

冠状动脉慢血流现象研究进展

蔡安盛 赵玉娟

【摘要】 冠状动脉慢血流(CSF)可能与微血管病变、慢性炎症反应、血管内皮细胞功能障碍、冠状动脉粥样硬化、血小板功能及其他血液成分异常等有关。CSF 患者心电图存在异常表现,左心室舒张功能降低。该文主要介绍 CSF 的定义、发病机制、临床表现和防治等方面的研究进展。

【关键词】 冠状动脉;慢血流;发病机制;治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.005

上世纪 70 年代 Tambe 等^[1]首次发现冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)现象,指对有胸闷、痛等类似心绞痛症状而怀疑是心血管疾病的患者行冠状动脉造影术,发现远端血管造影剂充盈延迟(超过 3 个心动周期)的现象,而主要冠状动脉分支正常或狭窄程度 $\leq 40\%$,需除外冠状动脉痉挛、严重狭窄、陈旧性心肌梗死、冠状动脉存在血栓、心肌梗死后溶栓或介入治疗、心肌桥、心脏瓣膜疾病、心肌病变、持续存在的心律失常、心力衰竭、高血压控制欠佳、结缔组织病等因素。研究表明,很多原因可引起 CSF,CSF 与吸烟、肥胖、同型半胱氨酸(hcy)水平升高等相关^[2-6]。

1 发病机制

CSF 的确切机制尚不明确,可能是多种病理过程参与的结果。结合众多研究资料,CSF 病理机制可能包括微血管病变、慢性炎症反应、血管内皮细胞功能障碍、冠状动脉粥样硬化、血小板功能及其他血液成分异常等。

1.1 微血管病变

微血管是影响冠状动脉血流阻力的主要因素。Mangieri 等^[7]对 CSF 患者心肌进行活检发现,心肌微血管、心肌细胞均存在结构改变。由于结构的改变导致微血管阻力增加,引起冠状动脉血流速度减慢。Wang 等^[8]通过肱动脉内皮依赖性舒张功能试验发现,CSF 患者存在内皮功能障碍。研究证实,CSF 患者颈动脉内-中膜显著增厚,冠状动脉也存在这种改变,且与颈动脉病变显著相关^[9]。上述研究

说明 CSF 患者存在冠状动脉系统以外的病变。有学者提出 CSF 患者不单纯累及冠状动脉微血管系统,CSF 患者体内其他部位的微血管同样存在异常,包括微血管扩张、迂曲、微出血、炎症、结构异常等。Yuksel 等^[10]利用甲襞毛细血管显微镜对 25 例 CSF 患者、24 例血流正常者进行检查,发现 60% 的 CSF 患者与 5% 对照者出现微血管异常。Koc 等^[11]通过荧光眼底血管造影测得 CSF 患者视网膜动、静脉循环时间较正常组显著延长,并发现皮质醇激素和交感神经兴奋可升高微血管阻力,促使微血管痉挛。

1.2 慢性炎症反应

冠状动脉炎症反应可能导致 CSF 的发生^[12]。血浆 C 反应蛋白(CRP)的水平可反映血管及内皮细胞的炎症。CRP 通过激活补体系统介导血管内皮细胞坏死,导致巨噬细胞等炎症细胞进入血管内皮,促进动脉粥样硬化的形成及进展。Barutcu 等^[13]研究发现,CSF 患者血浆 CRP 水平较正常组显著增高。然而, Cetin 等^[14]发现,CSF 患者血清白蛋白水平较正常组显著降低,这可能与 CRP 半衰期相对较短(约 19 h)有关。与 CRP 相比,血清白蛋白半衰期较长(约 20 d)。多数急性状态下如传染病、变态反应、创伤等可迅速导致血浆 CRP 水平的变化;而长期炎症过程(如血管性疾病),白蛋白水平则更可靠。研究发现,慢性阻塞性肺疾病患者合并 CSF 的比例较高,被认为是慢性炎症的结果^[15]。

1.3 血管内皮细胞功能障碍

心血管病的危险因素如吸烟、高血压、糖尿病等均可引起内皮细胞功能紊乱。除血浆内皮素-1、一氧化氮(NO)外,近年还发现血浆非对称二甲基

精氨酸(ADMA)、hcy 水平与内皮细胞功能有关。Ari 等^[16]研究发现,ADMA 是 CSF 的预测因子,CSF 患者冠状动脉血流速度明显受血浆 ADMA 水平的影响,ADMA 水平越高则血流速度越慢。Yucel 等^[17]研究发现,CSF 患者血浆 ADMA、hcy 水平显著增高,NO 水平显著降低。ADMA 为内源性 NO 合成酶抑制剂,既抑制内皮细胞合成 NO,又可抑制 NO 的生物效能,导致白细胞黏附力增加,并促进白细胞生成血红蛋白-髓过氧化物酶。另外,Stuhlinger 等^[5]发现 hcy 可引起血浆 ADMA 水平升高,进而减少 NO 生成。

1.4 冠状动脉粥样硬化

虽然 CSF 患者冠状动脉并无明显狭窄,但存在粥样斑块、血管内膜增厚和钙化。根据颈动脉内-中膜厚度即可发现早期存在的动脉粥样硬化,并可预测心、脑血管事件的发生。利用血管回声跟踪技术,Yang 等^[18]发现颈动脉硬化与 CSF 显著相关。血管内超声(IVUS)可以显示血管壁厚度,能够发现冠状动脉造影不能发现的粥样斑块^[19]。Camsari 等^[9]利用 IVUS 发现,CSF 患者颈动脉内-中膜厚度较冠状动脉正常者显著增厚,且与冠状动脉内-中膜厚度相关。

1.5 血小板及其他血液成分异常

血小板功能异常可能与 CSF 有关,CSF 患者血小板聚集率、血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、血红蛋白(Hb)水平存在异常。Li 等^[20]研究发现二磷酸腺苷(ADP)诱导的血小板聚集率与 CSF 患者 TIMI 血流呈正相关,且与累及的冠状动脉数量显著相关,是 CSF 的独立危险因素。Sen 等^[21]研究发现,CSF 患者 MPV 显著高于正常对照组,并且 MPV 与冠状动脉血流速度呈中等正相关。然而,Kaya 等^[22]研究发现,CSF 组与正常对照组 MPV 没有明显差别,但是 CSF 与性别、吸烟、身高、血肌酐和尿酸水平、Hb 水平、腰/臀比、收缩压有关。在没有血小板肿胀情况下,PDW 是比 MPV 更能反映血小板活化的特异性指标^[23]。Ozyurtlu 等^[24]的研究表明,CSF 患者 PDW、Hb 水平较冠状动脉正常组显著升高,而且 PDW>16.15%和 Hb>13.75 g/dL 均是 CSF 的预测因子,敏感性分别为 83%、73%,特异性分别为 40%、42%。

2 临床特点

2.1 临床表现

研究发现,对患有胸闷、痛而可疑心血管疾病

的患者进行冠状动脉造影术,CSF 现象的发生率为 5.5%^[25]。患者多以静息型心绞痛为主要表现,主要发生在男性吸烟人群,也可因情绪激动、劳累等诱发胸闷、胸痛,症状可以持续数分钟甚至十几分钟。Beltrame 等^[26]研究发现,CSF 患者有心肌缺血的症状,甚至可导致急性冠状动脉综合征。

2.2 心电图改变

CSF 患者的心电图可有相应的缺血表现。近年来发现心电图也可出现窄的碎裂 QRS 波、T 波峰末间期延长(Tpeak-Tend interval,Tpe)等变化。窄的 QRS 波可反映心肌细胞的损伤,而 Tpe 作为反映心室肌跨壁复极离散度的指标,可评估患者病情危险程度、发生室性心律失常的可能性,并且对药物疗效的评估有较大意义。

Karaman 等^[27]通过分析 CSF 患者($n=50$)和冠状动脉正常患者($n=51$)12 导联心电图发现,CSF 患者 Tpe、Tp-e/QT 比值和 Tp-e/QTc 比值显著增加。Cakmak 等^[28]将 112 例 CSF 患者和 53 例冠状动脉正常者根据心电图是否存在窄的碎裂 QRS 波分为 2 组,其中表现为窄的碎裂 QRS 波组中 CSF 患者比例显著增高。心电图存在窄的碎裂 QRS 波是 CSF 心肌细胞损伤的预测因子。

2.3 CSF 对心功能的影响

CSF 主要影响心脏舒张功能,尤其是左心室的舒张功能,可累及左心室局部或整体。CSF 累及的冠状动脉越多,对心功能的影响越大。Li 等^[20]对 71 例 CSF 患者及 53 例冠状动脉血流正常的患者进行超声心动图和组织多普勒显像检查,评估其左心室收缩、舒张功能,他们发现 CSF 患者心脏彩超舒张早期心室充盈速度最大值(E)、E/舒张晚期最大流速值(A)、舒张早期整体心室肌舒张速度(gVe)、gVe/舒张期整体心室肌舒张速度(gVa)降低,累及 3 支冠状动脉的 CSF 患者 gVe 显著恶化,平均 TIMI 帧数(TFC)与 E、E/A 呈负相关,CSF 累及冠状动脉数量与 E、E/A、gVe 和 gVe/gVa 呈负相关。Chen 等^[29]也发现,CSF 患者心室舒张功能降低,但左心室的收缩功能没有因冠状动脉血流速度的减慢而受影响。CSF 患者左室射血分数与血流正常者相比没有明显差别,左心室收缩功能并未受损。

3 诊断

诊断 CSF 的可靠手段仍然是冠状动脉造影术。冠状动脉造影过程中,正常情况下 3 个心动周期内造影剂即可充分充盈末端血管。Gibson 等^[30]认为,

定量评价冠状动脉血流速度可用 TFC 及校正的 TIMI 帧数(CTFC),造影时图像采集速度为 30 帧/s,用这种方法计量,右冠状动脉为(20.4 ± 3.0)帧,前降支为(36.2 ± 2.6)帧,左旋支为(22.2 ± 4.1)帧,因左前降支帧数较多,其 CTFC 就是将 TFC 除以 1.7。至少 1 支血管 TFC > 27 帧(前降支采用 CTFC),或者只要有 1 支血管的血流帧数大于正常值的 2 倍标准差就可做出慢血流的诊断。CSF 诊断标准为:(1)有胸闷、胸痛的病史;(2)冠状动脉造影显示冠状动脉正常或狭窄程度 $\leq 40\%$;(3)造影时至少 1 支冠状动脉 TIMI 血流 ≤ 2 级;或需要 ≥ 3 个心动周期充盈远端血管;或至少 1 个冠状动脉分支 CTFC > 27 帧。

4 防治

目前 CSF 的治疗尚无确切方案。首先,建议患者戒烟,改善生活习惯,控制胆固醇摄入,糖尿病患者应糖尿病饮食,控制血糖在合理范围之内,控制血压。其次,有学者认为曲美他嗪、硝普钠、双嘧达莫对 CSF 有一定疗效。Fan 等^[31]发现,阿托伐他汀 20 mg/d 治疗 8 周,可显著改善 CSF 患者的冠状动脉血流储备。尼可地尔是缓解心绞痛的一种新型药物,不仅可以舒张直径 100~200 μm 的冠状动脉微血管,还可以改善血管内皮功能障碍^[32],尼可地尔与其他有效药物联合对 CSF 治疗有重要价值^[33]。Chen 等^[29]研究发现,尼可地尔 15 mg/d 治疗 90 d 后,约 75% 的 CSF 患者胸痛缓解,E 峰、E/A 值也有所提高,NO 水平升高,内皮素-1(ET-1)降低。由于 CSF 的发病机理不明,尚无特异性治疗方法,需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries; a new angiographic finding[J]. Am Heart J, 1972, 84(1): 66-71.
- [2] 吴永辉,吴立华,任风学. 冠状动脉慢血流现象相关危险因素的分析[J]. 北京医学,2014, 36(5): 347-349.
- [3] Celebi H, Catakoglu AB, Kurtoglu H, et al. The relation between coronary flow rate, plasma endothelin-1 concentrations, and clinical characteristics in patients with normal coronary arteries [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2008, 9(3): 144-148.
- [4] Yamashita K, Takahiro K, Kamezaki F, et al. Decreased plasma extracellular superoxide dismutase level in patients with vasospastic angina[J]. Atherosclerosis, 2007, 191(1): 147-152.
- [5] Stühlinger MC, Tsao PS, Her JH, et al. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway: role of asymmetric dimethylarginine[J]. Circulation, 2001, 104(21): 2569-2575.
- [6] Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Alcala-Diaz JF, et al. Nutraceuticals and coronary heart disease [J]. Curr Opin Cardiol, 2013, 28(4): 475-482.
- [7] Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries [J]. Cathet Cardiovasc Diagn, 1996, 37(4): 375-381.
- [8] Wang X, Geng LL, Nie SP, et al. Coronary slow flow phenomenon: a local or systemic disease? [J]. Med Hypotheses, 2010, 75(3): 334-337.
- [9] Camsari A, Ozcan T, Ozer C, et al. Carotid artery intima-media thickness correlates with intravascular ultrasound parameters in patients with slow coronary flow [J]. Atherosclerosis, 2008, 200(2): 310-314.
- [10] Yuksel S, Pancar Yuksel E, Yenercag M, et al. Abnormal nail fold capillaroscopic findings in patients with coronary slow flow phenomenon[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(4): 1052-1058.
- [11] Koç S, Ozin B, Altin C, et al. Evaluation of circulation disorder in coronary slow flow by fundus fluorescein angiography[J]. Am J Cardiol, 2013, 111(11): 1552-1556.
- [12] Li JJ, Qin XW, Li ZC, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow [J]. Clin Chim Acta, 2007, 385(1-2): 43-47.
- [13] Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, et al. Increased high sensitive CRP level and its significance in pathogenesis of slow coronary flow[J]. Angiology, 2007, 58(4): 401-407.
- [14] Cetin M, Zencir C, Tasolar H, et al. The association of serum albumin with coronary slow flow [J]. Wien Klin Wochenschr, 2014, 126(15-16): 468-473.
- [15] Selcuk H, Maden O, Selcuk MT, et al. Documentation of impaired coronary blood flow in chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. Circ J, 2010, 74(2): 346-352.
- [16] Ari H, Ari S, Erdogan E, et al. The effects of endothelial dysfunction and inflammation on slow coronary flow [J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2010, 38(5): 327-333.
- [17] Yucel H, Ozaydin M, Dogan A, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and homocysteine in patients with slow coronary flow[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2012, 72(6): 495-500.
- [18] Yang S, Wang DZ, Zhang HX, et al. Echo-tracking technology assessment of carotid artery stiffness in patients with coronary slow flow[J]. Ultrasound Med Biol, 2015, 41(1): 72-76.
- [19] 王金涛,彭瑜,白明,等. 冠状动脉钙化研究进展[J]. 国际心血管病杂志,2014, 41(5): 288-290.
- [20] Li Y, Wang Y, Jia D, et al. Assessment of risk factors and

- left ventricular function in patients with slow coronary flow [DB/OL]. Heart Vessels, 2014 Dec 5. [Epub ahead of print]
- [21] Sen N, Basar N, Maden O, et al. Increased mean platelet volume in patients with slow coronary flow [J]. P latelets, 2009, 20(1): 23-28.
- [22] Kaya Z, Günebakmazö, Yildiz A, et al. Mean platelet volume is not associated with coronary slow flow; A retrospective cohort study [J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2015, 15(1): 18-24.
- [23] Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specifi marker of activation of coagulation [J]. Hippokratia, 2010, 14(1): 28-32.
- [24] Ozyurtlu F, Yavuz V, Cetin N, et al. The association between coronary slow flow and platelet distribution width among patients with stable angina pectoris [J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2014, 10(3): 161-165.
- [25] Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, et al. Coronary slow flow-prevalence and clinical correlations[J]. Circ J, 2012, 76(4): 936-942.
- [26] Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD, et al. The coronary slow flow phenomenon: a new coronary microvascular disorder[J]. Card iology, 2002, 97(4): 197-202.
- [27] Karaman K, Altunkaş F, Cetin M, et al. New markers for ventricular repolarization in coronary slow flow: Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio[DB/OL]. Ann Noninvasive Electrocardiol, 2015, 20(4): 338-344.
- [28] Cakmak HA, Aslan S, Gul M, et al. Assessment of the relationship between a narrow fragmented QRS complex and coronary slow flow[DB/OL], Cardiol J. 2015 Jan 15. [Epub ahead of print]
- [29] Chen Z, Chen X, Li S, et al. Nicorandil improves myocardial function by regulating plasma nitric oxide and endothelin-1 in coronary slow flow[J]. Coron Artery Dis, 2015; 26(2): 114-120.
- [30] Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count; a quantitative method of assessing coronary artery flow [J]. Circulation, 1996, 93(5): 879-888.
- [31] 樊 瑛, 杨树森, 于江波, 等. 阿托伐他汀对冠状动脉血流缓慢患者冠状动脉血流储备的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(2): 143-146.
- [32] Chen JW, Lee WL, Hsu NW, et al. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina [J]. Am J Cardiol, 1997, 80(1): 32-38.
- [33] Sadamatsu K, Tashiro H, Yoshida K, et al. Acute effects of isosorbide dinitrate and nicorandil on the coronary slow flow phenomenon[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2010, 10(3): 203-208.

(收稿:2015-04-01 修回:2015-08-07)

(本文编辑:梁英超)

**To cure sometimes,
to relieve often,
to comfort always.**

—Edward Livingston Trudeau

有时，去治愈，
常常，去帮助，
总是，去安慰。

——爱德华·利文斯顿·特鲁多



影响药物洗脱支架置入术后新生内膜生成的因素

刘慧竹 张瑞岩

【摘要】 药物洗脱支架(DES)较金属裸支架显著减少了支架内再狭窄的发生。然而影响置入支架术后新生内膜的各种生物因素和器械因素在 DES 时代依然影响术后临床有效性和安全性。新型 DES 通过革新支架材料及构造、涂层材料等以减少血管损伤,但复杂冠状动脉病变、复杂疾病状态仍是 DES 置入术后临床预后的挑战。

【关键词】 药物洗脱支架;糖尿病;慢性闭塞病变;支架内再狭窄;支架内血栓

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.006

在过去的三十余年间,冠心病介入治疗领域取得了显著进展。从最初单纯球囊扩张血管成形术高达 30%~60% 的急、慢性血管再闭塞率,到金属裸支架(bare-metal stents, BMS)16%~44% 的再狭窄率,目前药物洗脱支架(drug-eluting stents, DES)的再狭窄率降至 0%~16%^[1]。DES 已广泛用于临床,但 DES 置入术后极晚期支架内血栓(very late stent thrombosis, VLST)发生率高于 BMS,尤其在停用双联抗血小板药物之后^[2],这种现象引起研究者对 DES 置入术后内膜修复的重视。个体特质、血管病变情况、支架的机械构造、药物涂层的选择、置入过程的操作因素等都可能影响支架置入后再内膜化的发生、发展,影响内膜调节功能,从而造成支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)及晚期支架内血栓(late stent thrombosis, LST)的形成^[1,3]。DES 的发展方向是支架置入后抑制内膜过度增生,从而避免 ISR,同时促进内膜修复而避免支架内血栓形成,即有效性和安全性相统一的双重目标。本文主要介绍 DES 置入术后影响新生内膜的各种因素。

1 不同疾病状态对新生内膜的影响

1.1 糖尿病

糖尿病患者常合并严重、弥漫的动脉粥样硬化,表现为心脑血管事件及周围血管疾病的发生率较非糖尿病患者高。在 BMS 置入术中,糖尿病是 ISR、缺血介导的靶病变血运重建(target lesion

revascularization, TLR)、靶血管血运重建(target vessel revascularization, TVR)的独立预测因子。与 BMS 相比,DES 显著减少了糖尿病及非糖尿病患者 ISR 的发生,但 DES 能否减弱糖尿病在 ISR 中的作用仍存在争议^[4]。大多数研究支持糖尿病是经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后 ISR 及 LST 等临床不良事件的危险因素,且这种情况在 DES 时代依然存在。Cassese 等^[5]对于 PCI 后患者($n=10\,004$)随访显示,不论使用何种类型的支架,糖尿病始终是 ISR 的强烈预测因子。血管内光学断层扫描(OCT)显示,糖尿病患者 PCI 后新生内膜较厚,低信号及分层类型较多而高信号类型较少,且支架内新生内膜粥样硬化也较多,与糖化血红蛋白(HbA1c)水平相关^[6-7]。Iwasaki 等^[8]通过 OCT 及血管内超声(IVUS)发现,在置入依维莫司洗脱支架后 9 个月,糖尿病与非糖尿病患者尽管在新生内膜厚度及支架覆盖率上相近,但糖尿病患者罪犯病变处原发斑块体积更大,可能妨碍支架对称性膨胀,并解释了糖尿病者新生内膜的不均质性。

1.2 急性冠脉综合征(ACS)

ACS 患者多具有纤维帽薄、斑块易损的病变特征,在 PCI 术后,ACS 特别是 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者较稳定型冠心病患者 LST 等临床事件发生率更高^[9]。急性心肌梗死患者在 DES 置入术后由于血栓溶解及斑块负荷减少,易发生获得性支架贴壁不良,导致血管内膜修复延迟^[10-11]。Raber 等^[12]随访发现,在 DES 术后 5 年 ACS 患者较稳定型冠心病患者支架小梁覆盖率低,支架贴壁不良发生率高,内膜修复延迟在罪犯血管更为明显。

基金项目:上海市科学技术委员会基金(124119a7600)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

通信作者:张瑞岩,Email: zhangruiyan@263.net

2 冠状动脉病变因素对新生内膜的影响

冠状动脉特殊部位或复杂类型的病变,如无保护左主干病变、分叉病变、慢性完全闭塞(chronic total occlusion,CTO)病变等,支架策略更为复杂,另外,靠近血管壁及分叉血管开口处的低血流流速、低血流剪切力导致生长因子等细胞因子堆积、血小板聚集更为显著,因此在血管损伤后更易发生粥样硬化和内膜增生^[13]。

2.1 CTO 病变

冠状动脉 CTO 病变是 PCI 术中最复杂也最具挑战的病变^[14]。Park 等^[15]对行 PCI 术的 CTO 病变患者随访 6 个月发现,2/3 的 CTO 病变远端节段血管发生正性重构,管腔变大,支架贴壁不良增多,而梗阻时间长、侧支循环少及使用他汀类药物是管腔增大的独立影响因素。Heeger 等^[16]研究发现,CTO 病变 PCI 术后的支架内血栓风险增加与支架小梁内膜覆盖延迟有关,建议适当延长此类患者双联抗血小板药物的使用时间。Khan 等^[17]的荟萃分析显示,与 PCI 失败而单纯药物治疗的 CTO 病变患者相比,成功行 PCI 的 CTO 病变患者尽管有相对较多的围 PCI 并发症、后续再次 PCI 进行 TVR 的概率较高,但长期获益更多。Vaduganathan 等^[18]研究发现,CTO 病变患者中置入 DES 的患者 2 年随访期间 TVR 率显著低于置入 BMS 或 DES + BMS 的患者。

2.2 左主干病变

对于冠状动脉左主干病变的治疗,PCI 尚不能完全取代冠状动脉旁路移植术,但目前 PCI 指征不断扩大^[19]。研究显示,DES 较 BMS 临床预后更好,

PCI 术中经 IVUS 引导较无 IVUS 引导有更好的预后^[20-21]。Fujino 等^[22]通过 OCT 观察 DES 置入术后即刻及随访 9 个月时支架贴壁及新生内膜情况,发现左主干病变开口部位支架小梁未覆盖率及贴壁不良率显著高于左主干分支部位和远端部位,这种差异与支架置入术后急性支架贴壁不良相关,而新生内膜厚度在分支部位较大。Tiroch 等^[23]对左主干病变 DES 置入术后随访 3 年发现,分叉病变、病变复杂程度及 PCI 策略等会影响左主干病变的预后。此外,Cassese 等^[5]的研究提示长病变、小血管病变也是 ISR 的预测因子。

冠状动脉病变复杂程度影响 DES 置入术后的临床结果。SYNTAX 评分可综合评估冠状动脉病变的位置、成角钙化等病变类型、病变长度及病变血管直径等,较全面地反映了冠状动脉病变的复杂程度,不仅可为治疗策略的选择提供参考依据,而且是 PCI 后临床事件的预测因素。Xu 等^[24]研究表明,PCI 术前冠状动脉基础 SYNTAX 评分及术后残留 SYNTAX 评分较高是第二代 DES 术后 1 年 TVR 的危险因素。

3 器械因素对新生内膜的影响

3.1 DES 结构成分

DES 主要由 3 部分组成:金属支架结构和传送系统、药物涂层和抗增殖药物。表 1 汇总了第一代和第二代 DES 的结构,可见目前广泛应用的第二代 DES 倾向于采用更细的支架丝结构,采用钴铬合金、铂铬合金代替不锈钢材质,提高了支架的柔韧性、X 线不透光性等物理特性,细的支架丝减少血管损伤的同时也减少了置入后对局部血流的影响^[25]。

表 1 不同 DES 结构差异

	第一代 DES			第二代 DES		
	CYPHER	TAXUS Express	ENDEAVOR	XIENCE V	PROMUS Element	RESOLUTE
生产公司	Cordis	Boston	Medtronic	Abbott	Boston	Medtronic
支架材质	不锈钢	不锈钢	钴铬合金	钴铬合金	铂铬合金	钴铬合金
支架丝厚度 / μm	140	132	91	81	81	91
涂层厚度 / μm	12.6	19.6	4.8	7	7	4.8
药物	雷帕霉素	紫杉醇	左他莫司	依维莫司	依维莫司	左他莫司

Zhu 等^[26]通过动物实验发现,使用磺化聚合物药物涂层支架可使 PCI 术后再内膜化更完全,提示涂层材料对 DES 术后新生内膜有重要意义。第二代 DES 改良了涂层材料,如 RESOLUTE 与 ENDEAVOR 具有同样的支架材质、支架丝厚度

等,但 RESOLUTE 采用了 BioLinx 聚合物系统,使药物洗脱更加持久。Talarico 等^[27]研究发现,RESOLUTE 组 PCI 术后 1 年主要心脏不良事件发生率显著低于 ENDEAVOR 组,提示不同的涂层材料对 DES 置入术后临床结果有不可忽视的作用。

3.2 新一代 DES

Sarno 等^[28]的大规模临床研究($n = 94\ 384$)发现,新一代 DES 较第一代 DES 和 BMS 显著降低了 ISR 和支架内血栓发生率。Navarese 等^[29]对 33 个临床随机对照研究的荟萃分析显示,第一代与第二代 DES 的有效性没有显著差异,但依维莫司洗脱支架显著减少了心肌梗死及支架内血栓发生率,是目前安全性最高的 DES。Hiranuma 等^[30]在健康猪的冠状动脉上比较第一代和第二代 DES 置入术后内膜修复情况,发现与 CYPHER 和 NOBORI 支架相比,XIENCE V 置入术后血管内膜炎症轻,内膜增生少,新生内膜多为均质类型。Otsuka 等^[31]进行的 DES 术后尸检病理研究显示,钴铬合金依维莫司洗脱支架较第一代 DES 雷帕霉素洗脱支架和紫杉醇洗脱支架的血管内皮覆盖面积更大、炎症反应及纤维素沉积较轻、LST 及 VLST 发生率低。

近年来可降解涂层支架、无涂层支架及可降解支架等新一代 DES 不断优化并已在临床应用^[32-34]。目前国内已上市的 Firehawk 钴铬合金雷帕霉素可降解涂层支架采用聚乳酸作为药物涂层,在支架置入后约 6~9 个月可完全降解为水和二氧化碳排出体外,同时支架设计有血管壁侧凹槽,载药聚合物嵌入其中靶向释放,在保证抑制平滑肌增生效果的同时可减少载药量,进一步减少对血管内膜的过度损伤,在临床应用 2 年随访中显示出良好的有效性和安全性^[32]。Wang 等^[35]的荟萃分析显示,虽然可降解涂层支架和永久性涂层支架在死亡率、心肌梗死率、TLR 等方面无显著差异,但可降解涂层支架明显减少了 LST 及支架晚期管腔丢失。

4 结语

通过改良 DES 支架材料、支架构造、涂层材料等以减少对血管局部损伤,减少 ISR 及促进内膜修复,以期达到 DES 临床有效性和安全性的双重目标。然而复杂冠状动脉病变、复杂疾病状态是改善 DES 置入术后临床预后的挑战。DES 不断革新,新型 DES 尚需更大规模、更长期的临床随访支持。

参 考 文 献

[1] Farooq V, Gogas BD, Serruys PW, et al. Restenosis: delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2011, 4(2):195-205.

[2] Kubo S, Kadota K, Ozaki M, et al. Difference in clinical and angiographic characteristics of very late stent thrombosis between drug-eluting and bare-metal stent implantations[J].

Circ J, 2013, 77(6):1453-1460.

[3] Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans; delayed healing and late thrombotic risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(1):193-202.

[4] Billinger M, Räber L, Hitz S, et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of diabetic patients after revascularization with early generation drug-eluting stents[J]. Am Heart J, 2012, 163(5):876-886.

[5] Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography[J]. Heart, 2014, 100(2):153-159.

[6] Tanaka N, Terashima M, Rathore S, et al. Different patterns of vascular response between patients with or without diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: optical coherence tomographic analysis[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(10):1074-1079.

[7] Tian F, Chen Y, Liu H, et al. Assessment of characteristics of neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: an optical coherence tomography analysis[J]. Cardiology, 2014, 128(1):34-40.

[8] Iwasaki M, Otake H, Shinke T, et al. Vascular responses in patients with and without diabetes mellitus after everolimus-eluting stent implantation[J]. Circ J, 2014, 78(9):2188-2196.

[9] Brodie B, Pokharel Y, Garg A, et al. Predictors of early, late, and very late stent thrombosis after primary percutaneous coronary intervention with bare-metal and drug-eluting stents for ST-segment elevation myocardial infarction[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5(10):1043-1051.

[10] Xu K, Mintz GS, Kubo T, et al. Long-term follow-up of attenuated plaques in patients with acute myocardial infarction: an intravascular ultrasound substudy of the HORIZONS-AMI trial[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5(2):185-192.

[11] Her AY, Kim JS, Kim YH, et al. Late stent malapposition combined by thrombus resolution after primary stenting in acute myocardial infarction: optical coherence tomography findings[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2013, 13(6):603-604.

[12] Raber L, Zanchin T, Baumgartner S, et al. Differential healing response attributed to culprit lesions of patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery after implantation of drug-eluting stents: an optical coherence tomography study[J]. Int J Cardiol, 2014, 173(2):259-267.

[13] Koskinas KC, Chatzizisis YS, Antoniadis AP, et al. Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 59(15):1337-1349.

[14] 张奇,沈卫峰. 冠状动脉慢性闭塞病变介入治疗器械及策略进展:2014 年回顾[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(1):1-5.

[15] Park JJ, Chae IH, Cho YS, et al. The recanalization of

- chronic total occlusion leads to lumen area increase in distal reference segments in selected patients; an intravascular ultrasound study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(8): 827-836.
- [16] Heeger CH, Busjahn A, Hildebrand L, et al. Delayed coverage of drug-eluting stents after interventional revascularisation of chronic total occlusions assessed by optical coherence tomography: the ALSTER-OCT-CTO registry [J]. *EuroIntervention*. 2014 Oct 7. [Epub ahead of print]
- [17] Khan MF, Wendel CS, Thai HM, et al. Effects of percutaneous revascularization of chronic total occlusions on clinical outcomes: a meta-analysis comparing successful versus failed percutaneous intervention for chronic total occlusion[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 82(1): 95-107.
- [18] Vaduganathan M, Kornowski R, Vaknin-Assa H, et al. Coronary stenting approaches in the treatment of chronic total occlusion: contemporary registry-based experience [J]. *J Cardiovasc Med*, 2015 Mar 24. [Epub ahead of print]
- [19] 贾亮亮,柯永胜. 药物洗脱支架与冠状动脉旁路移植术治疗无保护左主干病变的疗效比较[J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(1): 31-33.
- [20] Jose M, Jose A, Joan A, et al. Clinical impact of intravascular ultrasound guidance in drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(3):244-254.
- [21] Kubo S, Kadota K, Shimada T, et al. Seven-year clinical outcomes of unprotected left main coronary artery stenting with drug-eluting stent and bare-metal stent [J]. *Circ J*, 2013, 77(10): 2497-2504.
- [22] Fujino Y, Attizzani GF, Bezerra HG, et al. Serial assessment of vessel interactions after drug-eluting stent implantation in unprotected distal left main coronary artery disease using frequency-domain optical coherence tomography [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6(10):1035-1045.
- [23] Tiroch K, Mehilli J, Byrne RA, et al. Impact of coronary anatomy and stenting technique on long-term outcome after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(1):29-36.
- [24] Xu B, Yang YJ, Han YL, et al. Validation of residual SYNTAX score with second-generation drug-eluting stents: one-year results from the prospective multicentre SEEDS study[J]. *EuroIntervention*, 2014, 10(1):65-73.
- [25] Foin N, Lee RD, Torii R, et al. Impact of stent strut design in metallic stents and biodegradable scaffolds [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3):800-808.
- [26] Zhu JZ, Xiong XW, Du R, et al. Hemocompatibility of drug-eluting coronary stents coated with sulfonated poly (styrene-block-isobutylene-block-styrene)[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(33): 8204-8212.
- [27] Talarico GP, Burzotta F, Trani C, et al. One-year outcomes of consecutive patients treated by Endeavor zotarolimus and Resolute zotarolimus stents: the impact of polymer coating in drug-eluting stent technology [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81(2):268-273.
- [28] Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of "new-generation" drug-eluting stents: a report from the nation wide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(5):606-613.
- [29] Navarese EP, Kowalewski M, Kandzari D, et al. First-generation versus second-generation drug-eluting stents in current clinical practice: updated evidence from a comprehensive meta-analysis of randomised clinical trials comprising 31379 patients [J]. *Open Heart*, 2014, 1(1): e000064.
- [30] Hiranuma N, Shinke T, Nakazawa G, et al. Optical coherence tomography and histopathology assessment after implantation of first-and second-generation drug-eluting stents in a porcine coronary model[J]. *Circ J*, 2014, 78(11): 2665-2673.
- [31] Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus-and paclitaxel-eluting stents in humans [J]. *Circulation*, 2014, 129(2):211-223.
- [32] Gao Z, Zhang R, Xu B, et al. Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: two-year results from a prospective patient-level pooled analysis of TARGET trials[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 85 Suppl 1:734-743.
- [33] Zhang Y, Chen F, Muramatsu T, et al. Nine-month angiographic and two-year clinical follow-up of polymer-free sirolimus-eluting stent versus durable-polymer sirolimus-eluting stent for coronary artery disease: the Nano randomized trial[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(11): 2153-2158.
- [34] Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9962): 43-54.
- [35] Wang Y, Liu S, Luo Y, et al. Safety and efficacy of degradable vs. permanent polymer drug-eluting stents: a meta-analysis of 18,395 patients from randomized trials[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 173(1):100-109.

(收稿:2015-04-06 修回:2015-08-06)

(本文编辑:梁英超)

半乳糖凝集素-3 在心力衰竭中的研究进展

张文斌 唐其柱 李 金 向仕钊 马振国

【摘要】 研究表明,半乳糖凝集素-3 在心肌纤维化过程中发挥重要作用,与心力衰竭的发生、发展密切相关。该文就半乳糖凝集素-3 在心力衰竭中的研究进行总结,为心力衰竭的诊治提供新的思路。

【关键词】 半乳糖凝集素-3;心力衰竭;标志物
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.007

心力衰竭(心衰)是高血压、心肌缺血、心脏瓣膜病等引起的心脏结构及功能改变,最终可导致全身血液灌注不足^[1]。有数据表明,心衰患者的远期生存率分别为男性 25%和女性 38%^[2]。B 型利钠肽(BNP)和 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)是心衰诊断中应用较为广泛的生物标志物,然而寻找其他更可靠的生物标志物对于心衰的诊治及预后评估仍有重要意义。半乳糖凝集素(galectin)-3 是一种可溶性 β -半乳糖苷结合蛋白,能激活巨噬细胞,并参与心肌纤维化及心室重构。研究证实,galectin-3 可作为一种新的心衰标志物^[3]。

1 galectin-3 概述

1.1 galectin-3 的结构

galectin 广泛分布于哺乳动物体内,其结构中含有对 β 半乳糖苷具有特殊亲和力的结构域,在细胞免疫等病理生理过程中发挥重要作用。目前已发现的 galectin 有 15 种,根据其糖识别域(carbohydrate-recognition domain, CRD)可分为 3 组^[4]。其中,galectin-3 较为特殊,它除了具有 CRD 外,还包含 1 个由富含脯氨酸和甘氨酸的 N-末端结构域构成的低聚物,能与多种细胞外基质结合^[5]。

1.2 galectin-3 的功能

galectin-3 广泛表达于多种组织与细胞,参与细胞生长、分化、细胞周期、信号转导、细胞凋亡以及血管生成等过程^[6]。此外,galectin-3 在肿瘤的发生、发展及转移中也发挥重要的作用,与肝纤维化、肾纤维化、肺纤维化等亦密切相关^[7-8]。

galectin-3 广泛存在于细胞质和细胞核中,还可通过非经典途径分泌到细胞膜表面^[9]。galectin-3 的功能因其所在部位不同而有所差异。细胞核内的 galectin-3 能够通过直接作用于转录因子或核前信使 RNA(mRNA)调节基因表达,影响细胞生长、迁移、凋亡等;胞浆内的 galectin-3 可通过与蛋白质的相互作用调节多条信号转导通路,并具有抗凋亡活性^[5];当分泌到细胞膜表面时,galectin-3 可作用于细胞表面受体和跨膜糖蛋白激活细胞功能信号通路^[9]。在健康人或动物模型中,血清 galectin-3 水平很低,在病理状态下,血清 galectin-3 水平大幅升高。外源性 galectin-3 可影响包括免疫细胞在内的多种细胞的生长。galectin-3 可诱导 T 淋巴细胞、外周血单核细胞和中性粒细胞凋亡^[10],抑制人嗜酸性粒细胞产生白细胞介素(IL)-5,还可促进中性粒细胞与层黏连蛋白或内皮细胞的黏附。

2 基础研究

当心脏收缩或舒张功能障碍时,心肌细胞在形态和结构上均发生适应性改变,如心肌细胞肥大、胶原沉积加重、细胞功能障碍等,同时相关信号通路的调节使心肌受损处的成纤维细胞和肌成纤维细胞活化,最终导致心肌发生纤维化重构,并引起左室功能障碍^[11],进而导致心衰的发生、发展。galectin-3 作为一种炎症因子,与心脏成纤维细胞增殖、胶原沉积以及左室功能障碍有关已得到证实^[12]。

2.1 galectin-3 与心肌重构

galectin-3 由活化的巨噬细胞分泌,参与调控炎症、肿瘤生长和心肌纤维化等过程^[13]。在血管紧张素 II (Ang II)诱导的大鼠心衰模型中发现,大鼠血清 galectin-3 水平明显升高;也发现在各种病因导

致的急、慢性心衰患者血浆中 galectin-3 显著升高^[14]。研究证实,向健康大鼠的心包注入 galectin-3 可诱导大鼠心肌重构及心功能障碍;而已发生心肌纤维化和心衰的大鼠血清 galectin-3 水平较对照组也有大幅升高^[15]。多项研究证实,galectin-3 参与了心肌成纤维细胞增殖、胶原沉积以及心脏泵血功能紊乱,并可能降低左室射血分数和早期左心室收缩期心房收缩相,因此,阻断 galectin-3 可能有助于降低心衰发病率及死亡率。

2.2 galectin-3 抑制剂

N-乙酰基-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸(N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline, AcSDKP)是一种具有生理调控活性的肽类因子,对心肌梗死、心衰后炎症和胶原沉积有阻断、逆转作用。Liu 等^[16]向 4 组大鼠心包分别注射生理盐水、AcSDKP、galectin-3、galectin-3 + AcSDKP。用药 4 周后发现,galectin-3 能引起心肌炎症、纤维化和功能障碍,AcSDKP 可能通过影响转化生长因子- β (TGF- β)/Smad3 信号通路阻断 galectin-3 引起的炎症、心肌重构及功能障碍。

3 临床研究

galectin-3 可参与心肌成纤维细胞生长、活化及相关信号通路转导,有望成为新的心衰标志物。

3.1 galectin-3 可作为新的心衰标志物

Chen 等^[17]对 62 例慢性心衰患者的研究发现,中、晚期心衰患者的血清 galectin-3 水平明显高于早期心衰患者;血清 galectin-3 水平与患者的左房内径和左室舒张末期内径呈正相关,与左室射血分数呈负相关,与血清 NT-proBNP 水平呈正相关;血清 galectin-3 > 7.52 ng/mL 的受试者工作特征曲线的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.798,对慢性心衰的敏感性为 62.9%,特异性为 90%;而血清 NT-proBNP > 1.143 ng/mL 的 AUC 为 0.901,对慢性心衰的敏感性为 92.8%,特异性为 85%。这表明 galectin-3 可能参与了慢性心衰患者的左室重构,且随着病情进展,其血清水平逐渐升高,它预测慢性心衰的特异性高于 NT-proBNP,但敏感性较低。

Milting 等^[18]对 55 例需机械循环支持(mechanical circulatory support, MCS)的终末期心衰患者血清 galectin-3、BNP 水平的研究发现,经 30 d MCS 后,患者的血清 galectin-3 水平无明显下降,而 BNP 水平明显降低,这证实 galectin-3 与心衰的关系是非容量性的。

Lin^[19]等研究发现,在调整年龄、性别及纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级后,galectin-3 与细胞外基质的相关标志物 I 型和 III 型前胶原氨基端、基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 等有明显的相关性,证明细胞外基质与巨噬细胞的活化有关,可导致心肌细胞纤维化,进而引起心肌重构、心衰。

3.2 galectin-3 与心衰短期预后

van Kimmenade 等^[20]对因急性呼吸困难就诊的患者分别采用 galectin-3 和 BNP 进行短期预后的预测,结果用 galectin-3 作为预测依据的 599 例患者中有 209 例确诊为急性心衰,NT-proBNP (AUC 为 0.94)优于 galectin-3 (AUC 为 0.72),心衰组 galectin-3 水平(9.2 ng/mL)高于非心衰组(6.9 ng/mL);在 60 d 死亡率预测方面,galectin-3 (AUC 为 0.74)优于 NT-proBNP (AUC 为 0.67);多因素 Logistic 回归分析显示,galectin-3 是 60 d 死亡率的最佳独立预测因素。生存分析也表明,同时监测 galectin-3 与 NT-proBNP 比单独监测某一项能更好地预测死亡率。galectin-3 是比 NT-proBNP 更好的心衰预后预测因子。秦月等^[21]收集了 161 例确诊为冠心病患者的临床资料,随访 1 年后发现,患者的血清 galectin-3 水平与不良预后呈正相关;可将 galectin-3 作为冠心病患者 1 年内发生主要不良心血管事件(MACE)的独立预测因子。

3.3 galectin-3 与心衰长期预后

de Boer 等^[22]对 7 968 例老年受试者进行为期 10 年的随访,结果证实 galectin-3 与心血管疾病的危险因素密切相关。血清 galectin-3 水平最高组(中位数为 15.6 ng/mL)的 10 年生存率比血清 galectin-3 水平最低组(中位数为 7.7 ng/mL)低 15%。Shah 等^[23]评估了 115 例伴有呼吸困难的哮喘的心衰患者,发现 galectin-3 > 15 ng/mL 的患者的 4 年死亡率为 63%,而 galectin-3 < 11 ng/mL 的患者的 4 年死亡率为 37%。因此推测,患者的 galectin-3 水平越高,其死亡风险越高。Lok 等^[24]发现,galectin-3 是预测中、重度充血性心衰患者死亡率的独立因素。该研究组随访了 232 例 NYHA 心功能分级 III 或 IV 级的患者,在 6.5 年的随访期间,98 例患者死亡。在校正年龄、性别等因素后,galectin-3 的 AUC 为 0.612,NT-proBNP 的 AUC 为 0.611,galectin-3、NT-proBNP 两项指标均升高组的死亡率高于 galectin-3 升高组和 NT-proBNP

升高组。因此,在心衰晚期同时监测这两项指标的预测价值更高。

Hrynchyshyn 等^[25]研究表明,检测血清 galectin-3 可用于慢性心衰患者的分级管理。对血清 galectin-3 <17.8 ng/mL 的患者,给予常规护理并定期门诊随访;对血清 galectin-3 在 17.9~25.9 ng/mL 的患者,需加强护理,缩短随访间隔,并进行药物检测与调整;对于血清 galectin-3 >25.9 ng/mL 或升高 1 倍的患者,其住院率为 28%,18 个月死亡率为 43%,需给予积极治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Sharma K, Kass DA. Heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms, clinical features, and therapies[J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):79-96.
- [2] González A, Ravassa S, Beaumont J, et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(18):1833-1843.
- [3] Coburn E, Frishman W. Comprehensive review of the prognostic value of galectin-3 in heart failure[J]. *Cardiol Rev*, 2014, 22(4):171-175.
- [4] Viguier M, Advedissian T, Delacour D, et al. Galectins in epithelial functions[J]. *Tissue Barriers*, 2014, 2:e29103.
- [5] Funasaka T, Raz A, Nangia-Makker P. Galectin-3 in angiogenesis and metastasis[J]. *Glycobiology*, 2014, 24(10):886-891.
- [6] Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1760(4):616-635.
- [7] Krzeslak A, Lipińska A. Galectin-3 as a multifunctional protein[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2004, 9(2):305-328.
- [8] Jiang JX, Chen X, Hsu DK, et al. Galectin-3 modulates phagocytosis-induced stellate cell activation and liver fibrosis in vivo[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(4):G439-G446.
- [9] 朱雪峰,赵翠萍. 心衰新标记物——半乳糖凝集素 3 [J]. *国际心血管病杂志*, 2013, 40(3):170-172.
- [10] Stillman BN, Hsu DK, Pang M, et al. Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death[J]. *J Immunol*, 2006, 176(2):778-789.
- [11] Creemers EE, Pinto YM. Molecular mechanisms that control interstitial fibrosis in the pressure-overloaded heart [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 89(2):265-272.
- [12] Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(14):1249-1256.
- [13] Hrynchyshyn N, Jourdain P, Desnos M, et al. Galectin-3: a new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(10):541-546.
- [14] de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2010, 7(1):1-8.
- [15] Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2004, 110(19):3121-3128.
- [16] Liu YH, D' Ambrosio M, Liao TD, et al. N-acetylserylaspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(2):H404-H412.
- [17] Chen K, Jiang RJ, Wang CQ, et al. Predictive value of plasma galectin-3 in patients with chronic heart failure [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(8):1005-1011.
- [18] Milting H, Ellinghaus P, Seewald M, et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2008, 27(6):589-596.
- [19] Lin YH, Lin LY, Wu YW, et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2009, 409(1-2):96-99.
- [20] van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(6):1217-1224.
- [21] 秦月,仲琳,杨军. Galectin-3 评估冠心病预后的临床价值[J]. *国际心血管病杂志*, 2015, 42(3):207-211.
- [22] de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population [J]. *J Intern Med*, 2012, 272(1):55-64.
- [23] Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure [J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(8):826-832.
- [24] Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study [J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(5):323-328.
- [25] Hrynchyshyn N, Jourdain P, Desnos M, et al. Galectin-3: A new biomarker for the diagnosis, analysis and prognosis of acute and chronic heart failure [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(10):541-546.

(收稿:2015-04-17 修回:2015-06-01)

(本文编辑:丁媛媛)

Tako-tsubo 心肌病研究进展

向仕钊 吴青青 张文斌 唐其柱

【摘要】 躯体性和情感性应激因素在心血管疾病的发生发展中有重要作用。Tako-tsubo 心肌病因其症状与急性冠脉综合征类似,而又缺少特异性的检测指标、统一的诊断和治疗标准,常致误诊误治。该文介绍 Tako-tsubo 心肌病发病特点、机制、特异性检测指标及临床管理等。

【关键词】 Tako-tsubo 心肌病;躯体性应激;情感性应激;儿茶酚胺

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.008

Tako-tsubo 心肌病于 1990 年由日本学者首次发现,又名心尖气球样变综合征、心碎综合征及神瓶心肌病等^[1]。伴随日益快速的生活节奏,躯体性和情感性应激因素在心血管疾病发生发展中有重要作用。Scantlebury 等^[2]研究发现,由躯体性和(或)情感性应激因素所导致的 Tako-tsubo 心肌病患者报告病例及在现有急性冠脉综合征患者中所占比例逐年增加。Brinjikji 等^[3]发现,Tako-tsubo 心肌病患者住院死亡率约 4.2%。

1 发病特点

Tako-tsubo 心肌病多发于绝经后妇女,占相关报告病例的 90%,平均发病年龄 58~75 岁^[4],但男性患者住院死亡率明显高于同年龄段女性患者^[3],发病以早上及夏季多见^[5]。

Tako-tsubo 心肌病患者常表现为胸痛、呼吸困难、心电图心肌缺血改变、心肌酶升高、左室一过性功能失调,而冠状动脉无病理性改变。超声心动图表现为心底部运动亢进,心尖部运动减弱^[6]。心室造影表现为左心室心尖部收缩力减弱,而心底部代偿性收缩增强,使左室在收缩末期呈圆底窄颈形态。患者若能度过急性期,其左心室功能可逆转,若治疗不及时可能导致致死性并发症如心律失常、全身性栓塞、心脏破裂、心源性休克等^[7-8]。

2 发病机制

2.1 神经激素儿茶酚胺过度分泌

本病发病机制未明,但趋于一致的看法是多与

情感性及躯体性应激刺激有关^[9-11],其中躯体性应激刺激尤为突出,如麻醉、外科手术以及不恰当的药物使用^[12-14]。研究发现,遭受躯体及心理应激刺激 1~2 d 后的 Tako-tsubo 心肌病患者其血液中儿茶酚胺水平远远超过因急性心肌梗死并发的肺水肿患者,7~9 d 后患者血液中儿茶酚胺水平仍高于急性心肌梗死患者^[15]。在予慢性阻塞性肺疾病及支气管哮喘患者 β_2 受体激动剂治疗时会诱发或者加重 Tako-tsubo 心肌病,从而进一步印证了这一假设^[12,16]。应激刺激对 β 受体和心室功能是一种沉重的打击,儿茶酚胺主要作用于心脏的 β 受体,其中与 β_1 受体的结合能力是 β_2 受体的 4 倍,此外尚可与激动性 G 蛋白(Gs)家族结合。 β_2 受体既可与 Gs 蛋白结合又可与抑制性 G 蛋白(Gi)结合,对 Gs 向 Gi 的转变起重要调控作用^[8]。“交替刺激理论”指出,刺激会触发 Gs 引起细胞凋亡,因此 Gi 具有抗细胞凋亡作用。对 Tako-tsubo 心肌病患者尸检发现心肌细胞结构紊乱、 β 受体分布异常,具有收缩功能的 β_1 受体分布于心底部而不具收缩功能的 β_2 受体却主要分布于心尖,这与儿茶酚胺触发的 Tako-tsubo 心肌病特点完全一致^[17]。

2.2 心肌能量代谢障碍

在 Tako-tsubo 心肌病早期,心肌脂肪代谢受损比心肌灌注受损更为严重,而随着病程的进展,这种脂代谢受损与心肌灌注受损的不一致会渐渐改善,但这种脂肪代谢受损常常在患者心功能好转后仍然持续存在。Shao 等^[18]在 SD 大鼠及人体进行的试验发现,鼠和人在 Tako-tsubo 心肌病急性期心尖部脂肪聚集过多而糖原含量却不足,经过恢复期后这种状态却可逆转,载脂蛋白 B 的过度表达会导

致 Tako-tsubo 心肌病心室收缩功能障碍。Tako-tsubo 心肌病的病理生理过程由多种因素参与,其中应激刺激导致机体氧化应激反应起着关键作用,该过程产生的过多氧自由基不仅可引起细胞炎症因子及凋亡信号的激活^[19-20],还可对作为心肌组织主要能量来源的线粒体产生毒性作用,进而加剧 Tako-tsubo 心肌病患者病程恶性进展^[21-23]。

2.3 血管及内皮功能病变

在对 Tako-tsubo 心肌病患者行冠脉造影时约 28% 的激发试验会引起冠脉痉挛,就其原因多归咎于斑块破裂^[24],同时发现存在不同程度微血管病变。Uchida 等^[25]发现,Tako-tsubo 心肌病患者冠脉微血管内皮细胞的广泛凋亡是导致心肌坏死、左室心尖气球样变部分血流灌注延迟及血液中儿茶酚胺水平升高的重要原因,提示躯体性及心理性应激刺激可通过促进冠脉微血管内皮细胞凋亡,导致 Tako-tsubo 心肌病。

3 特异性检测指标

特异性生物指标的检测在心血管疾病的风险评估及治疗决策方面倍受青睐,起病急性阶段在与缺血性冠脉综合征相鉴别时多数学者侧重应激激素 B 型尿钠肽(BNP)水平及心肌坏死标志物的检测。研究发现,血清 BNP 水平在 Tako-tsubo 心肌病发病急性阶段升高,BNP 与肌钙蛋白 T 的比值被认为可用于对 ST 段抬高的急性冠脉综合征患者的有效鉴别^[26]。来自转录生长因子 β 超家族的生长分化因子 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) 可作为应激反应中心血管疾病风险评估的预测指标,GDF-15 是 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)和非 ST 段抬高型心肌梗死患者死亡的强烈预测因子。除心肌细胞外 GDF-15 还可产生于巨噬细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞及脂肪细胞,在健康状态下表达较少,在病理状态如炎症、组织损伤、重塑等情况下表达量较高^[27]。Stiermaier 等^[28]研究发现,GDF-15 与 Tako-tsubo 心肌病患者及 STEMI 患者的心功能 Killip 分级直接相关,入院时 Tako-tsubo 心肌病患者 GDF-15 水平高于 STEMI 患者。与 STEMI 患者相比,Tako-tsubo 心肌病患者 GDF-15 水平更高,同时 GDF-15 高于均值的 Tako-tsubo 心肌病患者主要不良心血管事件发生率也更高。除 GDF-15 外,尚有一些处于研究阶段的生物监测指标如肽素、内皮素-1、血清胆碱浓度、血管内皮细胞超家族等。

4 临床管理

目前,对该病的诊断标准主要来自美国的梅奥诊所及日本的循环协会^[29-30],国际上尤其偏重梅奥诊所的诊断标准。起病急性阶段可通过症状、心电图及心脏超声诊断。明确收缩功能障碍、流出道梗阻是否是导致心源性休克及心力衰竭的原因是极其关键的。如对存在收缩功能障碍的患者使用儿茶酚胺,则会导致左室流出道梗阻。对左室流出道梗阻患者缺乏有效治疗手段,无血流动力学障碍患者可静脉内使用短效 β 受体阻滞剂兰地洛尔,发病早期尽早使用 β 受体阻滞剂是预防心脏破裂及心肌梗死的有效手段,休克患者可考虑使用 α_1 受体激动剂肾上腺素。钙离子增敏剂左西孟旦对部分患者有效,但在日本不主张使用;而磷酸二酯酶抑制剂米力农在日本却主张静脉使用。高凝状态是引起全身血栓形成的主要原因,故在疾病早期阶段需进行有效地抗凝治疗^[31]。

5 结语

当今快速的生活节奏使人们承受巨大的压力,躯体性及情感性应激伴随人们生活,所致的心血管疾病发病率增长较快。Tako-tsubo 心肌病因某些方面与急性冠脉综合征极其相似,常致误诊误治,提高对该病发病特点、机理、特异性检测手段及临床管理的认识具有重要的现实意义。

参 考 文 献

- [1] Palecek T, Kuchynka P, Linhart A. Treatment of Tako-tsubo cardiomyopathy [J]. Curr Pharm Des, 2010, 16 (26): 2905-2909.
- [2] Scantlebury DC, Prasad A. Diagnosis of Tako-tsubo cardiomyopathy[J]. Circ J, 2014, 78(9):2129-2139.
- [3] Brinjikji W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with Tako-tsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009[J]. Am Heart J, 2012, 164(2):215-221.
- [4] Kurisu S, Kihara Y. Tako-tsubo cardiomyopathy: clinical presentation and underlying mechanism[J]. J Cardiol, 2012, 60(6):429-437.
- [5] Bossone E, Citro R, Eagle KA, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy: is there a preferred time of onset? [J]. Intern Emerg Med, 2011, 6(3):221-226.
- [6] Ungprasert P, Srivali N. Electrocardiogram changes and prognosis of Tako-tsubo cardiomyopathy[J]. Am J Emerg Med, 2015, 33(5):724-725.
- [7] Parodi G, Bellandi B, Del Pace S, et al. Natural history of Tako-tsubo cardiomyopathy [J]. Chest, 2011, 139 (4):

- 887-892.
- [8] Shao Y, Redfors B, Scharin Täng M, et al. Novel rat model reveals important roles of β -adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(3): 1943-1950.
- [9] Summers MR, Prasad A. Tako-tsubo cardiomyopathy: definition and clinical profile[J]. Heart Fail Clin, 2013, 9(2): 111-122.
- [10] Chaudhary SC, Sawlani KK, Atam V, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy[J]. J Assoc Physicians India, 2014, 62(5): 427-429.
- [11] Alexakis LC, Arapi S, Stefanou I, et al. Transient reverse Tako-tsubo cardiomyopathy following a spider bite in Greece: a case report[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(5): e457.
- [12] Omar HR, Fairbairn J, Abdelmalak HD, et al. Postoperative Tako-tsubo cardiomyopathy: an illustration of the electrocardiographic features that raise suspicion for tako-tsubo[J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013. [Epub ahead of print].
- [13] Bezgin T, Elveran A, Doğan C, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy after bisoprolol withdrawal and open appendectomy[J]. Herz, 2014, 39(3): 405-411.
- [14] Manfredini R, Fabbian F, Giorgi AD, et al. Heart and lung, a dangerous liaison-Tako-tsubo cardiomyopathy and respiratory diseases: A systematic review[J]. World J Cardiol, 2014, 26, 6(5): 338-344.
- [15] Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Tako-tsubo cardiomyopathy[J]. Circulation, 2012, 126(6): 697-706.
- [16] Abraham J, Mudd JO, Kapur NK, et al. Stress cardiomyopathy after intravenous administration of catecholamines and beta-receptor agonists[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(15): 1320-1325.
- [17] Coupez E, Eschaliere R, Pereira B, et al. A single pathophysiological pathway in Tako-tsubo cardiomyopathy: Catecholaminergic stress[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2014, 107(4): 245-252.
- [18] Shao Y, Redfors B, Ståhlman M, et al. A mouse model reveals an important role for catecholamine-induced lipotoxicity in the pathogenesis of stress-induced cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail, 2013, 15(1): 9-22.
- [19] Uchida Y, Egami H, Uchida Y, et al. Possible participation of endothelial cell apoptosis of coronary microvessels in the genesis of Tako-tsubo cardiomyopathy[J]. Clin Cardiol, 2010, 33(6): 371-377.
- [20] Citro R, d'Avenia M, De Marco M, et al. Polymorphisms of the antiapoptotic protein bag3 may play a role in the pathogenesis of tako-tsubocardiomyopathy[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2): 1663-1665.
- [21] Finsterer J, Ohnsorge P. Influence of mitochondrion-toxic agents on the cardiovascular system [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2013, 67(3): 434-445.
- [22] 孟可, 李晓燕. 力竭运动时心肌线粒体解偶联蛋白 2 介导的心肌损伤[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(3): 162-164.
- [23] 熊普熹, 刘晓红, 韩林. 活性氧参与心血管钙化发病机制的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(5): 291-293.
- [24] Pilgrim TM, Wyss TR. Tako-tsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: a systematic review[J]. Int J Cardiol, 2008, 124(3): 283-292.
- [25] Uchida Y, Egami H, Uchida Y, et al. Possible participation of endothelial cell apoptosis of coronary microvessels in the genesis of Tako-tsubocardiomyopathy[J]. Clin Cardiol, 2010, 33(6): 371-377.
- [26] Ahmed KA, Madhavan M, Prasad A. Prasad, Brain natriuretic peptide in apical ballooning syndrome (Tako-tsubo/stress cardiomyopathy): comparison with acute myocardial infarction[J]. Coron. Artery Dis, 2012, 23(4): 259-264.
- [27] Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(21): 11514-11519.
- [28] Stiermaier T, Adams V, Just M, et al. Growth differentiation factor-15 in Tako-tsubo cardiomyopathy: diagnostic and prognostic value[J]. Int J Cardiol, 2014, 173(3): 424-429.
- [29] Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction [J]. Am. Heart J, 2008, 155(3): 408-417.
- [30] Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H. Guidelines for diagnosis of tako-tsubo (apical) cardiomyopathy[J]. Circ. J, 2007, 71(6): 990-992.
- [31] Yoshikawa T. Tako-tsubo cardiomyopathy, a new concept of cardiomyopathy: Clinical features and pathophysiology[J]. Int J Cardiol, 2015, 182(2): 297-303.

(收稿: 2015-04-16 修回: 2015-05-28)

(本文编辑: 丁媛媛)

高密度脂蛋白胆固醇与动脉粥样硬化性心血管疾病

陈长源 张 钲

【摘要】 血高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发生、发展相关,然而提高患者血浆 HDL-C 水平的药物未能降低 ASCVD 风险。研究发现,HDL-C 亚类 HDL3-C 以及 HDL-C 的胆固醇外排能力(CEC)在 ASCVD 发生、发展过程中对心脏起重要保护作用,这为预测心血管事件风险及指导调脂治疗策略提供了新思路。

【关键词】 高密度脂蛋白胆固醇;胆固醇外排能力;动脉粥样硬化性心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.009

流行病学研究表明,血高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低是动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)发生、发展的独立危险因素^[1]。HDL-C 水平与 ASCVD 风险呈负相关。然而,患者应用提高血浆 HDL-C 水平的药物,如尼克酸、胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)抑制剂并不能降低 ASCVD 风险^[2-3]。Jensen 等^[4]认为 HDL-C 功能、HDL-C 亚类(按照 HDL-C 颗粒大小分类)及 HDL-C 亚型(按照 HDL-C 结合脂蛋白不同分类)与 ASCVD 风险相关。在评价冠心病患者心血管事件危险分层时,HDL-C 亚类——HDL3-C 可能是比 HDL-C 更好的评价指标^[5-6];Rohatgi 等^[7]研究表明,HDL-C 的重要功能——胆固醇外排能力(CEC),可作为新的生物指标,与心血管事件发生呈负相关。本文主要介绍 HDL-C 亚类及 CEC 在 ASCVD 研究中的最新进展。

1 HDL-C 亚类与 ASCVD

HDL-C 是由数百种蛋白质和脂质组成的具有高度异质性的聚合物^[7]。主要的蛋白为载脂蛋白(Apolipoprotein, Apo)A I 和 A II,分别约占 HDL-C 蛋白量的 65%和 15%,其次还包括一些酶类,如 CETP 以及卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT)。脂类主要包括磷脂、胆固醇酯、三酰甘油和游离胆固醇。不同比例及种类的蛋白和脂质组成了不同的 HDL-C 亚类,各亚类的颗粒大小、密度、凝胶电泳迁移速率、

载脂蛋白含量差异较大,与疾病发生、发展的相关风险也明显不同^[8]。

分离 HDL-C 亚类的主要方法为梯度凝胶电泳技术、密度梯度超速离心技术以及核磁共振波谱技术,不同分离技术分离的 HDL-C 亚类组成也有差异^[9]。其中密度梯度超速离心技术使用较多,可将 HDL-C 分为 HDL2-C 和 HDL3-C 两种亚类。HDL3-C 是由肝脏合成、肠道吸收的未成熟颗粒,胆固醇含量较少,经过 LCAT 及脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LL)的作用,HDL3-C 中胆固醇成分增加,密度降低,体积增大,成为成熟的 HDL2-C 颗粒^[10]。

Superko 等^[11]对 HDL-C 亚类与冠心病风险相关性的 8 项前瞻性研究进行了分析,发现其中 4 项研究结果提示高水平 HDL2-C 和 HDL3-C 都与冠心病发病低风险相关;一项研究提示 HDL2-C 能够降低冠心病发病风险,而非 HDL3-C;另外 3 项研究则提示 HDL3-C 降低冠心病的发病风险,而非 HDL2-C。HDL-C 亚类与冠心病风险相关性存在争议。为了明确 HDL2-C 或 HDL3-C 是否能够预测冠心病患者再发心血管事件风险,Martin 等^[6]分析了两个互补的前瞻性队列研究——TRIUMPH 研究及 ICHS 研究,TRIUMPH 研究随访了 2 465 例急性心肌梗死患者 2 年内心源性猝死发生率,ICHS 研究随访了 2 414 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者 5 年内心肌梗死或心源性猝死的发生率。TRIUMPH 及 ICHS 研究发现,HDL-C 及 HDL2-C 不同水平分组间心源性猝死发生率无统计学差异;而低水平 HDL3-C 组心源性猝死及急性心肌梗死等不良心血管事件发生率是中等水平及高

水平 HDL3-C 组的近 2 倍。在冠心病二级预防中,低 HDL3-C 水平与 ASCVD 不良预后(如急性心肌梗死或心源性猝死)的风险增加有关,而未观察到 HDL2-C 或 HDL-C 有类似的相关性。针对上述两项研究,Landmesser 等^[5]认为,高水平 HDL-C 减少冠心病患者心血管事件风险的认知需要改变,HDL-C 水平并不是冠心病患者风险评估的可靠指标,通过提高 HDL-C 水平以减少不良心血管事件的方法可能并非治疗 ASCVD 的有效手段,HDL3-C 可能是评估冠心病患者心血管事件风险更好的指标。

2 CEC 与 ASCVD

细胞内胆固醇稳态主要是通过调节胆固醇的生物合成及其内流、外流的方式来维持^[12]。高密度脂蛋白通过运送外周组织中的胆固醇(如动脉血管壁细胞中的胆固醇)到肝脏分解后,合成为胆汁酸、类固醇激素、脂溶性维生素或载脂蛋白的组分等多种途径,发挥抗动脉粥样硬化能力。高密度脂蛋白的这种诱导外周组织细胞胆固醇至肝脏分解的能力与心血管事件风险相关^[13]。

一项针对 CEC 的流行病学调查——Dallas 心脏研究,纳入 2 924 名非 ASCVD 成年人,随访中位时间为 9.4 年,结果显示,在校正多种传统危险因素后,基线 HDL-C 水平与 ASCVD 事件无相关性;而与最低 25% CEC 区间的患者相比,最高 25% CEC 区间的患者 ASCVD 风险降低了 67%,CEC 与 ASCVD 发生风险呈负相关^[7]。这表明 CEC 对 ASCVD 风险评估的价值明显优于传统危险因素。Khera 等^[14]纳入 203 名健康志愿者、442 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者(冠状动脉管腔直径狭窄 $\geq 50\%$)及 351 例经冠状动脉造影排除冠心病的患者(冠状动脉管腔直径狭窄 $< 50\%$),检测所有研究对象的 CEC。结果发现,高水平 CEC 与亚临床动脉粥样硬化(颈动脉内膜-中膜增厚)及冠心病的发生和严重程度呈负相关,在校正了传统的心血管危险因素如 HDL-C 及 ApoA I 水平后,这种负相关仍然存在,表明了 CEC 代表的 HDL-C 抗动脉粥样硬化心血管保护作用。然而,Li 等^[15]对 1 150 例经冠状动脉造影证实的冠心病患者及 577 例对照的横断面研究发现,高水平 CEC 与随访 3 年期间心肌梗死、卒中及心源性猝死发生率呈正相关。此外,体外实验还发现 CEC 受损会增加血小板反应性,从而诱导血栓形成^[16]。

3 HDL-C 相关药物研究

大规模随机对照试验显示,CETP 抑制剂可明显提高血浆 HDL-C 水平,但并不能增加逆向胆固醇运输能力^[17]。Martin 等^[18]认为,由于一定时间内肝脏摄取胆固醇的能力有限,虽然 CETP 抑制剂提高了 HDL-C 水平,HDL-C 亚类 HDL2-C 可以携带更多的饱和胆固醇,但是其携带的饱和胆固醇无法运至肝脏有效卸载,导致胆固醇由外周组织向肝脏逆向运输的过程受到抑制。

尼克酸又称为维生素 B3,作为一种古老的调脂药物已经使用超过半个世纪。既往研究发现,尼克酸能够通过提高血浆 HDL-C 水平,从而降低 ASCVD 风险;尼克酸主要通过增加血浆 HDL2-C 水平,最终提高血浆 HDL-C 水平。Zambon 等^[19]研究表明,尼克酸联合辛伐他汀治疗能显著升高血浆 HDL-C 水平,但未能发现心血管事件风险降低与 HDL-C 水平升高相关。

贝特类药物不仅能够降低三酰甘油水平,还能特异性增加 HDL3-C 水平。VA-HIT 研究发现,吉非贝齐可明显增加 HDL3-C 水平,而对 HDL2-C 水平无影响,减少了冠心病的发生^[20]。Rosenblat 等^[21]在体内及体外分别研究了 HDL-C 对血清及巨噬细胞中对氧磷酶 1(paraoxonase 1, PON1)抗动脉粥样硬化作用的影响,发现 HDL3-C 通过增强 PON1 的催化活性,促进其抗动脉粥样硬化作用;在此基础上加用辛伐他汀可以进一步提高 PON1 活性及诱导巨噬细胞的胆固醇外排增加,从而增强 PON1 的抗动脉粥样硬化作用。

CETP 抑制剂及尼克酸可能由于增加了 HDL2-C 水平而非 HDL3-C 水平导致无法有效降低心血管事件发生风险。Kingwell 等^[22]认为对 HDL-C 的研究有众多不同结果,这表明了其生物学功能的复杂性,未来 HDL-C 靶向治疗研究的重点可能是结构-功能的相关联系,而不是单纯的血浆 HDL-C 水平。

HDL3-C 及 CEC 可能是评价冠心病患者心血管事件发生风险的有效指标,也将是调脂治疗的研究靶点,但还需要更多试验进一步证实高水平 HDL3-C 及 CEC 在 ASCVD 病程中的保护作用。

参 考 文 献

- [1] Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the

- American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2014, 129 (25 Suppl 2): S1-S45.
- [2] AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- [3] HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, et al. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (3): 203-212.
- [4] Jensen MK, Bertoia ML, Cahill LE, et al. Novel metabolic biomarkers of cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(11):659-672.
- [5] Landmesser U. Coronary artery disease: HDL and coronary heart disease-novel insights[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11 (10): 559-560.
- [6] Martin SS, Khokhar AA, May HT, et al. HDL cholesterol subclasses, myocardial infarction, and mortality in secondary prevention; the lipoprotein investigators collaborative [J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(1): 22-30.
- [7] Rohatgi A, Khera A, Berry JD, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(25): 2383-2393.
- [8] Rizzo M, Otvos J, Nikolic D, et al. Subfractions and subpopulations of HDL: an update[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(25): 2881-2891.
- [9] Camont L, Chapman MJ, Kontush A. Biological activities of HDL subpopulations and their relevance to cardiovascular disease[J]. *Trends Mol Med*, 2011, 17(10): 594-603.
- [10] Rosenson RS, Brewer HB Jr, Chapman MJ. HDL measures, particle heterogeneity, proposed nomenclature, and relation to atherosclerotic cardiovascular events [J]. *Clin Chem*, 2011, 57(3): 392-410.
- [11] Superko HR, Pendyala L, Williams PT, et al. High-density lipoprotein subclasses and their relationship to cardiovascular disease[J]. *J Clin Lipidol*, 2012, 6(6): 496-523.
- [12] 胡泽波, 马坤岭. 亚细胞器在胆固醇代谢紊乱中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(6): 362-364.
- [13] Saleheen D, Scott R, Javad S, et al. Association of HDL cholesterol efflux capacity with incident coronary heart disease events; a prospective case-control study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(7):507-513.
- [14] Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (2): 127-135.
- [15] Li XM, Tang WH, Mosior MK, et al. Paradoxical association of enhanced cholesterol efflux with increased incident cardiovascular risks[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(7): 1696-1705.
- [16] Murphy AJ, Bijl N, Yvan-Charvet L, et al. Cholesterol efflux in megakaryocyte progenitors suppresses platelet production and thrombocytosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 586-594.
- [17] Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(22): 2089-2099.
- [18] Martin SS, Jones SR, Toth PP. High-density lipoprotein subfractions; current views and clinical practice applications [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(7): 329-336.
- [19] Zambon A, Zhao XQ, Brown BG, et al. Effects of niacin combination therapy with statin or bile acid resin on lipoproteins and cardiovascular disease [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(9): 1494-1498.
- [20] Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (6): 410-418.
- [21] Rosenblat M, Volkova N, Aviram M. HDL3 stimulates paraoxonase 1 antiatherogenic catalytic and biological activities in a macrophage model system; In vivo and in vitro studies[J]. *Biofactors*, 2014, 40(5): 536-545.
- [22] Kingwell BA, Chapman MJ, Kontush A, et al. HDL-targeted therapies progress failures and future[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(6): 445-464.

(收稿;2015-01-26 修回;2015-06-04)

(本文编辑:梁英超)

NLRP3 炎症小体与动脉粥样硬化的研究进展

陈海燕 谭春燕 胡厚祥

【摘要】 炎症小体是模式识别受体家族的一种多聚体蛋白复合物,作为分子平台来激活半胱天冬氨酸蛋白酶-1(caspase-1),从而调节促炎性细胞因子的释放。研究表明,NLRP3 在动脉粥样硬化的发生、发展中起重要作用。该文就 NLRP3 炎症小体活化、调控机制及动脉粥样硬化中的相关研究进展作一综述。

【关键词】 NLRP3;动脉粥样硬化;炎症小体

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.010

人类固有免疫系统通过模式识别受体(pattern-recognition receptor, PRR)识别外源性病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)和内源性损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)。PRR 包括 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)、RIG-I 样受体(RIG-I-like receptor, RLR)和 NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR)。NLR 是近年发现的一类固有免疫模式受体,在病原识别、免疫调节和启动炎症反应中发挥重要作用。部分 NLR 分子可协同其他蛋白在细胞质中形成一类多蛋白复合物,称为炎症小体,介导 caspase-1 的活化和炎症因子的成熟,如白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 的成熟。NLR 家族由 3 个亚家族组成:NOD 亚家族(NOD1~5、CIITA)、NLRP 亚家族(NLRP1~14)和 IPAF 亚家族(IPAF 和 NAIP)。其中,NLRP3 是 NLRP 亚家族的典型成员,NLRP3 炎症小体也是目前研究最深入的一种炎症小体。NLRP3 炎症小体的激活与多种疾病的发病机理密切相关,如动脉粥样硬化、心肌缺血-再灌注损伤、心肌病、阿尔茨海默病、痛风、代谢综合征等^[1]。NLRP3 激活后可使无活性的 caspase-1 前体(pro-caspase-1)裂解为有活性的 caspase-1,活化的 caspase-1 将 IL-1 β 前体(pro-IL-1 β)和 IL-18 前体(pro-IL-18)裂解为成熟体 IL-1 β 和 IL-18,从而引起无菌性炎症反应和 caspase-1 依赖的细胞死亡,即细胞焦亡^[2]。

1 NLRP3 炎症小体的活化

NLRP3 炎症小体由支架蛋白 NLRP3、连接蛋白凋亡相关微粒蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing CARD, ASC)和效应蛋白 pro-caspase-1 组成。NLRP3 由 3 个结构域组成:羧基端的亮氨酸富集结构域(LRR)、中心核苷酸域(NACHT)及氨基端热蛋白结构域(PYD)。ASC 包含氨基端 PYD 及羧基端 caspase 募集域(CARD)。caspase-1 包含 CARD 和 caspase 域。

常见的 NLRP3 炎症小体活化机制包括:钾离子(K⁺)外流,溶酶体溶解及线粒体活性氧(ROS)的产生^[3]。LRR 识别配体,促使炎症小体复合体组装,进一步活化 NLRP3。NLRP3 活化后,PYD 与 ASC 相互作用,ASC 的 CARD 募集并结合 pro-caspase-1,这些相互作用促成了 NLRP3 炎症小体的装配,最终致使 pro-caspase-1 发生剪切和活化。活化的 caspase-1 将 pro-IL-1 β 和 pro-IL-18 加工成其生物学活性的成熟形式,释放 IL-1 β 和 IL-18。

2 NLRP3 炎症小体活化的调控

活化的炎症小体诱导 caspase-1 依赖的细胞焦亡,在动脉粥样硬化中发挥作用^[4]。炎症小体的活化调控包括多个层面。在分子和细胞水平,磷酸化、泛素化、亚硝基化及微管依赖的线粒体空间排列起着重要作用。炎症小体还与许多其他细胞因子的信号通路相关联。Qiao 等^[5]用 TLR 激动剂脂多糖和肽聚糖刺激小鼠腹膜巨噬细胞,发现细胞内 NLRP3 的 mRNA 和蛋白表达均明显升高,表明在小鼠巨噬细胞中 NLRP3 的表达受 TLR 的调控。Mishra 等^[6]研究发现,在结核分枝杆菌感染的小鼠

基金项目:国家自然科学基金项目(81070101),四川省教育厅课题(12ZA060)

作者单位:637000 四川省,川北医学院附属医院心内科

通信作者:胡厚祥,Email:hhxiang17@163.com

中, γ 干扰素能特异性抑制 NLRP3 炎症小体活化, 减少 IL-1 β 的释放。Jefferies 等^[7]研究发现, 三重基序蛋白(tripartite motif containing protein, TRIM) 家族成员可调控炎症小体复合体的组装和 IL-1 β 的释放。PYD 特有蛋白(Pyrin-only protein) 和 CARD 特有蛋白(CARD-only protein) 通过对 PYD 和 CARD 结构域的竞争性抑制发挥调控作用。多个研究表明自噬可调节炎症小体的活化^[8-10]。自噬功能的降低导致对 NLRP3 炎症小体活化的抑制作用缺失, 可加剧 NLRP3 炎症小体的活化。另外, 自噬也能清除细胞内过多的炎症小体复合物, 修复和重组受损蛋白。

3 NLRP3 炎症小体与动脉粥样硬化

炎症在动脉粥样硬化的发生、发展过程中发挥重要作用。C 反应蛋白(CRP) 是炎症的生物学标志, 全基因组关联研究认为, NLRP3 基因定位于调控血浆 CRP 水平的区域。

3.1 动脉粥样硬化中炎症小体的触发

NLRP3 多在免疫细胞中表达, 尤其是巨噬细胞。cDNA 数据库分析表明, 心血管组织并不组成性、持续表达炎症小体相关分子。在心血管组织中, 功能性炎症小体的组装依赖于炎症小体复合物中一些关键组分的表达上调^[11]。

在动脉粥样硬化发展的过程中, 胆固醇是炎症小体通路的重要激活剂, 在疾病早期就发挥重要作用。Duewell 等^[12]发现, 载脂蛋白 E(ApoE) 缺失的小鼠高脂饮食 2 周, 就能形成胆固醇结晶, 进一步用胆固醇结晶刺激人外周血单核细胞或注射入小鼠发现, 胆固醇结晶可通过激活 NLRP3 炎症小体释放大量的 IL-1 β , 促进动脉粥样硬化的形成。

低密度脂蛋白的氧化修饰是动脉粥样硬化形成早期的重要阶段。体外研究显示, 巨噬细胞通过 CD36 受体吞噬氧化低密度脂蛋白, 导致巨噬溶酶体内胆固醇结晶的形成, 损伤溶酶体, 从而活化 NLRP3 炎症小体^[13-14]。

动脉粥样硬化与一些可激活炎症小体的内源性应激分子相关。体外研究发现, β 淀粉样蛋白可触发 NLRP3 的活化。对动脉粥样硬化患者的研究发现, 损伤的动脉壁内含有淀粉样蛋白, 但动脉粥样硬化中淀粉样蛋白沉积与炎症小体活化之间的关系还有待证实。在动脉粥样硬化发展过程中, 泡沫细胞内的胆固醇沉积可诱导内质网应激, 内质网应激可导致未折叠蛋白和折叠错误蛋白的积累, 进

一步活化炎症小体, 引起炎性病变。

心血管疾病的危险因素包括高血糖、高尿酸血症、肥胖、牙周炎等, 这些危险因素被证实具有独立调控炎症小体活化的能力, 并可调节胆固醇结晶依赖通路的激活。Zhou 等^[15]研究发现, 高血糖可诱导与胰岛素抵抗相关的硫氧还蛋白结合蛋白(TXNIP) 表达, TXNIP 参与 NLRP3 炎症小体的活化, 增加尿酸盐晶体依赖的炎症小体的激活。肥胖与脂肪组织的炎症反应及 NLRP3 炎症小体的活化相关。随着脂肪的积累超过脂肪细胞的容纳量, 过多的脂肪侵入其他组织中, 除了三酰甘油和脂肪酸, 这些组织中的神经酰胺也越来越多。肥胖相关的神经酰胺通过触发脂肪组织中的巨噬细胞, 激活 NLRP3 炎症小体及释放 IL-1 β 。高尿酸血症出现在动脉粥样硬化斑块形成之前, 被认为是心血管疾病病死率的独立危险因素之一。随着尿酸的不断积累, 尿酸盐结晶形成, 尿酸盐结晶可激活 NLRP3 炎症小体, 导致 IL-1 β 释放, 这可能与高尿酸血症在动脉粥样硬化形成过程中发挥的作用有关。病原菌也是一种重要的炎症小体激活剂。近年来研究发现, 牙周疾病可通过下调人类单核巨噬细胞中 ASC 的表达, 来分解 NLRP3 炎症小体复合体^[16]。牙周炎被认为是动脉粥样硬化的危险因素之一, 这可能与它对炎症小体的调节有关。

3.2 炎症小体的活化促进动脉粥样硬化的发展

IL-1 β 和 IL-18 在促进炎症反应发生、发展中发挥重要作用, 而 IL-1 β 和 IL-18 的成熟则依赖于 NLRP3 炎症小体的激活。研究表明, IL-1 β 和 IL-18 是动脉粥样硬化形成的主要因素。Kirii 等^[17]对 ApoE 基因敲除(ApoE^{-/-}) 小鼠的研究发现, IL-1 β 水平降低使动脉粥样硬化的病变范围减小 30%。在 ApoE^{-/-} 小鼠中过表达 IL-1 受体的天然拮抗蛋白 IL-1ra, 可减轻动脉粥样硬化病变程度; ApoE^{-/-} IL-1ra^{+/-} 小鼠动脉粥样硬化病变范围较 ApoE^{-/-} IL-1ra^{+/+} 小鼠增大; ApoE^{-/-} IL-1ra^{-/-} 小鼠则显示出严重的主动脉炎症反应^[18]。人体动脉粥样硬化斑块, 尤其是斑块巨噬细胞中高表达 IL-18, 并且 IL-18 水平升高与动脉粥样硬化斑块的不稳定性相关。

动脉粥样硬化斑块中 caspase-1 的活化标志着炎症小体的活化。研究发现, 冠心病患者血浆中 caspase-1 水平是心血管源性死亡的预测因素之一。Usui 等^[19]对 caspase-1 敲除的 ApoE^{-/-} 小鼠

(ApoE^{-/-} caspase-1^{-/-}) 的研究发现,小鼠动脉粥样硬化病变范围缩小,血浆 IL-1 β 及病变相关的 γ 干扰素水平均明显降低。

有许多研究探讨 NLRP3 炎症小体与动脉粥样硬化之间的直接关系,但得出的结论不尽相同。Duewell 等^[12]用高脂饮食喂养低密度脂蛋白受体敲除(LDLR^{-/-})小鼠,构建动脉粥样硬化模型,发现骨髓细胞 NLRP3、ASC 或 IL-1 α/β 敲除可使动脉粥样硬化程度明显减轻。然而,Menu 等^[20]却发现,在同时敲除 ApoE 和 NLRP3 炎症小体组分的双敲除模型中,如同时敲除 ApoE 和 NLRP3 (ApoE^{-/-} NLRP3^{-/-})、ApoE 和 ASC (ApoE^{-/-} ASC^{-/-}) 或 ApoE 和 caspase-1 (ApoE^{-/-} caspase 1^{-/-}),给予高脂饮食后,NLRP3 炎症小体组分敲除并未使动脉粥样硬化形成、巨噬细胞浸润及斑块稳定性出现明显变化。对上述报道的差异可做如下解释。首先,在动脉粥样硬化病变的不同阶段,炎症小体具有不同作用。以上两组实验中动脉粥样硬化病变程度差异较大,高脂饮食喂养 ApoE 敲除模型的动脉粥样硬化病变较 LDLR 敲除模型更为严重和晚期,说明炎症小体主要在动脉粥样硬化的病变早期发挥作用。其次,两个实验所使用的动物模型也不同。上述 LDLR 敲除模型中,NLRP3 炎症小体缺失是通过骨髓细胞 NLRP3、ASC 和 caspae-1 特异性敲除实现的,而 ApoE 敲除模型则是复合 NLRP3 炎症小体组分的全身性敲除。像其他各种全身敲除模型一样,NLRP3 炎症小体组分的全身性敲除则可能导致理论上的补偿反应。最后,ApoE 缺乏本身可引起独立于炎症小体的炎性反应,并可能掩盖炎症小体活化的致炎作用。然而,也有研究发现 ApoE、caspase-1 双敲除对动脉粥样硬化形成有明显的保护作用^[21],这与上述 Menu 等^[20]的研究结果不一致。Zheng 等^[22]通过向 ApoE^{-/-} 小鼠注射慢病毒,沉默 NLRP3 的表达,发现 NLRP3 基因沉默防止了动脉粥样斑块的进展,降低了斑块内炎症因子水平和巨噬细胞数量,并增加了斑块内平滑肌细胞数量和胶原的含量,促进粥样斑块的稳定。近期研究进一步揭示了 NLRP3 炎症小体活化在动脉粥样硬化形成中的作用。Xiao 等^[23]发现,血流震荡可通过固醇调节元件蛋白 2 (SREBP2) 激活血管内皮细胞 NLRP3 炎症小体,并在合并高血脂的条件下加重了小鼠主动脉的动脉粥样硬化病变。Peng 等^[24]发现,氧化

低密度脂蛋白 (oxLDL) 通过激活 NLRP3 炎症小体,促进了动脉粥样硬化的发展,并且 NLRP3 炎症小体活化由嘌呤受体 2X7R (purinergic 2X7 receptor, P2X7R) 介导。

4 展望

NLRP3 炎症小体触发的炎性反应在动脉粥样硬化形成中起重要作用,这预示着 NLRP3 和 IL-1 β 可能是动脉粥样硬化治疗的潜在靶点。目前,抗 IL-1 β 药物主要有阿那白滞素 (anakinra)、IL-1ra、利纳西普 (rilonacept)、IL-1 诱捕剂、康纳单抗 (canakinumab)、人类抗 IL-1 β 单克隆抗体。然而,目前尚无针对 NLRP3 的药物。明确 NLRP3 在动脉粥样硬化中的作用,有利于更好地理解无菌性炎症的机制,开发特异性抑制剂。

参 考 文 献

- [1] Ozaki E, Campbell M, Doyle SL. Targeting the NLRP3 inflammasome in chronic inflammatory diseases: current perspectives[J]. J Inflamm Res, 2015, 8: 15-27.
- [2] Wree A, Eguchi A, McGeough MD, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 898-910.
- [3] Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13 (6): 397-411.
- [4] Chang W, Lin J, Dong J, et al. Pyroptosis: an inflammatory cell death implicates in atherosclerosis[J]. Med Hypotheses, 2013, 81(3): 484-486.
- [5] Qiao Y, Wang P, Qi J, et al. TLR-induced NF-kappaB activation regulates NLRP3 expression in murine macrophages[J]. FEBS Lett, 2012, 586(7): 1022-1026.
- [6] Mishra BB, Rathinam VA, Martens GW, et al. Nitric oxide controls the immunopathology of tuberculosis by inhibiting NLRP3 inflammasome-dependent processing of IL-1beta[J]. Nat Immunol, 2013, 14(1): 52-60.
- [7] Jefferies C, Wynne C, Higgs R. Antiviral TRIMs: friend or foe in autoimmune and autoinflammatory disease? [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(9): 617-625.
- [8] Shi CS, Shenderov K, Huang NN, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1beta production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction[J]. Nat Immunol, 2012, 13(3): 255-263.
- [9] Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13 (10): 722-737.
- [10] Harris J. Autophagy and IL-1 family cytokines[J]. Front Immunol, 2013, 4: 83.

(下转第 334 页)

钠泵与心肌缺血-再灌注损伤的研究进展

张明超 汪和贵 柯永胜

【摘要】 钠泵不仅是细胞膜内外离子跨膜转运的重要通道,还参与细胞内多种信号转导通路的调节。研究表明,钠泵通过调节细胞内外钙离子浓度以及信号转导参与心肌缺血-再灌注损伤的过程。该文就心肌缺血-再灌注损伤中钠泵及其下游信号转导通路的研究进展作一介绍。

【关键词】 钠泵;信号通路;细胞凋亡;缺血-再灌注损伤

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.05.011

心肌缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)指心肌短暂缺血后再次恢复血供,原缺血心肌发生较恢复血供前更严重的损伤^[1]。针对 IRI 发生机制的研究涉及多方面,包括自由基损伤、钙超载、血管内皮细胞损伤、心肌能量代谢障碍等^[2]。细胞膜上的钠泵也参与心肌 IRI 的发生。

1 钠泵结构与功能

1.1 钠泵结构

钠泵是哺乳动物细胞膜上的一种 P 型三磷酸腺苷(ATP)酶家族蛋白^[3],主要由 α 、 β 亚基和 FXYD 蛋白组成的寡聚体。 α 亚基为催化亚基,是钠泵的功能单位。 α 亚基通过 10 个跨膜螺旋区锚定在细胞膜上,分为 4 种亚型(α_1 、 α_2 、 α_3 和 α_4)。 β 亚基是一种 II 型糖蛋白,包含 3 种亚型(β_1 、 β_2 、 β_3)。 β 亚基的主要功能是协助 α 亚基正确折叠,在钠泵结构和功能成熟方面起重要作用。

1.2 钠泵功能

钠泵是调节钠离子(Na^+)、钾离子(K^+)跨膜转运的重要通道,每消耗 1 分子 ATP 可将 3 个 Na^+ 转运出细胞,同时向胞内转入 2 个 K^+ ,以维持细胞内外 Na^+ 与 K^+ 浓度梯度,并进一步影响与 Na^+ 转运相关的物质跨膜转运。因此,钠泵参与细胞的多种基本功能:维持细胞内外渗透压及细胞容量、细胞膜电位稳态和动作电位的产生等^[4]。除最基本的离子泵功能外,钠泵还是强心甙类药物的受体。强心甙药物哇巴因、地高辛等主要与钠泵 α 亚基结合

产生强心效应,还可以引起心肌凋亡和 IRI 等。

钠泵抑制剂哇巴因与 Na^+/K^+ -ATP 酶/Src 复合体中的 Na^+/K^+ -ATP 酶结合后,Src 结构域被释放并激活,进而活化下游信号级联反应。Li 等^[5-6]根据人的钠泵 α_1 亚基 N 端氨基酸序列,合成了一条约含 20 个氨基酸的多肽,即 pNaKtide,该短肽可以竞争性结合从复合体释放的 Src,抑制 Src 活化,从而阻断哇巴因引发的信号级联反应。Src 活化表皮生长因子受体(EGFR),进而触发有丝分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号级联反应。Tian 等^[7]使用哇巴因抑制猪肾小管上皮细胞(LLC-PK1)细胞膜上的 Na^+/K^+ -ATP 酶,使 Src 激酶与 EGFR 偶联后激活,继而激活细胞调节蛋白激酶 1 和 2(ERK1/2),最终影响相关基因转录及表达。另外,磷脂酶 C- γ (PLC- γ)、蛋白激酶 C(PKC)和磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)等作为钠泵的下游信号分子也参与细胞凋亡及 IRI。

2 钠泵参与心肌 IRI

2.1 钠泵与心肌细胞凋亡

中毒剂量的哇巴因能引起心肌细胞凋亡,但是长期使用生理剂量的哇巴因是否能引起心肌细胞死亡尚未得到证明。为了研究哇巴因与心肌细胞凋亡的关系,Luciana 等^[8]以大鼠原代心肌细胞为模型,给予钠泵抑制剂哇巴因干预,发现与空白对照组相比,哇巴因组心肌细胞活力下降了 $43\% \pm 5\%$,细胞凋亡蛋白酶 caspase-3 表达增加,Bax/Bcl-2 比例增高。这表明哇巴因能促进心肌细胞凋亡。Liu 等^[9]将钠泵 α_1 亚基敲除的小鼠和正常小鼠同时持续泵入等剂量的蟾蜍毒素,4 周后检测发现, α_1 亚基敲除组小鼠心脏收缩及舒张期容积均增

大,房间隔厚度由 1.31~0.38 mm 减为 0.78~0.09 mm,左室收缩功能下降 45%以上;正常小鼠以上指标变化均不明显。这说明维持钠泵活性对保护心肌结构、功能十分关键。

2.2 钠泵介导钙超载

钙超载是心肌 IRI 的关键环节。细胞内钙超载的具体机制涉及离子转运蛋白、离子通道、蛋白激酶、磷酸酯酶、细胞内 Na^+ 浓度等^[10]。Aronsen 等^[11]研究发现,选择性抑制钠泵 α_2 亚基活性时,细胞内 Na^+ 淤积, Na^+ 和钙离子 (Ca^{2+}) 交换减少,细胞内 Ca^{2+} 排出障碍致钙超载。Despa 等^[12]研究也发现,钠泵 α_2 亚基在调节 Na^+ 和 Ca^{2+} 交换及肌浆网 Ca^{2+} 释放中起重要作用。另外,反式 Na^+ 和 Ca^{2+} 交换引起的大量 Ca^{2+} 内流,也是导致细胞内钙超载的主要原因。Li 等^[13]发现,心力衰竭治疗药物左西孟旦可通过抑制反式 Na^+ 和 Ca^{2+} 交换,减轻 IRI 心肌细胞凋亡及内质网应激。研究表明细胞膜上的电压门控晚钠通道是引起反式 Na^+ 和 Ca^{2+} 交换的上游途径。Soliman 等^[14]发现,心绞痛治疗药物雷诺嗪能够选择性抑制晚钠通道,进而抑制反式 Na^+ 和 Ca^{2+} 交换,降低细胞内钙超载,减轻 IRI。此外,L 型 Ca^{2+} 通道也参与细胞内钙超载。Xu 等^[15]研究发现,哇巴因抑制钠泵引起的 Ca^{2+} 内流约 70% 能被反式 Na^+ 和 Ca^{2+} 交换抑制剂 KB-R7943 阻断,30% 被 L 型 Ca^{2+} 通道抑制剂硝苯地平阻断。

2.3 钠泵介导预处理的心肌保护效应

Guo 等^[16]对豚鼠心脏 IRI 模型的研究发现,缺血-再灌注前给予长期间歇性的低压氧(6 h/d,持续 28 d)预处理,可减轻豚鼠心肌 IRI 程度。低压氧预处理组钠泵 α_1 亚基较对照组表达升高 76%,而 α_2 亚基变化不明显,钠泵活性增加。缺血前低压氧预处理可能通过上调钠泵 α_1 亚基,增加钠泵活性,减轻缺血-再灌注造成的心肌损伤。

内洋地黄素是体内分泌的一种洋地黄样的生物活性物质,也称内源性洋地黄样因子。缺血-再灌注时,心肌组织内洋地黄素水平显著升高, Na^+/K^+ -ATP 酶活性被明显抑制,线粒体内发生钙超载,心肌细胞结构发生明显损伤。研究显示,在大鼠心脏缺血-再灌注基础上给予地高辛抗血清能降低内洋地黄素水平,明显改善缺血-再灌注大鼠的心功能,减少心肌坏死面积,增高钠泵活性^[17]。进一步研究发现,缺血-再灌注时钠泵 α_1 、 α_2 、 α_3 亚基 mRNA 水平明显降低,地高辛抗血清预处理组 α_1 、

α_2 、 α_3 亚基 mRNA 水平均明显升高。这表明地高辛抗血清通过上调钠泵 α 亚基表达阻断内洋地黄素介导的心肌 IRI。

3 小结

心肌缺血-再灌注时钠泵功能明显受损,而钠泵活性降低又加重细胞内钙超载参与心肌 IRI。钠泵信号通路障碍是心肌 IRI 的重要影响因素。针对钠泵或钠泵信号通路成分的药物研发可能是心肌 IRI 防治的新热点。

参 考 文 献

- [1] Schulze CJ, Wang W, Kumari R, et al. Imbalance between tissue inhibitor of metalloproteinase-4 and matrix metalloproteinases during acute myocardial correction of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2003,107(19):2487-2492.
- [2] 赵潇然,张凤如. 心肌再灌注损伤的机制与治疗策略[J]. *国际心血管病杂志*, 2014,41(3):158-160.
- [3] Palmgren MG, Nissen P. P-type ATPases [J]. *Annu Rev Biophys*, 2011,40: 243-266.
- [4] Lingrel JB. The physiological significance of the cardiotonic steroid/ ouabain-binding site of the Na^+ , K^+ -ATPase [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010,72: 395-412.
- [5] Li Z, Cai T, Tian J, et al. NaKtide, a Na^+/K^+ -ATPase-derived peptide Src inhibitor, antagonizes ouabain-activated signal transduction in cultured cells [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(31):21066-21076.
- [6] Li Z, Zhang Z, Xie J, et al. Na^+/K^+ -ATPase mimetic pNaKtide peptide inhibits the growth of human cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2011,286(37): 32394-32403.
- [7] Tian J, Cai T, Yuan Z, et al. Binding of Src to Na^+ , K^+ -ATPase forms a functional signaling complex [J]. *Mol Biol Cell*, 2006,17(1):317-326.
- [8] Sapia L, Palomeque J, Mattiazzi A, et al. Na^+/K^+ -ATPase inhibition by ouabain induces CaMK II-dependent apoptosis in adult rat cardiac myocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010,49 (3):459-468.
- [9] Liu C, Bai Y, Chen Y, et al. Reduction of Na^+/K^+ -ATPase potentiates marinobufagenin-induced cardiac dysfunction and myocyte apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (20): 16390-16398.
- [10] Tian J, Xie ZJ. The Na^+/K^+ -ATPase and calcium-signaling microdomains [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2008, 23: 205-211.
- [11] Aronsen JM, Skogestad J, Lewalle A, et al. Hypokalaemia induces Ca^{2+} overload and Ca^{2+} waves in ventricular myocytes by reducing Na^+ , K^+ -ATPase α_2 activity [J]. *J Physiol*, 2014 Oct 17. [Epub ahead of print]
- [12] Despa S, Lingrel JB, Bers DM. Na^+/K^+ -ATPase α_2 -isoform preferentially modulates Ca^{2+} transients and

- sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release in cardiac myocytes [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(4): 480-486.
- [13] Li PC, Yang YC, Hwang GY, et al. Inhibition of reverse-mode sodium-calcium exchanger activity and apoptosis by levosimendan in human cardiomyocyte progenitor cell-derived cardiomyocytes after anoxia and reoxygenation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e85909.
- [14] Soliman D, Wang L, Hamming KS, et al. Late sodium current inhibition alone with ranolazine is sufficient to reduce ischemia-and cardiac glycoside-induced calcium overload and contractile dysfunction mediated by reverse-mode sodium/calcium exchange [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 343(2): 325-332.
- [15] Xu KY, Zhu W, Chen L, et al. Mechanistic distinction between activation and inhibition of $(\text{Na}^+/\text{K}^+)\text{-ATPase}$ -mediated Ca^{2+} influx in cardiomyocyte [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(2): 200-203.
- [16] Guo HC, Guo F, Zhang LN, et al. Enhancement of Na^+/K^+ pump activity by chronic intermittent hypobaric hypoxia protected against reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(6): H2280-H2287.
- [17] Wang HG, Chu YF, Zou JG, et al. Antidigoxin antiserum prevents endogenous digitalis-like compound-mediated reperfusion injury via modulating sodium pump isoform gene expression [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(1): 38-44.
- (收稿: 2015-04-01 修回: 2015-08-12)
(本文编辑: 梁英超)
-
- (上接第 331 页)
- [11] Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, et al. NLRP3 inflammasome: From a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases[J]. *Redox Biol*, 2015, 4: 296-307.
- [12] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals [J]. *Nature*, 2010, 464 (7293): 1357-1361.
- [13] 于 佳, 倪唤春, 罗心平. 脂质代谢相关基因多态性与动脉粥样硬化[J]. *国际心血管病杂志*, 2014, 41(3): 173-175.
- [14] Ding Z, Liu S, Wang X, et al. LOX-1, mtDNA damage, and NLRP3 inflammasome activation in macrophages; implications in atherogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(4): 619-628.
- [15] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2): 136-140.
- [16] Zhao P, Liu J, Pan C, et al. NLRP3 inflammasome is required for apoptosis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-infected human osteoblastic MG63 cells[J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(7): 1119-1124.
- [17] Kirii H, Niwa T, Yamada Y, et al. Seishima M. Lack of interleukin-1 β decreases the severity of atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4): 656-660.
- [18] Merhi-Soussi F, Kwak BR, Magne D, et al. Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 66(3): 583-593.
- [19] Usui F, Shirasuna K, Kimura H, et al. Critical role of caspase-1 in vascular inflammation and development of atherosclerosis in Western diet-fed apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 162-168.
- [20] Menu P, Pellegrin M, Aubert JF, et al. Atherosclerosis in ApoE-deficient mice progresses independently of the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Death Dis*, 2011, 2: e137.
- [21] Staal J, Bekaert T, Beyaert R. Regulation of NF-kappaB signaling by caspases and MALT1 paracaspase [J]. *Cell Res*, 2011, 21(1): 40-54.
- [22] Zheng F, Xing S, Gong Z, et al. Silence of NLRP3 Suppresses Atherosclerosis and Stabilizes Plaques in Apolipoprotein E-Deficient Mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 507208.
- [23] Xiao H, Lu M, Lin TY, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility [J]. *Circulation*, 2013, 128(6): 632-642.
- [24] Peng K, Liu L, Wei D, et al. P2X7R is involved in the progression of atherosclerosis by promoting NLRP3 inflammasome activation [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(5): 1179-1188.
- (收稿: 2015-02-02 修回: 2015-08-10)
(本文编辑: 梁英超)