

关于动脉粥样硬化斑块稳定的新机制和临床靶点

程晓静¹ 摘译, 王绿娅² 审校

(首都医科大学附属北京安贞医院 1. 心内科, 2. 动脉粥样硬化研究室; 北京市 100029)

大量的基础和临床试验促使我们对动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的关注点从狭窄的程度转移到 As 的生物学特性上。研究发现,那些所谓的“脆弱”斑块更易破裂,产生血栓,启动急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS),其中包括急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)。这种从“动力学”到生物学观点的改变提示了一种新的治疗靶点:稳定斑块。本文将着重阐述与 As 临床相关的血管病理生理和 As 形成的新进展,解决 As 性疾病中普遍存在和逐步发展具有挑战性的新方案。

1 斑块保护性纤维帽的动力学特性

心血管医师将 AMI 和不稳定型心绞痛(unstable angina,

UA)归因于冠状动脉进行性狭窄。然而,近年来的临床试验对这一观点提出了挑战。血管影像学研究表明,大多数引起 AMI 的罪犯病变并不存在引起冠状动脉血流受限的狭窄处。溶栓试验也已证实血栓是引起 ACS 的原因,AMI 患者溶栓后造影发现,引起 AMI 的“罪犯”病变并不一定位于血管的最狭窄的病变处。

动脉粥样硬化(As)斑块由纤维帽和脂质核心组成。堵塞性血栓形成有两个主要机制:小部分是由于 As 斑块内膜的腐蚀使内膜下的凝血酶原性的胶原暴露而引起致命性的血栓形成,而 AMI 发生的 2/3 ~ 3/4 是由于纤维帽破裂所致。

(下转第 342 页)

(上接第 329 页)

纤维帽的动力学的重构决定了临床后果。胶原代谢酶通路激活可使纤维帽中胶原裂解。在人的 As 斑块中的间质胶原酶属于基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族,包括 MMP-1(胶原酶 1)、MMP-8(胶原酶 2、中性粒细胞胶原酶)和 MMP-3(胶原酶 3)。这三种酶在巨噬细胞中大量存在。这些蛋白酶的过分表达与引起 As 的炎症和氧化应激之间关系密切。在活动性 As 斑块中炎症过程活跃,使间质胶原降解,这种大分子的损害使斑块对于切应力的耐受程度下降。

动脉壁中间质胶原几乎全部由平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)合成。病理学研究表明在破裂导致致命性血栓的 As 斑块中存在较少 SMC, SMC 死亡和凋亡可使胶原合成减少,斑块稳定性下降。

近来认为炎症在斑块不稳定的病理生理及其 As 临床并发症中起了重要的作用。这些生物学背景的改变将为我们理解临床治疗,减少 As 血栓并发症上取得的新成果提供理论依据。

2 稳定斑块已成为新的治疗靶点

传统观点认为冠状动脉狭窄程度决定临床特征。按照这个观点,降脂可逆转 As、减少斑块体积。但大量的经冠状动脉造影证实,降脂降低冠状动脉事件获益的程度远超出了既定狭窄的管腔直径增加的程度。降脂治疗临床获益可能能用 As 斑块在生物学方面的性质和功能的改变来解释。通过饮食降脂,免 As 斑块中胶原酶 MMP-1 表达下降,间质胶原增加。表明脂质水平的降低对于减轻血管的炎症和活性有重要作用。另外,组织因子(tissue factor, TF)表达减少活性降低,斑块纤维帽更加稳定,发生血栓的几率降低。

3 他汀类药物治疗能稳定斑块

用高脂饮食复制家兔 As 模型,其血胆固醇水平远高于患者,现在已开始寻求和患者有最大相似程度的内源性高胆固醇血症的动物作进一步研究。WHHL 家兔是一种低密度脂蛋白受体基因突变导致受体缺陷的动物模型,其与家族性高胆固醇血症的患者非常相似,且能观察 As 发展的过程。他汀类药物可使该动物模型血胆固醇下降 20% ~ 30%,与临床患者相似。他汀类可使 WHHL 家兔和高脂喂养兔巨噬细胞的聚集率下降, MMP、TF 和其他的细胞炎症因子减少。

(下转第 346 页)

(上接第 342 页)

许多研究表明他汀类药物治疗可获很大的临床益处,这启示我们开始将其直接作用细胞,以研究其独立于降脂之外的抗 As 作用,这些试验都取得了与临床相一致的结果。现在已有越来越多关于他汀类药物直接作用于 As 相关细胞的报道,但我们对此应做出审慎的评价。许多临床前期试验和临床试验已表明了他汀类药物能逆转血管细胞的功能,可使内皮细胞组织纤溶酶原激活物抑制剂表达减少,并能促进组织纤溶酶原激活物的表达。而这一作用在调节纤溶平衡,溶解已形成的血栓方面起了重要的作用,这些试验都为他汀类药物独立于降脂之外改善内皮功能提供了依据。临床观察也显示应用他汀类药物后血栓形成减少。最近一项临床研究表明给患者普伐他汀治疗可使颈动脉内膜剥脱术后的患者颈动脉斑块中胶原增加,可能也支持降脂可稳定斑块这一观点。

鉴于斑块内的新生血管可能与白细胞聚集在内膜下和富含巨噬细胞的 As 斑块的形成有关,他汀类药物治疗引起冠状动脉斑块内新生血管增多是否能使临床获益还不清楚。

4 稳定斑块的其他药物

在临床试验中,他汀类药物仍不能预防 50%~70% 的冠状动脉事件的发生。阻断肾素—血管紧张素系统(RAS)的药物血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)能够降低冠状动脉事件的发生率。血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)是一种促炎的细胞因子,且能够增加反应性氧家族的产生,用 ACEI 可使 As 兔的炎症信号表达减少。但仍需要进一步研究 Ang II 参加胶原代谢和血栓形成的信号途径。有证据表明醛固酮可减轻盐敏感性高血压

大鼠炎症的发生,拓宽肾素—血管紧张素—醛固酮(RAA)轴可能把炎症、高血压和 As 联系起来,从而为抗 As 提供新的治疗思路。贝特类药物能减少某些特定患者的 As 临床并发症。核受体和转录因子过氧化物增殖物激活型受体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR)是贝特类药物的作用靶点,其不仅有调节脂蛋白的表达作用,并具有抗炎作用。PPAR α 激动剂能使炎症因子介导的内皮细胞表达血管粘附分子水平下降,能抑制巨噬细胞产生 TF,并能降低 T 淋巴细胞活性。同样,PPAR α 的同源异质体 PPAR γ 激动剂现已被证明有抗炎作用。给予 As 敏感的小鼠 PPAR γ 激动剂,不仅可使斑块减小,且可使 MMP-1 表达下降。

认识到 As 是一种炎症过程可以拓宽治疗 As 的思路。阻断促炎细胞因子可能是一种有前途的治疗 As 的措施。在 As 敏感小鼠中,干预 CD154 信号途径不仅可以减小 As 斑块,且能够升高胶原含量。然而,长时间干预可能使宿主抗感染和肿瘤监控系统能力下降。因此,治疗措施应寻找炎症的最为合适的靶点,才可能寻找到防治 As 并发症的最佳措施。

总之,新的稳定 As 斑块的措施应强调改变 As 斑块的生物学特性而不只是简单的通过机械性越过斑块处或减轻狭窄。随着对 As 的生物学性质认识的加深,新的治疗措施应针对机制的紊乱,而不仅仅是症状。我们相信一定会使临床获得更大益处。

[摘译自 Peter Libby, Masanori Aikawa. Stabilization of atherosclerotic plaques: New mechanisms and clinical targets. *Nat Med*, 2002, 8 (11): 1 257-262]

(此文编辑 胡必利)