

动脉粥样硬化诊治研究的若干进展

赵秀欣¹, 张微微²

(北京军区总医院神经内科, 北京市 100700)

[关键词] 动脉粥样硬化; 心脑血管疾病; 研究进展

[摘要] 动脉粥样硬化是心脑血管疾病的独立危险因素。本综述旨在探讨动脉粥样硬化研究的若干进展, 有利于今后对其采取有效的干预措施, 防止心脑血管疾病的发生。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Part Development Research of Atherosclerosis

ZHAO Xiu-Xin and ZHANG Wei-Wei

(Department of Neurology, Beijing Army General Hospital, Beijing 100700, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Development Research; Heart and Brain Vascular Disease

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the risk factor of the heart and brain vascular disease. We aim to explore the part development research of atherosclerosis in order to prevent the heart and brain disease by cutting the atherosclerosis.

目前, 关于动脉粥样硬化 (As) 的流行病学、发病机制、预防、早期检测和治疗等方面的研究有了一些重要进展, 现综述如下。

1 欧美部分国家动脉粥样硬化的流行病学资料

1998~2006年期间, 美国 and 欧洲 4个国家对近 100000 例患者进行危险因素的控制, 研究发现, 尽管整体有所改善, 但是大部分患者仍然没有严格治疗, 尤其是那些高危人群。经历过严重心外 As 事件的患者与患心血管病的患者相比, 很少进行二级预防^[1,2]。来自美国的数据表明, 男性高血压患者控制较严格, 但是女性, 尤其是老年女性, 大多数不进行血压的控制^[3]。研究表明, 大约 1/2 脑卒中由高血压导致, 而卒中事件的 80% 发生于低或中等收入国家发生^[4]。一项来自不同国家的 3 项前瞻性队列研究证实童年时期的血脂异常预测了成年后异常脂质沉积^[5]。50 个队列研究的 Meta 分析发现, 童年时期血压的升高与成年后高血压的发生有密切联系^[6]。芬兰一项研究报告, 过去的 25 年, 儿童 I 型糖尿病的发病翻倍增高, 肥胖为始动因素^[7]。

2 颈动脉粥样硬化的部分机制研究

研究发现, 与传统危险因素比较, 临床前颈动脉疾病的进展、颈动脉内膜厚度的变化与系统性内皮功能的关系更密切。因此, 内皮功能紊乱与其不良后果之间的关系不仅仅基于高危人群中已发疾病的不稳定性, 与 As 的基膜变化也有关系^[8]。

既往研究表明, 血流动力学因素与 As 有密切关系^[9]。低剪切力导致的斑块通常发生于血管分叉处。采用双光子激发显微镜评估细胞外基质结构, 观察到沿血管壁可显示融合弹性表面, 分支处密集的胶原蛋白复合物暴露, 促进低密度脂蛋白 (LDL) 沉积。巨噬细胞凋亡保护脂纹损伤处斑块形成, 但凋亡碎片清除障碍加重脂纹处动脉壁炎症, 单核细胞聚集, 加重粥样硬化^[10]。斑块内新生毛细血管是血管脆弱性标志, 但是它的决定因素尚不完全明确。人类颈动脉标本证实斑块内缺氧, 这一现象反过来与新生血管的密度及缺氧诱导因子的过度表达有关, 因为缺氧诱导因子介导了刺激血管内皮生长因子的合成。另外, 包括从凋亡的巨噬细胞释放的组织因子可能也刺激了新生血管的形成^[11]。不成熟的新生毛细血管导致斑块内出血, 释放的含铁血红蛋白有助于斑块的生长和不稳定。结合珠蛋白 2 基因的同型接合体导致血红蛋白的清除障碍, 引起斑块铁的堆积, 因此, 这种基因型的危险性较高, 尤其是糖尿病患者^[12]。

颅外近端 As 与脑干梗死有显著关系^[13]。研究发现, 年轻女性呈现出血管病理学变化的完整阶段, 血压水平和大量非传统危险因素与颈内动脉内膜中膜厚度的增加有明显关系。其中, 自身免疫反应、高载脂蛋白 (a), 暴露在烟草和废气等因素在动脉粥样形成的早期起了重要作用^[14]。

3 动脉粥样硬化的早期检测和风险分层

3.1 早期检测

61 个前瞻性观察研究的 Meta 分析, 其中包括将近 9000000 名健康成人, 发现检测总的血脂与 HDL 的比例比各自总 LDL、HDL 或非 HDL 的检测更能预测致死性冠心病, 但是血脂参数与致死性卒中无关^[15]。

2008 年, 提出基于年龄、性别、收缩压、治疗后的高血压、吸烟、糖尿病、血脂的基础, 预测致死性和非致死性事件

[收稿日期] 2010-06-18

[修回日期] 2010-07-20

[作者简介] 赵秀欣, 博士, 主治医师, 研究方向为脑血管病。张微微, 教授, 主任医师, 研究方向为脑小动脉病。

的新算法。这种算法由于不需要依赖实验室检测而迅速发展,其中胆固醇的量化可由体质指数取代。这种简易、可负担的方法尤其适用于贫困地区^[16-17]。

3.2 生物标记物

对年龄在 18~30 岁之间的个体随访 20 年,对多因素进行校正后,血液中氧化 LDL 含量的增加与将来代谢综合征的发生有关。而高浓度的白细胞介素 5 可能通过诱导氧化 LDL 抗体减少颈动脉内膜中膜厚度^[18-19]。

经食道超声发现,缺血性卒中患者凝血酶原片断 F1.2 含量的增高不仅仅与腹主动脉斑块有关,而且与事件的再发有关,表明存在严重主 As 的情况下,高凝状态导致卒中的进展。类似地,全身炎症,如 C 反应蛋白 (CRP)、血清淀粉样蛋白 A、白细胞介素 6 等的增高,可能参与了急性冠状动脉综合征后卒中的发生机制^[20-21]。

3.3 基因

近来,有大量关于基因变异导致 As、糖尿病或血脂异常的全基因组研究。许多研究表明遗传多态性与危险因素及其所引发的血管事件有关。一项冠心病患者队列研究发现,基于位于 9 号基因位点的低 HDL 和高 LDL 等位基因的基因型,能独立预测冠心病事件的发生^[22]。

3.4 非侵袭性影像

一项前循环的 MRI 研究证实,16% 复合斑块患者发生管腔狭窄不到 50%,37% 的患者管腔中度狭窄,表明即使没有发生严重狭窄,仍可以识别出高风险病变^[23]。超声显示,人颈动脉斑块对比后增强的程度与斑块光亮回声及新生血管密度相关,这些均是斑块易破碎的标志物^[24]。无论是破损斑块还是未破损斑块,斑块溃疡处的高应力与斑块的破损有密切联系^[25]。

3.5 分子影像

分子影像领域活跃于 2008 年。在小鼠模型,通过 MRI 监测铁氧化物颗粒偶联高特异性血小板整合糖蛋白 GPIIb/IIIa 抗体,反映血栓的形成和溶解。另一个含有钆螯合物和基质金属蛋白酶抑制剂的造影剂成功地证实了实验性 As 斑块中富含金属蛋白酶。传统的 MRI 依赖 H 质子,但其它核也可产生 MRI 可探测到的信号。使用系列微型单光子发射型计算机断层 (SPECT) / CT 成像监测到,外源性 ¹¹¹In 标记的单核细胞进入小鼠主动脉斑块大约 10 天时间。^{99m}Tc 标记的膜联蛋白 A5 影像联合 SPECT / CT 可评估降低泡沫细胞凋亡的新的凋亡抑制剂在体内的疗效^[26-28]。在人体,18F-PET 用来量化外周 As 的炎性活性^[29]。另外,用于多模成像的新型造影剂也得到了发展。一项小鼠的研究表明,负载钆的自动荧光胶束对 ox-LDL 有特异性,通过 MRI 可观察到 As^[30]。

4 预防和治疗

4.1 血脂治疗

JUPITER 试验是亮点之一,即合理使用他汀药物进行一级预防,一项评价瑞舒伐他汀的干预试验。JUPITER 试验随机选取年龄 ≥50 岁的男性和 ≥60 岁的女性共 17802 例,LDL

<130 mg/dL, CRP ≥2 mg/dL, 口服瑞舒伐他汀 20 mg/d 或安慰剂。由于瑞舒伐他汀明显地降低了一级预防和二级预防的终点事件,因而试验在平均随访 1.9 年后提前结束。瑞舒伐他汀降低 LDL 约 50%, CRP 水平约 37%,但其中主要机制尚不清楚^[31]。在 ENHANCE 临床试验中,720 例家族性高胆固醇血症患者接受依泽替米贝 (10 mg/d) 与安慰剂治疗同时联合辛伐他汀 80 mg/d 联合治疗 24 个月后,LDL 明显降低,但是没有改变第一终点事件 CMT 的进展^[32]。

关于升高 HDL 的药物,研究发现,苯扎贝特持续降低未接受其它降脂药物治疗冠心病患者心血管风险^[33]。另外,吡格列酮可通过介导 HDL 的升高而起到保护作用^[34]。

4.2 降压治疗

HYVET 证实了高龄人群降压治疗受益。这是一项多民族研究,随机选取 3845 例年龄 ≥80 岁的患者,收缩压 ≥160 mmHg 采用安慰剂或缓释吲达帕胺,目标值为 150/80 mmHg。分析显示主要终点事件 (致死或非致死性卒中) 降低 30%,死于卒中比例明显降低 (39%),死于其它原因者 21%,心衰者为 64%^[35]。

4.3 糖尿病治疗

研究证实了对糖尿病患者进行积极的医疗管理具有重要意义。ADVANCE 研究随机入选 11140 例 2 型糖尿病患者,与标准治疗相比,严格控制糖化血红蛋白 ≤6.5%。研究主要目的是控制微血管事件的发生,但是在平均随访 5 年后,大血管和微血管事件的发生率均明显下降 10%^[36]。

4.4 抗血小板治疗

对 20332 例非心源性卒中患者使用双重抗血小板进行二级预防,阿司匹林加缓释潘生丁或单独使用氯吡格雷对降低卒中再发、卒中合并心肌缺血、血管性死亡的风险效果相似。然而,联合治疗导致主要出血事件风险增加 15%^[37]。日本一项研究入选 2539 例 2 型糖尿病患者,评估小剂量阿司匹林对心血管事件的一级预防。平均随访 4.4 年后,阿司匹林没有减少整个 As 事件 (主要终点事件),但是对减少致死性心脑血管事件有潜在的益处^[38]。

4.5 其它治疗

给大鼠喂食抗 CD3 抗体后通过诱导规律的 T 细胞反应起到保护动脉的作用,这些结果显示口服免疫调节剂可能是治疗 As 的一个有效方法^[39]。

尽管血浆总同型半胱氨酸 (Hcy) 水平与冠心病发生有关,尽管颈动脉内膜中膜厚度进展率在补充 B 族维生素后低于安慰剂组,但是两组间差异没有统计学意义。在 Hcy 高于 9.1 mmol/L 组,补充 B 族维生素组颈动脉内膜增厚的进展明显低于安慰剂组,而 Hcy 低于 9.1 mmol/L 组,无论是组间还是组内比较,补充 B 族维生素组对颈动脉内膜增厚的进展无明显改善^[40]。

[参考文献]

- Steinberg BA, Bhatt DL, Mehta S, et al. Nine-year trends in achievement of risk factor goals in the US and European outpatients with cardiovascular disease [J]. *Am Heart J*. 2008; **156**: 719-727.
- Welten GM, Schouten O, Hoeks SE, et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease: a comparison in patients with coronary

- artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 **51**: 1 588-596
- [3] Ezzati M, Oza S, Danaei G, et al Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States [J]. *Circulation* 2008 **117**: 905-914
- [4] Lawes CM, VanderHoom S, Rodgers A. Global burden of blood pressure-related disease 2001 [J]. *Lancet* 2008 **371**: 1 513-518
- [5] Magnussen CG, Raitakari OT, Thomson R, et al Utility of currently recommended pediatric dyslipidemia classifications in predicting dyslipidemia in adulthood: evidence from the Childhood Determinants of Adult Health (CDAH) study, Cardiovascular Risk in Young Finns Study, and Bogalusa Heart Study [J]. *Circulation* 2008 **117**: 32-42
- [6] Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis [J]. *Circulation* 2008 **117**: 3 171-180
- [7] Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study [J]. *Lancet* 2008 **371**: 1 777-782
- [8] 孙继虎, 王桂清, 刘丽. 血流动力学因素与动脉粥样硬化关系探讨 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2002 **10**: 9-12
- [9] Halcox JPJ, Donak AE, Ellins E. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness [J]. *Circulation* 2009 **119**: 1 005-012
- [10] Gautier EL, Huby T, Witztum JL. Macrophage apoptosis exerts divergent effects on atherogenesis as a function of lesion stage [J]. *Circulation* 2009 **119**: 1 795-804
- [11] Leroyer AS, Rautou PE, Silvestre JS, et al CD40 ligand microparticles from human atherosclerotic plaques stimulate endothelial proliferation and angiogenesis: a potential mechanism for intraplaque neovascularization [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 **52**: 1 302-311
- [12] Moreno PR, Punushothan KR, Punushothan M, et al Haptoglobin genotype is a major determinant of the amount of iron in the human atherosclerotic plaque [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 **52**: 1 049-051
- [13] Mazighi M, Labreuche J, Gongora-Rivera F, et al Autopsy prevalence of proximal extracranial atherosclerosis in patients with fatal stroke [J]. *Stroke* 2009 **40** (3): 713-718
- [14] Knoflach M, Kiechl S, Penz D, et al Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young women: atherosclerosis risk factors in female youngsters (ARFY Study) [J]. *Stroke* 2009 **40**: 1 063-069
- [15] Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55000 vascular deaths [J]. *Lancet* 2007 **370**: 1 829-839
- [16] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study [J]. *Circulation* 2008 **117**: 743-753
- [17] Gaziano TA, Young CR, Fitzmaurice G, et al Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort [J]. *Lancet* 2008 **371**: 923-931
- [18] Holvoet P, Lee DH, Steffes M, et al Association between circulating oxidized low-density lipoprotein and incidence of the metabolic syndrome [J]. *JAMA* 2008 **299**: 2 287-293
- [19] Sampi M, Ukkola O, Paivansalo M, et al Plasma interleukin-5 levels are related to antibodies binding to oxidized low-density lipoprotein and to decreased subclinical atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 **52**: 1 370-378
- [20] DiTullio MR, Hanna S, Jin Z, et al Aortic atherosclerosis, hypercoagulability, and stroke: the APRIS (Aortic Plaque and Risk of Ischemic Stroke) study [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 **52**: 855-861
- [21] Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al Inflammation, statin therapy, and risk of stroke after an acute coronary syndrome in the MRCARL study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 **28**: 142-147
- [22] Kathiresan S, Melander O, Anevska D, et al Polymorphisms associated with cholesterol and risk of cardiovascular events [J]. *N Engl J Med* 2008 **358**: 1 240-249
- [23] Saam T, Undehill HR, Chu B, et al Prevalence of American Heart Association type VI carotid atherosclerotic lesions identified by magnetic resonance imaging for different levels of stenosis as measured by duplex ultrasound [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 **51**: 1 014-021
- [24] Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, et al Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 **52**: 223-230
- [25] Dalin Tang, Zhongzhao Teng, Gador Canton, et al Sites of rupture in human atherosclerotic carotid plaques are associated with high structural stresses: an in vivo MRI-based 3D fluid-structure interaction study [J]. *Stroke* 2009 **40**: 3 258-263
- [26] Fogel U, Ding Z, Hardung H, et al In vivo monitoring of inflammation after cardiac and cerebral ischemia by fluorine magnetic resonance imaging [J]. *Circulation* 2008 **118**: 140-148
- [27] Kircher MF, Grimm J, Swirski FK, et al Noninvasive in vivo imaging of monocyte trafficking to atherosclerotic lesions [J]. *Circulation* 2008 **117**: 388-395
- [28] Sarai M, Hartung D, Petrov A, et al Broad and specific caspase inhibitor-induced acute repression of apoptosis in atherosclerotic lesions evaluated by radiolabeled annexin A5 imaging [J]. *J Am Coll Cardiol* 2007 **50**: 2 305-312
- [29] Nobuhiro Tahara, Tsutomu Inaizumi, Renu Vimanji, et al Clinical feasibility of molecular imaging of plaque inflammation in atherosclerosis [J]. *J Nucl Med* 2009 **50** (3): 331-334
- [30] Briley-Saebo KC, Shaw PX, Mukherjee WJ, et al Targeted molecular probes for imaging atherosclerotic lesions with magnetic resonance using antibodies that recognize oxidation-specific epitopes [J]. *Circulation* 2008 **117**: 3 206-215
- [31] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein [J]. *N Engl J Med* 2008 **359**: 2 195-207
- [32] Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia [J]. *N Engl J Med* 2008 **358**: 1 431-443
- [33] Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U. Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 **51**: 459-465
- [34] Davidson M, Meyer PM, Hafner S, et al Increased high-density lipoprotein cholesterol predicts the pioglitazone-mediated reduction of carotid intima-media thickness progression in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation* 2008 **117**: 2 123-130
- [35] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older [J]. *N Engl J Med* 2008 **358**: 1 887-898
- [36] Patel A, MacMahon S, Chahiers J, et al Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med* 2008 **358**: 2 560-572
- [37] Sacco RL, Diener HC, Yusuf S, et al Aspirin and extended-release dipyridole versus clopidogrel for recurrent stroke [J]. *N Engl J Med* 2008 **359**: 1 238-251
- [38] Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *JAMA* 2008 **300**: 2 134-141
- [39] Aoto Sasaki, Tomoya Yamashita, Masafumi Takeda, et al Oral Anti-CD3 antibody treatment induces regulatory T cells and inhibits the development of atherosclerosis in mice [J]. *Circulation* 2009 **120**: 1 996-2 005
- [40] Hodis HN, Mack WJ, Peter LD, et al High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial [J]. *Stroke* 2009 **40**: 730-736

(此文编辑 文玉珊)