

## 调脂治疗消退动脉粥样硬化斑块:从实验走向临床

杜瑞雪 综述, 叶平 审校

(中国人民解放军总医院老年心血管科, 北京市 100853)

[关键词] 动脉粥样硬化; 调脂治疗

[摘要] 调脂治疗能否消退动脉粥样硬化斑块一直是心血管医生关注的热点。近年来,大量动物实验探索了斑块消退过程中所涉及的细胞和分子生物学机制;临床研究也初步揭示出调脂治疗消退动脉粥样硬化斑块的证据。本文将论述这方面的新观点。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

长久以来,关于“调脂治疗对缺血性心脑血管疾病的病理基础——粥样硬化斑块是否具有消退作用”一直是临床医生关注的热点。在过去的半个多世纪里,随着对动脉粥样硬化病变机制认识的不断拓展,随着鉴定斑块成分技术的逐步提高,随着以他汀类为首的调脂药物的不断涌现,斑块消退已经从一个含糊不清的概念发展到被人们寄予希望的临床目标。近年来的研究不但证实了调脂治疗可以导致斑块的消退,在斑块消退的细胞和分子生物学机制方面也使我们的认识再次得到更新。本文将主要论述这方面的新观点。

### 1 斑块消退的动物实验证据和机制

动脉粥样硬化斑块的形成过程中涉及到内皮细胞损伤、脂质浸润、炎症反应、氧化应激及细胞转化等诸多因素的参与。逆转或消退斑块必须从上述病理生理机制中找到切入点。在过去的几十年中,大量的动物实验曾经把研究的重点集中在损伤、氧化以及类似致癌作用的细胞转化等方面,然而均以失败告终。至今,只有改善脂质代谢这一途径在消退斑块方面取得了成功。研究显示,在灵长类、猪等动脉粥样硬化动物模型中,给予高胆固醇或高脂肪饮食诱导生成粥样硬化斑块后,再转变为脂质含量极低的饲料喂养,使动物体内载脂蛋白 B 水平大幅度下降,斑块即会消退<sup>[1]</sup>。研究还发现,给家兔反复静脉注射磷酸卵磷脂微粒后也可使高胆固醇饮食诱发的斑块迅速消退。后期的研究证实,这些磷酸卵磷脂微粒能够形成多孔结构并保持在血液循环中,从而动员胆固醇从组织向血液内逆向转运,其作用类似于内生的高密度脂蛋白(HDL)<sup>[2]</sup>。之后的一些研究也得出类似结论。

尽管降低载脂蛋白 B 和增加胆固醇逆向转运这两种方法均取得了消退斑块的显著效果,然而斑块消退机制方面的研究一直没有取得突破性的进展。直到最近,来自国外的一些研究才在载脂蛋白 E 基因敲除小鼠模型上初步揭示出斑

块消退的分子和细胞学机制。由于载脂蛋白 E 基因敲除小鼠易形成高脂血症,从其主动脉能够得到任何阶段的动脉粥样硬化病变。将已有动脉粥样硬化病变的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的主动脉移植到野生型小鼠上,并使后者体内保持低载脂蛋白 B、高 HDL 水平。结果发现,斑块消退过程中首先表现为泡沫细胞的迅速减少<sup>[3,4]</sup>,9 周后,包括坏死、胆固醇结晶在内的所有粥样斑块的特征性改变均消退了<sup>[5,6]</sup>。

那么,消失的泡沫细胞去了哪里?研究者在局部及全身的淋巴结中发现了泡沫细胞的证据,这些细胞不但保留了它们的泡沫样特征,还表现出某些树突状细胞的性质。这证明斑块中的泡沫细胞消失不是发生了原位凋亡,也不是被新进入的巨噬细胞吞噬,而是在低载脂蛋白 B、高 HDL 的环境下,发生了类似于树突状细胞的迁移<sup>[3,4]</sup>。趋化因子受体 7 (CCR7)与泡沫细胞的迁移有关,应用 CCR7 抗体,可以阻断 CCR7 诱发的泡沫细胞迁移<sup>[7,9]</sup>。在斑块消退过程中,与斑块形成过程不同的是,人们熟知的几个蛋白的 mRNA,如血管细胞黏附分子、单核细胞趋化因子 1 和组织因子等,在泡沫细胞中的含量减少。与之相反,肝 X 受体 (LXR) mRNA 增加,并能刺激 CCR7 的表达。这与其他学者的报道一致,即 LXR 激动剂使低密度脂蛋白受体 (LDLR) 缺陷鼠斑块消退。据此,研究者认为,斑块逆转不是斑块形成过程的简单反转,而是涉及到特殊的分子和细胞途径。其中,泡沫细胞中 LXR 活性增加,继之刺激 CCR7 依赖的泡沫细胞迁移,在斑块消退中起了重要作用<sup>[9]</sup>。消退的后期,坏死碎片也被清除,大多数研究者推测这是由于新的、功能正常的巨噬细胞进入斑块中,对这些物质进行吞噬、消化,同时将可交换的脂质提呈给受体脂蛋白,然后离开斑块。然而确切的机制尚有待于更深入的研究阐明。

与载脂蛋白 E 基因敲除小鼠比较,野生型小鼠显示低载脂蛋白 B 伴有高 HDL 水平,两者均有利于促进病变消退。来自载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的主动脉粥样硬化斑块被移植到人载脂蛋白 A I 转基因/载脂蛋白 E 基因敲除小鼠中<sup>[10]</sup>,后者因可表达人载脂蛋白 A I,与野生型小鼠 HDL (大约 65 mg/dL)的水平相近,但是维持了高水平的载脂蛋白 B。这些移植的斑块在以后的 5 个月才显示泡沫细胞减

[收稿日期] 2009-02-12

[修回日期] 2009-05-02

[作者简介] 杜瑞雪,博士研究生,副主任医师,研究方向为动脉粥样硬化的防治,E-mail 为 dxr1972@hotmail.com。叶平,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为血脂和心血管疾病。E-mail 为 yeping@sina.com。

少,与之前的研究并不完全一致。因此认为,通过增加血浆 HDL 水平虽然可以有效改善粥样硬化斑块,但是只有当其伴有载脂蛋白 B 的大幅度降低时,才能产生显著的效果。

基于越来越多的基础研究证据,目前认为动脉粥样硬化斑块并不是总是向前发展的,而是处于一个动态平衡当中,可以被减缓、停止甚至逆转。斑块的动态平衡主要是由于胆固醇内流和外流之间的平衡所致,内流作用主要是载脂蛋白 B 携带的低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 的侵入,外流作用主要是依赖于高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 的逆向转运。胆固醇内流减少及逆向转运增加均可致斑块消退。

## 2 斑块消退的临床研究

早期的研究分为两大类:一是非药物干预试验,通过低脂饮食及锻炼、回肠侧路手术减少胆固醇重吸收等方法降低胆固醇,观察其对斑块的影响;二是药物干预试验,应用氯贝丁酯、消胆胺、烟酸和考来替泊等降脂药物,但均没有证实能消退斑块。上世纪 90 年代后,他汀类药物在临床开始广泛应用,其通过抑制胆固醇合成的限速酶——HMG-CoA 还原酶,抑制肝细胞内胆固醇合成,上调肝细胞表面 LDLR 的密度和活性,从而降低血 LDLC 水平,同时,其还有一定程度升高 HDLC 的作用,使人们看到了斑块可能消退的曙光。

### 2.1 以冠状动脉造影为基础的研究

这些研究包括家族性动脉粥样硬化治疗研究 (FATS)、动脉粥样硬化消退监测研究 (MARS)、他汀延缓斑块生长评估研究 (REGRESS) 等。其中 REGRESS 是具有代表性的一项研究,共入选 70 岁以下的男性冠心病患者 885 例,其他人选标准包括总胆固醇 (TC) 水平 4.0~8.0 mmol/L,并至少有一支主要冠状动脉狭窄  $\geq 50\%$ 。将上述患者分为安慰剂组和治疗组,后者口服普伐他汀 40 mg/d,随访 2 年。结果显示普伐他汀治疗组 TC 平均下降 20%, LDLC 下降 29%,心血管临床事件及其他原因所致死亡较安慰剂组减少 39%,但冠状动脉造影结果则提示治疗组平均血管直径缩小 0.06 mm,低于安慰剂组,后者缩小 0.10 mm ( $P=0.019$ )。同时,由于冠状动脉造影不能直接观察斑块的大小,只能通过比较干预前后管腔直径的变化间接推测斑块的进展情况,因此,上述研究尽管提示他汀治疗有一定延缓斑块进展的作用,但无法得出消退斑块的确切结论。

### 2.2 以血管内超声为基础的研究

1997 年 Takagi 等应用血管内超声 (IVUS) 首次在一项小样本、单中心的试验中比较了普伐他汀 10 mg 与饮食控制的疗效。虽然没有证明粥样斑块明显的消退,但发现 IVUS 具有良好的分辨率,能够提供动脉壁和管腔的切面图像,较精确地测量斑块大小,识别斑块的内部成分。之后,人们进行了一系列随机对照试验,包括德国阿托伐他汀血管内超声研究 (GAIN)、强化降脂逆转动脉粥样硬化研究 (REVERSAL) 等。然而,这方面的研究并不顺利。直到 2006 年,在瑞舒伐他汀对血管内超声检测的冠状动脉粥样硬化病变的影响 (ASTEROID) 这一研究中才有了重大突破<sup>[11]</sup>。这是一项前瞻性、多中心的研究,旨在评估应用瑞舒伐他汀 40 mg/d (临

床应用最大剂量) 治疗之后冠状动脉斑块的进展。该研究共入选 507 名未服用过他汀的患者,经冠状动脉造影证实至少有一处冠状动脉狭窄 20%~50%。随访 24 个月后,IVUS 显示斑块体积减少了 7%,第一次证明调脂治疗能引起动脉粥样硬化斑块的消退。

## 3 存在的问题和展望

### 3.1 临床试验斑块消退程度与动物实验相差甚远

总体上,人类的研究与动物实验的结果相类似,血浆载脂蛋白 B 的降低同时伴以 HDL 的升高可导致斑块消退。然而,在临床试验中斑块消退的体积微乎其微。既往冠状动脉造影相关的他汀试验中,斑块消退的程度没有超过 5%。即使在 ASTEROID 研究中,采用瑞舒伐他汀允许的最大剂量 40 mg 治疗 2 年,斑块体积也仅仅减少了 7%。这与动物实验的结果远远不能比拟。

在动物模型中,动脉粥样硬化斑块均是由高胆固醇饮食诱导下加速形成的,是相对不成熟的病变,斑块中包含高浓度脂质,但不包含纤维性组织和钙化,这有别于人类慢性过程形成的包含复杂成分的斑块。但临床试验效果不显著的原因在于,与动物实验相比,这些研究中斑块周围的环境只是在一定程度上得以改善;相反,如果使血浆中的载脂蛋白 B/LDLC 水平更大幅度降低或者加强胆固醇逆向转运的力度就可能达到消退斑块的目的。ASTEROID 试验的结果支持这一观点。在该研究中,患者平均 LDL 水平下降了 53%, HDLC 水平增加 15%,两者的改善幅度均超过既往研究。亚组分析进一步提示,只有 LDLC  $\leq 70$  mg/dL 者才有斑块明显消退;而 LDLC 在 70~100 mg/dL 之间者有微小消退,LDLC  $\geq 100$  mg/dL 者则无消退。该试验的主要研究者 Nissen 认为,强化降低 LDLC 和增加 HDLC 与冠状动脉粥样硬化斑块消退有直接关系,并且指出,ASTEROID 试验观察的时间仅有 2 年,如果 LDLC 降低到 60 mg/dL 以下保持 5 年,可能斑块会有更明显的消退。尽管如此,他汀类药物长时间强化治疗的安全性及性价比也是一个不容忽视的问题。

### 3.2 缺乏观察斑块内部成分改变的临床研究

由于在体试验条件所限,迄今尚无大规模、随机、对照临床试验观察调脂治疗后斑块内部成分改变的研究。IVUS 尽管有较高的空间分辨率,能够识别斑块内容物,然而,侵入性、高费用影响了其在临床中的广泛应用。同时,检查过程中,由于钙化病变的回声反射作用,引起其后声影现象,使得邻近组织的影像易于模糊而影响判断。此外,超声导管与血管有时不能保持良好的同轴性,探测平面呈椭圆形时也会导致对血管面积和直径的错误估计。近年来,高分辨率磁共振、光学相干层析成像、光谱分析等技术的发展<sup>[12-14]</sup>,为识别斑块内成分提供了更多的平台。其中,高分辨率磁共振可以直接观察动脉血管壁,并检出、测定动脉粥样硬化内容物,尤其在观察颈动脉斑块方面,目前的研究认为其优于 CT、动脉造影及血管内超声;同时,它作为一项无创检查,风险低,操作简便,且患者无需住院,更适宜作为一种筛查手段用于明确斑块性质,观察药物疗效。目前已有少数小样本研究开

始进行此方面的探索,相信随着斑块检测手段的发展,更多的研究将进一步揭示斑块消退的具体机制。

### 3.3 他汀外的其他药物

尽管他汀被认为是安全有效的降低载脂蛋白 B 和 LDL-C 的药物,有学者认为,期待能降到动物实验中极低的 LDL-C 水平是不现实的。其他降低载脂蛋白 B 和 LDL-C 的研究正在进行当中<sup>[15,16]</sup>,但是在这个相对成熟的领域中进展会很困难。鉴于动物实验中加强胆固醇逆向转运也可促进斑块消退,目前,一些相关药物的研究正在试验当中,如磷酸卵磷脂脂质体、载脂蛋白 A I 磷酸卵磷脂复合物、载脂蛋白 A I 模拟肽及胆固醇酯转运蛋白抑制剂等<sup>[17-20]</sup>。然而,多数的研究显示其前景似乎并不乐观。

## 4 探讨消退斑块的临床意义

### 4.1 消退斑块治疗有助于增加斑块稳定性

血管造影研究显示,虽然斑块缩小的程度很小,临床事件的发生却得到明显的改善,两者之间表现出明显的不一致。在小鼠等消退斑块的动物模型中,泡沫细胞明显减少,平滑肌细胞则明显增加,尤其是在纤维帽内,表现出稳定性斑块的特征。因此,人们推测,在消退过程中斑块内容物的改变比斑块体积改变更重要,调脂治疗不但使斑块中的脂质吸收,还有利于更稳定的纤维帽形成,以及炎症的减轻等等,从而减少斑块的破裂倾向,改善预后<sup>[21]</sup>。

### 4.2 有利于心血管疾病的早期识别和预防

目前对心血管病的治疗过程中,临床医生常常发现,尽管采取积极的二级预防措施,但仍然有很多心血管终点事件发生。专家认为,一个很可能的潜在原因是在治疗开始的时候,这些斑块已经产生了。如果能采取有力措施,使斑块尤其是早期斑块消退,将大大有助于防止心血管事件的发生。此外,通过监测斑块消退中的成分变化,可以发现哪些人群,哪些类型的斑块易于消退。有学者认为,较钙化、纤维化斑块而言,易损斑块可能是更易于消退的形式。那么,提高影像学技术以精确地识别这些斑块,结合传统的危险因素,以制定个体化治疗方案,将是未来的发展方向。

总之,斑块消退的重要条件是斑块周围环境的明显改善,这意味着血浆载脂蛋白 B 和 LDL-C 水平的显著降低或大幅度的提高胆固醇的逆向转运。重要的是,斑块消退的过程与导致急性冠状动脉综合症的易损斑块特征的快速改善一致。在临床研究方面,消退斑块的研究还需要付出很大的努力。在未来,新的检查方法和更强有力的调脂药物,可能让斑块消退变成一个能实现的临床目标。

### [参考文献]

- [1] Campbell CY, Nasir K, Sarwar A, et al. Combined effect of high low-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome on subclinical coronary atherosclerosis in white men without clinical evidence of myocardial ischemia [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100 (5): 840-843.
- [2] Lorenzi I, von Eckardstein A, Cavalier C, et al. Apolipoprotein A I but not high density lipoproteins are internalised by RAW macrophages: roles of ATP-binding cassette transporter A1 and scavenger receptor BI [J]. *J Mol Med*, 2008, 86 (2): 171-183.
- [3] Llodra J, Angeli V, Liu J, et al. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2004, 101: 11 779-784.
- [4] Trojan E, Feig JE, Dogan S, et al. Gene expression changes in foam cells and the role of chemokine receptor CCR7 during atherosclerosis regression in ApoE-deficient mice [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103: 3 781 - 786.
- [5] Nahrendorf M, Zhang H, Hembador S, et al. Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2008, 117 (3): 379-387.
- [6] Ohshima S, Petrov A, Fujimoto S, et al. Molecular imaging of matrix metalloproteinase expression in atherosclerotic plaques of mice deficient in apolipoprotein e or low-density-lipoprotein receptor [J]. *J Nucl Med*, 2009, 50 (4): 612-617.
- [7] Babaev VR, Ishiguro H, Ding L, et al. Macrophage expression of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice [J]. *Circulation*, 2007, 116 (12): 1 404-012.
- [8] Trojan E, Fisher EA. Laser capture microdissection for analysis of macrophage gene expression from atherosclerotic lesions [J]. *Methods Mol Biol*, 2005, 293: 221 - 231.
- [9] Feig JE, Ma Y, Randolph GJ, et al. CCR7 is functionally required for atherosclerosis regression and is activated by LXR [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 49-50.
- [10] Atkinson RD, Coenen KR, Plummer MR, et al. Macrophage-derived apolipoprotein E ameliorates dyslipidemia and atherosclerosis in obese apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294 (2): E284-290.
- [11] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial [J]. *JAMA*, 2006, 295 (13): 1 556-565.
- [12] Hunter RU, Chun Yuan, Xue-Qiao Zhao, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: A high-resolution magnetic resonance imaging trial [J]. *Am Heart J*, 2008, 155: 584 e1-e8.
- [13] Kuo WC, Hsiung MW, Shyu JJ, et al. Assessment of arterial characteristics in human atherosclerosis by extracting optical properties from polarization-sensitive optical coherence tomography [J]. *Opt Express*, 2008, 16 (11): 8 117-125.
- [14] Kerwin WS, Xu D, Liu F, et al. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerosis: plaque analysis [J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2007, 18 (5): 371-378.
- [15] Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B [J]. *Circulation*, 2006, 114: 1 729-735.
- [16] Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356: 148-156.
- [17] Cormode DP, Briley-Saebo KC, Mulder WJ, et al. An apoA I mimetic peptide high-density-lipoprotein-based MRI contrast agent for atherosclerotic plaque composition detection [J]. *Small*, 2008, 4 (9): 1 437-444.
- [18] Patel S, Drew BG, Nakha S, Duffy SJ, et al. Reconstituted high-density lipoprotein increases plasma high-density lipoprotein anti-inflammatory properties and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53 (11): 962-971.
- [19] Tardif JC, Grégoire J, L'Allier PL, et al. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2007, 297 (15): 1 675-682.
- [20] Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE [J]. *Circulation*, 2008, 118 (24): 2 506-514.
- [21] 王素香, 王拥军, 尹洪超, 等. PAS 综合疗法对兔动脉粥样硬化病变的干预[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (8): 628-632.

(此文编辑 文玉珊)