

· 综 述 ·

老年急性冠状动脉综合症的抗血栓药物治疗

胡大一 赵明中

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是一组冠状动脉粥样硬化斑块不稳定、破裂、血小板粘附、聚集甚至血栓形成而致急性心肌缺血的临床综合征。根据 ST 段是否抬高而将其分成 ST 段抬高的 ACS, 即 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 和非 ST 段抬高的 ACS, 后者又包括不稳定型心绞痛与非 ST 段抬高心肌梗死 (non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)^[1]。近年来随着 ACS 基础研究的不断深入以及有关大规模、随机、对照的临床试验结果的公布, 对 ACS 的治疗, 尤其是抗血栓治疗 (简称抗栓治疗, 包括抗血小板及抗凝治疗) 取得重大进展, 这在老年 ACS 患者抗栓治疗的临床实践中发挥十分重要的作用。

1 ACS 的主要病理生理机制

1.1 冠状动脉不稳定性斑块的破裂 脂质核心的形成是不稳定性斑块进展的关键一步。在斑块进展的病理变化过程中, 炎症反应是一个不可缺少的重要环节^[2]。炎性细胞浸润, 使维系斑块稳定的纤维帽的稳定性下降, 从而易出现斑块处的裂隙或撕裂。斑块破裂 (rupture) 常发生在不稳定性斑块与正常内膜的交界处, 斑块的破裂易致冠脉内血栓形成。此外, 不稳定性斑块或斑块的破裂也易引起冠脉血管的痉挛, 无论是冠脉内血栓形成或血管痉挛, 其结果导致冠脉血流减少, 急性心肌缺血。

1.2 血栓形成 尽管 ACS 包含的临床谱较广, 但它们发生的病理生理机制相似, 均有不稳定性斑块的形成, 斑块破裂及不同程度的冠脉内血栓形成。血小板激活与聚集是触发 ACS 的主要机制, 活化的血小板, 其表面的血小板糖蛋白 (glycoprotein, GP) II b/III a 受体表达增多, 不仅在内膜损伤处相互聚集, 而且释放多种促凝因子 (包括因子 V, 因子 VIII 和纤维蛋白原), 并通过 GP II b/III a 介导的凝血酶原活

化以促进凝血酶的生成增加; 而凝血酶在 ACS 的血栓形成中也起十分重要的作用, 它促进纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 活化血小板, 促使凝血因子 V、VIII、纤维蛋白原、von Willebrand 因子与血小板的结合。活化的血小板与凝血酶发挥协同的作用, 致使冠脉内血栓形成出现动态变化。对于非 ST 段抬高的 ACS, 冠脉内血栓多为非闭塞性的, 富含血小板 (即所谓的白血栓), 而 ST 段抬高的 ACS (STEMI), 其冠脉内血栓多呈闭塞性的, 主要是因为血小板血栓的基础上凝血酶的作用, 使大量的纤维蛋白原转变成纤维蛋白, 并形成富含红细胞的红血栓, 导致血管完全闭塞。对 STEMI 患者采用的溶栓治疗 (即纤溶治疗) 主要是针对红血栓的作用, 纤溶药物作为纤溶酶原激活剂, 使纤溶酶原变成纤溶酶, 后者溶解红血栓中的纤维蛋白, 使红血栓溶解。纤溶药物对血小板性血栓无明显作用。若用于非 ST 段抬高的 ACS 患者, 不仅达不到溶栓效果, 反而易致体内凝血功能活化, 增加冠脉血栓闭塞性事件的发生。

2 ACS 的抗凝血治疗

2.1 常用的抗凝治疗药物

2.1.1 普通肝素 普通肝素通过抑制凝血酶发挥抗凝作用。但若凝血酶结合到纤维蛋白上, 则普通肝素不能产生抑制效应。组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 一类的纤溶药物用于急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 溶栓治疗, 以静脉普通肝素辅助抗凝治疗具有重要价值, 皮下注射普通肝素无明显疗效。在使用静脉普通肝素中, 应注意监测激活部分的凝血酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT), 以保持治疗性 APTT 范围为 50~70s。肝素的用量不宜大, 建议静脉一次推注剂量为 60U/kg, 初始行静脉滴注速度为 1000U/h, 根据 APTT 进行调整, 以免大剂量引起颅内出血的风险^[3]

2.1.2 低分子量肝素 低分子量肝素有较高的抗因子 Xa: II a 活性比值, 可耐受活化的血小板的抑制作用, 且其生物利用度较高, 皮下注射方便, 不需要

作者单位: 100044 北京, 北京大学人民医院心内科, 北京同仁医院心血管病诊疗中心 (胡大一); 北京大学人民医院心内科 (赵明中)

作者简介: 胡大一, 男, 主任医师, 教授

通讯作者: 胡大一, 电话: 010-68314422-5350

监测 APTT, 出现肝素诱导的血小板减少症的并发症明显降低。因此, 低分子量肝素可作为替代普通肝素的一种有效抗栓治疗药物。

2.1.3 直接凝血酶抑制剂 水蛭素(hirudin)是一类有效的选择性凝血酶抑制剂, 它通过两个部位与凝血酶结合(1:1)而发挥作用。它能抑制凝血酶诱导的纤维蛋白形成、血小板激活以及凝血酶的自身催化作用^[4], 其比普通肝素具有的最大优势在于它能抑制与纤维蛋白结合的凝血酶的活性。

2.1.4 人工合成的戊聚糖钠(Arixtra)在抗栓治疗中有良好的作用, 值得进一步探讨。

2.2 抗凝药物的临床评价 普通肝素作为 ACS 的抗凝治疗已应用多年, 但与近年推崇的低分子肝素比较, 在临床应用中仍有许多不足, 其副作用较多。静脉使用时应特别注意监测, 剂量不可太大, 一些大规模临床研究提示, 低剂量普通肝素可明显降低 ACS 患者的颅内出血事件。

低分子量肝素的出现在 ACS 患者抗凝治疗方面提供了更强的临床效果。其抗凝治疗时的缺血事件反跳、血小板减少症或骨质疏松并发症明显较少。目前临床常用的低分子量肝素有依诺肝素(enoxaparin, 那屈肝素)、达肝素(dalteparin, 法安明)及(速避林, nadroparin, fraxiparin)。一项随机、双盲的比较与普通肝素治疗非 ST 段抬高的 ACS 患者的临床试验——缺血综合征那屈肝素(FRAXIS), 显示那屈肝素的疗效至少等同于普通肝素, 但延长那屈肝素应用的时间, 不仅不能获得更多的效益, 反而出血事件相应增多^[5], 达肝素对不稳定性冠状动脉疾病治疗研究(FRIC)中, 比较达肝素与普通肝素的作用差别, 结果两组治疗效果类似, 延长达肝素治疗无明显益处^[6]; 冠状动脉疾病不稳定期间的达肝素和快速血管再形成 II 试验(FRISC II)也显示早期在非 ST 段抬高的 ACS 患者中应用达肝素能降低复合心脏事件, 但延长治疗至 3 个月, 则 1 年随访无更多的疗效^[7]。达肝素作为 AMI 患者链激酶溶栓治疗后的辅助抗栓治疗, 在急性冠状动脉综合征生化标志物研究(BIOMACS II)试验中已显示有改善临床转归的可能, 但出血风险较大^[8]。相比之下, 依诺肝素的抗凝效果较普通肝素更为稳定, 临床预后有明显改善。非 Q 波冠脉事件皮下注射依诺肝素的疗效和安全试验(ESSENCE)随机入选 3 000 余例非 ST 段抬高 ACS 患者, 比较依诺肝素与普通肝素的有效性, 结果表明, 治疗 2~8d, 依诺肝素组 30d 或 1 年随访时其复合终点(死亡、心肌梗死、心绞痛复发)均

明显低于普通肝素组, 且 1 年时需再次血运重建者也减少^[9]; 心梗溶栓-11B(TIMI-11B)也同样显示依诺肝素较普通肝素明显降低不稳定性心绞痛与非 Q 波心肌梗死患者的复合心血管事件^[10]。在非 ST 段抬高的 ACS 介入治疗中, 依诺肝素也显示出了显著的抗凝疗效, 它可与介入治疗中原用的静脉普通肝素的抗凝作用相比拟, 且使用安全、有效, 出血并发症与普通肝素相当^[11]。波兰美国局部应用依诺肝素和 NIR 支架评估研究(POLONIA)还显示, 支架局部使用依诺肝素较静脉普通肝素能明显减少支架内再狭窄^[12]。依诺肝素应用于 STEMI 溶栓治疗的辅助抗凝治疗研究一种新溶栓方法安全和疗效评价试验 3(ASSENT-3)比较了新型纤溶药物替尼普酶(tenecteplase, TNK-tPA)加依诺肝素、普通肝素或加阿昔单抗(abciximab)的疗效与安全性, 在分析 30d 的有效终点事件与有效终点加安全终点事件发生率方面, 依诺肝素明显优于静脉普通肝素^[13]。提示依诺肝素与 TNK 联合应用于 STEMI 患者是安全有效的, 对改善 STEMI 早期再通率有一定疗效。这一组合有利于 STEMI 的早期再灌注治疗, 尤其是院前再灌注治疗的实施。但在老年患者, 合并症或多器官功能障碍较常见, 尤其是合并肝肾功能异常时, 抗凝药物的应用易致出血并发症发生。ASSENT-3 试验显示在老年 STEMI 患者, TNK 与依诺肝素组合可能较 TNK 与阿昔单抗联合治疗出血发生率少, 其应用相对较安全。

3 ACS 的抗血小板治疗

无论是冠脉不稳定性斑块的自发性破裂或介入治疗的机械性损伤, 血管内膜下基质暴露, 使血小板粘附、激活与聚集, 首先形成富含血小板的动脉血栓, 因而抗血小板治疗在 ACS 中占有重要的地位。

阿司匹林已作为 ACS 的基础抗栓治疗而广泛应用于临床中, 它主要通过抑制环氧化酶, 减少血小板的血栓素 A_2 (TXA₂) 的生成而发挥血小板抑制作用。TXA₂ 是一种强有力的血管收缩剂, 并促进血小板的聚集。大量资料分析示阿司匹林显著降低 ACS 患者的心血管事件发生率^[14]。

阿司匹林的抗血小板作用相对较温和, 对二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)受体或 GP II b/III a 受体介导的血小板效应无抑制作用。氯吡格雷(clopidogrel), 作为 ADP 受体拮抗剂与阿司匹林合用可发挥协同的抗血小板效应。CURE 研究显示, 非 ST 段抬高的 ACS 患者在使用阿司匹林抗

血小板基础上加用氯吡格雷,能进一步降低患者的主要心血管不良事件。

GP II b/III a 受体拮抗剂的出现使 ACS 患者的抗血小板治疗进一步加强,因它阻断了血小板活化、粘附、聚集的最后通路。多项临床研究表明,静脉使用 GP II b/III a 受体拮抗剂在无 ST 段抬高的 ACS 患者的抗栓治疗中有肯定的疗效,尤其是在高危的患者,其获益更加明显,对即将做心导管检查或进行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者,其获益也有所扩大。全球应用链激酶和组织纤溶酶原激活剂治疗闭塞动脉研究(GUSTO-V)^[15]入选 16 588 例 STEMI 患者,随机分成全剂量的瑞替普酶(reteplase)纤溶治疗与半量瑞替普酶纤溶加阿昔单抗抗栓联合治疗,结果显示,7d 时复合心血管事件在联合治疗组减少;30d 两组的死亡率相近,且出血事件也无明显差异;但在老年人群(>75 岁)组,加阿昔单抗的联合治疗者其颅内出血发生率有增高趋势(2.1%比 1.1%, $P=0.069$)。对 STEMI 行直接支架置入的患者使用阿昔单抗能显著减少 30d 的主要心血管事件,其 6 个月时的获益仍较明显^[16]。直接 PCI 加阿昔单抗治疗可能是 STEMI 再灌注治疗的较好方法,至于溶栓剂与阿昔单抗的组合治疗还有待进一步评价。在高龄患者,由于全身动脉硬化,尤其是脑血管硬化明显,纤溶治疗或强化抗栓治疗所致的脑出血发生率较年轻患者明显增高,因此,在老年患者使用抗血小板药物时,尤应特别注意包括脑出血在内的出血并发症的发生。

参考文献

- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 970-1062.
- Van der Wal AC, Becker AE, Koch KT, et al. Clinically stable angina pectoris is not necessarily associated with histologically stable atherosclerotic plaques. Heart, 1996, 76: 312-316.
- Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 Update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol, 1999, 34: 890-911.
- Markwardt F. Hirudin and derivatives as anticoagulant agents. Thromb Haemost, 1991, 66: 141-152.
- The FRAXIS Study Group. Comparison of two treatment durations (6 day and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina of non-Q wave myocardial infarction: FRAXIS (FRAXiparine in Ischemic Syndrome). Eur Heart J, 1999, 20: 1553-1562.
- Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease, Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC). Circulation, 1997, 96: 61-68.
- Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared to a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease. Lancet, 2000, 356: 9-16.
- Frostfeldt G, Ahlberg G, Gustafsson G, et al. Low molecular weight heparin (dalteparin) as adjuvant treatment of thrombolysis in acute myocardial infarction-a pilot study: Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes (BIO-MACS II). J Am Coll Cardiol, 1999, 33: 627-633.
- Goodman SG, Cohen M, Bigonzi F, et al. Randomized trial of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin for unstable coronary artery disease: one-year results of the ESSENCE Study. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q Wave Coronary Events. J Am Coll Cardiol, 2000, 36: 693-698.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B Trial. Circulation, 1999, 100: 1593-1601.
- Collet JP, Montalescot G, Lison L, et al. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. Circulation, 2001, 103: 658-663.
- Kiesz RS, Buszman P, Martin JL, et al. Local delivery of enoxaparin to decrease restenosis after stenting: results of initial multicenter trial: Polish-American Local Enoxaparin Stent Assessment Study (The POLONIA study). Circulation, 2001, 103: 26-31.
- The Assessment of the Safety and Efficacy of a New

- Thrombolytic Regimen ASSENT-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet*, 2001, 358:605-613.
- 14 Antiplatelet Trialists¹. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy- I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*, 1994, 308: 81-106.
- 15 The GUSTO-V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein II b/III a inhibition: the GUSTO V randomized trial. *Lancet*, 2001, 357:1905-1914.
- 16 Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al. Platelet glycoprotein II b/III a inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1895-1903.
- (收稿日期:2002-07-30)
(本文编辑 李棉生)

· 经验交流 ·

老年多器官功能衰竭的临床特征

吴刚 贾桂杰 王宇 佟伟军

老年多器官功能衰竭(multiple organ failure in the elderly, MOFE)是老年急救医学领域一个新的临床综合征,它病情凶险、病死率高。通辽市医院干部病房共收治 MOFE 患者 53 例,探讨其临床特征。

1 临床资料

1998 年 1 月~2001 年 12 月通辽市医院干部病房共收治 MOFE 患者 53 例,男 50 例,女 3 例,平均年龄 75 岁。诱因:感染 26 例,脑血管病 13 例,冠心病 10 例,高血压病 3 例,2 型糖尿病 1 例。慢性基础疾病:慢性支气管炎 38 例,冠心病 34 例,脑血管病 30 例,老年肺炎 28 例,慢性肾功能不全 20 例,2 型糖尿病 18 例,慢性肺心病 15 例等。临床分Ⅲ期。

2 治疗及结果

53 例 MOFE 患者,共累及 227 个衰竭器官,最少 2 个,最多 7 个,平均 4.3 个。序贯发生时间间隔:大多在 10d 以内(52.8%),多不超过 30d。多发顺序为:心、肺、脑、肾、胃肠、肝、血液、胰。时间顺序为:肺、脑、心、肾、胃肠、肝、胰。慢性疾病:平均每例患有 4.8 种(252 种/53 例)。有的最多达 10 种以上。总死亡 30 例,病死率 56.6%,同时并发 4 个器官功能衰竭 10 例,死亡 7 例(70%);5 个器官功能衰竭 8 例,死亡 2 例(25%);6 个器官功能衰竭 7

例,死亡 4 例(57.1%)。

3 讨论

老年人随着年龄增长机体各器官趋向老化,其生理功能逐渐下降,神经体液、内分泌、免疫功能低下及代谢异常,易发生多个器官疾病。这些疾病之间的相互联系直接影响其预后。本资料显示,衰竭器官的多发顺序、首发次序、衰竭器官的数目与其原有器官慢性疾病、病变严重程度及数目密切相关。因此,MOFE 的发生具有一定的可预测性。

53 例 MOFE 患者,发病诱因以感染占首位,其中肺部感染占感染总人数的 76.9%(20/26)。这是由于老年患者呼吸器官老化,清除功能下降,免疫功能低下,重病后易患肺部感染,导致呼吸衰竭,而诱发 MOFE,另一主要诱因因为脑血管意外和冠心病,两者引起的缺血损伤往往普遍存在于各个器官组织,成为多器官功能障碍的病理基础。

本病起病隐匿、受累器官多、发病率和病死率高。肺、心两器官衰竭发生率最高和最早,大多可救治存活。即使有 4 个以上器官衰竭,亦存在救治成功的希望,不应轻易放弃。

在防治中,前瞻性评价各器官功能,积极治疗慢性性疾病,维持健康的胃肠功能、营养状态和免疫功能,提高足够的氧供、避免使用对肝、肾有毒性的药物等,均是预防 MOFE 发生、发展和提高治愈率的关键。

(收稿日期:2002-10-15)

(本文编辑 周宇红)

作者单位:028000 通辽,通辽市医院干部病房

作者简介:吴刚,男,医学本科,副主任医师

通讯作者:吴刚,电话:0475-8255182;E-mail:smu0770@sina.com