

动脉粥样硬化治疗研究的新进展

李玉琼

梓兴医学研究有限公司 辽宁 锦州 121000

【摘要】动脉粥样硬化是导致冠心病和缺血性脑卒中的主要原因，尽管研究已证实动脉粥样硬化是动脉壁炎性病变，但其确切发病机制尚不完全清楚。遗传易感性和环境危险因素（家族史、高胆固醇血症、吸烟、高血压、糖尿病、肥胖等）是动脉粥样硬化患者发生心脑血管事件的主要影响因素，也是目前动脉粥样硬化的防治重点。本文主要综述了动脉粥样硬化发病机制及治疗的研究进展。

【关键词】动脉粥样硬化；治疗；研究；新进展

引言

动脉粥样硬化是一种病因复杂的慢性疾病。其特征性的病理过程为脂质代谢紊乱、血管内皮细胞受损、炎性细胞浸润、斑块破裂和血栓形成，是心脑血管疾病重要的病理基础。而心脑血管疾病已成为当今社会最主要的致死和致残疾病，因而动脉粥样硬化的干预治疗一直以来都是医学界研究的重点。动脉粥样硬化是一组称为动脉硬化的血管病中常见且重要的一种，在动脉内膜积聚的脂质外观呈黄色粥样。脂质代谢障碍为动脉粥样硬化病变的基础，其特点是受累动脉病变从内膜开始，一般先有脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成，进而纤维组织增生及钙质沉着，并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化，导致动脉壁增厚变硬、血管腔狭窄。病变常累及大、中肌性动脉，一旦发展到足以阻塞动脉腔，则该动脉所供应的组织或器官将缺血或坏死。

1 动脉粥样硬化发病机制的研究进展

1.1 炎症

动脉粥样硬化最初被认为是动脉壁脂质堆积，后来被认为是一种慢性炎性疾病。动脉粥样硬化是病理状态下固有免疫和适应性免疫介导的炎性疾病，血管炎症、泡沫细胞及其产生的细胞因子可导致动脉粥样硬化或粥样斑块形成，斑块在金属蛋白酶作用下破裂而引发缺血性卒中或心肌梗死。有研究显示，炎性细胞因子可介导动脉粥样硬化的所有阶段，其中肿瘤坏死因子 α 能有效上调低密度脂蛋白(LDL)跨内皮细胞的细胞转运，并促进 LDL 在血管壁滞留，进而加速动脉粥样硬化的发生发展，且该过程是由核因子 κ B 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)相互作用的结果。

1.2 免疫反应

动脉粥样硬化是一种自身免疫性疾病，其是由蓄积在血管壁的脂蛋白和特异性 T 淋巴细胞及其抗体诱发。淋巴细胞的存在表明动脉粥样硬化过程中存在自身免疫反应。目前有 4 个主要研究结果支持免疫反应在动脉粥样硬化中的作用：(1) T 淋巴细胞在主动脉浸润、积累且表达受限制的 T 细胞受体(TCR)；(2) 斑块中 T 淋巴细胞的持续活化是其与抗原呈递细胞(APC)相互作用所致；(3) 脂

质抗原及其蛋白质部分的自身抗体具有抗动脉粥样硬化的作用，且其与患者预后有关；(4) 通过免疫调节小鼠的某些已知抗原可改善动脉粥样硬化结果。上述证据可以作为动脉粥样硬化为自身免疫性疾病的理论依据。人类动脉粥样硬化中约 59% 的细胞是巨噬细胞，38% 的细胞表达 CD+3T 细胞，而天然杀伤细胞(NK 细胞)(约占 1%)和 B 细胞(约占 2%)存在的概率很小。

1.3 感染

除了充分记载的遗传和环境因素外，有证据表明，微生物感染在动脉粥样硬化的发生发展中具有重要作用。感染性病原体直接或间接引起动脉粥样硬化：肺炎衣原体和人类巨细胞病毒直接作用于动脉壁，导致内皮功能障碍和泡沫细胞的形成；而其他生物体(如幽门螺杆菌和流感病毒)可通过间接作用诱导慢性全身炎症反应，或启动具有与人类抗原相似的分子模式的致病抗原的免疫应答反应。肺炎衣原体通过感染的外周血单核细胞从肺组织扩散到血管系统，从而到达动脉粥样硬化病灶。研究者还发现，体外单核细胞/巨噬细胞的感染周期通常为 3d，在此期间肺炎衣原体可导致与动脉粥样硬化发展相关的部分基因的表达上调，进而分泌大量炎性细胞因子，并增加内皮细胞黏附分子的表达。此外，感染还可改变胆固醇稳态激活 LDL 受体、诱导 ApoE 基因敲除小鼠的动脉粥样硬化。以上结果表明，肺炎衣原体感染引起的宿主细胞生理改变可能导致动脉粥样硬化的发展。EVANI 等认为，感染引起的物理变化改变了单核细胞与内皮细胞的相互作用，这是动脉粥样硬化发展的第一步。降脂药物的治疗脂质代谢异常是动脉粥样硬化最重要的危险因素，尤其是氧化的低密度脂蛋白(LDL)。常用的降脂药物为他汀类药物，通过抑制羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶，抑制肝细胞内胆固醇的合成，上调肝细胞表面低密度脂蛋白受体(LDL-R)的密度和活性，从而降低 LDL 胆固醇水平。

2 动脉粥样硬化治疗研究进展

2.1 抗炎治疗

现已证明炎症在动脉粥样硬化中起着非常重要的作用。炎症浸润是动脉粥样硬化斑块不稳定破裂的重要因素。许多心血管疾病的常用药物减少心血管事件的药理基础是来源于其抗炎作用(如他汀类、阿司匹林和血管紧张素转

换酶抑制剂等)。(1)许多研究证明他汀类药物不仅有调脂作用,而且具有迅速的抗炎作用,且这一作用是不依赖于调脂作用而独立存在的。陈孝东等研究了 6500 例无心血管病史患者,研究结果显示,① LDL-C<3.9mmol/L、hs-CRP 组受试者使用洛伐他汀治疗后获益不明显;② LDL-C<3.9mmol/L,但 hs-CRP>2mg/L 组受试者使用洛伐他汀治疗后获益明显,且与 LDL-C>3.9mmol/L 组受试者的获益程度相差不大(CRP 是炎症反应初期最敏感的指标之一),该研究证实了他汀类药物具有显著的抗炎作用,可以明显减少严重心血管事件的发生。(2)阿司匹林也具有抗炎作用,主要是通过减少斑块内巨噬细胞的迁移和增殖来减轻动脉粥样硬化炎症反应。(3)动脉粥样硬化炎症反应的起始因素之一为氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)已被证明,因此抗氧化剂在抑制动脉粥样硬化炎症反应中的作用也逐渐被人们所认识。①促使血管壁产生炎症反应及发生动脉粥样硬化的许多生物活性物质如溶血卵磷脂等,可以由选择性磷酸酯酶 A2(PLA2)与蛋白相关性选择性磷酸酯酶 A2(Lp-PLA2)与 LDL 颗粒产生相互作用后产生,其相互作用还可以使 ox-LDL 水平升高。在 Serruys 等研究中,使用 darapiadib(一种选择性脂蛋白相关性 PLA2 抑制剂)治疗冠状动脉粥样硬化 1 年后,粥样斑块体积变化不明显,但坏死核心区的面积也未见明显扩大。因此,darapiadib 对斑块的稳定有明显作用。② sPLA2-II A 亚型在心肌梗死期间会升高且与心血管事件的发生密切相关。动物实验显示 varespladib(非选择性 sPLA2 抑制剂)具有抗动脉粥样硬化作用。对于载脂蛋白 E 敲除的动脉粥样硬化的大鼠,单独给予 varespladib 或联用他汀类药物治疗,可以使动脉粥样硬化引起的心血管事件明显减少。(4)白三烯是重要的炎症细胞因子,对白细胞有趋化作用,而 5-脂氧合酶是白三烯途径诱导炎症反应的重要酶类,常见的 5-脂氧合酶抑制剂是 VIA-2291,有一项研究结果显示,选择发病 3 周内的急性冠状动脉综合征患者 191 例作为受试者,随机给予不同剂量的 VIA-2291 或安慰剂,治疗 12 周后,所有治疗组白三烯 B4 水平均显著下降,且呈剂量依赖性,100mg 组大于 90% 的患者下降了 80%;治疗 24 周后,与安慰剂组比较,治疗组新增斑块发生率及 hs-CRP 水平均显著降低。因此,PLA2 抑制剂、LpPLA2 抑制剂、5-脂氧合酶抑制剂有望成为重要的治疗动脉粥样硬化的药物。

2.2 基因治疗

基因治疗主要是通过调节脂质代谢、抗炎、预防血栓形成、稳定动脉粥样硬化斑块等达到预防急性心血管事件发生。基因治疗的关键是选择靶点。(1)在调节脂质代谢过程中可能的靶点为 LDL-R、高密度脂蛋白受体(HDL-R)基因和载脂蛋白家族(apoA—H)基因。① LDL 尤其是 ox-LDL 在动脉粥样硬化斑块的形成中起重

要作用,降低 LDL 是主要目的。有研究发现,将 LDL 或极 LDLR 基因定向转导给肝脏,从而增加肝脏对 LDL 的摄取,就可使血浆胆固醇水平降低,从而防止动脉粥样硬化形成和治疗高胆固醇血症。② HDL 是保护性蛋白,可通过转载 apoA—I 基因或软磷脂胆固醇酯转移酶基因来治疗 HDL 过低导致的 α 脂蛋白血症。(2)现在已证明许多 apoA—H 基因与动脉粥样硬化的发生和发展密切相关,如 apoA—I、apoB100、apoE 等。① apoA—I 是 HDL 的主要 Apo,最近研究表明,人 apoA—I 与人 B 族 I 型清道夫受体双基因由重组腺相关病毒(rAAV)介导治疗大鼠动脉粥样硬化模型鼠的研究发现,双基因联合后的治疗效果非常显著,远优于单基因治疗效果。② apoB100 是 LDL 的结构蛋白,Lippi 等发现,apoB100 可以治疗高胆固醇血症,主要是通过 apoB100 与脂蛋白(a) [LP(a)] 一起进行特定位点的切割,从而通过阻止 LDL 和 Lp(a) 的表达来实现。③最近研究发现 apoJ 基因也属于此类基因。Hamada 等在被剔除 apoE 基因的小鼠中发现,apoJ 基因缺失可减少动脉粥样硬化的形成,主要是通过降低肿瘤坏死因子- α 的表达来实现的,由此可证明 apoJ 基因具有促进动脉粥样硬化发生的作用,有成为治疗动脉粥样硬化新的基因靶点的可能。(3)在抗炎过程中可能的靶点为 CRP 基因、Toll 样受体(TLR)基因及其他炎症细胞因子基因。① CRP 是肝细胞和活化的巨噬细胞受到炎症细胞因子刺激时产生的急性炎症反应蛋白,存在于动脉粥样硬化病变早期,进一步引起血管内膜的损伤,诱导相关炎症细胞因子的释放。大量研究表明 CRP 可以作为一种新型的靶点治疗动脉粥样硬化,但最近一项研究表明增加 CRP 浓度与本身动脉粥样硬化的形成无关,而只是作为一个炎症标志,提示动脉粥样硬化是一种炎症反应和动脉粥样硬化斑块不稳定,所以 CRP 作为基因治疗的靶点实施的可行性有待进一步研究。② TLR 主要是促进炎症反应、促进免疫细胞的成熟分化及调节免疫应答。Edfeldt 等发现,TLR1、TLR2、TLR4 在动脉粥样硬化斑块中的高表达,并可激活核因子(NF)- κ B 信号通道合成和释放一系列与动脉粥样硬化有关的炎症细胞因子。③在稳定斑块和预防血栓形成中,血栓素 A2 受体成为研究热点,Cyrus 等证实,新一代血栓素 A2 受体拮抗剂 BM573 可减少 LDL-R 基因缺陷小鼠的动脉粥样硬化形成。

3 结语

综上所述,动脉粥样硬化的发病率逐年升高,导致心脑血管疾病也逐渐成为目前人类的主要死亡原因之一。动脉粥样硬化是一个缓慢发展的病理过程,对于危险因素的控制是非常重要的,随着临床与基础研究的不断深入,将会出现许多防治动脉粥样硬化有效的新方法,可以减少由其引起的心脑血管疾病的发生。

【参考文献】

- [1] 郑旭,张丽霞,邓姣,董海龙.LOX-1 在动脉粥样硬化中的细胞生物学效应及药物治疗新进展[J].心脏杂志,2018,30(03):348-354.
- [2] 莫汉维.颈动脉粥样硬化斑块药物治疗新进展[J].血栓与止血学,2017,23(04):715-717.
- [3] 庞树朝,张军平,陈美玲,吕仕超.中医药治疗动脉粥样硬化新进展[J].中华中医药杂志,2017,32(01):214-217.