

- Dermatol, 2007(1), 17: 97-98.
- [5] Nolan A, Lamey PJ, Miligan KA, et al. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity[J]. J Oral Pathol Med, 1991, 20(10): 473-475.
- [6] Tarakji B. Review of the current evidence on the diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis[J]. Saudi Med J, 2011, 32(1): 85-86.
- [7] Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers: a review of diagnosis and treatment[J]. J Am Dent Assoc, 1996, 127(8): 1202-1213.
- [8] 张文萍, 陈瑞杨, 候荣芳, 等. 复发性口腔溃疡、口腔扁平苔藓与过敏[J]. 现代口腔医学杂志, 2003, 17(6): 551.
- [9] 刘英志, 林静俐, 付玉, 等. 食物性过敏原致复发性口腔溃疡的可能性分析[J]. 口腔医学, 2007, 27(9): 479-480, 484.
- [10] Wray D, Rees SR, Gibson I, et al. The role of allergy in oral mucosal diseases[J]. QJM, 2000, 93(8): 507-511.
- [11] Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2013, 30(2): 96-102.
- [12] Baccaglini L, Lalla RV, Bruce AJ. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis[J]. Oral Dis, 2011, 17(8): 755-770.
- [13] Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers[J]. Dermatol Ther, 2010, 23(3): 281-290.
- [14] Lehner T, Stanford MR, Phipps PA, et al. Immunopathogenesis and prevention of uveitis with the Behcet's disease-specific peptide linked to cholera toxin B[J]. Adv Exp Med Biol. 2003(528): 173-180.
- [15] Chattopadhyay A, Shetty KV. Recurrent aphthous stomatitis[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2011, 44(1): 79-88.
- [16] Baccaglini L, Lalla RV, Bruce AJ, et al. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis[J]. Oral Dis, 2011, 17(8): 755-770.
- [17] Martinez KO, Mendez LL, Alves JB. Secretory A immunoglobulin, total proteins and salivary flow in recurrent aphthous ulceration[J]. Rev Bras Otorrinolaringol, 2007, 73(3): 323-328.
- [18] Vucicevic Boras V, Savage NW. Recurrent aphthous ulcerative disease: presentation and management[J]. Aust Dent J, 2007, 52(1): 10-15, 73.
- [19] Wardhana, Datau EA. Recurrent aphthous stomatitis caused by food allergy[J]. Acta Med Indones, 2010, 42(4): 236-240.
- [20] Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration[J]. N Engl J Med, 2006, 355(2): 165-172.
- [21] Eckman J, Saini SS, Hamilton RG. Diagnostic evaluation of food-related allergic diseases. [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2009, 5(1): 2.
- [22] Swender DA, Chernin LR, Mitchell C, et al. The rate of epinephrine administration associated with allergy skin testing in a suburban allergy practice from 1997 to 2010 [J]. Allergy Rhinol(Providence), 2012, 3(2): e55-60
- [23] James J, Burks W. Food allergies[M]. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, 315-332.
- [24] Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers[J]. Am J Health Syst Pharm, 2001, 58(1): 41-50.
- [25] Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach[J]. JADA, 2003, 134(2): 200-207.
- [26] Scully C, Felix DH. Oral medicine-update for the dental practitioner aphthous and other common ulcers [J]. Br Dent J, 2005, 199(5): 259-264.
- [27] Spivakovsky S. Inconclusive evidence on systemic treatments for recurrent aphthous stomatitis[J]. Evid Based Dent, 2012, 13(4): 120.
- [28] Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, et al. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group[J]. N Engl J Med, 1997, 336(21): 1487-1493.
- [29] Liu HM, Hsieh WJ, Yang CC, et al. Leukoencephalopathy induced by levamisole alone for the treatment of recurrent aphthous ulcers[J]. Neurology, 2006, 67(6): 1065-1067.

(收稿日期: 2013-08-19 修回日期: 2013-10-03)

冠状动脉临界病变的诊疗策略*

李 娇¹综述, 李新明²审校

(1. 上海市同济大学医学院 200092; 2. 上海市浦东新区周浦医院 201318)

关键词: 冠状动脉疾病; 冠状血管造影术; 血流动力学; 斑块

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.36.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)36-4464-04

冠状动脉造影(coronary arteriography, CAG)作为诊断冠心病的金标准目前已被广泛应用, 造影所示冠状动脉狭窄程度

是目前能否进行临床干预的主要依据。尽管 CAG 在解剖学上评价冠脉狭窄程度的作用已被广泛认可,但其并不能准确评价心肌缺血程度及斑块稳定性。一般认为,血管狭窄程度在 70% 以上的病变会引起明显的心肌缺血而需行介入治疗或血管旁路移植手术^[1]。而对于狭窄程度在 40%~70% 的冠脉临界病变(又称中等程度狭窄)^[2]是否需要介入治疗尚无定论。虽然临界病变本身的介入治疗成功率很高,但由于介入本身存在一定并发症及再狭窄风险,因此需综合考虑手术风险及获益比值来决定是否行介入治疗。

近年来,国外已有多个临床试验证实对有客观心肌缺血证据的冠脉临界病变行介入治疗是有益的,不仅可改善患者临床症状,而且可有效降低不良心脏事件发生率^[3]。因此,如何有效检出高危临界病变对于介入治疗具有重要指导意义。

1 以冠状动脉血流动力学作为评价指标

1.1 活动平板试验(TET)

TET 作为非侵入性评价冠脉储备功能的指标,通过提高运动负荷,增加心肌耗氧,可了解狭窄病变是否明显影响冠脉储备功能。由运动导致的 ST 段压低提示存在心肌缺血或严重的冠脉狭窄。除了 ST 段压低的程度及出现的时间以外,运动容量、心率变化、血压变化、Duke 活动积分等都能为冠心病的诊断及预后提供有用的信息^[4]。一项纳入 445 例冠心病确诊和冠心病疑诊的研究显示,TET 对冠心病诊断的敏感性和特异性分别是 79.36%、80.40%^[5]。王仲华等^[6]对 41 例冠脉临界病变患者行 TET,对 19 例阳性患者行介入治疗,对 22 例阴性患者予药物治疗。随访 1 年,介入治疗组不良心脏事件发生率较药物治疗组明显降低。因此,将 TET 与 CAG 相结合,可显著提高心肌缺血诊断的准确性。

1.2 心肌核素灌注成像(MPI)

MPI 利用心肌细胞可选择性摄取某些碱性离子或核素标记化合物的特征,通过心肌断层显像使正常的心肌显影,而坏死、缺血心肌不显影或显影变淡,从而达到从心肌层面、血流动力学层面诊断冠心病,了解心肌血供的目的。另外心肌灌注显像取决于心肌局部放射性药物的蓄积量,而心肌摄取核素显像剂的量又依赖其本身的功能和活性,因此心肌灌注显像除能准确反映心肌局部血流情况外,也可反映心肌细胞存活和活性程度。一项最近的比较 PET-MPI 和 SPECT-MPI 的 Meta 分析^[7]显示,他们诊断冠心病的敏感性分别为 92.6%、88.3%($P=0.035$),特异性分别为 81.3%、75.8%($P=0.39$)。

国内有研究对均进行了 MPI 及 CAG 的 13 例患者进行观察和对比,结果显示:MPI 提示严重心肌缺血 6 例,在相应 CAG 中均发现冠脉病变多为 2 支以上,且狭窄程度多在 70% 以上^[8];轻度心肌缺血 4 例,随后 CAG 发现多为 1 支病变,狭窄程度多为 50%~70%;另 3 例 MPI 阴性者 CAG 无明显异常。提示 MPI 和 CAG 结果有较好的一致性。

1.3 心肌血流储备分数(FFR)

FFR 是指冠状动脉存在狭窄病变的情况下,该冠状动脉所供心肌区域能获得的最大血流与同一区域在正常情况下理论上所能获得的最大血流之比。FFR 可以评价冠脉病变血流动力学和生理功能,有助于进一步了解狭窄病变对冠脉血流量和心肌功能的影响程度以及患者的预后,使临床医生更客观有效地处理冠脉病变。目前,临床上实际应用的 FFR 是通过测定冠脉狭窄远端压力与主动脉根部压力的比较。

Pijls 等^[3]于 2007 年完成了一项随机前瞻研究,即 DEFER 研究。该研究纳入 325 例临界冠状动脉病变,FFR<0.75 者接受经皮冠状动脉介入治疗(PCI)(对照组, $n=144$),FFR \geq 0.75 者随机接受(手术组, $n=90$)或暂不(延期组, $n=91$) PCI。随访 5 年,随访率 98%。无事件生存率分别为:延期组 80%,手术组 73%,对照组 63%,延期组显著高于对照组($P=0.03$)。延期组 5 年心源性死亡或心肌梗死率 3.3%,PCI 并不降低这种危险(7.9%)($P=0.21$),对照组 15.7%,显著高于另外两组($P=0.002$; $P=0.003$)。该研究强烈支持 FFR 可作为预后评估和 PCI 决策的指征,FFR>0.75 的病变 PCI 并不能带来获益。

2010 年发表的 FAME 研究观察了 1 005 例多支血管病变的患者,结果显示用 FFR(以 0.80 作为截点)指导介入治疗的患者主要不良心血管事件发生率较 CAG 指导介入的患者降低 5.1%(1 年)($P=0.02$)、4.5%(2 年)($P=0.08$)^[9]。

Lindstaedt 等^[10]将 97 例 FFR 介于 0.75~0.80 的中等冠状动脉病变患者分为 PCI 组和药物治疗组,进行平均(24 \pm 16)个月随访,结果发现在 PCI 组主要心血管事件发生率明显增加,而两组心绞痛症状比较差异无统计学意义。该研究提示 FFR 介于 0.75~0.80 间仍可安全使用药物保守治疗。

Kern 等^[11]进行的研究以 FFR=0.80 作为存在可逆性心肌缺血的参考标准,其精确度为 95%。近来一些研究均采用 FFR=0.80 作为截断值^[12-13],旨在在进一步提高发现可逆性心肌缺血的敏感性。故对于 FFR 在 0.75~0.80 之间的“灰色区”,是否判定为心肌缺血目前尚无定论。

2 以冠状动脉斑块性质作为评价指标

2.1 血清标记物

越来越多的研究证据表明,动脉粥样硬化是炎性反应性疾病,易损斑块与炎性反应标记物关系密切。特定的血清标记物可以早期识别易损斑块。易损斑块是指易破裂的粥样斑块,其组织学特征是纤维帽薄,脂质核较大及巨噬细胞浸润。

在所有的与动脉粥样硬化疾病有关的炎性标志物中,C 反应蛋白(CRP)是最敏感的指标^[14],被认为与动脉粥样硬化、冠状动脉疾病的发生发展和预后有着密切的关系,他几乎贯穿动脉粥样硬化发生发展乃至斑块破裂的全过程,在预测斑块稳定性上有着较高的敏感性和精确性。刘洁云等^[15]研究了 93 例经 CAG 提示为冠脉临界病变的患者,分为 A 组(CRP<3 mg/L,46 例)和 B 组(CRP \geq 3 mg/L,47 例),结果发现 B 组心血管事件发生率高于 A 组($P<0.05$)。提示 CRP 可作为评估冠状动脉临界病变患者风险的可靠指标。

基质金属蛋白酶(MMPs)是一类具有胶原酶和明胶酶活性的肽链内切酶超家族,他可使纤维帽变薄,降低斑块稳定性和内皮细胞基底膜的完整性,最终导致斑块破裂。Park 等^[16]通过血管内超声(IVUS)结合血浆斑块标记物评价易损斑块的研究显示,冠脉中有易损斑块的患者 MMP9 高表达。

2.2 血管内超声(IVUS)

IVUS 是有创性的心导管技术和无创性超声影像技术相结合的产物,可以在冠状动脉内直接观察血管腔及血管壁,能够分辨出斑块的大小、组成成分、分布以及观察斑块处血管的重构、管腔面积等情况,并能判断冠状动脉粥样硬化斑块的性质,为更精确地评估病变提供了可能。

IVUS 的分辨率为 100 μm , 可提供较为清晰的血管壁及斑块解剖图像资料, 计算斑块负荷程度等^[17]。

对于左主干病变: 最小管腔直径 (MLD) < 2.8 mm, 最小管腔面积 (MLA) < 6.0 mm² 可作为血管重建治疗的截点; 若 MLA > 7.5 mm² 则可暂不行血管重建治疗^[18]。而对于 MLA 在 6.0~7.5 mm² 的病变, 则可能需要 FFR 进一步检查决定是否需进行血管重建^[11]。对于非左主干病变: MLD > 2.0 mm, MLA > 4.0 mm² 有一个较低的事件发生率^[19], 可暂不行血管重建治疗。

在 IVUS 与 FFR 相关性方面, Koo 等^[20] 发现前降支近段 MLA < 3.00 mm², 中段 MLA < 2.75 mm², 与 FFR < 0.80 有很好的相关性。Kang 等^[21] 研究表明, FFR < 0.8, IVUS 测得前降支 MLA 理想切点为 2.40 mm² (敏感性 84%, 特异性 63%), 回旋支 MLA 理想切点为 1.60 mm²; 右冠状动脉直径大于 3.50 mm 时 MLA 理想切点为 3.20 mm², 直径小于 2.75 mm 时 MLA 理想切点为 1.90 mm²。

2.3 光学相干断层成像 (OCT) OCT 是一种将光学相干技术与激光扫描技术相结合获得组织图像的技术。它是目前为止分辨率最高的血管内成像技术。急性冠脉综合征患者的易损斑块经常表现为薄纤维帽, 且与不稳定型心绞痛患者相比, 他们的易损斑块的纤维帽厚度要薄得多^[22]。易损斑块破裂引起血栓是目前公认的形成急性冠脉综合征最重要的机制之一。尽管易损斑块特征多表现为薄纤维帽 (厚度 < 65 μm), 厚的脂质池 (> 斑块总体积的 40%)^[23]。但是实际工作中, 对于小于 65 μm 的薄纤维帽, 传统的模式很难能够充分显影, 而 OCT 的轴向分辨率可达 10 μm , 横向分辨率可达 20 μm ^[24], 可以很好地分辨血管内成分, 如纤维斑块、钙化斑块、易损斑块等。但 OCT 仍有其局限性, OCT 是完全自费项目, 价格昂贵, 组织穿透力差, 需要阻断血流, 边支粗大的患者术中可能会有不适感。另外 OCT 操作比 IVUS 复杂, 因此其在临床上普及还需要一段时间。

3 小 结

目前没有一种完美的评价冠状动脉临界病变的方法。CAG 是指导冠状动脉血运重建治疗的基础。临界病变的治疗策略受多方面因素的影响。总的来说, 稳定性临界病变没有心肌缺血证据建议推迟血运重建治疗, 临界病变有心肌缺血或斑块不稳定证据则主张尽快行血运重建。

参考文献:

[1] 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): e44-122.

[2] Tobis J, Azarbal B, Slavin L. Assessment of intermediate severity coronary lesions in the catheterization laboratory [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(8): 839-848.

[3] Pijls NH, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percu-

taneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER study [J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(21): 2105-2111.

[4] Sharma K, Kohli P, Gulati M, et al. An update on exercise stress testing [J]. Curr Probl Cardiol, 2012, 37(5): 177-202.

[5] Sun JL, Han R, Guo JH, et al. The Diagnostic Value of Treadmill Exercise Test Parameters for Coronary Artery Disease [J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 65(1): 69-76.

[6] 王仲华, 董能斌, 方永祥, 等. 活动平板试验在冠状动脉临界病变介入治疗中的应用价值 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2011, 4(19): 517-518.

[7] Parker MW, Iskandar A, Limone B, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate Meta-analysis [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2012, 5(6): 700-707.

[8] 应红. 核素心肌灌注显像在冠心病危险度分层中的临床意义 [J]. 重庆医学, 2009, 38(12): 1500-1501.

[9] Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(3): 177-184.

[10] Lindstaedt M, Halilcavusogullari Y, Yazar A, et al. Clinical outcome following conservative vs revascularization therapy in patients with stable coronary artery disease and borderline fractional flow reserve measurements [J]. Clin Cardiol, 2010, 33(2): 77-83.

[11] Kern MJ, Samady H. Current concepts of integrated coronary physiology in the catheterization laboratory [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(3): 173-185.

[12] Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention [J]. N Engl J Med, 2009, 360(3): 213-224.

[13] Melikian N, DeBontdt P, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve and Myocardial Perfusion imaging in Patients with angiographic multivessel coronary artery disease [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(3): 307-314.

[14] Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular disease [J]. Med Hypotheses, 2004, 62(4): 499-506.

[15] 刘洁云, 秦雷. C 反应蛋白在冠状动脉临界病变患者危险评估中的作用 [J]. 中国当代医药, 2012, 3(19): 27-28.

[16] Park JP, Lee BK, Shim JM, et al. Relationship between multiple plasma biomarkers and vulnerable plaque determined by virtual histology intravascular ultrasound [J]. Circulation, 2010, 74(2): 332-336.

- [17] Garcia-Garcia HM, Costa MA, Serruys PW. Imaging of coronary atherosclerosis: intravascular ultrasound[J]. Eur Heart J, 2010, 31(20): 2456-2469.
- [18] Fassa AA, Wagatsuma K, Higano ST, et al. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45(2): 204-211.
- [19] Briguori C, Anzuini A, Airolidi F, et al. Intravascular ultrasound criteria for the assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses and comparison with fractional flow reserve[J]. Am J Cardiol. 2001, 87(2): 136-141.
- [20] Koo BK, Yang HM, Doh JH, et al. Optimal intravascular ultrasound criteria and their accuracy for defining the functional significance of intermediate coronary stenoses of different locations[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(7): 803-811.
- [21] Kang SJ, Ahn JM, Song H, et al. Usefulness of minimal
· 综 述 ·
- luminal coronary area determined by intravascular ultrasound to predict functional significance in stable and unstable angina pectoris[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 109(7): 947-953.
- [22] Kubo T, Imanishi T, Takarada S, et al. Assessment of culprit lesion morphology in acute myocardial infarction: ability of optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and coronary angiography[J]. Am J Cardiol, 2007, 50(10): 933-991.
- [23] Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly[J]. N Engl J Med, 1997, 336(18): 1276-1282.
- [24] Herrero-Garibi J, Cruz-Gonzalez I, Parejo-Diaz P, et al. Optical coherence tomography: its value in intravascular diagnosis today[J]. Rev Esp Cardiol, 2010, 63(8): 951-962.

(收稿日期: 2013-08-14 修回日期: 2013-09-24)

心肌肥大信号转导通路研究进展

李勇胜¹综述, 曾和松²审校

(1. 湖北省荆门市第二人民医院心血管内科 448000;

2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科, 湖北武汉 430022)

关键词: 信号转导; 心肌病, 肥厚性

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.36.042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)36-4467-03

心肌肥大是心肌细胞从成熟的“收缩状态”向“胚胎型合成状态”转化的一种现象, 是高血压、冠心病、心肌病等多种心血管疾病的一种共同的病理生理变化, 是心肌对各种刺激产生的一种适应性反应, 其主要病理改变是心肌细胞表型变化, 体积增大, 心肌细胞蛋白合成增加, 心肌细胞内收缩蛋白类型发生改变, 同时伴有或不伴间质细胞增殖。心肌肥大是许多重大心血管事件的独立危险因素, 如缺血性心脏病、心律失常和心性猝死。因此, 弄清楚心肌肥大的内在机制就显得尤为重要。目前心肌肥大机制尚未完全阐明, 主要与一些刺激因素激活细胞信号通路有关。

1 心肌肥大的刺激因素

1.1 机械刺激 有研究显示机械牵张是心肌肥大最重要的诱发因素, 压力和/或容量超负荷均可增加心肌细胞体积及改变胶原蛋白基质成分, 在心肌细胞中触发一系列的肥大反应而引起心肌肥大。压力或容量负荷增加可激活 L-型 Ca^{2+} 通道、 Na^{+} 通道, 导致心肌细胞内外离子浓度发生变化, 进一步激活促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)引起心肌肥大; 亦可通过激活整合素受体引起心肌肥大。

1.2 化学刺激 去甲肾上腺素(NE)持续刺激, 可引起心肌细

胞体积增大、心肌纤维化加重。胰岛素可以通过细胞外调节蛋白激酶(ERK)途径的激活、增加血管紧张素 II (Ang II) 受体 2 (AT2)mRNA 表达及激活交感系统诱导心肌肥大。另外, 内皮素及睾酮亦可促使大鼠心肌细胞肥大^[1-2]。

1.3 其他 心肌细胞中活性氧(ROS)增加可激活心肌肥厚的信号转导途径; 炎症反应可以产生一些细胞因子和生长因子, 促进心肌肥大。

2 心肌肥大的信号通路

2.1 MAPK 信号途径 MAPK 信号途径是蛋白激酶耦联受体介导的信号转导途径中最复杂的途径, MAPK 家族分为 ERK c-Jun 氨基末端激酶、JNK 及 p38 激酶 3 个亚家族, 它们在活性形式上及底物结构基础上有共同的特征, 主要通过三级激酶级联形式及“应激-激活”形式传递信号。

2.1.1 ERK 为经典的 MAPK 途径, 通常与促进细胞生长增殖及抑制细胞凋亡有关。虽然在培养的心肌细胞中激活 ERK 对细胞的促肥大作用报道不一, 但众多研究证实 ERK 参与了一些化学刺激导致心肌肥大的过程。研究表明, 睾酮可显著促进体外培养的新生大鼠心肌细胞肥大, 同时心肌细胞内的 ERK 蛋白表达量显著增加^[2], 雄激素受体拮抗剂(AR)可逆转