

无症状冠心病的早期预警指标

梁涛,梁宝今,周卓东,蒙如庆

(广西河池市人民医院,右江民族医学院附属河池医院心血管内科,广西 河池 547000)

E-mail:hemrq2007@126.com)

关键词: 无症状冠心病;预警指标;早期

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)03-0332-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.03.032

随着基础研究的发展,冠心病的死亡率在下降,但仍是最主要的死亡原因之一。在欧洲,50%以上的女性和42%男性因心血管疾病死亡,其中冠心病又是主要死因^[1]。流行病学资料显示即使在经济欠发达的国家,冠心病也是主要的致死原因^[2]。冠状动脉粥样硬化是缓慢发展的疾病,可以长达几十年没有症状,只有出现了心绞痛才被注意到,有些情况下出现急性冠脉综合征,甚至猝死才知道患冠心病。因此,及时发现无症状冠心病是避免致死性心脏事件的关键。这就需要无症状冠心病患者进行筛查,发现和处理高危人群,及早启动干预措施,减少心脏缺血事件及降低死亡率。

1 传统的预测心血管事件的危险因子

最著名的是 Framingham 危险评分(FRS),有六项评价指标,分别是性别、年龄、吸烟史、血压、血脂谱、糖尿病情况,通过这些因素估计10年内冠心病的相对和绝对的危险因素^[3]。将所有患者的临床相关资料带入FRS表格中,计算其总积分进行分组。低危组:10年冠心病发生风险<10%,男性FRS≤12分,女性FRS≤19分;中危组:10年冠心病发生风险10%~20%,男性FRS13~15分,女性FRS20~22分;高危组:10年冠心病发生风险>20%,男性FRS≥16分,女性FRS≥23分。但是这个评分在不同的地区和种族中存在较大的变异,随后还有欧洲心脏病学会提出来的SCORE评分、RISK评分等也存在这个问题,并不能满意地预测冠心病^[4-5]。近些年来发现了踝臂指数(ABI)、高敏C反应蛋白(hsCRP)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)等一些新的评价冠心病危险因素的方法,不同程度提高了预测的准确性。

2 踝臂指数

ABI是踝部动脉收缩压和双侧肱动脉收缩压的最高值之比,其早期的研究主要集中于下肢外周血管性疾病的诊断。多项大规模的临床研究已证实,ABI是诊断外周动脉疾病,评估其预后的简单、有效的检查方法。在以诊断或治疗为目的而行冠状动脉造影的患者中,ABI与冠心病累及的冠状动脉数目有关。ABI值可以测冠状动脉病变的严重程度,ABI值越低,受累

冠状动脉血管支数越多。2008年,Fowkes等报道^[6] Meta分析16个队列研究,ABI较低(≤0.9)与10年内的心血管死亡率升高有关(男性HR2.9,95%CI2.3~3.7,女性HR3.0,95%CI2.0~4.4),然而双盲试验基于ABI筛查28980例无症状的、无心血管病患者,使用小剂量阿司匹林或安慰剂治疗,追踪了8.2年,对患者的结局没有显著改善^[7]。因此,在AHA/ACC中ABI是Ⅱb类证据或者ESC指南中为Ⅱa类证据。

3 hsCRP

研究较为广泛的另外一个危险因素是hsCRP,炎症标志物C反应蛋白(CRP)是肝细胞在白介素-6及白介素-1、糖皮质激素、肿瘤坏死因子、补体激活产物等的协同作用下产生的一种急性时相反应蛋白,此外肾脏亦可分泌CRP,CRP也能在血管内皮细胞和肺泡巨噬细胞等诱导、表达、合成。CRP升高可反映体内炎症处于活动期,水平高低与炎症程度有密切相关性。hsCRP是通过使用抗CRP抗体的酶或荧光标记技术的乳胶增强方法,使灵敏度大大提高,可检测浓度低达0.15 mg/L的hsCRP。一项Meta分析显示在160039例无冠心病患者中经过年龄和性别矫正,CRP浓度可以预测心血管死亡^[8];它还可以预测非血管疾病的死亡,例如在对癌症或者呼吸疾病死亡的预测价值也是同样程度有效。CRP浓度真正的意义还不清楚,ESC^[9]和ACC/AHA^[10]的指南中都不推荐无症状的低危或高危患者检测CRP(Ⅲ类,B级),仅在中度危险的患者中也许有帮助(Ⅱb类,B级)。

4 Lp-PLA2

Lp-PLA2是动脉粥样斑块炎症细胞表达的一种酶,在疾病发展过程中发挥重要作用,它可促进炎症进程,通过水解氧化磷脂调节凋亡,这种斑块内持续的炎症过程导致坏死的核心不断扩大。Folsom报道了队列研究^[11],包括追踪5年观察15792例患者突发的冠心病发生情况,几个新的指标跟传统的危险因素一起接受了评价,尽管Lp-PLA2与冠心病发病有关,但仅仅使ROC的曲线下面积从0.774增加到0.780(P

$=0.02$),另一项研究显示 Lp-PLA2 预测了 1 077 例人群的无冠心病存活率。同样 Tsimikas 等^[12]对 765 例患者追踪了 10 年,他们的研究显示 Lp-PLA2 活动与心血管疾病间存在显著的关联,但是与既往的危险因素比较,它仅将 ROC 曲线下面积增加从 0.717 增加到了 0.737($P=0.31$)。

一项大型的 Meta 分析总结了 79 036 例患者,共 32 项前瞻性的研究。使用传统的危险因子矫正后,Lp-PLA2 预测发生冠心病的危险率为 1.09 (95% CI 1.02~1.16),Lp-PLA2 活性为 1.03 (95% CI 0.95~1.12)。大型随机双盲研究观察 15 828 例稳定型冠心病患者接受 darapladib(一种口服的 Lp-PLA2 抑制剂)或者安慰剂,观察 3.7 年(中位数)后,两组患者在由心血管死亡、心肌梗死、中风组成的主要终点差异无统计学意义(HR 0.94,95% CI 0.85~1.03, $P=0.199$)^[13]。这些资料可以帮助理解为什么 Lp-PLA2 测定只被 2012 年 ESC 指南中推荐用于常出现急性动脉粥样硬化性事件的高危患者,2013 年的 AHA/ACC 指南则没有这项推荐。

5 冠状动脉钙化积分

1990 年 Agatston 首次描述了超速 CT 检查计算冠状动脉钙化积分。冠状动脉钙化定义为 1 mm^2 面积显著的衰减损伤 $>130\text{ HU}$,积分通过每个兴趣区域损伤面积(mm^2)乘以密度因子(1~4)计算^[14]。总的冠状动脉钙化积分(CACS)是 20 块类似区域的积分之和,这些区域的厚度是 3 mm;还有其他几个类似的评分系统:容积评分法、钙质量评分。常用到电子束 CT 成像,以及多排螺旋 CT。2005 年 Taylor 等^[15]发表了研究资料,非队列研究 2 000 例健康的男女,年龄在 40~50 岁之间,追踪 3 年急性冠脉综合征和心源性死亡在男性无冠脉钙化的人群中是 0.16%(2/1263),冠脉钙化的人群中是 1.92%(7/364), $P<0.0001$ 。Detrano 等^[16]报道 6 722 例参与者,来自不同的种族,既往无冠心病基础,追踪 3.8 年,钙化积分与主要心血管事件增加有关($P<0.001$)。Raggi 等^[17]研究了 CACS 在 35 388 例老年无症状的参与者,无冠心病基础,追踪 5.8 年,CACS 积分高的患者生存率下降($P<0.0001$)。这些资料表明高 CACS 值与心血管疾病高风险之间的关系。但是没有显示出 CACS 比已有的危险因素积分有额外的影响。

为了评价 CACS 对预测无症状参与者心血管疾病有否额外的价值,Meta 分析 9 项研究,关于 CACS 是否相对于无症状患者有传统危险因子以外的预测作用,表明 CACS 可以将 ROC 的曲线下面积从 0.05 提高到 0.13^[18]。Erbel 等^[19]研究观察没有冠心病基础的 4 129 人参与的冠心病筛查,使用 FRS 评价的危险

人群是 10%~20%,增加了 CACS 后是 21.7%($P=0.0002$),在传统危险因素基础上加上 CACS 改善了对冠心病死亡或者非致死性心肌梗死的预测能力。多民族的动脉粥样硬化研究(MESA)进行了 10 年的随访,表明零冠状动脉钙化人群中心脏事件的发生率非常低,这从另外一个方面证实了 CACS 与冠心病的关系。CACS 也存在局限性,需要使用 CT 进行评价,患者需要暴露在 X 线的电离辐射之下,平均的有效剂量是 0.7~1.8 mSv,大约是胸部 X 线检查的 10 倍的剂量。但近年来发现低剂量的 CT 扫描(0.37 mSv)也可以有效地评价。值得注意的是,接受心血管危险因素评价的人群相当大的比例是健康的个体,对于暴露在如此强的电离辐射下应仔细权衡;另一方面要考虑的是 CT 检查的花费。ESC 指南认为 CACS 在中等危险的无症状个体评价心血管危险的时候才使用(II a 类,B 级),AHA/ACC 指南则认为是 II b 类,B 级。

6 颈动脉内膜中层厚度

颈动脉属于大动脉,其分叉处血流湍急且易形成涡流,是全身最容易发生动脉粥样硬化的部位之一^[20]。其位置表浅,运用彩色超声仪可有效反映动脉粥样硬化的形态学改变,而且血管超声检查操作简单无创,无放射线辐射及造影剂暴露,费用低廉。早期的研究表明颈动脉内膜中层厚度(CIMT)是缺血性脑卒中的独立危险因素,还可用于预测普通人群心血管事件发生。

对于 CIMT 测定,目前主要有两种方法:测量平均 CIMT 和最大 CIMT。平均 CIMT 是选取双侧颈总动脉分叉处及其近心端 10 mm 的颈总动脉、远心端 10 mm 的颈内动脉的血管前壁及后壁进行 CIMT 的测量,取 12 个值的平均值作为平均 IMT。最大 CIMT 的测量是在双侧颈总动脉球部,即颈总动脉分叉处近心端 10 mm 处的血管后壁测量 CIMT,取最大值作为最大 CIMT。目前国内外尚无 CIMT 正常参考值的统一标准。2009 年我国《血管超声检查指南》将 $\text{CIMT} \geq 1.00\text{ mm}$ 作为异常值(即内膜增厚),2010 年《中国高血压防治指南》又将 $\text{CIMT} \geq 0.90\text{ mm}$ 定义为内膜增厚^[21]。但是上述指南针对的均是普通人群,而且均未指明是使用最大 CIMT 还是平均 CIMT,使其在应用中产生太多的变异。

近期研究表明 CIMT 与 FRS 共同预测无症状个体的心血管危险,并未显示出更多的价值。最近的 Meta 分析汇总了 14 个基于人群的队列研究^[22],共 45 828 个无心血管疾病的人参与,使用 CIMT 重分类改善指标很小(0.8%,95% CI 0.1~1.6),在中等危险人群中仅有微弱提高(3.6%,95% CI 2.7~4.6);CIMT 加上 FRS 预测 10 年心肌梗塞或者中风绝对危险仅有

轻微益处,ROC 曲线下面积为 0.759,单纯 FRS 为 0.757。CIMT 测量缺乏标准,不同的医生测量的变异较大。因此,AHA/ACC 不建议使用 CIMT(Ⅲ类,B 级)。

总之,这些新的预测指标的价值还需进一步验证,一项大型的头对头研究(MESA)比较了 6 个危险指标的价值^[9],中等危险为 FRS 评分 5%~20%,主要观察终点为心肌梗死、需要血管重建的心绞痛、恢复的心脏骤停及冠心病导致的死亡,平均追踪 7.6 年,经多变量分析,CACS(HR 2.60, 95% CI 1.94~3.50)、ABI(HR 0.79, 95% CI 0.66~0.95)、hsCRP(HR 1.28, 95% CI 1.00~1.64)、家族史(HR 2.18, 95% CI 1.38~3.42)独立地与冠心病发病相关;CIMT(HR 1.17, 95% CI 0.95~1.45)和流量介导的肱动脉扩张(HR 0.95, 95% CI 0.78~1.14)与冠心病发病无关。分别比较每个指标与 FRS 的 ROC 曲线下面积,CACS 从 0.623 增加到了 0.784($P < 0.001$),其他 5 个指标仅轻度增加,因此目前不推荐上述指标系统地用于评价冠心病的发病风险。2013 年起 AHA/ACC 指南认为,危险评估后,根据危险程度所选择的治疗还不确定,对 4 个危险指标(家族史、hsCRP、CACS、ABI)中的一个或者多个进行评估可能会对治疗方案的制定有影响。目前 ESC 指南关于冠心病预防同意推荐 CACS、ABI、CIMT 为 II a 类,B 级,hsCRP、Lp-PLA2 为 II b 类,B 级。

参考文献:

- [1] Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update[J]. Eur Heart J, 2013, 34(39): 3028-3034.
- [2] Anderson GF, Chu E. Expanding priorities——confronting chronic disease in countries with low income[J]. N Engl J Med, 2007, 356(3): 209-211.
- [3] Tolunay H, Kurmus O. Comparison of coronary risk scoring systems to predict the severity of coronary artery disease using the SYNTAX score[J]. Cardiol J, 2016, 23(1): 51-56.
- [4] Panagiotakos D B, Georgousopoulou E N, Fitzgerald A P, et al. Validation of the HellenicSCORE (a Calibration of the ESC SCORE Project) Regarding 10-Year Risk of Fatal Cardiovascular Disease in Greece[J]. Hellenic J Cardiol, 2015, 56(4): 302-308.
- [5] Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, et al. Derivation, validation, and evaluation of a new QRISK model to estimate lifetime risk of cardiovascular disease: cohort study using QResearch database[J]. BMJ, 2010, 341: c6624.
- [6] Fowkes F G, Murray G D, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict

cardiovascular events and mortality: a meta-analysis[J]. JAMA, 2008, 300(2): 197-208.

- [7] Fowkes F G, Price J F, Stewart M C, et al. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2010, 303(9): 841-848.
- [8] Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis[J]. Lancet, 2010, 375(9709): 132-140.
- [9] Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)[J]. Eur Heart J, 2012, 33(13): 1635-1701.
- [10] Goff D J, Lloyd-Jones D M, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 129(25 Suppl 2): S49-S73.
- [11] Folsom A R, Chambless L E, Ballantyne C M, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(13): 1368-1373.
- [12] Tsimikas S, Willeit J, Knoflach M, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study[J]. Eur Heart J, 2009, 30(1): 107-115.
- [13] White H D, Held C, Stewart R, et al. Dapagliflozin for preventing ischemic events in stable coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2014, 370(18): 1702-1711.
- [14] Agatston A S, Janowitz W R, Hildner F J, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography[J]. J Am Coll Cardiol, 1990, 15(4): 827-832.
- [15] Taylor A J, Bindeman J, Feuerstein I, et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(5): 807-814.
- [16] Detrano R, Guerci A D, Carr J J, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups[J]. N Engl J Med, 2008, 358(13): 1336-1345.

(下转第 340 页)

纪 80 年代在我国热播的日本电视剧,它让人们记住了放射性可导致人体患白血病,从而使人们对放射性的“危害性”有更深入的了解,并对放射性怀有很大的恐惧感和神秘感。在这门课的教学过程中,教师应该帮助学生了解这些史料知识,学生也应通过查阅文献或网页的方式去了解所涉及的科学史料,这对正确认识放射性有很大的帮助,同时,也对激发学生的学习兴趣有很大的帮助。

培养和激发学生的学习兴趣,提高教学效果和质量,最关键的一点是改变学生的学习习惯,将被动学习变为主动探索,充分激发学生的学习兴趣,从而调动学生的学习主动性和积极性。兴趣是最好的老师,也是提高课堂学习的最佳动力。教师应该采用重点讲授、减少讲授节数、及时答疑和科学引导来激发学生主动思考,更多地采用自主性、实践性及探究性的教学方式,让学生处于一种开放、多元、动态的学习环境中,确立学生主人翁的学习地位。通过这些措施,在很大程度上促使学生主动动脑筋和学习理论,取得更好的学习效果。

2.5 将单一学习变为综合学习 医学影像辐射防护学的学习特点是要求学生将多专业知识、多学科融为一体;要求学生将理论—实验—社会调查融为一体,相结合,解决医学辐射防护实践中具体安全问题。课程内容涉及核电子学、物理学、生物医学、法律和临床医学等多个领域,特别是近几年来,数字减影、ECT、CT、超声和核磁共振等影像技术已经深入到临床诊断的各个方面,因此学生的学习不仅要加入新知识,还要对已学过的知识经常进行复习巩固,拓宽知识面。

在平时的课堂教学中不能只满足于将一些结论性

的知识传授给学生,还要将重点放在掌握思维方法和思维过程,通过引导和启发来培养学生的创新能力。当然,创新并不意味着抛开继承,继承的目的是为了更好地创新。例如,通过研究发现,Hormesis 效应说明放射性对肿瘤的发生具有一定的抑制作用和可以提高人体的免疫能力,它从另一侧面表明放射性对人体有一定的好处。因此,让学生对“放射性是一把双刃剑”这一说法进行思考讨论,这将使得学生对放射性具有更全面的认识 and 了解,也将对这门课的学习大有裨益。

总之,对医学影像辐射防护学课程的教学,仍需不断摸索和总结经验,进一步改进现有的教学方法,使课堂教学更富有艺术性和趣味性,同时要充分调动学生的学习主观能动性,只有这样才能获得更好的学习效果。

参考文献:

- [1] 朱明德,石应康.临床医学概要[M].北京:人民卫生出版社,2006:499.
- [2] 强永刚.医学辐射防护学[M].北京:高等教育出版社,2008:12.
- [3] 廖永华.加强医学生辐射安全文化教育的思考[J].医学教育探索,2010,9(9):1269—1271.
- [4] 中华人民共和国环境保护部.放射性同位素与射线装置安全与防护管理办法;环境保护部令第 18 号[S/OL]. [2011—04—10]. <http://www.mep.gov.cn/>.
- [5] 唐启群,侯淑莲,赵强,等.在临床专业开设“医学影像物理基础”选修课的一点尝试[J].大学物理,2009,28(5):46—48.

收稿日期:2015—12—15;修回日期:2016—06—02

(上接第 334 页)

- [17] Raggi P, Gongora M C, Gopal A, et al. Coronary artery calcium to predict all-cause mortality in elderly men and women[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(1): 17—23.
- [18] Peters S A, den Ruijter H M, Bots M L, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review[J]. Heart, 2012, 98(3): 177—184.
- [19] Erbel R, Mohlenkamp S, Moebus S, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study

[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(17): 1397—1406.

- [20] 李静,刘玉忠,乔惠芬,等.高血压患者颈动脉粥样硬化与尿酸的关系[J].右江民族医学院学报,2014,36(4):545—546.
- [21] 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].中华心血管病杂志,2011,39(7):579—616.
- [22] Den Ruijter H M, Peters S A, Anderson T J, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis[J]. JAMA, 2012, 308(8): 796—803.

收稿日期:2016—01—31;修回日期:2016—03—21