平轻、中度升高见于脂肪肝、慢性肝炎、肝硬化、血吸虫病、心脏疾病、胆囊疾病、使用某些药物后、化学药品中毒等;ALT水平显著升高见于急性病毒性肝炎、急性中毒性肝炎等。

(2) 天冬氨酸氨基转移酶(AST):主要分布于组织细胞内,以心肌细胞内最多,其次为肝细胞。AST水平升高见于急性心肌梗死、外伤、剧烈运动后、使用某些药物后等。特别需要注意ALT/AST比值变化: $>1$ 提示急性肝炎和慢性肝炎轻型; $<1$ 提示肝硬化、重症肝炎、酒精性肝病、心肌梗死,以及联苯双酯、双环醇等药物的影响。

(3)  $\gamma$ 谷氨酰转移酶(GGT):广泛分布于毛细胆管和胆管系统。GGT水平轻、中度升高见于急慢性病毒性肝炎、肝硬化及原发性肝癌,明显升高可见酒精性肝病、肝内外胆汁淤积。

(4) 碱性磷酸酶(ALP):大部分来自于肝脏、骨骼、小肠、肾脏等。ALP水平升高见于肝内外胆汁淤积、肝硬化、佝偻病、使用某些药物后。

(5) 总胆汁酸(TBA):是由胆固醇在肝内分解产生的。TBA水平增高见于急慢性肝炎、肝硬化、肝癌等,对慢性肝炎尤其是肝硬化的诊断有一定参考价值。

(6) 总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、白蛋白/球蛋白(A/G):A/G比值为(1.5~2.5):1,当肝功能受损时,可出现总蛋白降低、A/G比值减小甚至倒置,一般ALB水平降低程度与肝炎严重

程度平行。慢性和重型肝炎及肝硬化患者ALB水平降低,同时球蛋白产生增加,A/G比值倒置。

### 7.9.3 肝功能障碍患者的药物代谢动力学改变

(1) 对药物吸收的影响:肝脏疾病,如肝硬化伴门脉高压时,胃肠黏膜淤血、水肿,改变小肠黏膜的吸收功能,使药物的吸收出现异常。此外,肝功能不全时胆汁的形成或排泄障碍,使脂肪不能形成微粒而发生脂肪泻。脂肪泻则导致无机盐(铁、钙)及维生素(叶酸、维生素B<sub>12</sub>、A、D及K)及一些脂溶性高的药物(如地高辛)吸收障碍。但对水溶性药物无明显影响。

(2) 对药物分布的影响:慢性肝功能不全,尤其严重肝功能不全时,一方面肝脏蛋白合成减少,另一方面血浆中内源性抑制物,如脂肪酸、尿素及胆红素等蓄积,使药物与血浆蛋白结合率降低,血浆中游离型药物明显增加;同时游离型药物的增加又使药物的组织分布范围扩大,半衰期延长。

(3) 对药物代谢的影响:肝脏疾病时肝实质细胞受损可致多种药酶的活性明显下降,药物半衰期延长。

(4) 对药物排泄的影响:肝脏疾病可影响一些药物经胆汁排泄。

肝功能不全患者的药物反应性改变,肝脏疾病时机体对药物的反应性会发生改变,如严重肝病患者对吗啡、巴比妥类和苯二氮草类药物不耐受,仅给予正常人用量的1/3~1/2即引起明显的脑电图异常。在失代偿性肝硬化和严重肝炎患者中,其他中枢抑制药,如氯丙嗪、哌唑嗪、异丙嗪等也存在此现象。肝功能衰竭并发弥散性血管内凝血(DIC)时,机体对抗凝血药,如肝素、华法林等敏感性升高,剂量稍有不当便可导致大出血,可能与肝脏利用维生素K合成凝血因子的能力降低及肝功能异常时血浆蛋白结合率降低,导致游离型药物浓度升高,作用增强有关。与此相反,肝硬化患者 $\beta$ 受体呈现下调现象,即 $\beta$ 受体密度减低,从而改变了 $\beta$ 受体激动药的药效,如患者对异丙肾上腺素加快心率作用的敏感性降低。

7.9.4 肝功能异常患者的用药原则 临床上遇到肝功能损害患者,在选择药物时一定要重视并考虑:

患者使用此类药物是否会增加肝脏损害程度、是否会发生药物相互作用而增加药物毒性、是否对药物的体内过程产生影响等问题。需注意：慎用损害肝脏的药物，避免药物性肝损害的发生；对于肝功能异常患者更应注意禁用或慎用损害肝脏的药物，以免肝功能进一步损害。

慎用经肝代谢且不良反应多的药物。通常肝功能减退或肝病患者宜避免使用或慎用在肝内代谢、经肝胆系统排泄的药物。必须使用经肝代谢的药物时，应注意调整剂量或延长给药间隔时间，尤其对经过肝脏代谢且不良反应多的药物更应注意。禁用或慎用可诱发肝性脑病的药物：肝性脑病及其前期对镇静药和麻醉药十分敏感，往往会引起深度中枢抑制。因此，肝功能受损患者应遵循个体化给药原则。

**7.9.5 他汀类药物对肝功能的影响** 他汀类药物是临床最重要且最常用的调脂药物，同时也是用于防治动脉粥样硬化性心血管疾病的常用处方药物。1987年全球首个他汀类药物上市以来，国际上开展了许多大规模的RCT，奠定了他汀类药物在心脑血管疾病一、二级预防中的重要地位。研究表明，长期使用他汀类药物可使血脂异常患者心血管事件发生率及病死率明显降低，减慢动脉粥样硬化斑块的发展，甚至使斑块消退。

随着他汀类药物的广泛使用，其可能产生的弊端也渐渐浮出水面，大剂量长期使用他汀类药物除了经济上的负担，还具有非常严重的安全隐患。2012年美国食品药品监督管理局（FDA）发布他汀类药物说明书的修改告示，2013年10月中国食品药品监管总局（CFDA）发布修订他汀类药品说明书通知，进一步提醒中国医生和患者关注他汀类药物的安全性。新近，美国脂质协会专题就他汀类药物的安全性问题发表更新版专家共识。因此，正确认识和处理好临床应用中出现的他汀类药物不良反应十分重要。

研究发现，他汀类药物应用与血清ALT及AST水平升高相关。目前认为所有他汀类药物均可引发肝酶水平升高。药物剂量、亲脂性和联合用药是他汀类药物引起转氨酶水平升高的主要原因，各种他汀类药物之间的肝脏不良反应并无明显差异。在所

有接受他汀类药物治疗的患者中，1%~2%出现肝酶水平升高超过3倍正常值上限（ULN），停药后肝酶水平即可下降。应注意，单一的轻、中度肝酶水平升高（即不伴胆红素水平的升高）并不反映药物真实的“毒性”。肝酶水平的升高仅代表肝细胞内酶的释放，并不是评价肝脏功能的指标。能准确评价肝功能的指标包括ALB、凝血酶原时间以及直接胆红素。

他汀类药物致肝酶水平升高的机制仍不清楚，可能是因该药物引起肝细胞膜结构改变而导致肝酶的渗漏，也可能与下述机制有关：①肝细胞内胆固醇水平下降继发性药物效应；②合并脂肪肝；③同时使用可能导致肝酶水平升高药物；④大量饮酒等。他汀类药物诱导的肝酶水平异常呈剂量依赖性，绝大多数患者转氨酶水平升高低于3倍ULN，仅1%~3%的患者转氨酶水平升高超过3倍ULN。多数为单纯的无症状性转氨酶水平升高，停药后肝酶水平可下降。他汀类药物相关的肝衰竭非常罕见，发生率约为1例/百万人年，目前尚无因他汀类药物所致肝衰竭而死亡的病例。

联合用药是他汀类药物所致肝损害的重要危险因素。临床一些药物如氯吡格雷、阿奇霉素、胺碘酮、罗红霉素、非诺贝特、氟他胺、曲格列酮等与他汀类药物联合应用，可促进他汀类药物所致的肝损害。因此，临床如需联合上述药物，应加强对肝功能的监测。

**性别与年龄：**他汀类药物所致肝损害，在男性老年患者中发生率较高，主要是由于男性和老年患者心血管疾病发生率高，使用他汀类药物的概率更高。临床上如转氨酶水平升高的同时伴胆红素水平升高等，或转氨酶水平高于10倍ULN，则认为出现了他汀类药物的肝毒性，需停药并适当应用保肝药物的治疗。一般来说，停药后2~3个月内，转氨酶即可恢复正常。

**乙型肝炎病毒感染：**乙型肝炎病毒感染者在肝功能试验结果恢复（转氨酶、胆红素水平降至正常）前不宜服用他汀类药物。已有证据表明，乙型肝炎病毒感染者，特别是慢性乙型肝炎患者服用他汀类药物可明显增加肝损害的发生率，因此提示这类人

群应用他汀类药物应慎重，应采用小剂量，且加强肝功能监测。

非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）与高脂血症通常合并存在，现有研究认为他汀类药物可安全用于NAFLD患者。在NAFLD所致的肝功能轻、中度异常的冠心病患者中，长期接受他汀类药物治疗不仅安全，而且还能改善肝功能，降低心血管事件的发生风险。多项回顾性研究发现，经他汀类药物治疗者不论是否伴有丙型肝炎，肝酶水平轻至中度升高的情况较未接受治疗者多见。对于肝硬化及肝移植患者的研究较少。研究表明他汀类药物不会导致肝硬化患者肝功能恶化。

GREACE是一项前瞻性治疗研究，其结果表明，冠心病和脂质代谢异常的患者在他汀类药物长期治疗期间，其肝脏相关不良反应发生率较低（1.1%），且与未接受他汀类药物治疗的患者无显著性差异（0.4%， $P = 0.2$ ）。除此之外，所有接受他汀类药物治疗、且AST或ALT水平异常增高超过3倍ULN的患者，在3年随访期中肝功能试验结果均获有显著改善。相反，未接受他汀类药物治疗的肝功能异常患者，在随访期间肝功能指标反而进一步升高。此外，他汀类药物治疗可使肝功能异常患者的心血管事件风险降低68%（ $P < 0.0001$ ）。他汀类药物相关的相对风险值降低幅度，在肝功能异常患者中较正常患者更显著。因此，长期他汀药物治疗的风险-收益比支持他汀类药物的应用，即使在肝功能中度异常患者中也如此。

#### 7.9.6 他汀类药物在合并肝功能异常患者中的应用

目前虽然缺乏肝病者他汀类药物使用安全性的足够数据，但不明原因血清转氨酶水平持续增高[低于3倍ULN者以及NAFLD和非酒精性脂肪性肝炎（NASH）]患者均可安全使用他汀类药物。他汀类药物禁用于活动性肝病、不明原因转氨酶水平持续升高和任何原因所致肝酶水平升高超过3倍ULN、失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭患者。慢性肝脏疾病或代偿性肝硬化不属此类药禁忌证。在丙型肝炎、自身免疫性肝病、肝移植、原发性肝癌患者中，使用他汀类药物的安全性还缺乏更多的临床证据。因此临床上慢性肝病者是否应用

他汀类药物仍需慎重选择。

一般临床上如下人群可正常使用他汀类药物治疗：①孤立性胆红素升高，没有临床肝病或并发症证据，且血清ALB水平正常者；②孤立性GGT水平升高者；③氨基转移酶水平轻度升高（但低于3倍ULN），且可归因于NAFLD或遗传性原因者。肝酶水平超过3倍ULN者，应在仔细权衡潜在受益大于可能的风险后再考虑给予他汀类药物治疗。

我国血脂异常防治指南建议，他汀类药物治疗开始后4~8周复查肝功能，如无异常，则逐步调整为6~12个月复查1次；如AST或ALT水平超过3倍ULN，应暂停给药，且仍需每周复查肝功能，直至恢复正常。轻度肝酶水平升高小于3倍ULN并不是治疗的禁忌证，患者可以继续服用他汀类药物，部分患者升高的ALT可能会自行下降。

7.9.7 他汀类药物所致肝功能异常的预防 高剂量、联合用药、有肝病史是他汀类药物诱导的肝酶水平异常的危险因素，预防他汀类药物诱导的肝损害主要包括下述几点：

（1）严格掌握用药指征：非酒精性脂肪肝患者可应用他汀类药物，慢性乙型肝炎或代偿性肝硬化患者应慎用，而失代偿性肝硬化者则禁用。慢性乙型、丙型病毒性肝炎、酒精性与非酒精性脂肪肝和代偿性肝硬化等慢性肝病者应用他汀类药物后，若出现ALT或AST水平超过3倍ULN，应立即停药并采取适当保肝治疗。

（2）严格掌握用药剂量：治疗应从一般剂量开始，在无效或效果不佳且无肝损害的情况下谨慎增加剂量。

（3）尽量避免联合用药，尤其要避免与对乙酰氨基酚、四环素类、氯吡格雷、噻氯吡啶、胺碘酮、非诺贝特、曲格列酮、唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素等联合使用。用药期间禁酒。

7.9.8 他汀类药物所致肝损害的治疗 参考2014年肝脏炎症及其防治专家共识，简单介绍以下常用保肝药物：

（1）非特异性抗炎药：代表药物为复方甘草酸二铵、复方甘草酸苷、异甘草酸镁等。

作用机制：具有类似糖皮质激素的非特异性抗



炎作用，可显著改善肝功能，还兼具抗过敏、抑制氧化应激水平等作用。因其有类固醇样作用，可影响水钠代谢，建议监测患者血压及离子。高血压患者及孕妇慎用。

(2) 解毒类药物：代表药物为谷胱甘肽、硫普罗宁。

作用机制：本药可影响肝细胞的代谢过程，减轻组织损伤，促进修复。促进有毒物质的转化与排泄与激素的灭活；提供活性巯基，参与体内三羧酸循环及糖代谢过程，在三大营养物质代谢中发挥重要作用。

(3) 肝细胞膜修复保护剂：代表药物为多烯磷脂酰胆碱。

作用机制：通过提供肝细胞膜天然成分，即多元不饱和磷脂胆碱，增加肝细胞膜的完整性、稳定性和流动性，调节肝脏的能量代谢，促进肝细胞的再生。口服用药，无明显不良反应。

(4) 抗氧化类药物：代表药物为水飞蓟宾。

作用机制：可增加肝细胞的蛋白质合成，抗细胞凋亡，清除氧自由基，抗脂质过氧化，抑制肝脏炎性因子生成及肝脏星状细胞激活，具有一定的抗纤维化作用。

(5) 利胆类药物：代表药物为腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸。

腺苷蛋氨酸：适用于胆汁代谢障碍及淤胆型的肝损伤。对于不同类型肝病，退黄作用显著，安全性高，妊娠期可用。提供 S-腺苷蛋氨酸 (SAMe)。SAMe 参与体内生化反应，促进肝内淤积胆汁的排泄，从而达到退黄、降酶及减轻症状的效果。

7.9.9 其他冠心病常用药物对肝功能异常患者的影响 抗血小板及抗凝药物，如阿司匹林、氯吡格雷、替格瑞洛等抗血小板药物，对于轻度肝功能损害患者，无需调整剂量，但禁用于重症肝功能不全患者；对于肝功能异常患者，GP II b/III a 受体拮抗剂、LMWH 及磺达肝癸钠通常不需进行剂量调整，而对于严重肝功能损害患者，考虑存在凝血因子的缺乏而增加出血危险，应谨慎使用本品。

7.10 冠心病合并慢性肾脏病 冠心病与慢性肾脏病 (CKD) 两种疾病并行并存，CKD 是冠心病患

者死亡的独立危险因素，同时冠心病也是 CKD 患者的主要死因。GRACE 研究的 11 774 例 ACS 患者中，中度肾功能不全患者为 3397 例 (28.9%)，重度肾功能不全患者为 786 例 (6.7%)，提示超过 1/3 的 ACS 患者合并 CKD。该结果也被 NCDR-ACTION 研究数据证实：30.5% 的 STEMI 合并 CKD，42.9% 的 NSTEMI 合并 CKD。

CKD 合并冠心病的患者有其特殊性：①从病理机制上看，20 世纪 90 年代研究发现动脉粥样硬化本质是一种炎性疾病，而在 CKD 合并冠心病患者中，前炎性物质的积聚以及自身拮抗氧化损伤的能力减弱等导致患者自身的微炎症状态加速了动脉粥样硬化的进程，血管病变更加弥漫，钙化明显。②从临床表现上看，eGFR 低的 ACS 患者胸痛症状发作和心电图变化均不典型，NSTEMI 和左束支传导阻滞更多见；且 eGFR 严重减低的患者会出现非心肌缺血导致的肌钙蛋白水平升高；基于上述特点，CKD 患者出现冠心病时不仅诊断困难，同时由于该类患者高缺血风险与高出血风险并存，针对该类人群的 RCT 较少，导致不仅循证医学证据级别低，而且规范合理用药的比例也低。

### 7.10.1 CKD 的定义和分期

#### 7.10.1.1 CKD 的定义

(1) 各种原因引起的肾损害  $\geq 3$  个月，有或无 GFR 降低。肾损害系肾脏结构或功能异常，表现为下列之一：①肾脏形态学和 (或) 病理异常；②具备肾损害的指标，包括血液或尿液成分异常及影像学检查异常。

(2) eGFR  $< 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$  超过 3 个月，有或无损害表现。

7.10.1.2 CKD 的分期 eGFR 即单位时间内双肾生成原尿的量，尚不能直接测定，临床多采用留取血、尿标本测定肌酐计算内生肌酐清除率 (CrCl) 来估测 eGFR。内生肌酐清除率公式： $\text{CrCl} = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重}(\text{kg}) / [72 \times \text{Scr}(\text{mg}/\text{dl})]$ ，女性需  $\times 0.85$ 。依据 CrCl 估测 eGFR 有 Cockcroft-Gault (CG) 方程和 MDRD 方程。在抗栓药物领域的 RCT 中常以 CG 方程估测 eGFR 以评估肾功能，调整药物剂量；而临床上多采用中国 eGFR 课题协作组改良的

MDRD 方程估测 eGFR, 进行 CKD 诊断和分期。

2012 年 KDIGO 临床实践指南推荐使用 eGFR 和肾损害证据将 CKD 分为 5 期: 1 期: eGFR  $\geq 90$  ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>) (有肾损害的证据, 如蛋白尿); 2 期: eGFR 60 ~ 89 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>) (有肾损害的证据, 如蛋白尿); 3a 期: eGFR 45 ~ 59 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>); 3b 期: eGFR 30 ~ 44 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>); 4 期: 15 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>)  $\leq$  eGFR < 30 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>); 5 期: eGFR < 15 ml/(min $\cdot$ 1.73m<sup>2</sup>)。

7.10.2 冠心病合并 CKD 患者的药物治疗 KDIGO 临床实践指南中明确提出当出现缺血性心脏病或心力衰竭时, 不可因合并 CKD 而处理力度不够。冠心病合并 CKD 患者的合理药物治疗包括: ①抗栓药物的应用: 其中包括溶栓、抗凝和抗血小板药物; ②调脂药物; ③针对缺血症状的相应治疗药物。

#### 7.10.2.1 抗栓治疗

(1) 溶栓治疗: 尽管直接 PCI 是 STEMI 患者优先选择的再灌注策略, 但 NCDR-ACTION 研究数据显示, 约 10% 的美国患者接受溶栓治疗作为初始再灌注策略。2013 年 ACC/AHA STEMI 指南指出, 如预估 PCI 不能于 120 分钟内开始, 推荐在无禁忌证且出现缺血症状 12 小时内进行溶栓治疗 (I 级推荐)。需要明确的是 CKD 不是 STEMI 溶栓的禁忌证, 有高危出血倾向才是溶栓禁忌。①阿替普酶: 阿替普酶是二代溶栓药物, 天然构型由血管内皮细胞合成, 具有纤维蛋白选择性, 可特异性选择血栓处的纤维蛋白, 半衰期为 4 ~ 5 分钟, 与 PAI-1 结合而被清除。全量 90 分钟加速给药法: 首先静脉注射 15 mg, 随后以 0.75 mg/kg 于 30 分钟内持续静脉滴注 (最大剂量不超过 50 mg), 继之以 0.5 mg/kg 于 60 分钟内持续静脉滴注 (最大剂量不超过 35 mg)。半量给药法: 50 mg 溶于 50 ml 生理盐水, 首先静脉注射 8 mg, 其余 42 mg 于 90 分钟内静脉滴注。伴随治疗肝素用法: 溶栓前给予 UFH 60 U/kg (最大剂量为 4000 U), 继之予 12 U/(kg $\cdot$ h) (最大量为 1000 IU/h) 泵入 48 小时, 同时监测 APTT 维持在 50 ~ 70 秒或 ACT 维持在 180 ~ 220 秒, 48 小时后改为皮下注射 LMWH 4000 U, 每 12 小时 1 次。溶栓前予依诺肝素 30 mg 静脉注射, 1 mg/kg 皮下

注射, 每 12 小时 1 次, 持续 7 天, 合并 CKD 时, 按照 eGFR 调整依诺肝素剂量。②替奈普酶: 替奈普酶为 t-PA 的多点突变变异体, 其半衰期更长 (平均血浆清除率为 99 ~ 119 ml/min), 纤维蛋白特异性增加 14 倍, 抗 PAI-1 活性增强 80 倍, 经肝脏代谢。溶栓方案: 30 ~ 50 mg 溶于 10 ml 生理盐水, 静脉注射 (如体重 < 60 kg, 剂量为 30 mg; 体重每增加 10 kg, 剂量增加 5 mg, 最大剂量为 50 mg)。伴随治疗肝素用法同阿替普酶。③尿激酶: 尿激酶属于第一代溶栓药物, 不具有纤维蛋白选择性, 半衰期为 14 ~ 20 分钟, 主要通过肝脏清除。溶栓方案: 150 万 IU 溶于 100 ml 生理盐水, 30 分钟内静脉滴注。溶栓治疗结束后 12 小时皮下注射 UFH 7500 U 或 LMWH, 共 3 ~ 5 天。④重组人尿激酶原: 是我国拥有完全自主知识产权的国家 I 类新药 (普佑克)。该药是尿激酶前体, 由血栓中纤维 Y/E 片段上纤溶酶原产生的纤溶酶激活。初相半衰期为 7 ~ 10 分钟, 末相半衰期为 1 ~ 2 小时, 主要通过肝脏清除。溶栓方案: 20 mg 溶于 10 ml 生理盐水, 3 分钟内静脉注射, 继以 30 mg 溶于 90 ml 生理盐水, 30 分钟内静脉滴注。溶栓前 UFH 4000 IU 静脉注射, 随后维持 700 ~ 1000 IU/h, 维持 APTT 为 50 ~ 70 秒。

从上述溶栓方案可以看出, 各种溶栓治疗方案中, 溶栓药物本身的剂量并不需要根据肾功能的状况进行调整, 但肾内科专家建议 CKD 患者应用时需适当调整剂量。而伴随使用的抗凝治疗却需要根据使用药物的不同以及肾功能状况进行剂量调整。

(2) 抗凝治疗: ① UFH: UFH 主要由硫酸 -D- 葡萄糖胺、硫酸 -L- 艾杜糖醛酸、硫酸 -D- 葡萄糖胺及 D- 葡萄糖醛酸中两种双糖单位交替连接而成, 是一种分子量为 3000 ~ 50 000 Da 的混合物, 是 ACS 抗凝治疗的一线药物。使用 UFH 时需要监测 APTT, 一般维持 APTT 为 50 ~ 70 秒, 为正常值的 1.5 ~ 2.0 倍; 或监测 ACT 使之维持在 180 ~ 220 秒。UFH 的主要清除途径为网状内皮系统, 静脉给药时 60% 集中于血管内皮, 大部分经网状内皮系统破坏, 极少量以原型经尿液排泄, 从药代动力学上无需调整用量。尽管关于 CKD 合

并 ACS 患者的随机安慰剂研究较少，但 UFH 经常作为标准抗凝与新型药物比较。因此 2015 年 ESC 指南推荐 LMWH、磺达肝癸钠、比伐卢定和 GP II b/III a 受体拮抗剂大部分经肾脏清除，因此 CKD 患者 [ $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  或  $\text{eGFR} < 30 \text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ] 需减量或更换为 UFH，并根据 APTT 调整肝素剂量（I，C）。长时间使用 UFH，可发生肝素诱导的血小板减少，故 UFH 抗凝时间建议  $< 48$  小时。② LMWH：依诺肝素是 ACS 治疗中临床证据最多的 LMWH，其抗 X a 因子的作用与抗 II a 因子的比值为 3.4 : 1。依诺肝素主要经肾脏清除，总用药量的 40% 经肾小球清除，因此 CrCl 是影响依诺肝素药代动力学和药效参数的主要因素，严重肾损害时需减量。2015 年 ESC 指南推荐，依诺肝素可以作为 UA/NSTEMI 以及 STEMI 患者侵入治疗（I 级推荐）或保守治疗（I 级推荐）的抗凝选择。FDA 对  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  的 ACS 患者的推荐剂量为  $1 \text{ mg/kg}$  皮下注射，每日 1 次。由于  $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$  的患者通常未参与 ACS 患者有关依诺肝素的 RCT，因此，有关该类患者使用依诺肝素的 RCT 数据有限，故临床建议对该类患者使用 UFH，并根据 APTT 或 ACT 调整肝素剂量（I，C）。③ 凝血 X a 因子抑制剂：磺达肝癸钠是 X a 因子间接抑制剂，对凝血酶原无作用，其半衰期为 17 ~ 21 小时，且抗凝作用不可逆。2015 年 ESC 指南推荐，磺达肝癸钠可作为 UA/NSTEMI 患者侵入治疗（I 级推荐）或保守治疗（I 级推荐）的抗凝选择，也可用于 STEMI 患者溶栓治疗的辅助抗凝（I 级推荐）。此外，指南认为磺达肝癸钠应作为出血风险增加且选择保守治疗的 UA/NSTEMI 患者的抗凝选择。由于磺达肝癸钠主要以原型经肾脏清除，对于严重 CKD 患者 ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ) 不推荐使用。④ 直接凝血酶抑制剂：直接凝血酶抑制剂直接作用于凝血酶原发挥可逆的抗凝作用。比伐卢定是目前循证医学证据最丰富的直接凝血酶抑制剂。比伐卢定的代谢包括蛋白质水解和肾脏清除。在正常或轻度肾损害 ( $\text{CrCl} > 60 \text{ ml/min}$ ) 患者中，比伐卢定清除半衰期为 25 分钟，在中、重度肾损害 ( $\text{CrCl} 10 \sim 59$

$\text{ml/min}$ ) 患者中为 34 ~ 57 分钟，在需透析治疗的肾衰竭患者中约为 3.5 小时。指南推荐比伐卢定可作为接受直接 PCI 的 STEMI 患者或择期行侵入治疗的 UA/NSTEMI 患者的抗凝选择（I 级推荐）。该药物说明书建议针对 CKD 患者需减量： $\text{CrCl}$  为 30 ~ 59  $\text{ml/min}$  的给药剂量为  $1.75 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ， $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ ，剂量减为  $1 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。若患者接受透析，静脉滴注剂量减为  $0.25 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ，静脉注射剂量不变。同时需监测抗凝状态。

(3) 抗血小板治疗：① 阿司匹林：阿司匹林为非甾体消炎药，通过抑制 COX 和 TXA2 的合成发挥抗血小板聚集的作用，其代谢产物主要经肾脏清除。2013 年 ACCF/AHA STEMI 指南推荐：PCI 术前阿司匹林负荷剂量为 163 ~ 325 mg（I，B），PCI 术后长期维持剂量为 81 ~ 325 mg，每日 1 次（I，A）。2015 年 ESC NSTEMI 指南推荐对于无禁忌证的 CKD 合并 ACS 患者，建议使用口服阿司匹林，起始剂量为 150 ~ 300 mg，维持剂量为 75 ~ 100 mg，每日 1 次，长期给药与治疗策略无关（I，A）。② P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂：指南推荐 ACS 患者需要接受 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂治疗，但有关终末期肾病患者使用 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂的试验数据较少，这方面的循证医学证据集中于轻、中度 CKD 或非 CKD 的心血管疾病患者。a. 氯吡格雷：氯吡格雷是前体药物，通过肝脏 CYP450 酶代谢生成活性代谢物，仅有 15% 的氯吡格雷可以转化为活性代谢产物，选择性不可逆抑制血小板 ADP 受体而阻断 ADP 依赖激活的 GP II b/III a 复合物，从而减少 ADP 介导的血小板激活和聚集。其 50% 经尿液排泄，约 46% 经粪便排泄。2013 年 ACCF/AHA STEMI 指南推荐：PCI 术前尽早给予氯吡格雷负荷剂量为 600 mg（I，B），PCI 术后 1 年维持剂量为 75 mg，每日 1 次（I，B）。2015 年 ESC NSTEMI 指南推荐对于无法服用替格瑞洛或普拉格雷或同时需口服抗凝药物治疗的患者，建议 PCI 术前使用氯吡格雷负荷剂量 300 ~ 600 mg，PCI 术后 1 年维持剂量为 75 mg，每日 1 次（I，B）。b. 替格瑞洛：替格瑞洛属于戊基三唑嘧啶类口服抗血小板药物，为非前体药物，是一种选择

性ADP受体拮抗剂，作用于P2Y<sub>12</sub>ADP受体以抑制ADP介导的血小板活化和聚集，且替格瑞洛与血小板P2Y<sub>12</sub>ADP受体之间的相互作用呈可逆性，停药后血液中的血小板功能也随之快速恢复。替格瑞洛主要通过肝代谢消除，在尿液中的回收率小于给药剂量的1%，因此，在CKD患者中无需调整剂量。2013年ACCF/AHA STEMI指南推荐：PCI术前或术中尽早给予替格瑞洛负荷剂量为180 mg（I，B），PCI术后1年维持剂量为90 mg，每日2次（I，B）。2015年ESC NSTEMI指南推荐使用替格瑞洛负荷剂量为180 mg，维持剂量为90 mg，每日2次（I，B）。c. 普拉格雷：普拉格雷是一种新型P2Y<sub>12</sub>受体不可逆拮抗剂，类似氯吡格雷，经肝脏CYP450A4代谢后发挥作用，其活性代谢产物对ADP诱导的血小板抑制作用是氯吡格雷的10倍，但严重出血的发生率更高，主要使自发性出血和致死性出血增加。2013年ACCF/AHA STEMI指南及2015年ESC NSTEMI指南推荐：PCI术前或术中尽早给予普拉格雷负荷剂量为60 mg（I，B），PCI术后1年维持剂量为10 mg，每日1次（I，B）。③ GP II b/III a受体拮抗剂：激活的血小板通过GP II b/III a受体与纤维蛋白原结合，导致血小板血栓的形成，此为血小板聚集的最后也是唯一途径。对给予UFH并接受直接PCI的STEMI患者，目前指南对GP II b/III a受体拮抗剂的推荐级别为II a级。对拟择期行初次侵入治疗的中、高危UA/NSTEMI患者，推荐早期启动或于PCI开始时使用该类药物。接受透析治疗的患者，禁用GP II b/III a受体拮抗剂。人工合成的拮抗剂包括依替巴肽和替罗非班，其剂量取决于肾脏清除率，替罗非班在CrCl ≤ 30 ml/min时使用剂量减为推荐剂量的50%，依替巴肽约有50%在肾脏清除。在CrCl < 50 ml/min患者中，依替巴肽的总清除率降低50%，稳态血药浓度加倍。因此在CrCl < 50 ml/min但不依赖透析的冠心病合并CKD患者中，推荐成人剂量为诊断后尽早静脉注射180 μg/kg，继而立即持续静脉滴注1.0 μg/（kg·min），但禁用于接受透析治疗的患者。阿昔单抗为直接抑制GP II b/III a受体的单克隆抗体，其主要通过网

状内皮系统清除，指南未对CKD患者的剂量调整作出推荐。

7.10.2.2 他汀类药物 CKD加剧脂质代谢紊乱，而脂质损伤肾单位促进CKD病程发展。研究证实，炎症和炎性介质能改变系膜细胞的胆固醇稳态，打破胆固醇对低密度脂蛋白受体（LDLR）负反馈抑制作用，从而促进其转变为泡沫细胞，提示炎症是脂质异常介导的动脉粥样硬化和肾损害的中心环节。对于CKD患者，即使LDL水平并非很高，仍有使用他汀类药物的指征。由于阿托伐他汀和氟伐他汀主要通过肝脏代谢，< 5%的药物经肾脏清除，所以当eGFR下降时不需调整药物剂量。但普伐他汀、辛伐他汀以及瑞舒伐他汀经肾脏清除，会在CKD患者体内蓄积，因此CKD 3~5期患者上述药物剂量需减半，且由于氟伐他汀主要通过CYP2C9代谢，避开了环孢素、贝特类、烟酸类、CCB、氯吡格雷、地高辛等常用心血管疾病药物的影响，因此在CKD患者血脂管理中需要增加剂量时，氟伐他汀更为安全。

2012 KDIGO指南针对CKD患者的血脂管理提出如下建议：对于年龄 ≥ 50岁，eGFR < 60 ml/（min·1.73m<sup>2</sup>）且未开始长期透析或接受肾移植的CKD患者（分期3a~5），推荐他汀类药物或他汀类药物/依折麦布联合制剂（I，A）；对于年龄 ≥ 50岁，eGFR > 60 ml/（min·1.73m<sup>2</sup>）的CKD患者（分期1~2），推荐使用他汀类药物（I，B）。对于年龄为18~49岁且未开始长期透析或接受肾移植的CKD患者，建议出现以下一种或多种情况时使用他汀类药物（II A）：①既有的冠状动脉疾病（心肌梗死或冠状动脉再血管化），糖尿病，既往缺血性脑卒中病史，预计10年内因冠状动脉病变致死或发生非致死性心肌梗死的风险超过10%；②对于透析依赖的成人CKD患者，不建议使用他汀类药物或他汀类药物/依折麦布联合制剂治疗。如开始透析时患者已服用他汀类药物或他汀类药物/依折麦布联合制剂，则建议继续使用（II，C）。对于成人肾移植受者，建议使用他汀类药物（II，B）。年龄 < 18岁的CKD患者（包括长期透析治疗和肾移植患者），不建议使用他汀类药物或他汀类药

物/依折麦布联合制剂治疗（II，C）。

### 7.10.2.3 抗缺血治疗

（1） $\beta$ 受体阻滞剂：所有ACS患者均应接受 $\beta$ 受体阻滞剂治疗，除非存在禁忌证。阿替洛尔经肾脏清除， $\text{CrCl} < 35 \text{ ml/min}$ 的肾功能不全患者使用时需调整剂量， $\text{CrCl}$ 为 $15 \sim 35 \text{ ml/min}$ 患者调整剂量为 $\leq 50 \text{ mg/d}$ ； $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ 患者调整剂量为 $\leq 25 \text{ mg/d}$ 。普萘洛尔、美托洛尔和卡维地洛主要经肝脏代谢，仅不足5%的口服剂量经尿液以原型排泄，肾功能不全患者不需调整剂量。在无禁忌证的情况下，来自RCT和观察性研究支持合并CKD的ACS患者常规使用 $\beta$ 受体阻滞剂，其静息心率控制在 $55 \sim 60$ 次/分为宜。

（2）CCB：二氢吡啶类CCB直接阻断血管壁L型钙离子通道，扩张动脉，减少血管阻力，降压作用强，且不受盐摄入量影响。ACS患者一般避免使用二氢吡啶类CCB，病情稳定后且再行评估后方可考虑使用。长效二氢吡啶类CCB可用于肾实质性高血压、肾血管性高血压、高血压肾损害、糖尿病肾病或其他继发性肾脏病合并高血压患者，或正在接受血液透析/腹膜透析的患者。由于ACS合并CKD患者使用ACEI或ARB时可能导致肾功能恶化，为减轻心脏后负荷，使用二氢吡啶类CCB扩张冠状动脉是合理的。

（3）ACEI和ARB：2013美国指南认为ACS患者在发病初始应服用ACEI，而所有 $\text{LVEF} < 40\%$ 、合并高血压、糖尿病和CKD的患者应继续服用，除非存在禁忌证。对于不耐受ACEI的患者，可使用ARB替代。从临床上来看，如血肌酐水平 $< 124 \mu\text{mol/L}$ 、血钾 $< 5.5 \text{ mmol/L}$ ，CKD患者应考虑持续使用ACEI和ARB。长期透析治疗患者使用ACEI和ARB与高钾血症发生风险的增加有关，尽管部分研究未发现这种风险。在肾功能不全情况下，使用ACEI和ARB必须严密观察肾功能的变化，及时调整治疗方案。特别需要注意，双侧肾动脉狭窄患者禁用ACEI和ARB，原因是ACEI和ARB会减少双侧肾动脉狭窄的肾脏血流，导致肾功能急剧减退。

（4）醛固酮受体拮抗剂：根据2013年AHA/

ACC指南的推荐，心肌梗死后接受ACEI和 $\beta$ 受体阻滞剂、 $\text{LVEF} < 40\%$ 、合并糖尿病或心力衰竭的患者可使用螺内酯或依普利酮等醛固酮受体拮抗剂（IA），且该指南反对在明显肾功能不全（血肌酐：男性 $> 221 \mu\text{mol/L}$ 或女性 $> 177 \mu\text{mol/L}$ ）或高钾血症（血钾 $> 5.0 \text{ mmol/L}$ ）存在的情况下使用醛固酮受体拮抗剂。当冠心病患者合并CKD时，大多数情况下 $[\text{eGFR} > 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)]$ 不可因CKD的存在而降低冠心病用药力度。要求临床医师选择药物时不仅要考虑药物本身的药代动力学特点，避免药物因肾脏清除减慢而在体内蓄积导致不良反应增加，同时也应避免药物本身对肾脏的损害，如ACEI和ARB会减少双侧肾动脉狭窄的肾脏血流，加重CKD病情。

### 7.11 冠心病合并糖尿病

7.11.1 概述及流行病学 糖尿病是一种全身性代谢紊乱性疾病，已成为全球对人类健康危害最大的慢性病之一，糖尿病不仅影响糖类代谢，导致高血糖，还会影响蛋白质和脂质代谢，使脂质代谢紊乱并进展为高脂血症，诱发冠状动脉粥样硬化而发生冠心病。1999年AHA提出“糖尿病是一种心血管疾病”，2001年美国国家胆固醇教育计划（NCEP）成人治疗组第三次报告（ATP III）明确指出无冠心病的糖尿病是冠心病的等危症。研究表明，糖尿病患者发生冠心病的概率是非糖尿病者的 $2 \sim 4$ 倍，发生AMI时的死亡率较非糖尿病者高 $2 \sim 3$ 倍。冠心病合并糖尿病患者的全因死亡风险明显高于不伴糖尿病的冠心病患者，以冠心病就诊者合并糖尿病或高血糖状态的比例惊人。研究显示，糖尿病和冠心病具有共同的遗传背景，70%的2型糖尿病患者最终死于心脑血管疾病，其中50%死于冠心病，因此，糖尿病被称为“沉默的杀手”。2型糖尿病的防治策略也由简单降糖治疗转变为全面防治心血管疾病危险因素。

据WHO统计，2008年世界范围内已有糖尿病患者超过1.8亿，至2030年这一数字将达到3.66亿；2007年美国糖尿病的患病人数达1790万，约占美国人口的7.8%，其中284 000例患者死亡，死因中 $2/3$ 为冠心病。

研究显示,我国成人糖尿病患病率呈逐年递增趋势,1980年为0.67%,1994年为2.5%,1996年为3.21%,2007年为9.7%,至2010年已增至11.6%,我国糖尿病患病率正迅速增长,这一事实毋庸置疑。糖尿病患者发生冠心病的可能性随糖尿病病程的延长而增加,糖尿病病程<5年者冠心病发生率为5.73%,5~10年者为10.69%,>10年者为12.12%。单纯糖尿病患者与单纯冠心病患者发生心肌梗死的风险相同。研究显示,糖尿病患者中7年内首次发生心肌梗死或死亡的比例为20%,既往有心肌梗死病史者复发心肌梗死或死亡的比例在非糖尿病组为18.8%。若合并糖尿病可使ACS早期和晚期预后恶化:在ACS患者中,糖尿病组与对照组相比,其心肌梗死住院率、并发症发生率和死亡风险均增加。另一个需要注意的问题是:糖尿病改变了冠心病的发病特点。一般人群中冠心病好发于40岁以上的中老年人,男性多于女性,二者之比约为2:1;但糖尿病患者冠心病发病率在男性与女性之间相等,这可能与糖尿病的存在消除了内源性雌激素对绝经前女性心血管系统的保护作用有关。

#### 7.11.2 冠心病合并糖尿病的病理生理

(1) 糖尿病患者的心肌内微小动脉与正常人相比有明显变化,显微镜观察显示,未患糖尿病者其血管切面为圆形,心肌微小动脉口径基本相同,且血管沿心肌纤维的长轴呈蛇状弯曲,并与周围血管形成吻合支;而糖尿病患者的心肌微小动脉则呈直线走行,且每根血管均存在不同程度的狭窄与扩张。随着糖尿病病程的延长,上述血管改变会更加明显,使糖尿病患者易发生心肌循环障碍与心肌缺血,成为糖尿病合并冠心病的基础。

(2) 糖尿病患者长期处于高血糖状态,内皮细胞损伤,内皮修复减慢及内皮下胶原组织长时间暴露,使患者的血管通透性增加,大量脂质沉积于血管壁,导致血小板凝集、血小板生长因子急剧释放,进而刺激吞噬细胞与平滑肌细胞的生长。上述情况能够刺激内皮增长,并使中层肌细胞纤维化。

(3) 内源性高胰岛素血症通过引起继发性脂质代谢紊乱、刺激动脉内膜平滑肌细胞增殖而加快患者冠状动脉粥样硬化的发生与进展;同时发现胰岛

素抵抗、胰岛素水平相对不足时,机体通过减少脂质清除、降低溶酶体脂肪酶系相关活动进行代偿,该因素也会造成冠状动脉粥样硬化加速。

(4) 糖化代谢物增加可影响内皮源性舒血管物质产生或使其活性降低,而缩血管物质的产生增加可使冠状动脉张力进一步升高,促使管腔缩小。

(5) 血液黏稠度高是导致糖尿病患者心血管病变的重要原因,通常糖尿病患者血液处于高凝、高黏稠状态,随着血液黏稠度的不断增加,流变性随之降低,血液循环速度也随之下降,血流量减少,当严重微循环灌注不足时将引起冠状动脉及其侧支病变。

7.11.3 临床特点 冠心病的主要病变在心外膜下较大的冠状动脉,而糖尿病的主要病变在微血管,二者并存时将使病变更广泛和严重。

(1) 冠心病合并糖尿病患者的冠状动脉病变较未合并糖尿病者更为严重,虽然二者的病理演变相似,包括脂质条纹病变、纤维脂肪斑块及复合病变等,但二者并存时也有其自身特点:①左主干病变,双支、三支病变及分叉病变发生率高;②出血、溃疡和钙化的程度重;③全程弥漫性病变、闭塞性病变及侧支循环形成多见;④支架再狭窄率高。

(2) 冠心病合并糖尿病患者的临床症状不典型:病理显示冠心病合并糖尿病患者不仅有冠状动脉粥样斑块引起的狭窄与缺血坏死,还可存在神经纤维减少、神经纤维局部梭形和球形增厚。因此冠心病合并糖尿病的临床症状不典型,且由于糖尿病自主神经病变,使SMI的发病率高达50%~60%,临床上易被忽视而发生猝死。

(3) 女性的保护作用消失:非糖尿病患者中绝经前女性冠心病发病率显著低于同年龄男性,而在糖尿病患者中该性别差异消失。

(4) 冠心病合并糖尿病患者临床上多同时合并高血压、血脂异常、凝血功能异常等,均使ACS发生率更高、年龄更提前。

7.11.4 诊断 图4显示了《糖尿病、糖尿病前期及心血管病诊疗指南》提出的以糖尿病或心血管疾病为主同时有/无合并心血管疾病或糖尿病患者的管理流程。

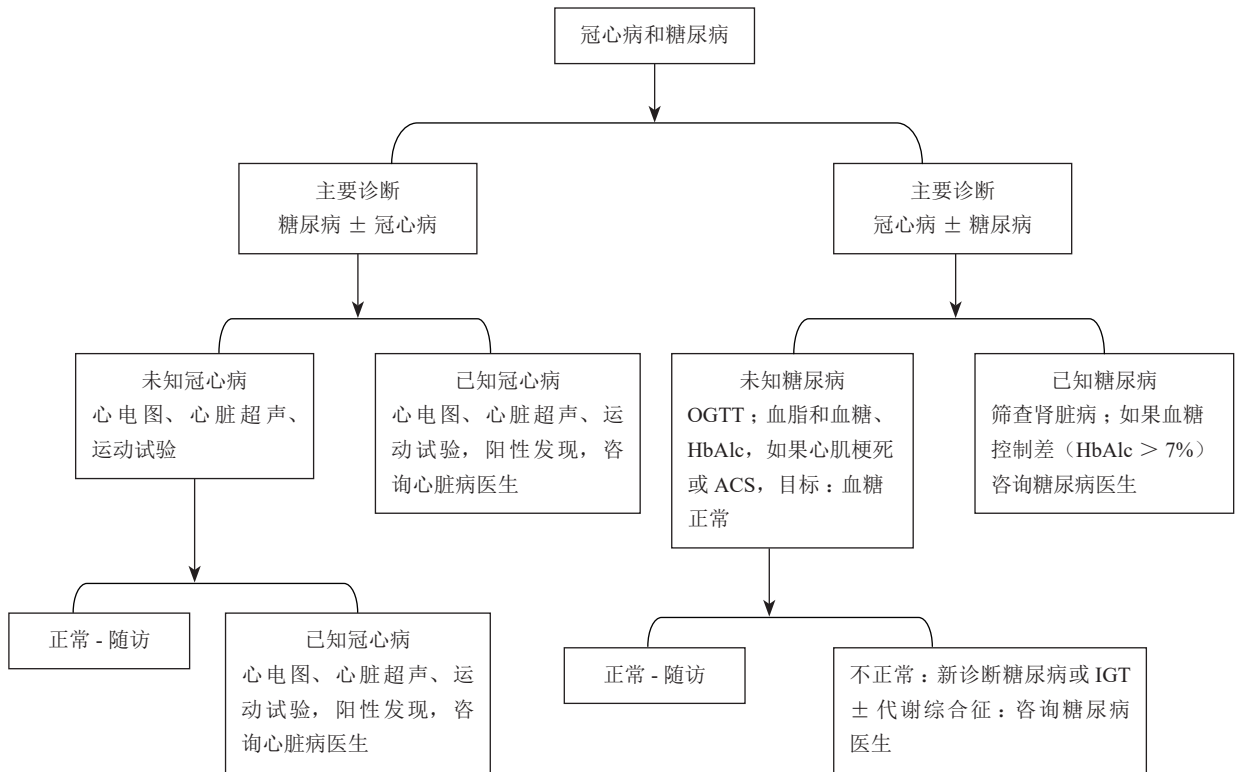


图 4 糖尿病或心血管疾病为主或二者合并的疾病管理流程图

注：OGTT：口服葡萄糖耐量试验；HbA1c：糖化血红蛋白；ACS：急性冠状动脉综合征；IGT：糖耐量减低

7.11.5 治疗 对于冠心病合并糖尿病的治疗，2013年《糖尿病、糖尿病前期及心血管病诊疗指南》作出了一些推荐，现就部分推荐作一总结。

(1) 对于糖尿病患者合并稳定性及不稳定性冠状动脉疾病，指南具体推荐意见如下：心血管疾病患者需进行糖代谢异常筛查，可考虑应用β受体阻滞剂降低糖尿病合并ACS患者的患病率和死亡率；应用ACEI或ARB降低糖尿病合并心血管疾病患者的心血管事件发生风险；应用他汀类药物降低糖尿病合并心血管疾病患者的心血管事件发生风险；应用阿司匹林降低糖尿病合并心血管疾病患者的心血管事件发生风险；对于糖尿病合并心血管疾病患者，除阿司匹林外，推荐使用P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂；ACS患者合并显著高血糖(>10 mmol/L)推荐胰岛素为主的降糖方案，根据可能的并发症达到相应目标值；糖尿病合并ACS患者推荐采用不同的降糖药物控制血糖。

(2) 糖尿病合并冠心病患者的血运重建总体原则为：对于冠状动脉病变不复杂的稳定性冠心病患者，优先推荐药物治疗；对于存在多支或复杂冠

状动脉狭窄的患者，推荐行CABG，而非PCI；若行PCI，建议使用DES。具体推荐意见如下：对于糖尿病合并稳定性冠心病患者，优先推荐优化药物治疗，除非合并大面积心肌缺血或左主干、前降支近段病变；对于存在多支或复杂冠状动脉病变(SYNTAX评分>22分)的患者，推荐进行CABG以改善无心血管事件发生的生存率；对于合并不太复杂的多支血管病变(SYNTAX评分≤22分)的糖尿病患者，需血运重建，可考虑PCI替代CABG控制症状；对于STEMI患者，在规定的时间内行直接PCI优于溶栓治疗；糖尿病患者行PCI，推荐使用DES。

冠心病合并糖尿病防控重点应在于以下三个级别的预防：①一级预防：纠正不良生活习惯、减重、戒烟限酒、低盐低脂饮食等；②二级预防：纠正代谢紊乱，对心血管多重危险因素进行干预及监测，延缓慢性并发症的发生及进展；③三级预防：进行并发症的监测及预防，改善冠心病合并糖尿病患者的整体治疗现状。

7.12 冠心病合并甲状腺疾病

7.12.1 概述 心血管疾病和甲状腺疾病关系密切。一方面,在甲状腺疾病进程中,心肌收缩力和心血管血流动力学发生可预测性变化(表22)。研究发现,三碘甲腺原氨酸可通过一系列直接或间接机制调节心脏变时和变力效应。另一方面,AMI、心力衰竭等心血管疾病患者血清三碘甲腺原氨酸水平下降,而低三碘甲腺原氨酸综合征则是心血管疾病患者全因死亡率和心血管死亡的强烈预测因素。因此,心血管疾病和甲状腺疾病相互影响,治疗甲状腺疾病可能带来心血管系统获益。随着冠状动脉造影和甲状腺功能检查的广泛应用,冠心病合并临床和亚临床甲状腺功能异常患者数量逐渐增加。

表22 甲状腺疾病引起循环系统变化

参数	甲状腺功能正常	甲状腺功能亢进	甲状腺功能减退
体循环血管阻力 [(dyne·sec)/cm <sup>5</sup> ]	1500~1700	700~1200	2100~2700
心率(次/分)	72~84	88~130	60~80
左室射血分数(%)	60%	>60%	<60%
心输出量(L/min)	5.8	>7.0	<4.5

7.12.2 冠心病合并临床和亚临床甲状腺功能亢进(甲亢)

7.12.2.1 流行病学 尽管前瞻性队列研究和荟萃分析对于“各种类型甲亢是否增加心血管不良事件和死亡风险”结论不尽一致,但基于受试者数据荟萃分析显示,内源性亚临床甲亢与总死亡率和冠心病死亡风险升高相关。

7.12.2.2 一般治疗 对于部分合并冠心病的老年甲亢患者出现心绞痛频繁发作,可能与甲亢导致心输出量和心肌收缩力增加而使心肌耗氧量增加有关,除冠心病常规治疗外,应同时降低患者基础代谢率,加用抗甲状腺药物(antithyroid drugs, ATD)才能有效缓解心绞痛。 $\beta$ 受体阻滞剂可明显改善伴甲状腺毒症心脏病患者症状(表23),使心率降至高于正常人10%~15%水平,随后可安全地进行<sup>131</sup>I单独或联合ATD治疗。最新一项研究证实<sup>131</sup>I治疗甲亢可以降低心血管死亡风险。少部分年轻女性甲亢患者,在安静时可出现伴心电图缺血改变的心绞痛而冠状动脉造影未见异常,这种情况可能与CAS有关,CCB或硝酸酯类药物治疗效果较好。

亚临床甲亢诊断标准:血清促甲状腺激素

表23 甲亢患者接受 $\beta$ 受体阻滞剂治疗

药物	剂量	用法	注意事项
普萘洛尔	10~40 mg	每日3次或4次	非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂,用药经验最丰富
阿替洛尔	25~100 mg	每日2次	选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂,患者依从性高
美托洛尔	25~50 mg	每日4次	选择性 $\beta_1$ 受体阻滞剂
纳多洛尔	40~160 mg	每日1次	非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂,缺乏用药经验
艾司洛尔	50~100 $\mu$ g/(kg·min) 静脉泵入	-	ICU住院的重症甲亢患者可选用

注:以上推荐的 $\beta$ 受体阻滞剂均获批准用于治疗心血管疾病,但至今尚未获批准用于治疗甲亢

(TSH) < 0.1 mIU/ml,三碘甲腺原氨酸和甲状腺素水平正常。药物治疗:①既往甲状腺功能减退(甲减)目前接受甲状腺激素替代治疗,可减少甲状腺激素剂量;②既往甲状腺癌患者接受左甲状腺素治疗,年轻患者可给予 $\beta$ 受体阻滞剂,老年患者可减少甲状腺素剂量;③内源性亚临床甲亢,建议年龄>60岁患者接受ATD(甲硫咪唑,5~10 mg,每日1次)或<sup>131</sup>I治疗。

7.12.2.3 特殊治疗推荐

(1)合并心房颤动:10%~22%的甲亢患者合并心房颤动,其血栓栓塞和心力衰竭发生风险显著增加,<sup>131</sup>I或ATD治疗可使2/3患者甲状腺功能恢复正常后2~3个月内恢复窦性心律,但对于高龄和持续性心房颤动患者,甲状腺功能恢复后可能需要借助药物转复或电转复。2013年AHA/ACC指南建议心房颤动合并甲状腺毒症控制心室率首选 $\beta$ 受体阻滞剂,若有禁忌证,推荐非二氢吡啶类CCB(地尔硫草或维拉帕米),推荐口服抗凝药物(INR 2.0~3.0)用于卒中高危人群预防血栓形成。对于同时合并冠心病及其危险因素患者,更应谨慎权衡缺血和出血风险,可借助CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc评分系统,此外,NOAC(尤其是直接凝血酶抑制剂)对此类患者是否适用尚存争议。

(2)胺碘酮致甲亢:胺碘酮致甲亢发生率较低(中国香港地区为6%),但其MACE风险增加3倍。胺碘酮导致的甲亢分为I型和II型。I型:患者有隐匿的甲状腺疾病(如甲状腺肿和Graves病早期),在胺碘酮过量碘负荷后出现甲亢。如病情允许,推荐停用胺碘酮。治疗需要大剂量ATD,如甲硫咪唑或丙硫氧嘧啶,<sup>131</sup>I治疗无效;II型:药物导致



的甲状腺炎。由于胺碘酮有 $\beta$ 受体阻滞剂作用，所以胺碘酮导致的甲亢患者常无心悸和心动过速的表现，心房颤动复发提示有可能出现甲亢。这类患者常不需要停用胺碘酮，但需严密监测甲状腺功能并接受内分泌代谢专科医师诊治。应于胺碘酮治疗开始前和治疗后每3个月定期检查甲状腺功能。

(3) 联合用药: 抗甲状腺药物与抗血小板药物、他汀类药物同时应用时对肝功能和血液系统的影响加重，应注意复查血常规及肝功能，以早期发现可能出现的脏器损伤。三碘甲腺原氨酸使RAAS激活，血清ACE活性增加，对于正在服用ACEI/ARB的冠心病患者是否需要调整剂量尚不确定。

### 7.12.3 冠心病合并临床和亚临床甲状腺功能减退(甲减)

7.12.3.1 流行病学 甲减患者心血管系统症状和体征不明显，但动脉粥样硬化发生风险升高，包括TC、LDL-C、舒张压、同型半胱氨酸水平升高以及颈动脉内膜中层厚度(cIMT)增加。近期JAMA发表的一篇荟萃分析证实，亚临床甲减增加冠心病事件和死亡率，尤其在TSH $\geq 10$  mIU/L人群中。无独有偶，2016年*Eur Heart J*发表张铭等研究结果显示，冠心病合并甲减患者接受介入治疗后主要不良心脑血管事件发生风险明显增加，而给予足量的甲状腺激素替代治疗可明显降低主要不良心脑血管事件发生风险。

7.12.3.2 一般治疗 对于年龄 $< 50$ 岁，既往无心血管疾病史患者，通常采用左甲状腺素全剂量替代治疗(100~150  $\mu\text{g}/\text{d}$ )。对于年龄 $> 50$ 岁，确诊或拟诊冠心病患者，治疗方案选择应慎重。在对冠心病合并甲减患者治疗前，应明确3个问题：①甲状腺激素替代治疗前是否需要行冠状动脉血运重建。对于UA、左主干病变或三支病变伴左心室功能障碍患者，如无介入治疗适应证，可行CABG；术前准备充分、术中严密监护，采用非体外循环方式，行CABG较为安全，但重度甲减患者在体外循环下手术风险大；极少数情况下，患者因甲减致出血时间和APTT延长需补充凝血因子。患者可于术后接受甲状腺激素全剂量替代治疗。②稳定型心绞痛尚不需接受血运重建治疗，此类患者可由小剂

量左甲状腺素(12.5  $\mu\text{g}$ )开始，然后每6~8周增加12.5~25  $\mu\text{g}$ ，直至血清TSH水平恢复正常。甲状腺激素替代治疗可降低此类患者体循环阻力和后负荷，提高心肌能量利用度，最终改善心肌缺血症状。联合使用 $\beta$ 受体阻滞剂有助于控制心率。③对于无临床症状的冠心病高危患者，甲状腺激素替代治疗可由小剂量(25~50  $\mu\text{g}/\text{d}$ )开始，每6~8周增加25  $\mu\text{g}$ ，直至血清TSH水平恢复正常。对于上述所有患者，甲状腺激素替代治疗应持续至血清TSH水平和临床甲状腺功能恢复正常。

亚临床甲减，即血清TSH $> 3.5 \sim 4.0$  mIU/ml，三碘甲腺原氨酸和甲状腺素水平正常。英国全科医师数据库显示，对70岁以下甲减患者进行甲状腺激素替代治疗，使TSH水平维持在5~10 mIU/ml可减少缺血性心脏病事件，降低心血管死亡率。但有专家指出，对于 $\geq 65$ 岁的亚临床甲减患者存在过度治疗情况，可能增加心律失常发生风险，因此不推荐70岁以上，TSH水平为4.5~8 mIU/ml的甲减患者进行替代治疗。

### 7.12.3.3 特殊治疗推荐

(1) 他汀类药物相关性肌病和横纹肌溶解：甲减患者血脂异常主要表现为血清TC和LDL-C水平升高，可能与LDLR数量下调有关。血清TC和LDL-C水平升高是冠心病发生发展的重要危险因素，虽然他汀类药物广泛用于冠心病一级和二级预防，但通常降脂治疗对甲减患者血脂异常效果较差。临床上，部分甲减患者服用他汀类药物表现为肌酶水平升高或轻度肌痛和肌无力，停用他汀类药物后症状可缓解，部分患者表现为严重肌病和横纹肌溶解，最终导致急性肾衰竭，需连续肾脏替代治疗。对于此类患者，在服用他汀类药物前存在甲减或亚临床甲减而未接受替代治疗可能是一项重要的危险因素。提示临床医师在处方他汀类药物前应重视对甲状腺功能和基线肌酸激酶的检查，一旦确诊，应立即停用他汀类药物并开始静脉补液和左甲状腺素(50~100  $\mu\text{g}/\text{d}$ )治疗。对于他汀类药物致肌病的甲减患者而言，纠正甲状腺功能后仍可谨慎地重新开始使用他汀类药物。

不同类型他汀类药物导致肌损伤的风险不同，

如普伐他汀、匹伐他汀或瑞舒伐他汀导致肌损伤风险较小，洛伐他汀致肌损伤风险较大；高剂量他汀类药物或联合应用降脂药也是肌损伤的危险因素之一；其他危险因素包括：老年女性、糖尿病、慢性肝肾功能不全、围术期等。

(2) CABG 围术期管理：CABG 可改善冠心病合并甲减患者的心绞痛症状，并改善长期预后。CABG 对正常甲状腺功能具有一过性抑制作用，接受 CABG 的甲减患者甲状腺功能则被进一步抑制，围术期并发症与远期死亡率明显增加。对甲减患者 CABG 术后静脉补充足量甲状腺素，尽管可以降低循环阻力，增加心输出量，但是否能改善总体死亡率尚存争议；若补充剂量过大，可能诱发心绞痛和心肌梗死，增加  $\beta$  受体阻滞剂用量并静脉使用硝酸酯类药物多可缓解症状。因此，此类患者 CABG 术后补充甲状腺素的剂量应根据动态监测甲状腺素水平和心血管系统功能状态来决定，并及时作出调整。

(3) 黏液性水肿昏迷：此类患者发生心肌梗死并不罕见，通常发生于接受大剂量左甲状腺素治疗的缺血性心脏病患者中。应注意，此类患者由于意识丧失，缺乏典型症状和心电图动态演变，因此应常规监测心肌酶学变化。

(4) 胺碘酮致甲减：接受胺碘酮治疗的患者甲减发生率为 15% ~ 30%，桥本甲状腺炎是胺碘酮致甲减最常见的危险因素。可选择甲状腺激素替代治疗。在无桥本甲状腺炎时，胺碘酮致甲减往往呈自限性，所以在甲状腺激素替代治疗 6 ~ 12 周后，需重新评估患者的甲状腺功能，以明确是否需要继续替代治疗。甲状腺功能应于胺碘酮治疗开始前检查，并于开始治疗后每 3 个月复查 1 次。

### 7.13 冠心病合并风湿免疫疾病

7.13.1 概述 按照美国 1993 年指南的分类标准，风湿免疫疾病包括 10 大类，近 200 种疾病。具体包括 5 类：①自身免疫性弥漫性结缔组织病；②与脊柱关节炎相关的疾病，如强直性脊柱炎；③一些退行性变；④与感染相关的疾病，如既往所谓的风湿热；⑤代谢性疾病，如高尿酸血症和痛风。

上述几类疾病，特别是弥漫性结缔组织病如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮患者心血管疾病的发

生风险非常高，而且发病早，女性多，症状不典型，有早发冠心病的风险，包括 ACS 和无症状心肌梗死；充血性心力衰竭的发生率也非常高，而且患者预后不良，一旦发病后死亡率非常高。类风湿关节炎患者的寿命较预期寿命缩短 5 ~ 10 年，在早逝原因中，近 50% 的死亡由心血管疾病因素造成。系统性红斑狼疮及其他弥漫性结缔组织病也有相似的心血管风险。这些患者的病变主要是自身免疫性炎症反应造成血管内皮细胞破坏，影响血管平滑肌舒缩功能，最终发生早发性动脉粥样硬化，导致心脑血管疾病。对于早发冠心病患者，尤其是女性患者需通过红细胞沉降率、C 反应蛋白、补体及其他免疫学相关指标排除患者合并免疫性疾病的可能。

7.13.2 药物治疗推荐 欧洲抗风湿病联盟 (EULAR) 对心血管高风险的类风湿关节炎和炎性疾病给出了基于循证医学证据的推荐意见。该推荐意见共包括 10 条，可以作为风湿免疫科医师和心血管科医师参照的标准。

类风湿关节炎患者是冠心病的高风险人群，一方面是该病患者冠心病的传统易患因素增加，另一方面是炎性反应的作用。除类风湿关节炎外也包括其他关节炎，如强直性脊柱炎、银屑病关节炎，这些患者均应视为高危人群。

积极地早期治疗风湿性疾病能降低冠心病的发生风险，早期治疗药物包括肿瘤坏死因子抑制剂以及甲氨蝶呤等，但甲氨蝶呤可导致叶酸缺乏而引发高同型半胱氨酸血症，后者是冠心病的高危因素，所以建议此类患者补充叶酸，降低心血管疾病发生风险。

类风湿关节炎患者病程超过 10 年，或血清类风湿因子或环瓜氨酸多肽阳性以及出现关节外表现，均需进行冠心病风险评估，如 SCORE 评分指标，根据年龄、性别、吸烟情况、收缩压、TC/HDL-C 比值的积分进行风险评估，其危险程度相当于传统评分的 1.5 倍。

评价血脂的指标为 TC/HDL-C。相对于 LDL，前者更能预测类风湿关节炎患者的心血管疾病发生风险。类风湿关节炎患者，尤其是处于活动期的患者，HDL-C 水平降低，导致 TC/HDL-C 及 TG 水平升高，应用抗风湿药物（包括糖皮质激素）可以

改善 TC/HDL-C 水平。

参考 2014 年 JBS 冠心病预防指南,如收缩压 > 140 mmHg, LDL > 2.5 mmol/L 需开始药物干预。

降脂治疗优先选用他汀类药物。没有证据显示应优先考虑 ACEI 或 ARB 用于降压治疗。

风湿免疫科最常用的非甾体消炎药对血栓形成有一定影响。非甾体消炎药通过抑制血栓素合成而增加出血风险。COX-2 选择性抑制剂与华法林联用时,同样可能影响凝血功能。此时建议监测 INR 及凝血指标。必要时减少华法林用量,降低出血风险。同时非甾体消炎药可能影响抗血小板药物的活性,需慎用。

**糖皮质激素:**糖皮质激素在冠心病合并类风湿关节炎的治疗中是一把双刃剑,一方面,糖皮质激素可以升高胆固醇及血压,且导致血糖代谢紊乱及胰岛素耐受;另一方面,糖皮质激素可以抑制炎症反应,降低动脉硬化发生风险,所以确定糖皮质激素用量需考虑患者炎症和冠心病易患因素。研究证实,长期应用高剂量糖皮质激素较低剂量更易增加心血管疾病的发生风险,所以目前建议糖皮质激素使用时间应短,并且为最小有效剂量。

吸烟可以增加类风湿关节炎患者心血管疾病的发生风险,强烈建议类风湿关节炎患者戒烟,必要时可以采取干预措施。

类风湿关节炎、强直性脊柱炎、银屑病等风湿性疾病的活动度与心血管疾病发生发展密切相关,因此,为降低心血管疾病发生风险,应最大限度地限制风湿性疾病的活动度。使用颈动脉超声评价无症状颈动脉粥样硬化斑块可作为风湿性疾病患者心血管疾病风险评估的重要组成部分。

### 7.14 冠心病合并外科手术

**7.14.1 概述** 在世界范围内,非心脏外科手术相关的并发症每年总发生率为 7% ~ 11%,死亡率为 0.8% ~ 1.5%,这些并发症中 42% 属于心脏并发症。因此,对于冠心病合并外科手术患者,合理用药至关重要。

ESC 对于外科手术风险的评估见表 24。冠心病合并外科手术患者围术期并发症的发生风险取决于多种因素,包括患者术前的一般情况、合并的临

床情况、实施外科手术的紧要性、外科手术的大小、手术类型及其持续时间等。下列患者心脏并发症的发生风险明显升高:明确诊断或无症状的缺血性心脏病、左心室功能不全、心脏瓣膜疾病、心律失常、既往有较长时间的血流动力学不稳定及心脏负荷状态的外科手术患者。

表 24 ESC 对于外科手术风险的评估

依据手术或介入类型评估手术风险		
低风险: < 1%	中等风险: 1% ~ 5%	高风险: > 5%
表浅手术	腹腔内手术:脾切除术、主动脉及主要血管食管裂孔疝修补术、胆囊切除术	开放式下肢血运重建术或截肢术或血栓栓塞清除术
乳腺	颈动脉手术	十二指肠-胰腺手术
牙科	外周动脉成形术	肝切除术、胆道手术
内分泌: 甲状腺	介入血管瘤修复术	食管切除术
眼科	头颈部手术	肠穿孔修复术
置换型手术	大型神经或骨科手术(髋部和脊柱手术)	肾上腺切除术
无症状颈动脉手术	大型泌尿外科或妇科手术(肾移植)	胆囊切除术
小型妇科手术	非大型胸腔内手术	肺切除术
小型骨科手术	(经尿道前列腺切除术)	肺或肝移植
小型泌尿外科手术		

注:外科手术风险评估是指仅考虑特定的手术操作,不考虑患者并发症前提下心血管死亡和心肌梗死 30 天风险的大致评估;ESC:欧洲心脏病学会

对于冠心病合并外科手术患者,外科手术及麻醉增加患者的心肌耗氧量、减少心肌供氧,可能诱发心肌缺血,引发不良心血管事件。大部分病情稳定患者能够耐受低危和中危手术,不需额外评估,但某些患者则需多学科的专家团队会诊进行综合评估(包括麻醉师、心内科医师、外科医师及其他必要人员)。术前及术后优化的药物治疗可以明显降低患者围术期并发症发生率。

### 7.14.2 药物选择

**7.14.2.1 β受体阻滞剂** 冠心病合并外科手术患者围术期应用β受体阻滞剂的主要目的在于通过减慢心率、降低心肌收缩力来减少心肌耗氧量,延长舒张期供血,同时β受体阻滞剂对于冠心病患者还有心血管保护作用,可降低死亡率。

(1) 治疗启动时机:冠心病患者若近期正在服用β受体阻滞剂,推荐围术期继续使用;冠心病或有明确心肌缺血证据的高危患者,如尚未使用β受体阻滞剂,在择期外科手术前可考虑根据心率和血压使用β受体阻滞剂,注意剂量调整;不推荐手术

前短时间内不经剂量调整而直接大剂量应用 $\beta$ 受体阻滞剂治疗。

(2) 治疗目标：择期外科手术患者如考虑 $\beta$ 受体阻滞剂治疗，应于术前至少2天（争取1周）起始，由较小剂量开始，按心率和血压逐步上调剂量（围术期目标心率为60~80次/分，同时收缩压>100 mmHg），术后继续应用。

(3) 药物推荐：推荐使用阿替洛尔或比索洛尔作为非心脏外科手术患者的术前口服药物。

#### 7.14.2.2 他汀类药物

(1) 治疗启动时机：对于冠心病患者，若外科手术前已服用他汀类药物，推荐围术期继续服用；尚未应用他汀类药物的患者，若拟行血管手术，推荐于术前至少2周启动他汀类药物（以达到最大的斑块稳定效果），并持续使用，对于非血管手术患者也建议加用。

(2) 治疗目标：对于冠心病合并外科手术患者，其治疗目标与普通冠心病患者相同，应用他汀类药物应将患者的LDL-C控制在<1.8 mmol/L（非HDL-C < 12.6 mmol/L），经他汀类药物治疗后仍不达标者，可将基线LDL-C水平降低50%作为替代目标。

(3) 药物推荐：推荐选用长半衰期或缓释型他汀类药物，如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀。

7.14.2.3 ACEI 或 ARB ACEI对器官的保护作用独立于其降压作用之外。但关于冠心病患者外科手术围术期是否应用ACEI一直存在争议，一项观察性研究提示，ACEI并未降低大血管手术后高危患者的死亡率和心血管并发症的发生率。同时，外科手术围术期应用ACEI或ARB可能导致麻醉后严重低血压的发生，这一情况易出现于麻醉诱导过程中和联用 $\beta$ 受体阻滞剂时。

(1) 治疗启动时机：对于冠心病患者，若合并稳定的心力衰竭或左心室功能不全，可在密切观察的基础上，继续应用ACEI或ARB；若一般状况稳定的冠心病患者术前发现左心室功能不全，应尽可能推迟手术，明确心功能不全的原因，同时启动ACEI和 $\beta$ 受体阻滞剂治疗；若冠心病合并高血压患者术前应用ACEI或ARB降压，则应于外科手

术前短暂停用ACEI或ARB，术前1日停用ACEI即可降低低血压发生率。

(2) 治疗目标：若患者存在ACEI治疗指征，应以不出现低血压等不良反应为治疗目标。

(3) 药物推荐：常用药物包括卡托普利、依那普利、西拉普利、贝那普利、培哚普利、雷米普利等，若患者出现干咳的不良反应，可更换为ARB。

#### 7.14.2.4 硝酸酯类药物

(1) 治疗启动时机：对于冠心病合并外科手术患者，若患者有明确的缺血导致的心绞痛，可加用硝酸酯类药物，但应避免低血压等不良反应的发生，尤其与 $\beta$ 受体阻滞剂、ACEI等药物联用时。

(2) 治疗目标：控制患者心绞痛发作，改善心肌缺血；预防和控制缺血发作。

(3) 药物推荐：短效的硝酸甘油和长效的硝酸异山梨酯（亦称二硝酸异山梨酯）以及5-单硝酸异山梨酯等。

7.14.2.5 抗血小板药物 对于冠心病患者，抗血小板和抗凝药物的应用十分常见，但二者却是增加外科手术围术期出血发生率的独立危险因素，因此术前必须综合全面地评估患者的出血和血栓风险，权衡利弊后决定如何用药。

(1) 治疗启动时机：若患者外科手术前正在服用小剂量的阿司匹林，则应在权衡患者出血和血栓风险的基础上个体化选择是否继续使用阿司匹林；若预期外科手术中止血困难，应考虑暂停使用阿司匹林。正在服用P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂的患者，如临床情况允许，且不存在缺血事件高风险，应停用替格瑞洛或氯吡格雷5天、普拉格雷7天后进行手术；对于介入治疗术后的冠心病患者，若拟行外科手术，除非阿司匹林相关的手术出血有致命风险，否则推荐阿司匹林在BMS置入后使用4周、DES置入后使用3~12个月；对于介入治疗术后的冠心病患者，若拟行外科手术，除非P2Y<sub>12</sub>受体抑制剂相关的手术出血有致命风险，否则推荐该类药物治疗在BMS置入后使用4周、DES置入后使用3~12个月。

(2) 治疗目标：治疗目标与普通冠心病患者相同，尽可能地平衡血栓和出血风险，避免血栓事件和出血事件发生。

(3) 药物推荐：目前常用的抗血小板药物主要包括阿司匹林和 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂，后者包括氯吡格雷、替格瑞洛和普拉格雷，推荐使用氯吡格雷或替格瑞洛，对氯吡格雷反应不佳的患者可考虑更换为替格瑞洛。

#### 7.14.2.6 抗凝药物

(1) 治疗启动时机：抗凝治疗会明显增加外科手术围术期的出血风险，若患者抗凝治疗的预期获益大于出血风险，则应于综合评估后在围术期继续维持原抗凝治疗方案或适当调整后继续抗凝治疗；对于血栓风险低危的患者应于术前停用抗凝药物，以减少术中出血并发症的发生。

(2) 治疗目标：治疗目标与普通冠心病患者相同，尽可能地平衡血栓和出血风险，避免血栓事件和出血事件发生。

(3) 药物推荐：目前常用的抗凝药物主要包括 UFH、LMWH、比伐卢定和磺达肝癸钠等，外科手术围术期主要使用 LMWH，LMWH 包括依诺肝素、达肝素和那曲肝素，最常使用的药物为依诺肝素。

7.14.2.7 CCB 冠心病合并外科手术患者，若明确存在血管痉挛所致心绞痛，可继续使用 CCB。

7.14.2.8  $\alpha_2$  受体激动剂 可增加发生临床意义的低血压和非致死性心搏骤停的发生风险，因此冠心病合并外科手术患者禁用  $\alpha_2$  受体激动剂。

#### 7.14.3 注意事项

##### 7.14.3.1 $\beta$ 受体阻滞剂

(1) 中枢神经系统不良反应：多梦、幻觉、失眠、疲乏、眩晕以及抑郁等症状，特别是脂溶性高的  $\beta$  受体阻滞剂，易通过血脑屏障引起不良反应，如普萘洛尔。

(2) 消化系统不良反应：腹泻、恶心、胃痛、消化不良、便秘等消化系统症状。少数患者可致脏腹膜纤维大量增生。

(3) 肢端循环障碍：少数患者出现四肢冰冷、发绀、脉搏消失，以普萘洛尔发生率最高。

(4) 支气管痉挛：当服用非选择性  $\beta$  受体阻滞剂时，由于  $\beta_2$  受体被阻断，使支气管收缩，增加呼吸道阻力，诱发或加重支气管哮喘的急性发作。

(5) 低血糖反应： $\beta$  受体阻滞剂不影响胰岛素的降血糖作用，但正在使用胰岛素治疗的糖尿病患者，使用  $\beta$  受体阻滞剂能延缓胰岛素引起低血糖反应后的血糖恢复速度，即产生低血糖反应，故糖尿病患者或低血糖患者应慎用  $\beta$  受体阻滞剂。

(6) 心血管系统不良反应：临床较常见的心血管系统不良反应有低血压、心动过缓等。

##### 7.14.3.2 他汀类药物

(1) 常见的不良反应：失眠、头痛、腹泻、便秘等。

(2) 较严重的不良反应：①肌病风险：他汀类药物会引起相关性肌病，部分患者出现横纹肌溶解。他汀类药物相关性肌病的主要临床表现为肌痛或四肢无力，伴肌酸激酶水平升高超过 10 倍 ULN，也出现发热和全身不适，肌病如未及时发现，仍继续服药，可能导致横纹肌溶解和急性肾衰竭。②糖尿病风险：他汀类药物可以引起患者血糖水平升高，尤其是服用大剂量他汀类药物，引发糖尿病的风险会大大增加，主要表现为空腹血糖及糖化血红蛋白水平升高、新发糖尿病及原有糖尿病血糖水平控制不佳。③肝酶异常：他汀类药物可以引起血清转氨酶水平升高，不同他汀类药物说明书对肝脏安全性的描述详尽程度不同，各种他汀类药物致转氨酶水平升高的发生率各不相同。虽然他汀类药物有肝酶异常的不良反应，但肝功能异常并不是他汀类药物使用的绝对禁忌证。在患者服用他汀类药物过程中，需观察黄疸、肝大、乏力不适及嗜睡等肝损害的症状和体征，一旦出现应及时停药，并全面评估明确肝损害的原因。临床实践中，正在服用他汀类药物的患者，如已观察到肝酶水平升高超过 3 倍 ULN，应嘱患者暂停服用他汀类药物，并每 1~2 周重复检测肝酶，当肝酶水平正常后再考虑重新服用他汀类药物或其他调脂药物。④对认知功能的影响：胆固醇在大脑的形成及其功能至关重要，因此降低胆固醇水平可能会引发精神和神经症状，如严重的易激惹、攻击行为、自杀冲动、认知功能障碍、记忆丧失、完全健忘、多动神经症及勃起功能障碍等。临床上出现上述症状时，应考虑可能与服用他汀类药物有关，及时停药。在多数患者中，上述症状均

是可逆的，而复用时可再发。

#### 7.14.3.3 ACEI

(1) 咳嗽：是最常见的不良反应，为无痰干咳，夜间为重，影响患者睡眠。发生机制不明，可能与药物对激肽酶的抑制作用导致缓激肽在体内水平升高有关。在减少用药剂量并给予止咳药物后，患者能继续耐受治疗，真正需要停药的患者为数不多。

(2) 肾功能减退、蛋白尿：由于 ACEI 主要扩张肾小球出球小动脉，降低肾小球滤过压，可以不同程度地降低 GFR，从而出现程度不等的血肌酐水平升高现象，基础肾功能不全或心力衰竭患者更易发生。为避免或减轻用药后血肌酐水平的升高，临床常以小剂量起始，密切观察用药后的血肌酐水平变化，用药后血肌酐水平升高超过基础状态的 50% 或绝对值超过  $221 \mu\text{mol/L}$ ，应考虑停药。一般认为血肌酐水平  $> 265 \mu\text{mol/L}$  时应避免使用 ACEI。特别值得提出的是，对存在高血压肾损害或糖尿病肾病患者，无论其治疗前的血肌酐水平如何，一旦能够顺利加用 ACEI，可以显著延缓肾功能的进一步恶化。ACEI 使用早期可出现一过性蛋白尿，一般不影响治疗，随着用药时间的延长，蛋白尿的排泄可以减少或消失。事实上，ACEI 对存在高血压肾损害或糖尿病肾病的患者，可以显著减少尿微量清蛋白的排泄量。

(3) 高钾血症：为用药后抑制醛固酮的释放所致。联用保钾利尿剂或口服补钾时更易发生。因此，服用 ACEI 的患者同时口服补钾应慎重，并减少补钾的剂量，密切观察血钾水平的变化，在调整 ACEI 剂量时尤应如此。对重度心力衰竭患者推荐合并使用 ACEI 和小剂量螺内酯，故应密切监测血钾水平变化，必要时减少 ACEI 剂量。

(4) 低血压：首剂低血压是 ACEI 常见的不良反应，尤其在老年、血容量不足和心力衰竭患者中容易发生。首剂低血压的发生与过敏反应以及今后使用 ACEI 的疗效无关。为避免首剂低血压的发生，推荐以小剂量起始（如卡托普利  $3.125 \sim 6.25 \text{ mg}$ ），同时使用利尿剂的患者加用 ACEI 前暂停或减少利尿剂的用量。某些心力衰竭患者尽管血压偏低，应设法小剂量加用 ACEI，因为研究资料表明，

一旦能够使用 ACEI，肯定可以使患者获益。

(5) 肝功能异常、味觉和胃肠功能紊乱：可能出现一过性转氨酶水平升高，一般不影响治疗。少数患者用药后出现腹泻而不能坚持服药，可以试用另一种 ACEI 或停药。

(6) 皮疹、血管神经性水肿：为药物的过敏反应，一旦出现应立即停药。罕见引起喉头水肿窒息报道。

#### 7.14.3.4 硝酸酯类药物

(1) 头痛：是硝酸酯类药物最常见的不良反应，呈剂量和时间依赖性，如将起始剂量减半后可明显减少头痛的发生，大部分患者服药 1~2 周后头痛可自行消失。阿司匹林亦可使之有效缓解。头痛的消失并不意味着抗心肌缺血效应的减弱或缺失。

(2) 面部潮红。

(3) 心率加快。

(4) 低血压：可伴随出现头晕、恶心等。

(5) 舌下含服硝酸甘油可引起口臭。

(6) 少见皮疹。

(7) 长期大剂量使用可罕见高铁血红蛋白血症。

#### 7.14.3.5 抗血小板、抗凝药物

(1) 过敏反应：部分应用阿司匹林等抗血小板药物的患者发生过敏反应，轻者皮肤出现皮疹，重者可发生哮喘。一旦用药过程中发生过敏反应，应立即停药，并加用抗过敏药。

(2) 胃肠道反应：为该药常见的不良反应，表现为上腹不适、恶心、食欲差，是药物对胃的刺激所致，采用肠溶制剂、微粒化制剂或泡腾片等可以减少上述症状；也可以采取与食物同时服用的方法，以减轻胃肠道刺激症状。

(3) 出血倾向：应用抗血小板药物时，部分患者出现皮肤、黏膜出血。皮肤出血表现为皮肤出现压之不褪色的小红点或青紫色瘀斑，皮肤出血患者减小服药剂量或暂时停用抗血小板药物即可消失。黏膜出血表现为消化道出血（呕血）、泌尿道出血（尿血），尤其消化道出血比较常见。消化道出血多发生于原有慢性胃病（尤其伴溃疡病）的患者，轻者表现为大便发黑，重者表现为呕血和贫血。一旦发生须立即停药，并加用 PPI（如雷贝拉唑、泮托拉

唑)和胃黏膜保护剂等,必要时进行胃镜检查,以明确出血部位和病变性质。罕见脑出血,但后果严重,所以伴严重高血压者须遵医嘱服药。

(4) 肝酶水平升高:抗血小板药物经肝脏代谢,部分患者用药后可以使转氨酶水平轻度升高,如转氨酶水平升高幅度低于2倍ULN,一般不影响用药,明显升高者,须停药并予以保肝治疗。

(5) 白细胞减少、血小板降低:为比较严重的不良反应,主要发生于使用LMWH、氯吡格雷的患者,轻度白细胞减少或血小板降低只需停药观察或换药,重者(尤其伴内脏出血者)需接受对症治疗。

## 8 冠心病特殊类型的用药治疗原则

### 8.1 川崎病所致冠状动脉病变

8.1.1 概述 川崎病(kawasaki disease, KD)又称皮肤黏膜淋巴结综合征(mucocutaneous lymph node syndrome, MCLS),是一种原因不明的全身性血管炎综合征,主要累及中小动脉,以发热、皮肤黏膜病损、淋巴结肿大和肢端改变为临床特征,婴幼儿多见,85%发生于5岁以下儿童,常见于男孩,男女比例为1.5:1。KD最严重的危害为心血管系统受累,尤其是冠状动脉损害(coronary arterial lesions, CAL),未经治疗的KD患儿中CAL发生率为15%~25%。KD的冠状动脉病变包括冠状动脉炎、冠状动脉扩张及冠状动脉瘤(coronary arterial aneurysms, CAA),后期由于冠状动脉狭窄、闭塞及血栓形成,导致缺血性心脏病、心肌梗死,甚至猝死。目前KD所致的CAL已成为儿童获得性心脏病的首要病因。

尽管流行病学和临床特征支持KD是由感染引起的,但病因尚未清楚,KD急性期出现免疫紊乱,可能为感染或抗原(如药物)所致变态反应即异常的反应应答。KD是一种全身性血管炎,不仅累及冠状动脉。病初受累血管主要为血管中膜水肿,中膜平滑肌细胞分离、血管内皮细胞肿胀、内皮下水肿,但内弹力层保留完整;发病7~9天后,炎性细胞浸润、内弹力层破坏及肌层断裂、成纤维细胞增殖,血管结构重建,内膜增生和新生血管形成,可致动脉瘤、血栓、狭窄。

### 8.1.2 临床诊断

8.1.2.1 KD合并CAL的诊断 日本川崎病研究组制定KD患儿冠状动脉扩张诊断标准:<5岁患儿冠状动脉内径>3mm,≥5岁患儿冠状动脉内径>4mm,冠状动脉局部内径较邻近处明显扩大≥1.5倍或冠状动脉管腔明显不规则。扩张的冠状动脉内有血栓形成或内膜增厚,可产生狭窄甚至闭塞。多为左冠状动脉扩张,占30%~50%,其中15%~20%发展为CAA。

8.1.2.2 AHA制定的CAA分类 小型CAA(内径<5mm)、中型CAA(内径5~8mm)、巨大CAA(内径>8mm)。CAA是KD最严重并发症,血管内膜易形成血栓、血管内皮增生致冠状动脉管腔狭窄,发生心肌梗死和猝死,也是KD患儿首要死亡原因。如果超声心动图发现血管周围灰度增强、膨胀、冠状动脉未见逐渐变细则提示冠状动脉炎(CAA前表现)。

最新研究指出,体表面积(BSA)纠正的冠状动脉内径能更好地反映真实的CAL情况,降低漏诊率。BSA纠正的冠状动脉内径计算方法:BSA纠正的左冠状动脉内径(sLCA)=LCA内径/BSA;BSA纠正的右冠状动脉内径(sRCA)=RCA内径/BSA。纠正后的冠状动脉内径与主动脉根部(AO)的比值是判断冠心病的理想指标。当LCA/AO>0.20或RCA/AO>0.18时,即可考虑合并冠状动脉扩张。

8.1.3 药物治疗 治疗原则:抗感染、抗凝、保护冠状动脉、防止CAA形成及预防心肌梗死。由于KD可出现严重的CAL,甚至CAA,因此KD的治疗无需等到完全符合诊断标准。常规有效的治疗方案为静脉注射用丙种球蛋白(IVIG)+阿司匹林。

8.1.3.1 阿司匹林 阿司匹林是治疗KD的首选药物,可以抑制血小板环氧化酶产生,阻止TXA<sub>2</sub>合成,具有防止血小板聚集、血栓形成及抗炎作用。用法:急性期30~50mg/(kg·d),热退后减为3~5mg/(kg·d),口服,6~8周。合并有CAL者加用双嘧达莫3~5mg/(kg·d),维生素E20~30mg/(kg·d),并延长至冠状动脉内径恢复3mm以内,疗程1.5~2年。单用阿司匹林不能减轻CAL,必须与IVIG联合治疗。

8.1.3.2 大剂量 IVIG 具有抗炎、保护冠状动脉作用，可阻止或明显降低 CAL 发生率。主要为封闭自身抗体、阻断引起血管损伤的免疫效应，减少血小板凝集。使用最佳时机为发病 10 天（尤其 5~7 天）内应用。用法：2 g/(kg·d) 单次或分 2 次静脉滴注。IVIG 耐受的 KD 患儿治疗可以首选大剂量 IVIG 再次输注的追加治疗，尤其对同时合并 CAL 的 IVIG 耐受患儿具有较好的疗效；经过 2 次大剂量 IVIG 冲击治疗后仍然无法控制病情时，可以考虑给予糖皮质激素治疗。

8.1.3.3 CAA 治疗 主要采用抗凝及溶栓治疗。

(1) 长期抗凝治疗：小剂量阿司匹林基础上加用华法林 0.1 mg/(kg·d)（需定期监测凝血时间）可降低冠状动脉狭窄及猝死的发生率。其他抗血小板药物，如双嘧达莫、氯吡格雷等也可用于 CAA 抗凝治疗。LMWH 对婴幼儿更安全，可短期应用于因手术停用华法林时。为预防缺血性心脏病发作和心功能不全，可同时应用  $\beta$  受体阻滞剂、CCB、ACEI。

(2) 溶栓治疗：CAA 血栓形成或发生冠状动脉阻塞、心肌梗死时需要溶栓治疗。药物包括：链激酶、尿激酶、t-PA、阿昔单抗（抗血小板凝集单克隆抗体）等。当 CAA 内径  $\geq 8$  mm 时，应避免重体力活动和激烈运动。

8.1.3.4 冠状动脉狭窄治疗 晚期并发症包括冠状动脉狭窄及心肌梗死等，主要采用介入治疗和外科手术。介入手术包括经皮内冠状动脉成形术、冠状动脉支架植入术、经皮腔内冠状动脉旋切术。外科手术治疗方法为 CABG，具体治疗方法应由心脏专科医师决定。心脏移植适用于重症不可逆性心功能不全和冠状动脉病变，且无法进行手术和介入治疗者。

8.1.3.5 其他药物 英利昔单抗 (infliximab)，即抗肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  的单克隆抗体，能够减轻细胞因子介导的炎症反应；依那西普是一种 TNF 阻断剂，能结合 TNF 受体  $\alpha$ 。依那西普和英利昔单抗未来有可能成为难治型 KD 的替代药物。乌司他丁属蛋白酶抑制剂，可通过抑制中性粒细胞弹性蛋白酶、TNF- $\alpha$  及其他炎性细胞因子，发挥抗感染、抑制血小板的活性作用，是 IVIG 耐受或

无反应时可选择的一线或二线用药。他汀类药物：KD 急性期会出现血脂异常，如 HDL 水平下降等。调整 KD 患儿血脂至正常水平，对血管炎性反应和内皮细胞功能障碍有益，但远期疗效尚待研究。

8.1.4 预后及随访 KD 的预后取决于 CAL 的严重程度。虽经积极治疗，但仍有 5%~10% 的 KD 患儿并发冠状动脉扩张或 CAA，后期还可发展为缺血性心脏病，其中巨大 CAA 预后最差。研究提示，消退的冠状动脉病变远期仍然存在内膜结构与功能异常，KD 是成人冠心病病因之一。因此，KD 的长期随访（病程后 1、2、3、6 个月、1~5 年，伴 CAA 者终身随访）及必要的干预至关重要。1%~2% 患者死于心肌梗死或动脉瘤破裂，个别患者数年后猝死。

8.2 家族性高胆固醇血症所致冠心病

8.2.1 概述 家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolemia, FH) 是指由于遗传基因异常所致的血脂代谢紊乱，具有家族聚集性的特点，是早发冠心病患者的主要原因。LDLR 缺失和 LDLR 缺陷性突变可导致 LDLR 调节紊乱、功能受损。杂合子患者 1 条染色体发生突变基因，胆固醇水平为正常的 2~3 倍，而纯合子型 FH 表现则更为严重，2 条染色体发生基因突变，胆固醇水平为正常人的 3~6 倍。杂合子型 FH 患者在青年中期可发生冠心病，而纯合子型 FH 患者一般在童年或青年早期发生冠心病。FH 由于基因缺陷，冠心病疾病进展迅速可引起早期死亡。除 LDLR 基因突变可导致 FH 外，而其他基因如 APOB 基因缺陷、PCSK9 基因突变也可引起 FH。

8.2.2 诊断 早期诊断杂合子型 FH 和纯合子型 FH 并进行降 LDL-C 治疗可以有效预防和延缓缺血性心脏病的发生，但目前并无有效的检查方法协助诊断，仅可通过基因检测、家族史、LDL-C 水平协助诊断。

根据美国国家脂质协会 (NLA) 诊断标准，患者有以下情况需考虑有严重的 FH 表型的可能性（包括纯合子型 FH）： $< 20$  岁的儿童或青年：LDL-C  $\geq 4.1$  mmol/L (160 mg/dl)，非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C)  $\geq 4.9$  mmol/L (190 mg/dl)



≥ 20 年；成人：LDL-C ≥ 4.9 mmol/L (190 mg/dl)，non-HDL-C ≥ 5.7 mmol/L (220 mg/dl)。

纯合子型 FH 的诊断标准包括：未经治疗的 LDL-C 水平 > 12.9 mmol/L (500 mg/dl) 或治疗后 ≥ 7.7 mmol/L (300 mg/dl)；但此临界值并非排除纯合子型 FH 的标准，还需结合患者的临床表现，如 10 岁前出现皮肤或肌腱黄斑，早期出现严重的动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 以及 LDL-C 水平在双亲中均升高的家族史等。确诊可采用基因检测，但由于检测手段的局限性，即使阴性结果也不能完全排除诊断。由于 FH 为基因遗传性疾病，因此对于诊断为 FH 的患者，其直系亲属必须筛选 FH 可能性，以降低 ASCVD 的发生风险，开展有效及早期的治疗。

传统的心血管危险因素以及载脂蛋白水平同样增加 FH 患者冠心病的发生率。所有诊断为 FH 的患者同时需评估其他冠心病危险因素以及是否存在症状性或亚临床的动脉粥样硬化。

在青年期诊断为 FH、早发心脏病家族史的患者中，有必要进行运动负荷检测并评估其运动负荷量，通过血管影像学（颈动脉超声、冠状动脉 CT 等）检查，对 FH 进行危险分层从而指导治疗强度。主动脉瓣狭窄及瓣上狭窄亦是纯合子型 FH 患者死亡的高危因素。通过 CT 及经胸和经食管超声心动图可评估主动脉瓣及瓣上情况。

### 8.2.3 调脂药物治疗

8.2.3.1 调脂治疗原则 FH 未能得到充分诊断及有效治疗，其治疗与 LDL-C 水平相关，而非基因异常情况或其他临床症状。在 FH 患者中可通过提高 LDLR 功能从而降低 LDL-C 水平，且能成功预防缺血性心脏病的发生。他汀类药物和 PCSK9 调节 LDLR 循环的药物均能发挥上述治疗效果。

8.2.3.2 调脂药物开始时间 2011 年 ESC/ 欧洲动脉粥样硬化学会 (EAS) 指南建议纯合子型 FH 患者可于 8 ~ 10 岁进行药物治疗。仅 LDL-C 水平明显升高且合并其他危险因素的患者需于更早的年龄段进行药物治疗。

8.2.3.3 调脂药物治疗目标 EAS 建议纯合子型 FH 调脂目标：成人 LDL-C 水平 < 2.5 mmol/L (100

mg/dl)，儿童 < 3.5 mmol/L (135 mg/dl)，合并冠心病 < 1.8 mmol/L (70 mg/dl)。

#### 8.2.3.4 调脂药物种类及选择

(1) 他汀类药物：目前，普伐他汀批准在 8 岁的患儿中使用，而其他他汀类药物被批准在 10 岁以后开始使用。他汀类药物治疗前需评估患者的肝酶和肌酐水平。治疗过程中如发生肌痛可考虑中断药物治疗。女性妊娠期间禁止使用他汀类药物。开始治疗后 1 ~ 3 个月内需监测患者肝功能，日常可采用低脂饮食和低胆固醇饮食。

(2) 胆固醇吸收抑制剂及其他调脂药物：纯合子型 FH 患者的 LDLR 功能丧失，他汀类药物通常在此类患者群中效果不佳，仅能使血脂轻度下降达 20%。加用胆固醇吸收抑制剂——依折麦布可使 LDL-C 水平进一步下降 10% ~ 15%，从而减少心血管事件发生。也可联用其他药物如胆汁酸螯合剂或烟酸类药物，但不良反应限制其应用，纯合子型 FH 通常对传统治疗无效，很少能够将 LDL-C 降至指南建议水平。因此对治疗无效的患者可考虑应用其他新型调脂药物。

(3) 微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂：Aegerion 制药公司开发的 Lomitapide (Juxtapid) 于 2012 年 12 月 21 日获 FDA 批准用于 18 岁以上的纯合子型 FH 患者。Lomitapide 通过抑制微粒体甘油三酯转移蛋白以减少脂蛋白的合成从而降低 LDL、胆固醇、TC、载脂蛋白 B (ApoB) 和 non-HDL-C 水平。需每日空腹服用 1 次，且至少在晚餐后 2 小时服用。Lomitapide 可导致肝脏酶学指标异常及肝脏脂肪堆积，长期应用可诱发进行性肝病，并抑制脂溶性维生素吸收，与数种药物存在相互作用，患者服用过程中应同服含脂溶性维生素和必需氨基酸的补充剂，避免肝毒性。

(4) Apo B-10 合成抑制剂：FDA 于 2014 年宣布批准注射用抗胆固醇药物 Kynamro 用于治疗 12 岁以上的纯合子型 FH 患者，Kynamro 通过抑制 ApoB 合成有助于进一步降低 LDL-C、TC 及 non-HDL-C 水平。开始治疗前应检测 ALT、AST、ALP 和总胆红素 (TBIL) 水平。该药的推荐剂量为每次 200 mg，1 周 1 次，皮下注射。Kynamro 仅用于皮下注射，

禁止肌内或静脉注射。注射应于每周同一日进行,如错过用药时间,应于下一剂量至少3日前注射。开始治疗后第1年,应至少每3个月检测血脂水平。用药6个月后LDL-C可降至最低水平。故用药6个月时应评估患者LDL-C水平,以确定LDL-C水平降低是否达标,并确定肝毒性的潜在风险。

(5) *PCSK9* 基因抑制剂: *PCSK9* 作用于LDLR降解,成为继LDLR及*ApoB*基因后的第3个与FH常染色体显性遗传相关的基因。*PCSK9* 基因功能获得性突变导致LDLR活性降低,且与ASCVD高风险相关。*PCSK9* 单克隆抗体——Evolocumab已于2015年被欧洲及美国批准用于12岁及以上青少年及成人纯合子型FH患者进行降血脂治疗,另一种药物Alirocumab也于2015年由FDA批准用于正接受饮食及最大剂量他汀类药物治疗的成人纯合子型FH患者或需进一步调脂治疗的ASCVD患者的辅助治疗。同其他单克隆药物的不良反应相似,*PCSK9* 的不良反应包括上呼吸道感染、胃肠炎及咽喉炎等。

8.3 非粥样硬化性冠心病 尽管冠状动脉的粥样硬化斑块导致的管腔狭窄及堵塞是冠心病的最常见原因,但也存在许多引起相关临床不良冠状动脉事件(如心绞痛或AMI)的非动脉粥样硬化原因,该类患者常规冠状动脉造影结果大多正常。

### 8.3.1 冠状动脉痉挛(coronary artery spasm, CAS)

8.3.1.1 疾病概述 CAS依据发生部位、严重程度及有无侧支循环可分为不同类型,包括CAS导致的典型变异型心绞痛、非典型CAS性心绞痛、AMI、猝死、各类心律失常及心力衰竭等,统称为冠状动脉痉挛综合征(coronary artery spasm syndrome, CASS)。既往报道中,冠状动脉造影中通过乙酰胆碱激发试验证实的CAS患病率为43%~75%。吸烟、血脂异常、毒品滥用及酗酒等为危险因素。

#### 8.3.1.2 药物治疗策略

(1) 急性发作期治疗:治疗总体原则为缓解持续性CAS状态,同时处理并发症。推荐药物如下:①硝酸甘油:首选舌下含服或喷雾剂口腔内喷雾,若5分钟左右仍未显著好转可追加剂量,若连续使

用2次仍不能缓解,应尽快静脉滴注硝酸甘油;导管室内发生的CASS可直接于冠状动脉内注射硝酸甘油200 μg,部分患者需反复多次注射方能解除CAS;②CCB:部分顽固性CASS患者使用硝酸甘油无效,或可能因反复或连续使用而产生耐药,可以改用短效CCB或二者联用,特别顽固的患者可持续静脉滴注或冠状动脉内注射地尔硫草;③镇静镇痛药物:可以缓解紧张情绪、降低心肌耗氧量以缓解心绞痛症状,但需谨慎用吗啡等阿片类药物,以防诱发或加重痉挛;④抗血小板药物:持续性痉挛多发展为AMI或猝死,应尽早启动抗血小板治疗,包括阿司匹林300 mg和氯吡格雷300~600 mg负荷剂量,后以阿司匹林100 mg/d和氯吡格雷75 mg/d常规剂量维持。

并发症处理:以AMI、恶性心律失常或心搏骤停为表现的CASS患者,应及时处理危及生命的并发症。当明确为CAS所致的心源性休克或低血压时,应在主动脉球囊反搏(IABP)或其他辅助装置支持下及时使用血管扩张剂解除CAS状态,不宜按照常规单独使用收缩血管的升压药;而单独使用心律失常药物通常难以纠正CAS诱发的恶性心律失常,解除CAS持续状态后心律失常才得以纠正。

(2) 稳定期治疗:对于诊断明确的各种类型CASS,均应坚持长期治疗,防止复发,减少CAS性心绞痛或无症状性心肌缺血发作,避免或减少CAS诱发的急性心脏事件。推荐药物如下:①CCB:是疗效最肯定且应用最广泛的药物。a. 地尔硫草:适用于心率偏快且心功能良好患者。常用剂量为每次30~60 mg,每日3~4次。其缓释或控释制剂为每次90 mg,每日1~2次,清晨发作者,可于睡前口服长效制剂。b. 硝苯地平:因有过度降低血压和加快心率作用已极少使用。硝苯地平缓释或控释制剂主要适用于心动过缓和合并高血压的CASS患者。常用剂量缓释制剂为每次20 mg,每日2次;控释制剂为每次30 mg,每日1~2次。c. 氨氯地平:适用于合并心功能不全、心动过缓或传导阻滞的CASS患者,常规剂量为每次2.5~10 mg,每日1次。d. 贝尼地平:具有对L、T和N通道的三通道阻滞作用,起效平

缓，不激活交感神经，对心率无明显影响，水肿发生率相对较低，适用于各类 CASS 患者。剂量为每次 4~8 mg，每日 1~2 次。②硝酸酯类药物：其预防 CASS 复发的疗效不及 CCB，常用于不能使用 CCB 时的替代或当 CCB 疗效不佳时与之联合。由于具有耐药性，硝酸酯类药物不宜采用覆盖全天的给药方式，应尽可能保留 6~8 小时的空白期以防发生耐药。③钾通道开放剂：目前临床应用尼可地尔，在增加冠状动脉血流量的同时不影响血压、心率及心脏传导系统，无耐药性，可长期应用。由于其作用机制与目前的抗心绞痛药物不同，当疗效不佳时可与之联用。禁用于心源性休克、伴左心衰竭、低血压和特异性体质的患者。常用剂量为每次 5~10 mg，每日 3 次。④他汀类药物：可显著降低 CASS 的发作频率并改善血管内皮功能，应根据 CASS 的临床类型确定胆固醇的目标值或降低幅度，坚持长期应用，但尚无充分的循证医学证据。⑤抗血小板治疗：CASS 患者均应接受抗血小板治疗，长期口服阿司匹林 100 mg/d，以防发生急性不良冠状动脉事件。⑥β受体阻滞剂：用于合并冠状动脉器质性狭窄或严重冠状动脉肌桥，且临床主要表现为劳力性心绞痛的患者，若 CCB 和硝酸酯类药物疗效不佳时可以慎重联用高选择性 β 受体阻滞剂。对于冠状动脉无显著狭窄的 CASS 患者禁忌单独使用。

### 8.3.2 冠状动脉肌桥

8.3.2.1 疾病概述 冠状动脉的部分节段埋入心肌内形成心肌桥，占有因胸痛行冠状动脉造影患者的 0.5%~7.5%，有报道认为心肌桥是年轻运动员猝死的原因之一。最易受心肌桥压迫的是左前降支。多数患者无症状，少数患者可有绞痛，极个别患者出现心肌梗死。心肌缺血可见室性心律失常，左前降支和第一穿行支阻塞可引起高度房室传导阻滞，优势冠状动脉近端受压时，可导致猝死。该类患者回旋支和右冠状动脉较细，且少有侧支循环，受损冠状动脉供血区多为缺血性坏死。

8.3.2.2 药物治疗策略 对有症状的心肌桥患者，药物治疗通常作为首选。常用药物包括 CCB、β受体阻滞剂等，通过降低体循环压及肌内压减少心肌桥段血管受压程度，延长舒张期，改善冠状动脉灌注，

从而缓解症状，改善心肌缺血，减少不良心血管事件。①β受体阻滞剂可减轻血管压迫，减轻收缩期、舒张期冠状动脉狭窄程度，其负性传导作用使舒张期延长，亦可改善冠状动脉的血流灌注。常用药物包括：酒石酸美托洛尔每次 25 mg，每日 2 次；琥珀酸美托洛尔每次 47.5 mg，每日 1 次。②当有 β 受体阻滞剂禁忌或疑有 CAS 时，非二氢吡啶类 CCB（地尔硫草）对此类患者可提供理想治疗。

### 8.3.3 自发性冠状动脉夹层

8.3.3.1 疾病概述 伴或不伴内膜撕裂的动脉中层因出血而分离的情况称为冠状动脉夹层。中层分离迫使内膜中膜层（真腔的壁）移向冠状动脉真腔而导致远端心肌缺血或梗死。冠状动脉夹层包括自发性冠状动脉夹层（spontaneous coronary artery dissection, SCAD）或继发性冠状动脉夹层，后者更常见，尤其是由主动脉根部夹层延展所致者。SCAD 可由冠状动脉造影、心脏外科手术、胸外伤或自发性等因素引起。

大多数 SCAD 发生于较年轻的女性（通常在产后），常累及左前降支（或左主干）。男性右冠状动脉亦易被累及。SCAD 的病因尚不清楚。大致可分为三组：①有动脉粥样硬化病变基础患者；②与产后有关患者；③特发性患者。系统性高血压并不是冠状动脉自发性夹层的危险因素。

8.3.3.2 药物治疗策略 SCAD 发病后可自行愈合，亦可长期存在，目前 SCAD 的治疗尚无相关指南遵循，其治疗策略主要取决于患者的临床症状、夹层范围大小、缺血心肌范围大小等因素。

（1）抗血小板、抗凝治疗：常用药物包括：阿司匹林，常用剂量为每次 100 mg，每日 1 次；硫酸氯吡格雷，常用剂量为每次 75 mg，每日 1 次；LMWH，常用剂量为 1 mg/kg，皮下注射，每 12 小时 1 次。

（2）β受体阻滞剂：能够降低血压并减低冠状动脉血管壁受到的剪切力。常用药物包括：酒石酸美托洛尔，每次 25 mg，每日 2 次；琥珀酸美托洛尔，每次 47.5 mg，每日 1 次。

（3）硝酸酯类药物和 CCB 缓释片：能够防止 CAS 导致的夹层扩展。

(4) ACEI 或 ARB：肾素-血管紧张素系统与 MMPs 的调节有关，MMPs 可以降解胶原和弹性蛋白，导致局部动脉壁薄弱。ACEI 或 ARB 通过抑制肾素-血管紧张素系统下调 MMPs 的产生，维持血管壁稳定。此外，ACEI 或 ARB 还具有降压作用。

## 9 冠心病常用药物用药小结

冠心病的药物治疗包括一级预防用药和二级预防用药，本章内容通过对前述各章节进行简要总结，侧重对临床常用冠心病治疗药物的简要概述，涉及具体用药细则及指南中的推荐等级等请参照相应章节。

9.1 冠心病一级预防常用药物 冠心病一级预防用药主要针对冠心病危险因素进行治疗，主要危险因素包括：高血压病、高脂血症及糖尿病等。相关药物选择应满足：性价比最高，患者长期服药依从性好（表 25、26）。

9.1.1 冠心病合并高血压病的常用药物 包括  $\beta$  受体阻滞剂、CCB、ACEI/ARB 及利尿剂等。利尿剂、 $\alpha$  受体阻滞剂在冠心病合并高血压病的使用请参见《中国高血压治疗指南 2015 修订版》。

9.1.2 调脂治疗的常用他汀类药物 高脂血症首要治疗目标为使 LDL-C 水平降至  $< 3.0 \text{ mmol/L}$  ( $116 \text{ mg/dl}$ )，以降低冠心病的发生风险。如无禁忌证，稳定性冠心病患者 LDL-C 的目标值应  $< 2.60 \text{ mmol/L}$  ( $100 \text{ mg/dl}$ )。对于极高危患者（确诊冠心病合并糖尿病或 ACS），LDL-C 的目标值应  $< 1.8 \text{ mmol/L}$  ( $70 \text{ mg/dl}$ )。用药情况参见表 26。

如他汀类药物未能达到理想的调脂效果或患者不能耐受，为达到更好的治疗效果，可加用胆固醇吸收抑制剂——依折麦布  $10 \text{ mg/d}$ 。LDL-C 水平升高合并高甘油三酯血症或单独高甘油三酯血症的高危患者，可考虑联用降低 LDL-C 水平的药物和 1 种贝特类药物，如：非诺贝特，每次  $100 \text{ mg}$ ，每日 3 次；或吉非贝齐，每次  $600 \text{ mg}$ ，每日 2 次；或与烟酸类药物联用。

对于糖尿病患者，参照相应的血糖管理药物治疗方案。

9.2 冠心病二级预防常用药物 冠心病二级预防用药应遵从“ABCDE”方案，防止已诊断的冠心

病患者原有冠状动脉病变加重，降低相关死亡率。抗血小板药物在冠心病治疗中的作用日趋重要，冠心病二级预防用药方案中“A”也进行了不断更新和充实。“ABCDE”方案分别为：A：ACEI、抗血小板治疗（anti-platelet therapy，如用阿司匹林及 P2Y<sub>12</sub> 受体抑制剂等）及抗心绞痛治疗（anti-angina therapy，如用硝酸酯类药物及非二氢吡啶类 CCB）；B： $\beta$  受体阻滞剂（ $\beta$  blocker）与控制血压（blood pressure control）；C：戒烟（cigarette quitting）与控制血脂（cholesterol lowering）；D：合理饮食（diet）与控制糖尿病（diabetes control）；E：运动（exercise）与教育（education）。涉及药物治疗参见本指南相关章节及表 27、28。

9.3 冠心病介入治疗围术期抗凝及溶栓治疗常用药物 冠心病患者接受介入治疗时除合理使用抗血小板药物治疗外，还需使用相应的抗凝药物（表 29）。发病时间  $< 12$  小时的 STEMI 患者需接受溶栓治疗（表 30）。部分冠心病患者接受 PCI 后发生出血事件（多见消化道溃疡出血），此时应停用抗血小板药物（阿司匹林、氯吡格雷和替格瑞洛），行紧急止血处理，监测血红蛋白变化，若无继续下降可给予 LMWH（皮下注射 1 支，每日 1~2 次），待病情稳定 3~5 天可先恢复服用氯吡格雷，然后酌情恢复服用阿司匹林。另外，部分服用华法林治疗的冠心病患者接受 PCI 前应将华法林减量，监测 INR  $< 1.5$  时加用阿司匹林和氯吡格雷，其后进行常规 PCI，术中需监测 ACT，以指导肝素用量，术后服药方案参见相关章节。

9.4 冠心病合并其他疾病的用药 包括心力衰竭、心房颤动、脑卒中及肾功能不全等，其中心力衰竭较为程序化（表 31、32），其他合并疾病由于药物使用方法及注意事项较特殊，需个体化，具体参见本指南相关章节。对于冠心病合并慢性充血性心力衰竭患者，目前被公认能够提高心力衰竭患者生存率的治疗药物包括：ACEI/ARB、 $\beta$  受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂（螺内酯  $20 \text{ mg}$ ，每日 1~2 次，口服）。上述药物的有益作用既与血管保护作用有关，也与神经激素阻断作用相关（表 25）。

表 25 冠心病一级预防常用药物β受体阻滞剂、CCB、ACEI/ARB类一览表

药物名称(商品名)	服药方法及剂量	适应证	用药须知
<b>常用β受体阻滞剂</b>			
美托洛尔 (倍他乐克)	平片起始剂量:12.5~25 mg,每日2次; 目标剂量:50~100 mg,每日2次 缓释片起始剂量:50 mg,每日1次; 目标剂量:200 mg,每日1次	高血压病、合并因儿茶酚胺增多诱发的快速型心律失常、冠心病(CSA、ACS)、有/无症状心肌缺血)、充血性心力衰竭	高度房室传导阻滞、严重心动过缓、心源性休克、支气管痉挛性疾病(支气管哮喘)、严重周围血管病患者禁忌,妊娠期及哺乳期女性禁用;长期应用者避免突然停药,在1~2周内逐渐减量停药
富马酸比索洛尔 (康忻、博苏)	起始剂量:2.5 mg,每日1次; 目标剂量:10 mg,每日1次		
阿替洛尔 (氨酰心安)	起始剂量:6.25~12.5 mg,每日1次; 目标剂量:25~50 mg,每日1次		
<b>常用二氢吡啶类 CCB</b>			
硝苯地平 (拜新同、伲福达)	起始剂量:30 mg,每日1次 维持剂量:30~60 mg,每日1次	高血压,冠心病(CSA、ACS、有/无症状心肌缺血)或合并肾功能不全	抑制心肌收缩力,对心力衰竭患者不推荐使用任何CCB,除非患者存在难以控制的高血压、心动过速,必要时可与β受体阻滞剂联用以减少其发生,但应注意联用时加重或诱发对心脏的抑制作用;膝前、踝部水肿为常见不良反应,可与利尿剂联用以减轻或消除水肿症状;妊娠期及哺乳期女性禁用
氨氯地平 (络活喜、压氏达)	起始剂量:5 mg,每日1次 维持剂量:5~10 mg,每日1次		
非洛地平(波依定)	起始剂量:5 mg,每日1次 维持剂量:5~10 mg,每日1次		
拉西地平 (乐息平、息洛欣)	起始剂量:4 mg,每日1次 维持剂量:4~8 mg,每日1次		
<b>常用 ACEI</b>			
卡托普利(开博通)	12.5~50 mg,每日3次	高血压	严重血管性水肿/过敏、严重低血压、严重主动脉狭窄或流出道梗阻、双侧肾动脉狭窄、肾衰竭(血肌酐>225 mmol/L)、妊娠期女性、高血钾者禁忌;
贝那普利(洛汀新)	10~20 mg,每日1次	冠心病(无症状性心肌缺血、微血管性心绞痛、ACS)、充血性心力衰竭	肾功能不全时应于使用前、使用期间评估肾功能
福辛普利(蒙诺)	10~20 mg,每日1次	(有/无症状性)	
依那普利(悦宁定)	5~10 mg,每日1次,最大剂量为40 mg/d,分次服用		
培哚普利(雅施达)	4~8 mg,每日1次		
雷米普利(瑞泰)	5~10 mg,每日1次		
赖诺普利(捷赐瑞)	10~20 mg,每日1次		
咪达普利(达爽)	5~10 mg,每日1次		
<b>常用 ARB</b>			
氯沙坦(科素亚)	25~100 mg,每日1次	参见 ARB 药物概述	参见 ARB 药物概述
缬沙坦(代文、穗悦)	80~160 mg,每日1次		现市售 ARB 类药物的复方制剂包括:海捷亚(氯沙坦 50 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg)、复代文(缬沙坦 80 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg)、倍博特(缬沙坦 80 mg/氨氯地平 5 mg)、美嘉素(替米沙坦 80 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg)、安博诺(厄贝沙坦 150 mg 或 300 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg)及复敦坦(奥美沙坦酯 20 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg)等,相应注意事项需参照每种单药
替米沙坦(美卡素)	20~80 mg,每日1次		
坎地沙坦(必洛斯)	4~8 mg,每日1次		
厄贝沙坦(安博维)	150~300 mg,每日1次		
奥美沙坦(傲坦)	20~40 mg,每日1次		
阿利沙坦酯(信立坦)	80~240 mg,每日1次		
缬沙坦钾氢氯噻嗪片 (海捷亚)	常用的起始剂量和维持剂量为每日1次,每次1片(50 mg+12.5 mg)。对反应不足的患者,可以调整为每次1片(100 mg+12.5 mg),必要时可将剂量增至每日1次,每次2片(50 mg+12.5 mg),且此剂量为每日最大剂量。通常在开始治疗3周内获得抗高血压效果	用于治疗高血压,适用于联合用药治疗的患者	不能用于血容量不足的患者(如服用大剂量利尿剂治疗的患者)。对严重肾功能不全(肌酐清除率≤30 ml/min)或肝功能不全患者不推荐使用。老年高血压患者不需调整起始剂量,但该药(100 mg+25 mg)不应作为老年患者的起始治疗。该药可以和其他抗高血压药物联用
缬沙坦氢氯噻嗪片 (复代文)	该药含缬沙坦 80 mg/氢氯噻嗪 12.5 mg,每日1次,每次1片	用于治疗单一药物不能充分控制血压的轻度-中度原发性高血压	为减少剂量非依赖性不良反应,通常只在单药治疗不能达到满意效果时才考虑联合用药。缬沙坦不良反应通常少见,且与剂量无关。氢氯噻嗪不良反应主要为低钾血症,与剂量有关,其剂量非依赖性不良反应主要为胰腺炎
缬沙坦氨氯地平片 (倍博特)	该药为复方制剂,每片含缬沙坦 80 mg,氨氯地平 5 mg,根据患者个体化情况用药	治疗原发性高血压,该药用于单药治疗不能充分控制血压的患者	缬沙坦的不良反应通常与剂量无关;氨氯地平的不良反应既有剂量依赖性(主要是外周水肿),也有剂量非依赖性,前者较后者常见

续表 25

药物名称(商品名)	服药方法及剂量	适应证	用药须知
替米沙坦氢氯噻嗪片 (美嘉素)	含替米沙坦 80 mg, 氢氯噻嗪 12.5 mg; 该药可用于单用替米沙坦不能充分控制血压的成人患者, 每日 1 次, 饮水送服, 餐前或餐后服用; 建议改用复合制剂之前应对复合制剂中 2 种成分分别进行剂量滴定	用于治疗原发性高血压。该药固定剂量复方制剂(替米沙坦 80 mg/ 氢氯噻嗪 12.5 mg) 可用于单用替米沙坦不能充分控制血压的患者	禁忌证: 对该药活性成分或任何赋形剂过敏; 对其他磺胺衍生物过敏(因为氢氯噻嗪是一种磺胺衍生物); 妊娠第 2 个月、第 3 个月以及哺乳期; 胆汁淤积性疾病以及胆道梗阻性疾病; 重度肝功能损害; 重度肾功能损害(肌酐清除率 < 30 ml/min); 难治性低钾血症、高钙血症
厄贝沙坦氢氯噻嗪片 (安博诺)	该药规格为 2 种, 150/12.5 mg: 每片含厄贝沙坦 150 mg, 氢氯噻嗪 12.5 mg; 300/12.5 mg: 每片含厄贝沙坦 300 mg, 氢氯噻嗪 12.5 mg; 每日 1 次, 空腹或进餐时服用; 不推荐使用每日 1 次剂量大于厄贝沙坦 300 mg/ 氢氯噻嗪 25 mg	用于治疗原发性高血压, 该固定剂量复方可用于单用厄贝沙坦或氢氯噻嗪不能有效控制血压的患者	禁忌证: 妊娠第 4~9 个月; 哺乳期; 已知对本品活性成份或其中的任何赋形剂成份过敏或对其他磺胺衍生物过敏者 下列禁忌证和氢氯噻嗪有关: 严重肾功能损害(肌酐清除率 < 30 ml/min); 顽固性低钾血症、高钙血症; 严重肝功能损害, 胆汁性肝硬化和胆汁淤积性疾病

注: CCB: 钙拮抗剂; ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂; CSA: 慢性稳定型心绞痛; ACS: 急性冠状动脉综合征

表 26 冠心病一级预防常用他汀类调脂药物一览表

药物名称(商品名)	服药方法及剂量	适应证	用药须知
洛伐他汀 (明维欣)	25~40 mg, 每晚 1 次	混合型高脂血症、I 型高脂蛋白血症及纯合子家族性高胆固醇血症, 冠心病(CSA、ACS、有/无症状心肌缺血), 血运重建术后缺血性卒中。若 LDL-C 水平较高, 强化治疗 LDL-C 水平降低不明显, 可联用烟酸类药物及依折麦布	下列情况禁用: 对该类药物严重过敏者; 活动性肝病、严重肝脏损害、胆汁淤积性肝硬化; 严重横纹肌溶解; 妊娠期及哺乳期女性
辛伐他汀 (舒降之、京必舒新)	起始剂量: 20~40 mg, 每晚 1 次, 建议剂量范围为每日 5~80 mg, 剂量应根据基础 LDL-C 水平进行个体化调整, 调整剂量应间隔 4 周或以上		
阿托伐他汀 (立普妥、阿乐)	起始剂量: 10 mg, 每晚 1 次, 最大剂量为 80 mg (剂量调整方法同辛伐他汀)		
瑞舒伐他汀 (可定、瑞旨)	起始剂量: 5 mg, 每晚 1 次, 最大剂量为 20 mg (剂量调整方法同辛伐他汀)		
普伐他汀(普拉固、美百乐镇)	起始剂量: 10~20 mg, 每晚 1 次, 最大剂量为 40 mg (剂量调整方法同辛伐他汀)		
氟伐他汀 (来适可)	起始剂量: 20~40 mg, 每晚 1 次, 建议剂量范围为每日 20~80 mg (剂量调整方法同辛伐他汀)		
匹伐他汀(力清之、冠爽)	1~2 mg, 每晚 1 次		

注: LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; CSA: 慢性稳定型心绞痛; ACS: 急性冠状动脉综合征

表 27 抗心绞痛治疗常用药物硝酸酯类药物及非二氢吡啶类 CCB 一览表

药物名称(商品名)	用药方法及剂量	适应证	用药须知
常用硝酸酯类药物			
硝酸甘油	片剂含服 0.3~0.6 mg, 5 分钟后可重复含服(药效持续 1.5~7 分钟, 每日剂量为 2.0 mg)	心绞痛、急性心肌梗死、急性心力衰竭; 与 $\beta$ 受体阻滞剂联用, 可增加抗缺血作用	严重低血压、严重贫血、机械性梗阻性心力衰竭、青光眼患者以及对硝酸酯类药物过敏者禁用, 禁与西地那非联用
	喷剂 0.4 mg 舌下喷用, 5 分钟后可重复含服(药效持续 1.5~7 分钟)		
	静脉制剂 5~100 $\mu$ g/min (7~8 小时后停药)		
硝酸异山梨酯 (消心痛、异舒吉)	普通片剂 10~60 mg/次, 每日 3 次或 4~6 小时 1 次		
	缓释制剂 20~60 mg, 每日 2~3 次		
	静脉滴注制剂(异舒吉) 2~7 mg/h		
单硝酸异山梨酯 (异乐定、依姆多)	口服 20~60 mg, 每日 2 次		
	缓释制剂 50 mg (异乐定) 或 60 mg (依姆多), 每日 1 次		
常用非二氢吡啶类 CCB			
盐酸地尔硫卓片 (合贝爽)	片剂: 心绞痛: 每次 15~30 mg, 每日 3~4 次; 高血压治疗: 初始每次 30~60 mg, 每日 3 次;	冠心病(心绞痛, 对变异型心绞痛、微血管心绞痛效果佳), 合并高血压、快速性心律失常	肝肾衰竭、心力衰竭、缓慢性心律失常患者禁用
	静脉制剂: 心绞痛: 1~5 $\mu$ g/(kg·min), 最大剂量为 5 $\mu$ g/(kg·min);		
	合并快速心房颤动: 5~10 mg 于 3 分钟内缓慢静脉注射		

注: CCB: 钙拮抗剂

表 28 冠心病二级预防常用抗血小板药物一览表

药物名称 (商品名)	用药方法及剂量	适应证	用药须知
阿司匹林肠溶片 (拜阿司匹林)	ACS: 建议首次剂量为 300 mg, 嚼碎后服用以加快吸收, 后维持每日 100 mg	ACS 患者可联用阿司匹林和氯吡格雷/替格瑞洛, CSA、无症状性心肌缺血及微血管性心绞痛患者可单用阿司匹林或氯吡格雷; 缺血性脑卒中; 心房颤动	过敏、活动性出血、血友病及严重血小板减少症患者禁用 (消化道溃疡患者禁用阿司匹林, 可选择服用氯吡格雷/西洛他唑); 出血性脑卒中史患者禁用替格瑞洛
硫酸氢氯吡格雷片 (泰嘉)	负荷剂量: 未服用过此药物的 ACS 患者, 行直接 PCI 前需冲服 600 mg 以快速达到有效浓度, 非急诊 PCI 或接受溶栓治疗时可冲服负荷剂量 300 mg; 维持剂量: 75 mg, 每日 1 次		
硫酸氢氯吡格雷片 (波立维)	起始负荷剂量: 300 mg; 维持剂量: 每日 75 mg, 每日 1 次		
替格瑞洛片 (倍林达)	起始负荷剂量: 180 mg, 维持剂量: 90 mg, 每日 2 次		
西洛他唑片 (培达)	口服 100 mg (50 mg/片、2 片/次或 100 mg/片、1 片/次), 每日 2 次, 可根据病情适当增减		
替罗非班 (欣维宁、鲁南恒康、艾卡特等)	静脉注射并持续静脉滴注, 静脉注射起始剂量为 10 μg/kg, 3 分钟内注射完毕, 以 0.15 μg/(kg·min) 维持静脉滴注, 持续至术后 12~36 小时	ACS	出血高危患者慎用, 曾有血小板减少者慎用, 需密切监测血小板

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; CSA: 慢性稳定型心绞痛; ACS: 急性冠状动脉综合征

表 29 冠心病 PCI 围术期常用抗凝药物一览表

药物名称 (商品名)	应药方法及剂量	适应证	用药须知
华法林	口服第 1~3 日 3~4 mg, 第 3 日后给予维持剂量, 每日 2.5~5 mg (保持 INR 2~3)	冠心病合并心房颤动、既往行金属瓣膜换瓣术后、合并肺栓塞 (具体剂量及用法参见本指南相应章节); 若联合抗血小板药物治疗时应密切监测 INR	肝肾功能损害、严重高血压、凝血功能障碍伴出血倾向、活动性溃疡、近期外伤手术患者及妊娠期女性禁用
利伐沙班片 (拜瑞妥)	冠心病患者: 推荐剂量为 20 mg, 每日 1 次 PCI 术后患者: 推荐剂量为 2.5 mg, 每日 2 次	用于非瓣膜性心房颤动成人患者, 降低卒中和全身性栓塞的发生风险	凝血功能障碍伴出血倾向、活动性溃疡、近期外伤手术患者禁用
UFH	深部皮下注射: 7500 U, 每日 2 次 PCI 术中静脉使用: 70~100 U/kg, 根据 ACT (250~350 秒) 调整追加剂量; 若联用替罗非班, 50~70 U/kg, ACT 维持在 200~250 秒 静脉滴注: 氯化钠注射液 100 ml 中加 2 万~4 万 U, 每日 1 次, 滴注前可静脉注射 5000 U 作为初始剂量	ACS、防治导管器械血栓形成 (PCI、IABP、临时起搏器), 血液透析, 其他血管内留置导管等	肝素过敏者, 肝功能损害、严重高血压、凝血功能障碍伴出血倾向、活动性溃疡、近期外伤手术、血小板减少患者禁用
LMWH (依诺肝素、达肝素钠、那曲肝素)	预防血栓栓塞: 皮下注射 1 支/次, 每日 2 次 治疗血栓栓塞性疾病: 皮下注射, 每日 2 次, 剂量根据体重调整	ACS、心房颤动、防止导管器械血栓形成 (PCI、IABP、临时起搏器), 血液透析, 其他血管内留置导管等	同 UFH
戊聚糖钠 (安卓、磺达肝癸钠)	每日 1 次, 每次 2.5 mg, 皮下注射	ACS	肾衰竭 [eGFR < 20 ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )]、出血倾向患者禁用, 对介入操作预防接触血栓无效
比伐芦定 (泰加宁)	负荷剂量 0.75 mg/kg 静脉注射, 后持续静脉滴注 1.75 mg/(kg·h) 至 PCI 结束后 4 小时, 术中根据 ACT 结果调整用量, 若 ACT < 225 秒, 则需再追加静脉注射 0.3 mg/kg	适用于择期 PCI、STEMI 及 NST-ACS 急诊 PCI 术中抗凝, 可用于需要抗凝治疗的出血高危患者 (如肝素诱发的血小板减少症)	活动性出血、对比伐芦定或水蛭素过敏者禁用

注: UFH: 普通肝素; LMWH: 低分子肝素; ACS: 急性冠状动脉综合征; eGFR: 估测的肾小球滤过率; PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; INR: 国际标准化比值; ACT: 活化凝血时间; IABP: 主动脉内球囊反搏; STEMI: ST 段抬高性心肌梗死; NST-ACS: 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征

表30 STEMI常用溶栓药物一览表

药物名称(商品名)	用药方法及剂量	适应证	用药须知
尿激酶	STEMI患者:2.2万U/kg(150万U左右)30分钟内静脉滴注,同时配合肝素皮下注射7500~1万U,每12小时1次,或LMWH皮下注射,每次1支,每日2次	STEMI发病12小时内的患者,合并急性肺栓塞、周围动脉栓塞、深静脉血栓患者(剂量及用法参见本指南相关章节)	2周内有出血,手术,外伤史,心肺复苏超过10分钟,或已有明确的胸部组织损伤者,或不能压迫止血的血管穿刺者,近期溃疡病史,未控制的高血压( $\geq 160/110$ mmHg)、疑有主动脉夹层,凝血功能障碍、感染性心内膜炎(活动期)患者禁用;链激酶具有抗原性,需注意过敏反应
链激酶/重组链激酶	STEMI患者:100万~150万U于1小时内静脉滴注,同时配合肝素皮下注射7500~1万U,每12小时1次,或LMWH皮下注射,每次1支,每日2次		
rt-PA	STEMI患者:首先静脉注射15 mg,继之于30分钟内静脉滴注0.75 mg/kg(<50 mg),再于60分钟内静脉滴注0.5 mg/kg(<35 mg,总量为100 mg)。给药前静脉注射肝素5000 U,继之以1000 U/h静脉滴注(APTT维持在60~80秒)。国内经验应用总量为50 mg,rt-PA(8 mg静脉注射,42 mg于90分钟内静脉滴注,配合肝素静脉应用,方法同上)		
瑞替普酶(派通欣)	静脉注射:总量为36 mg,每次注射18 mg(10 MU),缓慢注射2分钟以上,2次注射间隔30分钟	目前仅用于STEMI发病12小时内的患者	
尿激酶原(普佑克)	总量为50 mg,先将20 mg加入10 ml生理盐水溶解后,3分钟内静脉注射完毕,其余30 mg溶于90 ml生理盐水,30分钟内静脉滴注		

注:STEMI:ST段抬高性心肌梗死;rt-PA:重组组织型纤溶酶原激活剂;APTT:活化部分凝血活酶时间;LMWH:低分子肝素

表31 急性及慢性充血性心力衰竭常用利尿及血管扩张剂一览表

药物名称(商品名)	用药方法及剂量	适应证	用药须知
<b>常用利尿剂</b>			
呋塞米注射液	20~40 mg 静脉注射,2分钟内注射完毕,10分钟内起效;如给药30分钟后症状未缓解,肺部啰音未减少,加大利尿剂用量,静脉注射后以静脉滴注维持,呋塞米最大用量为400 mg/d。待病情平稳、进入慢性充血性心力衰竭阶段,可改为口服20 mg,每日2~3次	①水肿性疾病:包括充血性心力衰竭、肝硬化、肾脏疾病(肾炎、肾病及各种原因所致的急、慢性肾衰竭),尤其是应用其他利尿药效果不佳时,应用该类利尿剂仍可能有效。与其他药物联用治疗急性肺水肿和急性脑水肿等;②高血压:在高血压阶梯疗法中不作为治疗原发性高血压的首选药物,但当噻嗪类药物疗效不佳,尤其当伴有肾功能不全或出现高血压危象时,该类利尿剂尤为适用;③预防急性肾衰竭:用于各种原因导致的肾脏血流灌注不足,如失水、休克、中毒、麻醉意外以及循环功能不全等,在纠正血容量不足的同时及时应用,可减少急性肾小管坏死的概率;④高钾血症及高钙血症;⑤稀释性低钠血症,尤其当血钠浓度<120 mmol/L时;⑥利尿剂分泌过多症;⑦急性药物中毒,如巴比妥类药物中毒等	常见者与水、电解质紊乱有关,尤其是大剂量或长期应用时,如体位性低血压、休克、低钾血症、低氯血症、低氯性碱中毒、低钠血症、低钙血症以及与此有关的口渴、乏力、肌肉酸痛、心律失常等;少见者有过敏反应(包括皮疹、间质性肾炎、甚至心悸骤停)、视觉模糊、黄视症、光敏感、头晕、头痛、食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胰腺炎、肌肉强直等,骨髓抑制导致粒细胞减少,血小板减少性紫癜和再生障碍性贫血,肝功能损害,指(趾)感觉异常,高糖血症,尿糖阳性,原有糖尿病加重,高尿酸血症。高钙血症时,可引起肾结石。尚有报道该类利尿剂可加重特发性水肿
托拉塞米注射液	10~20 mg 静脉注射,2分钟内推完,10分钟内起效;如用药30分钟后症状未缓解,肺部啰音未减少,加大利尿剂用量,静脉注射后以静脉滴注维持,托拉塞米最大用量为200 mg/d		
布美他尼(丁尿胺)	静脉注射:0.5~1 mg/次,间隔2~3小时,每日总量不超过10 mg;待病情平稳可改为片剂口服0.5~2 mg,晨服,最大剂量为10 mg/d		
<b>血管扩张剂</b>			
硝酸酯类注射液(硝酸甘油)	见表27	合并急性充血性心力衰竭、肺水肿、心源性休克、高血压危象,多与利尿剂、正性肌力药联用	严重低血压、严重肝肾衰竭,硝酸甘油72小时后需注意氰化物中毒,硝酸甘油见表27
硝普钠注射液	小剂量10 $\mu$ g/min开始,可酌情逐渐增加剂量至50~250 $\mu$ g/min,静脉滴注,疗程不超过72小时		
重组人脑利钠肽(新活素)	负荷剂量1.5~2.0 $\mu$ g/kg缓慢静脉注射,继以0.01 $\mu$ g/(kg·min)静脉滴注;也可不用负荷剂量而直接静脉滴注;疗程一般为3日,不超过7日		



表 32 急性及慢性充血性心力衰竭常用正性肌力药一览表

药物名称	用药方法及剂量	适应症	用药须知
洋地黄类	西地兰 0.2 ~ 0.4 mg 缓慢静脉注射，2 ~ 4 小时后可再用 0.2 mg，伴快速心室率的心房颤动患者可酌情适当增加剂量；慢性充血性心力衰竭病情平稳者可改为口服地高辛 0.25 mg，每日 1 次，需监测地高辛浓度（尤其肾功能不全患者）	合并急性充血性心力衰竭、肺水肿、心源性休克、快速心房颤动，多与利尿剂药物、血管扩张剂联用	洋地黄中毒、房室传导阻滞、肥厚型梗阻性心肌病、预激综合征、狭窄性心包炎、严重二尖瓣狭窄所致心力衰竭、急性心肌梗死在急性期（24 小时内）不宜使用洋地黄类药物
多巴胺	2 ~ 5 μg/(kg·min) 静脉滴注，小剂量 [ < 3 μg/(kg·min) ] 有选择性扩张肾动脉、促进利尿的作用；大剂量 [ > 5 μg/(kg·min) ] 应用有正性肌力作用和血管收缩作用；> 10 μg/(kg·min) 时可增加左室后负荷和肺动脉压	合并急性充血性心力衰竭、严重低血压、肺水肿、心源性休克、心输出量降低	正在使用 β 受体阻滞剂的患者不推荐使用多巴胺和多巴酚丁胺，因可引起快速性心律失常而加重心绞痛等
多巴酚丁胺	起始剂量为 2 ~ 3 μg/(kg·min) 静脉滴注，最高可用至 20 μg/(kg·min)		
米力农	负荷剂量为 2.5 ~ 75 μg/kg，5 ~ 10 分钟缓慢静脉注射，后以 0.25 ~ 1.0 μg/(kg·min) 维持静脉滴注，每日最大剂量不超过 1.13 mg/kg	适于对洋地黄、利尿剂、血管扩张剂治疗无效或效果欠佳	常见不良反应包括低血压和心律失常，不宜长期使用
左西孟旦	首次剂量为 6 ~ 12 μg/kg，静脉注射（> 10 分钟），继以 0.1 μg/(kg·min) 静脉滴注，可酌情减半或加倍；对于收缩压 < 100 mmHg 的患者，不需负荷剂量，可直接用维持剂量，防止发生低血压	合并慢性充血性心力衰竭反复急性发作、心输出量降低，用于其他正性肌力药无效时	应用时需监测血压和心电图，避免血压过低和心律失常发生

附表 冠心病常用口服药物一览表

药品名称 (商品名, 别名)	剂量用法	用药须知
<b>硝酸酯类药物</b>		
硝酸甘油 (耐绞宁)	舌下含服，0.3 ~ 0.6 mg，最大剂量为 1.5 mg，5 分钟后可重复	可能出现头痛、头晕、低血压；避免用于严重低血压、贫血、机械性梗阻性心力衰竭、外伤性及出血性颅内高压患者；该药具有升高血压的作用，青光眼患者慎用；舌下含服需保证舌下黏膜湿润；舌下重复含服最多不超过 3 次；服药间隔应在每日 8 ~ 12 小时以上以免产生耐药；心肌梗死或冠状动脉手术 (PCI, CABG) 后，不可自行长期使用硝酸酯类药物，否则可能诱发新的心血管事件
单硝酸异山梨酯缓释片 (欣康)	口服：每日清晨服 1 片，病情严重者，每日清晨服 2 片，若发生头痛，最初剂量可减至每日半片。整片或半片服用前应保持完整，半杯水吞服，不可咀嚼或碾碎服用	
单硝酸异山梨酯 (依姆多)	口服，剂量应个体化，并根据临床情况做相应调整，应于清晨服药。为避免发生头痛，可于最初 2 ~ 4 日起始使用 30 mg，每日 1 次。正常剂量为 60 mg (1 片)，每日 1 次，必要时可增至 120 mg，每日 1 次。药片可沿刻槽掰开，服用半片。整片或半片服用前应保持完整，半杯水吞服，不可咀嚼或碾碎服用	
单硝酸异山梨酯 (异乐定)	除另有医嘱，否则每日 1 次，每次 1 粒 (50 mg)，适量温水整粒吞服 (不可咀嚼)。循环不稳定的患者首次服药可能引起血管性虚脱症状，也可能产生硝酸盐性头痛，可于开始治疗时服用非长效制剂 - 单硝酸异山梨酯 (如艾复宁 20 mg)，早晚各半片，以明显减少上述症状	
单硝酸异山梨酯片 (艾复宁)	片剂：口服 10 ~ 20 mg/次，每日 2 ~ 3 次，严重者可单次口服 40 mg，每日 2 ~ 3 次	
<b>β 受体阻滞剂</b>		
美托洛尔 (美多心安)	平片：12.5 ~ 25 mg，每日 2 次	禁忌证：① 支气管哮喘；② 严重心动过缓、房室传导阻滞；③ 重度心力衰竭、急性肺水肿
酒石酸美托洛尔片 (倍他乐克)	因个体差异较大，故剂量需个体化。① 急性心肌梗死：主张于发病早期，即最初几小时内使用，即刻使用在未能溶栓的患者中可减小梗死范围、降低短期 (15 天) 死亡率 (此作用于用药后 24 小时即可出现)。在已溶栓的患者中可降低再梗死率与再缺血率，若 2 小时内用药还可降低死亡率。一般用法：首先静脉注射美托洛尔每次 2.5 ~ 5 mg (2 分钟内)，每 5 分钟 1 次，共 3 次，总剂量为 10 ~ 15 mg；继之 15 分钟开始口服 25 ~ 50 mg，每 6 ~ 12 小时 1 次，共 24 ~ 48 小时，然后口服每次 50 ~ 100 mg，每日 2 次；② 不稳定型心绞痛：主张早期使用，用法与用量可参照急性心肌梗死。急性心肌梗死发生心房颤动时若无禁忌可静脉使用美托洛尔，方法同上。心肌梗死后若无禁忌应长期使用，可降低心源性死亡率，包括猝死。一般每次 50 ~ 100 mg，每日 2 次。最大剂量每日不应超过 300 ~ 400 mg	β 受体阻滞剂的主要不良反应包括：① 中枢神经系统不良反应：多梦、幻觉、失眠、疲乏、眩晕以及抑郁等症状，尤其是脂溶性高的 β 受体阻滞剂，易通过血 - 脑脊液屏障引起不良反应，如普萘洛尔；② 消化系统不良反应：腹泻、恶心、胃痛、消化不良、便秘等消化系统症状。少数患者可致脏腹膜纤维大量增生；③ 肢端循环障碍：少数患者出现四肢冰冷、发绀、脉搏消失，以普萘洛尔发生率最高；④ 支气管痉挛：服用非选择性 β 受体阻滞剂时，由于 β <sub>2</sub> 受体被阻断，使支气管收缩，呼吸道阻力增加，诱发或加重支气管哮喘的急性发作；⑤ 低血糖反应：β 受体阻滞剂不影响胰岛素的降血糖作用，但对正在使用胰岛素治疗的糖尿病患者，使用 β 受体阻滞剂能延缓胰岛素引起低血糖反应后的血糖恢复速度，即产生低血糖反应，故糖尿病患者或低血糖患者应慎用该类药物；⑥ 心血管系统不良反应：临床较常见的心血管系统不良反应包括低血压、心动过缓等
富马酸比索洛尔 (康忻、博苏)	对于所有适应症：应于清晨并可于进餐时服用，用水整片送服，不应咀嚼。高血压或心绞痛的治疗：通常每日 1 次，每次 5 mg；肝、肾功能不全者：轻、中度肝肾功能不全患者通常不需调整剂量；晚期肾衰竭 (肌酐清除率 < 20 ml/min) 和严重肝功能异常患者，每日剂量不得超过 10 mg	
阿替洛尔片 (宁新宝)	主要适应症为冠心病 (包括心肌梗死、心绞痛)，高血压、心律失常、甲状腺功能亢进、嗜铬细胞瘤。口服成人常用剂量：开始每次 6.25 ~ 12.5 mg，每日 2 次，按需要及耐受量逐渐增至 50 ~ 200 mg。肾损害时，肌酐清除率 < 15 ml/(min·1.73 m <sup>2</sup> ) 者，每日 25 mg；15 ~ 35 ml/(min·1.73 m <sup>2</sup> ) 者，每日最多 50 mg	

药品名称 (商品名, 别名)	剂量用法	用药须知
琥珀酸美托洛尔缓释片 (倍他乐克缓释片)	口服, 每日1次, 最好于清晨服用, 可掰开服用, 但不能咀嚼或压碎, 服用时应用至少半杯液体送服, 同时摄入食物不影响其生物利用度。剂量应个体化, 避免发生心动过缓。用于治疗心绞痛: 95~190 mg, 每日1次, 需要时可联用硝酸酯类药物或增加剂量	
盐酸阿罗洛尔 (阿尔马尔)	适应证为冠心病心绞痛, 合并轻/中度高血压、心动过速性心律失常或原发性震颤。口服, 每次10 mg, 每日2次, 可根据降压情况逐渐增量至每次15 mg, 每日2次, 每日最大剂量为30 mg	
卡维地洛片 (达利全、金络)	适应证为冠心病合并心力衰竭, 剂量必须个体化, 增加剂量需密切观察。接受地高辛、利尿剂、ACEI治疗的患者必须使病情稳定后再使用卡维地洛。推荐开始2周剂量为3.125 mg/次, 每日2次; 若耐受性好, 可间隔至少2周后将剂量增加1次, 至每次6.25 mg, 每日2次, 然后每次12.5 mg, 每日2次, 再至每次25 mg, 每日2次。剂量必须增加至患者能耐受的最高限度。体重≤85 kg, 最大推荐剂量为25 mg, 每日2次; 体重>85 kg, 最大推荐剂量为50 mg, 每日2次	
盐酸拉贝洛尔片	适应证为心绞痛, 还可用于轻至重度原发性高血压, 静脉注射用于治疗高血压急症。因对胎儿无影响, 可用于妊娠高血压。亦用于某些心律失常及麻醉过程中控制高血压。口服, 每次100 mg(2片), 每日2~3次, 2~3天后根据需要加量。常用维持剂量为200~400 mg(4~8片), 每日2次, 饭后服用, 每日剂量为2400 mg(48片)	
<b>CCB</b>		
硝苯地平控释片 (拜新同、伲福达)	治疗慢性稳定型心绞痛: 拜新同30 mg片剂, 每次30 mg, 1片/次, 每日1次; 拜新同60 mg片剂, 每次60 mg, 1片/次, 每日1次。通常治疗起始剂量为每日30 mg。疗程: 用药时间应由临床医师决定。用药方法: 通常整片药片用少量液体吞服, 服药时间不受就餐时间的限制	体位性低血压, 多发生于老年患者; 心动过速, 必要时可以与β受体阻滞剂联用以减少其发生, 但应注意避免将非二氢吡啶类CCB与β受体阻滞剂联用, 以免加重或诱发对心脏的抑制; 头痛、面部潮红、多尿、便秘, 为较常见的不良反应, 可以同时使用中药缓泻药物以减轻症状, 必要时换用其他药物; 膝前、踝部水肿, 为常见不良反应。临床发现与利尿剂联用可以减轻或消除水肿症状; 心动过缓或心脏传导阻滞, 多见于非二氢吡啶类CCB。对存在窦房结、房室结病变的患者, 禁止使用非二氢吡啶类CCB; 抑制心肌收缩力, 对心力衰竭患者, 不推荐使用任何CCB, 除非患者存在难以控制的高血压、皮疹和过敏反应
苯磺酸氨氯地平片 (络活喜、压氏达)	该药治疗成人高血压的常用起始剂量为5 mg, 每日1次; 最大剂量为10 mg, 每日1次; 身材小、虚弱、老年或肝功能不全患者, 起始剂量为2.5 mg, 每日1次, 此剂量也可为该药联合其他抗高血压药物治疗的剂量	
非洛地平缓释片 (波依定)	治疗心绞痛: 建议以5 mg, 每日1次作为起始治疗剂量, 常用维持剂量为5 mg或10 mg, 每日1次	
拉西地平片 (乐息平、息洛新)	起始剂量为每日1次, 每次2 mg。每日应于同一时间服用, 最好在清晨	
盐酸地尔硫革片 (合心爽)	口服, 1~2片/次, 每日3~4次, 餐前或睡前服药, 每1~2天增加1次剂量, 如需增加剂量, 每日剂量不超过360 mg, 但需在临床医师指导下服用	
盐酸维拉帕米片 (异博定)	①成人常用量: 口服, 开始每次40~80 mg, 每日3~4次, 按需要及耐受情况可逐日或逐周增加剂量, 每日总量一般为240~480 mg; ②成人处方剂量: 口服每次480 mg, 分次服用; ③小儿常用量: 口服, 2岁以下每次20 mg, 每日2~3次; 2岁以上每次40~120 mg, 每日2~4次, 依年龄及反应而异	
<b>抗血小板药物</b>		
阿司匹林肠溶片 (拜阿司匹灵)	用法: 口服, 肠溶片应饭前用适量水送服; 降低急性心肌梗死疑似患者的发病风险: 建议首次剂量为300 mg, 嚼碎后服用以便快速吸收, 以后每日100~200 mg; 预防心肌梗死复发: 每日100~300 mg; 卒中的二级预防: 每日100~300 mg; 降低短暂性脑缺血发作及其继发脑卒中的风险: 每日100~300 mg; 降低稳定型和不稳定型心绞痛患者的发病风险: 每日100~300 mg; 动脉外科手术或介入手术后, 如经皮冠状动脉腔内成形术、CABG、颈动脉内膜剥离术、动静脉分流术: 每日100~300 mg; 预防大手术后深静脉血栓和肺栓塞: 每日100~200 mg; 降低心血管危险因素(冠心病家族史、糖尿病、血脂异常、高血压、肥胖、吸烟史、年龄>50岁者)心肌梗死发生风险: 每日100 mg	冠心病应用抗血小板药物参见本指南相关章节
硫酸氢氯吡格雷片 (泰嘉)	泰嘉推荐剂量为每日75 mg, 每日1次, 负荷剂量参见本指南相关内容	
硫酸氢氯吡格雷片 (波立维)	波立维推荐剂量为每日75 mg, 每日1次, 负荷剂量参见本指南相关内容	
替格瑞洛片 (倍林达)	起始剂量为单次负荷量180 mg(90 mg×2片), 此后1片/次(90 mg), 每日2次	
西洛他唑片 (培达)	口服, 每次100 mg(50 mg/片, 2片或100 mg/片, 1片)每日2次, 可根据病情适当增减	

续附表

药品名称 (商品名, 别名)	剂量用法	用药须知
<b>抗凝药物</b>		
华法林	口服第一日 0.5 ~ 20 mg, 次日起采用维持剂量, 每日 2.5 ~ 7.5 mg	
达比加群酯 (泰毕全)	成人推荐剂量为每日口服 300 mg, 即每次 1 粒 150 mg 胶囊, 每日 2 次, 维持终身治疗	
利伐沙班片 (拜瑞妥)	用于非瓣膜性心房颤动成年患者, 降低脑卒中和全身性栓塞的发生风险, 推荐剂量为 20 mg, 每日 1 次, 该剂量也是最大推荐剂量, 对于低体重和高龄 (> 75 岁) 患者, 临床医师可根据患者的情况, 酌情使用 15 mg, 每日 1 次	
阿哌沙班片 (艾乐妥)	推荐剂量为每次 2.5 mg, 每日 2 次, 口服, 以水送服, 不受进餐影响	
<b>调脂药物</b>		
洛伐他汀 (明维欣)	25 ~ 40 mg, 每晚 1 次	肝酶水平升高, 大部分呈一过性, 并不引起持续肝损伤。建议定期检查肝功能, 如肝酶水平高出正常上限的 3 倍以上, 应综合分析患者的情况, 排除其他可能引起肝功能变化的原因, 如确实由他汀类药物引起, 必要时考虑停药; 肌痛, 常规监测血浆磷酸肌酸酶, 横纹肌溶解者常见; 消化道症状, 少见, 容易耐受
辛伐他汀(舒降之、京必舒新)	推荐起始剂量为 20 ~ 40 mg, 每晚 1 次, 建议剂量范围为每日 5 ~ 80 mg, 剂量应根据基础 LDL-C 水平进行个体化调整, 调整剂量应间隔 4 周或以上	
阿托伐他汀 (立普妥、阿乐)	推荐起始剂量为 10 mg, 每晚 1 次, 最大剂量为 80 mg, 剂量应根据基础 LDL-C 水平进行个体化调整, 调整剂量应间隔 4 周或以上	
瑞舒伐他汀 (可定、瑞旨)	推荐起始剂量为 5 mg, 每晚 1 次, 最大剂量为 20 mg, 剂量应根据基础 LDL-C 水平进行个体化调整, 调整剂量应间隔 4 周或以上	
普伐他汀(普拉固、美百乐镇)	推荐起始剂量为 10 ~ 20 mg, 每晚 1 次, 最大剂量为 40 mg, 剂量应根据基础 LDL-C 水平进行个体化调整, 调整剂量应间隔 4 周或以上	
氟伐他汀 (来适可)	推荐起始剂量为 20 ~ 40 mg, 每晚 1 次, 建议剂量范围为每日 20 ~ 80 mg, 剂量应根据基础 LDL-C 水平进行个体化调整, 调整剂量应间隔 4 周或以上	
匹伐他汀(力清之、冠爽)	1 ~ 2 mg, 每晚 1 次	
<b>改善心肌重构药物</b>		
卡托普利(开博通)	12.5 ~ 100 mg, 每日 3 次, 每日最大剂量为 300 mg	主要不良反应: 刺激性干咳、低血压、血管神经源性水肿、头痛、高血钾、低血钠、肾功能损害; 妊娠、双侧肾动脉狭窄、肾功能恶化(血肌酐 > 225 mmol/L)、高血钾者禁忌; 避免用于主动脉狭窄或流出道梗阻以及肾血管疾病者; 使用前、使用期间应评估肾功能; 复方药物请注意检测血电解质及离子情况
贝那普利(洛汀新)	10 ~ 20 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 40 mg	
福辛普利(蒙诺)	10 ~ 20 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 40 mg	
依那普利(悦宁定)	5 ~ 10 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 40 mg	
培哚普利(雅施达)	4 ~ 8 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量 8 mg	
雷米普利(瑞泰)	5 ~ 10 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 10 mg	
赖诺普利(捷赐瑞)	10 ~ 20 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 80 mg	
咪达普利(达爽)	5 ~ 10 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 10 mg	
奥美沙坦(傲坦)	20 ~ 40 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 40 mg	
厄贝沙坦(安博维)	150 ~ 300 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 300 mg	
坎地沙坦(必洛斯)	4 ~ 8 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 12 mg	
氯沙坦(科素亚)	25 ~ 100 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 100 mg	
阿利沙坦酯 (信立坦)	80 ~ 240 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 240 mg	
替米沙坦(美卡素)	20 ~ 80 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 80 mg	
缬沙坦 (代文、穗悦)	80 ~ 160 mg, 每日 1 次, 每日最大剂量为 320 mg	
氯沙坦钾氢氯噻嗪片(海捷亚)	常用的该药起始剂量和维持剂量为每日 1 次, 每次 1 片氯沙坦钾氢氯噻嗪片 (50 mg + 12.5 mg)。对反应不足的患者, 可以调整为每次 1 片氯沙坦钾氢氯噻嗪片 (100 mg + 12.5 mg), 如果必要时可将剂量增至每日 1 次, 每次 2 片氯沙坦钾氢氯噻嗪片 (50 mg + 12.5 mg), 且此剂量为每日最大服用剂量。通常开始治疗 3 周内获得抗高血压效果	该药不能用于血容量不足的患者(如服用大剂量利尿剂治疗的患者); 严重肾功能不全(肌酐清除率 ≤ 30 ml/min) 或肝功能不全患者不推荐使用该药; 老年高血压患者, 不需调整起始剂量, 但氯沙坦钾氢氯噻嗪片 (100 mg + 25 mg) 不应作为老年患者的起始治疗; 该药可与其他抗高血压药物联用
缬沙坦氢氯噻嗪片(复代文)	该药含缬沙坦 80 mg/ 氢氯噻嗪 12.5 mg, 每日 1 次, 每次 1 片	为减少剂量非依赖性不良反应, 通常仅在单药治疗不能达到满意疗效时才考虑联合用药; 缬沙坦的不良不良反应通常少见, 且与剂量大小无关。氢氯噻嗪的不良不良反应主要为低钾血症, 此种不良反应与剂量有关, 其剂量非依赖性不良反应主要为胰腺炎

药品名称 (商品名, 别名)	剂量用法	用药须知
缬沙坦氢氯地平片(倍博特)	该药为复方制剂, 其组分为: 每片含缬沙坦 80 mg, 氢氯地平 5 mg, 根据患者情况个体化用药	缬沙坦的不良反应通常与剂量无关; 氢氯地平的不良反应既有剂量依赖性(主要为外周水肿), 也有剂量非依赖性, 前者较后者常见
替米沙坦氢氯噻嗪片(美嘉素)	含替米沙坦 80 mg, 氢氯噻嗪 12.5 mg, 对于单用替米沙坦不能充分控制血压的成人患者, 应给予美嘉素, 每日 1 次, 饮水送服, 餐前或餐后服用。建议改用复合制剂前, 应对复合制剂中 2 种成分分别进行剂量滴定	禁忌证: 对美嘉素活性成分或任何赋形剂过敏; 对其他磺胺衍生物过敏(因为氢氯噻嗪是一种磺胺衍生物); 妊娠期第 2 个月、第 3 个月以及哺乳期; 胆汁淤积性疾病以及胆道梗阻性疾病。重度肝功能损害; 重度肾功能损害(肌酐清除率 < 30 ml/min); 难治性低钾血症、高钙血症
厄贝沙坦氢氯噻嗪片(安博诺)	该药规格分 2 种: ① 150/12.5 mg: 每片含厄贝沙坦 150 mg, 氢氯噻嗪 12.5 mg; ② 300/12.5 mg: 每片含厄贝沙坦 300 mg, 氢氯噻嗪 12.5 mg。该药每日 1 次, 空腹或进餐时使用。不推荐使用每日 1 次剂量 > 厄贝沙坦 300 mg/氢氯噻嗪 25 mg	禁忌证: 妊娠期第 4~9 个月; 哺乳期; 已知对该药活性成分或其中的任何赋形剂成分过敏或对其他磺胺衍生物过敏者; 下列禁忌证与氢氯噻嗪有关: 严重肾功能损害(肌酐清除率 < 30 ml/min); 顽固性低钾血症, 高钙血症; 严重肝功能损害, 胆汁性肝硬化和胆汁淤积
溶栓药物(详见本系列丛书《ST 段抬高型心肌梗死溶栓治疗的合理用药指南》)		
其他药物		
曲美他嗪(万爽力)	口服: 每次 20~60 mg, 每日 3 次, 饭后服; 总剂量每日不超过 180 mg。常用维持量为每次 10 mg, 每日 3 次。每 24 小时 60 mg, 每日 3 次, 每次 1 片。主要用于心绞痛发作的预防性治疗, 眩晕和耳鸣的辅助性对症治疗	对药品任一组分过敏者禁用, 哺乳期通常不推荐使用
盐酸伊伐布雷定(可兰特)	通常推荐起始剂量: 每次 5 mg, 每日 2 次。用药 3~4 周后, 根据治疗效果, 增加至每次 7.5 mg, 每日 2 次。如治疗期间, 休息时心率减少持续低于 50 次/分, 或患者体验涉及心跳缓慢的症状, 如头昏、疲劳或者血压过低, 剂量必须向下调整, 包括可能剂量每次 2.5 mg, 每日 2 次。必须每日 2 次口服, 如早餐和晚餐时服用。如果心率低于 50 次/分, 或心悸徐缓症状持续, 则应停止用药。主要用于窦性心律且心率 > 75 次/分, 伴心脏收缩功能障碍的 II~IV 期心力衰竭患者	老年患者用药: 伊伐布雷定在少数 75 岁或以上老年患者中的研究表明, 应采用较低起始剂量, 根据需要增加剂量; 肾功能不全: 肌酐清除率 > 15 ml/min 的肾功能不全患者无需调整给药剂量, 肌酐清除率 < 15 ml/min 的肾功能不全患者, 缺乏研究数据, 应慎用该药; 肝功能损害: 轻度肝功能损害患者, 不需调整给药剂量; 中度肝功能损害患者, 应慎用该药; 严重肝功能不全患者, 尚未进行相关研究, 应禁用该药; 儿童、青少年患者, 因缺乏安全性和有效性的数据, 不推荐使用该药; 重症肝功能障碍、青光眼、高龄患者慎用; 与硝酸酯类药物联用可能引发搏动性头痛, 需减量或停药, 与西地那非等药物联用可能引起血压过度下降
尼可地尔片(喜格迈)	常用剂量: 成人每次 5 mg, 每日 3 次, 根据症状轻重可适当增减。主要用于心绞痛	

注: PCI: 经皮冠状动脉介入治疗; CABG: 冠状动脉旁路移植术; CCB: 钙拮抗剂; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

指导委员会主任委员: 霍勇

撰写委员会主任委员: 韩雅玲 周玉杰 霍勇

撰写委员会副主任委员: 葛均波 于波 马依彤

陈纪言 马颖艳 赵昕 赵迎新 刘巍 刘晓丽

撰写委员会:(按姓氏拼音排序)

陈纪言 陈丽颖 杜侯 葛均波 耿雨 顾崇怀

韩雅玲 胡成平 霍勇 贾硕 李洋 梁振洋

刘巍 刘桂英 刘海伟 刘文娟 刘小慧 刘晓丽

刘宇扬 罗太阳 马依彤 马颖艳 聂毛晓 任燕龙

史冬梅 田孝祥 吴思婧 许晓晗 闫云峰 于波

于一 翟光耀 张权宇 张效林 张月兰 赵昕

赵全明 赵迎新 周欣 周京敏 周玉杰 周志明

## 参考文献

- [1] Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 130(24):2215-2245.
- [2] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)[J]. Eur Heart J, 2014, 35(35):2383-2431.
- [3] 2014 中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组, 中华

- 心血管病杂志编辑委员会, 血脂与动脉粥样硬化循证工作组, 等. 2014 中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(8): 633-636.
- [4] Abraham WT, Fonarow GC, Albert NM, et al. Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(5):347-356.
- [5] Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents[J]. *Circulation*, 2010, 122(24):2619-2633.
- [6] Agewall S, Cattaneo M, Collet JP, et al. Expert position paper on the use of proton pump inhibitors in patients with cardiovascular disease and antithrombotic therapy[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(23):1708-1713, 1713a-1713b.
- [7] Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac Syndrome X: update 2014[J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(3):463-478.
- [8] Almagro P, Cabrera FJ, Diez J, et al. Comorbidities and short-term prognosis in patients hospitalized for acute exacerbation of COPD: the EPOC en Servicios de medicina interna (ESMI) study[J]. *Chest*, 2012, 142(5):1126-1133.
- [9] Al-Mohammad A, Mahy IR, Norton MY, et al. Prevalence of hibernating myocardium in patients with severely impaired ischemic left ventricles[J]. *Heart*, 1998, 80(6):559-564.
- [10] Andell P, Erlinge D, Smith JG, et al.  $\beta$ -blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a Swedish nationwide observational study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(4):e001611.
- [11] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3):622-623.
- [12] Andrus B, Lacaille D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt A):2886.
- [13] Athappan G, Chacko P, Patvardhan E, et al. Late stroke: comparison of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel disease and unprotected left main disease: a meta-analysis and review of literature[J]. *Stroke*, 2013, 45(1):185-193.
- [14] Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37):2541-2619.
- [15] Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2009, 33(5):1165-1185.
- [16] Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis[J]. *Circulation*, 2007, 116(4):427-433.
- [17] Beohar N, Erdogan AK, Lee DC, et al. Acute heart failure syndromes and coronary perfusion[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(1):13-16.
- [18] Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(29):2281-2329.
- [19] EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14):1287-1297.
- [20] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results[J]. *Thorax*, 2010, 65(8):719-725.
- [21] Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability[J]. *Circulation*, 2008, 117(1):103-114.
- [22] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(10):1360-1420.
- [23] In Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. editors. Braunwald's heart disease[M]. Philadelphia: Elsevier, 2008.
- [24] Carluccio E, Biagioli P, Alumni G, et al. Patients with hibernating myocardium show altered left ventricular volumes and shape, which revert after revascularization[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(5):969-977.
- [25] Challapalli S, Hendel RC, Bonow RO. Clinical profile of patients with congestive heart failure due to coronary artery disease: stunned/hibernating myocardium, ischemia, scar[J]. *Coron Artery Dis*, 1998, 9(10):629-644.
- [26] Chen YX, Luo NS, Lin YQ, et al. Selective estrogen receptor modulators promising for cardiac syndrome X[J]. *J Postgrad Med*, 2010, 56(4):328-331.
- [27] Chung H, Jung YH, Kim KH, et al. Carotid Artery End-Diastolic Velocity and Future Cerebro-Cardiovascular Events in Asymptomatic High Risk Patients[J]. *Korean Circ J*, 2016, 46(1):72-78.
- [28] Conforto AB, Leite Cda C, Nomura CH, et al. Is there a consistent association between coronary heart disease and ischemic stroke caused by intracranial atherosclerosis?[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013, 71(5):320-326.
- [29] Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(23):2445-2454.
- [30] Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(17):1101-1111.
- [31] Cushman WC, Goff DC Jr. More HOPE for Prevention with Statins[J]. *N Engl J Med*, 2016 Apr 2. [Epub ahead of print]
- [32] Decramer ML, Hanania NA, Lotvall JO, et al. The safety of

- long-acting  $\beta_2$ -agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2013, 8:53-64.
- [33] Di Monaco A, Bruno I, Sestito A, et al. Cardiac adrenergic nerve function and microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X[J]. *Heart*, 2009, 95(7):550-554.
- [34] Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD[J]. *Thorax*, 2008, 63(4):301-305.
- [35] Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al. Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2008, 34(1):73-92.
- [36] Dzierwa K, Pieniazek P, Musialek P, et al. Treatment strategies in severe symptomatic carotid and coronary artery disease[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(8):RA191-RA197.
- [37] Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B):2960-2984.
- [38] Ekstrom MP, Hermansson AB, Strom KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7):715-720.
- [39] Etmninan M, Jafari S, Carleton B, et al. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Pulm Med*, 2012, 12:48.
- [40] Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, et al. Complex chronic comorbidities of COPD[J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(1):204-212.
- [41] Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome?[J]. *Lancet*, 2007, 370(9589):797-799.
- [42] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(3):e5-e23.
- [43] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(18):1929-1949.
- [44] Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(24):e44-e164.
- [45] Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, et al. Acute heart failure syndromes in patients with coronary artery disease: early assessment and treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(3):254-263.
- [46] Fox CS, Muntner P, Chen AY, et al. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry[J]. *Circulation*, 2010, 121(3):357-365.
- [47] Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(2):294-300.
- [48] Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Thorax*, 2004, 59(7):574-580.
- [49] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl):e24S-e43S.
- [50] Gencer B, Auer R, de Rekeneire N, et al. Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: The health, aging and body composition study[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 245:181-186.
- [51] Gheorghide M, Bonow, RO. Chronic heart failure in the United States:a manifestation of coronary artery disease[J]. *Circulation*, 1998, 97(3):282-289.
- [52] Gheorghide M, Pang PS. Acute heart failure syndromes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(7):557-573.
- [53] Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure[J]. *JAMA*, 2006, 296(18):2217-2226.
- [54] Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(13):915-922.
- [55] Gunnoo T, Hasan N, Khan MS, et al. Quantifying the risk of heart disease following acute ischaemic stroke: a meta-analysis of over 50 000 participants[J]. *BMJ Open*, 2016, 6(1):e009535.
- [56] Guzman LA, Costa MA, Angiolillo DJ, et al. A Systematic Review of Outcomes in Patients With Staged Carotid Artery Stenting and Coronary Artery Bypass Graft Surgery[J]. *Stroke*,

- 2008, 39(2):361-365.
- [57] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(23):2999-3054.
- [58] Hays AG, Sacco RL, Rundek T, et al. Left ventricular systolic dysfunction and the risk of ischemic stroke in a multiethnic population[J]. *Stroke*, 2006, 37(7):1715-1719.
- [59] Hemerich D, van der Laan SW, Tragante V, et al. Impact of carotid atherosclerosis loci on cardiovascular events[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2):466-468.
- [60] Hurst T, Olson TH, Olson LE, et al. Cardiac syndrome X and endothelial dysfunction: new concepts in prognosis and treatment[J]. *Am J Med*, 2006, 119(7):560-566.
- [61] Illuminati G, Ricco JB, Caliò F, et al. Short-term results of a randomized trial examining timing of carotid endarterectomy in patients with severe asymptomatic unilateral carotid stenosis undergoing coronary artery bypass grafting[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 54(4):993-999.
- [62] Iyes SJ, Hams RA, Witman MA, et al. Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: the role of redox balance[J]. *Hypertension*, 2014, 63(3):459-467.
- [63] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)[J]. *JAMA*, 2014, 311(5):507-520.
- [64] January CT, Wann LS, Yancy CW, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *Circulation*, 2014, 130(23):e199-e267.
- [65] JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3)[J]. *Heart*, 2014, 100 Suppl 2:ii1-ii67.
- [66] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B):2985-3023.
- [67] Jiménez D, Kopecna D, Tapson V, et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(6):718-726.
- [68] Jones E, Eteiba W, Merz NB. Cardiac syndrome X and microvascular coronary dysfunction[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2012, 22(6):161-168.
- [69] Kaul P, Armstrong PW, Chang WC, et al. Long-term mortality of patients with acute myocardial infarction in the United States and Canada: comparison of patients enrolled in Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO)-I[J]. *Circulation*, 2004, 110(13):1754-1760.
- [70] Kawut SM. COPD: CardiOPulmonary disease?[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(6):1241-1243.
- [71] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(7):2160-2236.
- [72] Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(46):3235-3236.
- [73] Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(15):1836-1844.
- [74] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(35):2383-2431.
- [75] Lahousse L, Loth DW, Joos GF, et al. Statins, systemic inflammation and risk of death in COPD: the Rotterdam study[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(2):212-217.
- [76] Lip GY. Recommendations for thromboprophylaxis in the 2012 focused update of the ESC guidelines on atrial fibrillation: a commentary[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11(4):615-626.
- [77] Larsen W, Mandelco B. Chest pain with angiographic clear coronary arteries: A provider's approach to cardiac syndrome X[J]. *J Am Acad Nurse Pract*, 2009, 21(7):371-376.
- [78] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(24):e44-e122.
- [79] Levine GN, O'Gara PT, Bates ER, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015. [Epub ahead of print]
- [80] Maclay JD, Macnee W. Cardiovascular disease in COPD: mechanisms[J]. *Chest*, 2013, 143(3):798-807.
- [81] Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8(2):210-220.
- [82] Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, et al. Treatment of COPD: moving beyond the lungs[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(3):315-322.

- [83] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(14):1787-1847.
- [84] Modi NB, Fox NL, Clow FW, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase: results from a phase II study in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Clin Pharmacol*, 2000, 40(5):508-515.
- [85] Jiménez D, Uresandi F, Otero R, et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis[J]. *Chest*, 2009, 136(4):974-982.
- [86] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(15):1383-1389.
- [87] Murphy DM, Forrest IA, Corris PA, et al. Simvastatin attenuates release of neutrophilic and remodeling factors from primary bronchial epithelial cells derived from stable lung transplant recipients[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 294(3):L592-L599.
- [88] Nadkarni A, You M, Resuehr H, et al. The Risk for Cardiovascular Events Associated with Hyperlipidemia among Patients with and Without Rheumatoid Arthritis[J]. *J Arthritis*, 2015, 4(4):178.
- [89] Nakamori S, Onishi K, Ishida M, et al. Myocardial pemsion reserve is impaired in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a comparison to current smokers[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15(2):180-188.
- [90] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III )[J]. *JAMA*, 2001, 285(19):2486-2497.
- [91] Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. Euro Heart failure survey II : a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(22):2725-2736.
- [92] American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, O'Gara PT, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardio*, 2013, 61(4):e78-e140.
- [93] Roversi S, Roversi P, Spadafora G, et al. Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(1):93-102.
- [94] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians and Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82(1):E1-E27.
- [95] O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 127(4):e362-e425.
- [96] Orn S, Cleland JG, Romo M, et al. Recurrent infarction causes the most deaths following myocardial infarction with left ventricular dysfunction[J]. *Am J Med*, 2005, 118(7):752-758.
- [97] Pci Writing Committee, Levine GN, Bates ER, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015. [Epub ahead of print]
- [98] Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(2):325-331.
- [99] Pruthi RK. Review of the American College of Chest Physicians 2012 Guideline for Anticoagulation Therapy and Prevention of Thrombosis[J]. *Semin Hematol*, 2013, 50(3):251-258.
- [100] Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(4):321-328.
- [101] Roffi M, Patrono C, Collet J P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.
- [102] Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension[J]. *Circulation*, 2015, 131(19):e435-e470.
- [103] Puls M, Dellas C, Lankeit M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(2):224-229.
- [104] Schmieder RE. Mechanisms for the clinical benefits of



- angiotensin II receptor blockers[J]. *Am J Hypertension*, 2005, 18(5 Pt 1):720-730.
- [105] Sedlak T, Izadnegahdar M, Humphries KH, et al. Sex-specific factors in microvascular angina[J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(7):747-755.
- [106] Singh M, Singh S, Arora R, et al. Cardiac syndrome X: current concepts[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(2):113-119.
- [107] Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(23):2432-2446.
- [108] AHA, ACC, National Heart, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(10):2130-2139.
- [109] Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy[J]. *Circulation*, 2000, 101(25): 2981-2988.
- [110] Statsenko ME, Derevianchenko MV. The place of  $\beta$ -adrenoblockers in the treatment of cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Kardiologia*, 2012, 52(12):57-63.
- [111] Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20):2569-2619.
- [112] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 Pt B):2889-2934.
- [113] Swedberg K, Komajda M, Böhmer M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9744):875-885.
- [114] Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38):2949-3003.
- [115] Fox KM, European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2003, 362(9386):782-788.
- [116] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(3):145-153.
- [117] ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(15):1547-1559.
- [118] Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7):728-735.
- [119] Velazquez EJ, Pencia MJ, Murabito JM, et al. Long-term trends in the incidence of heart failure after MI[J]. *Circulation*, 2008, 118(20):2057-2062.
- [120] Vermeltfoort IA, Raijmakers PG, Riphagen II, et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: review and analysis of clinical data[J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(8):475-481.
- [121] Vesely MR, Dilisizian V. Microvascular angina: assessment of coronary blood flow, flow reserve, and metabolism[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2011, 13(2):151-158.
- [122] Vestbo J, Hurd SS, Agust AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347-365.
- [123] Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(25):2653-2655.
- [124] Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality[J]. *Thorax*, 2014, 69(8):718-723.
- [125] Windecker S, Hernández-Antolín RA, Stefanini GG, et al. Management of ST-elevation myocardial infarction according to European and American guidelines[J]. *Euro Intervention*, 2014, 10 Suppl T:T23-T31.
- [126] Wolfe TR, Allen TL. Syncope as an emergency department presentation of pulmonary embolism[J]. *J Emerg Med*, 1998, 16(1):27-31.
- [127] WRITING COMMITTEE MEMBERS, Yancy CW, Jessup M, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2013, 128(16):e240-e327.
- [128] Yeboah J, Young R, McClelland RL, et al. Utility of Nontraditional Risk Markers in Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Assessment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(2):139-147.
- [129] Young RP, Hopkins R, Eaton TE. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD[J]. *Eur Respir Rev*, 2009, 18(114):222-232.
- [130] Zhang J, Xu R, Liu P, et al. Prevalence of carotid artery stenosis in Chinese patients with angina pectoris[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(12):2300-2306.
- [131] 常岐, 王世强. 同型半胱氨酸在冠心病及脑卒中诊断中的应用[J]. *医疗装备*, 2008, 21(6): 37-38.

- [132] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 中国心血管病报告 2013 概要 [J]. 中国循环杂志, 2014, 29 (7): 487-491.
- [133] 中华医学会心血管病学分会非心脏手术患者围术期  $\beta$  受体阻滞剂应用专家组. 非心脏手术患者围术期  $\beta$  受体阻滞剂应用中国专家建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (11): 895-897.
- [134] 钙离子通道阻断剂抗动脉粥样硬化中国专家共识 (2011) 写作组. 钙离子通道阻断剂抗动脉粥样硬化中国专家共识 (2011) [J]. 中华老年医学杂志, 2011, 30 (10): 793-799.
- [135] 高杰, 苏丕雄, 刘岩, 等. 冠心病合并甲状腺功能减退的冠状动脉旁路移植术 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2010, 17 (5): 374-376.
- [136] 胡大一, 郭艺芳. 心房颤动抗凝治疗中国专家共识 [J]. 脑血管病防治, 2012, 12 (3): 173-177.
- [137] 中国医师协会急诊医师分会. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识 [J]. 中国急救医学, 2015, 35 (10): 865-873.
- [138] 金雪娟. 冠心病和脑卒中发病影响因素的进一步研究 [D]. 上海: 上海医科大学复旦大学, 2000.
- [139] 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组. 抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识 (2012 更新版) [J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (3): 264-270.
- [140] 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. 抗血小板治疗中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41 (3): 183-194.
- [141] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估 [J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22 (10): 589-595.
- [142] 孙宁玲, 霍勇, 葛均波, 等. 非二氢吡啶类钙拮抗剂在心血管疾病中应用的专家建议 [J]. 中华内科杂志, 2015, 54 (3): 272-277.
- [143] 孙宁玲, 王文, 王拥军, 等. 长效二氢吡啶类钙通道阻滞剂临床应用多学科专家建议书 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53 (8): 672-676.
- [144] 他汀类药物安全性评价工作组. 他汀类药物安全性评价专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (11): 890-894.
- [145] 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. 硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38 (9): 770-774.
- [146] 熊长明, 胡恩慈. 冠心病合并肺血栓栓塞症诊治策略 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2013, 7 (15): 6788-6791.
- [147] 徐艳玲, 徐桂军, 于刚. 肺血栓栓塞 22 例临床分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2010, 18 (1): 66.
- [148] 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识组. 血脂异常老年人使用他汀类药物中国专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2015, 54 (5): 467-477.
- [149] 杨艳敏, 方全, 王斌, 等. 硝酸酯类药物静脉应用建议 [J]. 中华内科杂志, 2014, 53 (1): 74-78.
- [150] 中国胆固醇教育计划专家委员会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 等. 选择性胆固醇吸收抑制剂临床应用中国专家共识 (2015) [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43 (5): 394-398.
- [151] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2011, 3 (5): 42-93.
- [152] 中国康复医学会心脏康复专业委员会. 稳定性冠心病心脏康复药物处方管理专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44 (1): 7-11.
- [153] 中国科协第 242 次青年科学家论坛专家组. 冠心病患者多重危险因素的评价与控制专家共识 [J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45 (12): 1137-1138.
- [154] 中国心血管疾病多效复方片研发共识与建议专家组. 中国心血管疾病多效复方片研发的共识与建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41 (2): 91-93.
- [155] 《中华内科杂志》编委会, 《中华消化杂志》编委会, 《中华消化内镜杂志》编委会. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南 (2009, 杭州) [J]. 中华内科杂志, 2009, 48 (10): 891-894.
- [156] 中华心血管病杂志编辑委员会, 胸痛规范化评估与诊断共识专家组. 胸痛规范化评估与诊断中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (8): 627-632.
- [157] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心血管病专业委员会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 冠心病康复与二级预防中国专家共识 [J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13 (5): 340-348.
- [158] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 血脂相关性心血管残留风险控制的中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40 (7): 547-553.
- [159] 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. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (2): 98-122.
- [160] 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. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40 (5): 353-367.
- [161] 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. 抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的中国专家建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (12): 986-991.
- [162] 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. 硝酸酯在心血管疾病中规范化应用的专家共识 [J]. 中华全科医师杂志, 2012, 11 (10): 725-728.
- [163] 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. 中国心血管病预防指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39 (1): 3-22.
- [164] 中华医学会心血管病学分会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43 (5): 380-393.
- [165] 中华医学会心血管病学分会. 抗血小板药物治疗反应多样性临床检测和处理的中国专家建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42 (12): 986-991.
- [166] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012 (简本) [J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40 (4): 271-277.
- [167] 中华医学会心血管病学分会循证医学评论专家组, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39 (9): 793-796.
- [168] 周春霞, 江山平. 慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病的研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2015, 38 (1): 72-75.

收稿日期: 2016-02-23