

从易损斑块到易损病人(第 II 部分)

Circulation, 108 (15): 1772, 2003

前 言

我们在此共识性文件的第一部分介绍了易损病人的概念, 它的定义是指易损斑块、易损血液和易损心肌 3 者。第一部分对易损斑块已作广泛讨论, 第二部分将讨论易损血液和易损心肌的定义, 提出易损病人总评估的纲要。

易损(致血栓的)血液

动脉粥样硬化和炎症的血清标志
 几种血清标志可能预告病人发生急性心血管并发症的危险(表 1)。C 反应蛋白(CRP)是无症状人群和稳定、不稳定性患者日后可能发生冠心事件的一个独立、强力的预告指标。虽然 CRP 是周身炎症的一个非特异标志, 它活化内皮, 积聚于斑块, 提示它在斑块炎症中起重要作用。

可溶性黏附分子, 循环中细菌内毒素、ACS 病人血清 IL-6 水平升高。它亦预告日后该类病人冠脉事件的发生。晚近有研究者报道, 看上去健康的人, 血浆可溶性 CD40 配基水平升高可能预告

血管危险增高。同样, Hwang 等报道, 从一个大人组取样的研究反映, 血液可溶性 ICAM 水平升高, 预告日后可能发生冠心事件。

可溶性热休克蛋白 60 和分支杆菌热休克蛋白 65 抗体可能预告动脉粥样硬化危险增高。

PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A 见于 ACS。PAPP-A 血清水平升高可能反映动脉粥样斑块不稳定。

随着高通量基因组和蛋白质组研究的巨大进展, 将来无疑地会研究出可供筛查之用的新的危险因子和保护因子、生物标志。最近的一项研究提示有几种

基因多态性和临床预后相关联, 其中有些可能与斑块、血和心肌易损性有关。HGP(人类基因组研究)的一些方法和资料可能使学者们将研究推进到不仅是候选基因的一个或多个 SNP 的分析。为了探明冠脉钙化已进行了连锁分析。基因组范围内的心肌梗死关联研究亦已经进行。至于斑块, 血液和心肌易损性中各个成分的 SNP 之间的关系以及与日后预后(ACS、心脏猝死)的关系还需进一步研究。但过前瞻性研究, 易损病人在症状发生之前收集的血清标本的蛋白组研究最为可取, 目前已在进行中。

表 1 反映易损性的血清标志(反映代谢性和免疫性疾病)

- 脂蛋白谱异常[LDL 高, HDL 低, LDL 及 HDL 大小、密度不正常, Lp(a) 等
- 非特异炎症标志(如 hsCRP、CD40L、JCAM-1、VCAM-1、P-选择素; 这些标志对动脉粥样硬化或斑块炎症可能不特异)
- 代谢综合征的血清标志(如糖尿病或高甘油三酯)
- 免疫活化的特异标志(如抗 LDL、抗体, 抗-HSP 抗体)
- 脂质过氧化标志(如 ox-LDL 和 ox-HDL)
- 高半胱氨酸
- PPAR-A
- 血中的多种细胞凋亡标志(如 Fas/Fas 配体, 对斑块不特异)
- ADMA/DDAH
- 血中的非酯化脂肪酸(如 NEFA)

hsCRP: 高敏感的 CRP

CD40L: CD40 配基

ICAM: 细胞间黏附分子

VCAM: 血管细胞黏附分子

MMP: 基质金属蛋白酶

TIMP: MMP 的组织抑制剂

HSP 热休克蛋白 ADMA 不对称 dimethylarginine DMA dimethylarginine dimethylaminohydroxylase

NEFA: 非酯化脂肪酸

凝血/抗凝系统

Karnicki 等最近的报告再次强调凝血系统在斑块并发症中的重要性。他用猪做模型研究, 结果表明: 探明与病变结合的组织因子的作用, 难以实现; 诸种血液负载的因子必然在血栓伸延中起主要作用。由血液病引致的冠脉血栓和心肌梗死, 极为少见。炎症促血栓形成, 反之亦然。病人有广泛的动脉粥样硬化时其血液可能有致血栓性, 但病人之间程度互不相同。不稳定斑块的致血栓性高于稳定斑块。

资料曾报告, GP IIIa/PI(A2), I β 基因-5T/C Kozak、高 V 因子, VII 因子凝血等某些血小板多态性是心肌梗死的独立危险因素。Reiner 等最近温习了已知和可能的动脉血栓性疾病的中间止血表型的遗传易患标志。

糖尿病、高胆固醇血症、吸烟等亦可

致高凝状态。有这些危险因子的病人血栓性并发症增加, 其机制可能系由于血中组织因子水平高。ACS 患者常有促炎及促血栓状态, 后者有纤维蛋白原、PAI、CRP 水平的长时间升高。

许多血液异常引起静脉血栓, 包括抗凝血酶 III 缺乏、C 或 S 蛋白缺乏、对活化的蛋白 C 具有抗性(亦称为 V 因子 Leiden)。在这些情况下, 动脉血栓形成仅稍有增加。但有的学者们认为它们与传统的危险因子相互作用, 形成动脉血栓。

抗磷脂综合征的突出特征为动、静脉血栓形成。此综合征的主要抗体为抗-Cardiolipin 抗体、狼疮抗凝剂和抗凝血酶和 β_2 糖尿蛋白的 IgG 抗体。

肾痛综合征病人的蛋白尿造成各种凝血蛋白因子的浓度和活性不正常。此外, 同时存在的血清蛋白水平低、血小板

增多、高胆固醇血症可能引起动、静脉血栓形成。

有几项尸检研究反映许多旧的斑块断裂而未发生心肌梗死。突出了凝血/纤溶系统的重要性。据此, 若病人的纤溶系统活跃, 可以避免某些斑块断裂血管腔血栓发生。

凝和抗凝平衡的一过性倾斜, 在斑块-血液相互作用造成急性事件中很可能是个重要因子。运动、吸烟时儿茶酚胺释放增加, 可能增加斑块血栓形成的危险。同样, 代谢因子, 如餐后代谢改变等亦可能伴有血液凝固性的增高。雌激素替代治疗亦可能造成高凝状态。

最后, Koenig 等报告, 血液黏稠度, 纤维蛋白原及白细胞计数与冠心事件呈正向关联。此外, Junker 等反映, 血浆黏稠度与冠心病的严重程度呈正向关系。

易损心肌

缺血的易损心肌(未有过动脉粥样硬化引致的心肌损伤)

心脏猝死的一个常见原因是冠脉的骤然闭塞。病人常发生 AMI 或胸痛加重、大量动物实验研究和日益增多的临床证据均提示自主神经系统活性在改变冠脉闭塞预后方面起相当重要的作用。Airaksinen 温习了心肌对急性缺血的易感性, 强调自主神经张力在决定斑块破裂后的预后中起关键作用。交感神经系统活动过度有助于危及生命的室速发生。而副交感神经活化则起抗房颤或室颤作用, 来自缺血心肌的强裂刺激可能使压力反射不正常, 造成血动力学不稳定。

冠脉骤然闭塞的早期, 是医院外发生心脏骤停的生死攸关时刻。不同的个体在这段时间内自主神经反应的类型和严重程度有很大不同。病人已有的冠脉狭窄程度、对心肌缺血的预适应情况、日常的体力活动、服用 β 阻滞剂的情况、性别等均影响自主神经系统反应和发生致

命性室性心律失常的危险程度。晚近研究反映, 自主神经功能受遗传影响, 几种遗传因子可能亦改变急性冠脉闭塞的临床表现。(表 2) 介绍各种心肌易损的情况和标志。

缺血的易损心肌[心肌曾因动脉粥样硬化而受损伤(慢性心肌损伤)]

各种与动脉粥样硬化有关的心肌损伤, 如缺血、新或旧的心肌梗死、炎症和/或纤维化, 均可能增加病人对心律失常和猝死的易损性。数 10 年来, 研发了许多诊断方法, 反映心肌缺血、评估发生危及生命的心律失常的危险。有缺血性心脏病史者, 其心肌损伤的最后形式是缺血性心脏病。随着研发出有效的抗高血压新药, 更有效地处理 AMI, 脑卒中及 AMI 死亡已稳步降低。目前病人发生急性事件后较多存活, 有的随后发生心衰或缺血性心脏病, 可能发生致命性心律失常。相当数量的病人, 心脏病表现的第一个症状是心脏猝死。这一点很重

要, 要记住。美国每年约> 450 000 人死于此一情况。

非缺血性易损心肌

有一小部分病人发生致命性心律失常而非冠脉粥样硬化所致。非冠心病的心脏死亡大部分系由各种心肌病(扩张性、肥厚性、窄缩性)所致。其他的还可能有瓣膜性心脏病, 如主动脉狭窄和原发性电紊乱(长 QT 综合征, Brugada 综合征、WPW 综合征、窦和房室传导不正常, 儿茶酚胺能多形性室速和先天性药物致长 QT 伴有扭转性心律失常)。不常见的还有因胸部创伤而致 Conmotio cordis。少见的还有冠脉起始不正常, 心肌炎、myocardial bridge(表 3、表 4)。循环中非酯化的脂肪酸是中年人猝死的另一危险因素, 血清测量可望有助于易损心肌的筛查。

最近欧洲心脏学会组织的心脏猝死工作小组发表报告, 详述大量能够引起心脏猝死的心肌病情况。

表 2 易损性的血液标志(反映高凝性)

- 血液高凝性的标志(纤维蛋白原、K-dimer、Leiden V 因子)
- 血小板活性及聚集增加(如 GP II b/ IIIa、I a/ IIa I B/ IX 的基因多态性)
- 凝血因子增加(如凝血因子 V、VII、VIII、von Willebrand 和 VIII 因子)
- 抗凝因子减少(如 S 和 C 蛋白, 凝血调素, 抗凝血酶 III)
- 内源性纤溶活性降低(如 t-PA 降低, PAI-1 增加, 某些 PAI-1 多态性)
- 凝血酶原突变(如 G20210A)
- 其他致血栓因子(如抗 cardiolipin 抗体、血小板增多、镰刀细胞病、红细胞增多、糖尿病、高胆固醇血症、高同源性胱氨酸血症)
- 血黏稠度增加
- 一过性高凝状态(如吸烟、脱水、感染、交感神经活性起伏、可卡因、雌激素、餐后等)

表 3 心肌易损的各种情况和标志

因动脉粥样硬化所致的心肌缺血表如下:

ECC 不正常

 静息时

 应激试验时

 无症状缺血(如 Holter 监测时有 ST 段改变)

灌注和心肌存活情况不正常

 PET

 SPET

心壁活动不正常

 超声心动图

 MR 影像

 X-光心室图

 MSCT

无动脉粥样硬化所致的心肌缺血

 交感神经系统活化过度

 自主神经系统反应性不正常

 左室肥大

 心肌病(扩张性、肥厚性或缩窄性)

 瓣膜病(主动脉狭窄和二尖瓣下垂)

 电生理不正常

 长 QT 综合征, Brugada 综合征, WPW 综合征、

 窦及房室传导障碍、拟儿茶酚胺多形性室速、

 T 波交换、药物致抽转型、心律失常

 Commotio Cordis

 冠脉起始异常

 心肌炎

 myocardial bridge

表 4 易损心肌电生理危险现有的分层方法

诊断标准

 心律失常

 QT 离散

 QT dynamic

 T 波交替

 心室晚电位

 心率变异

诊断技术

 无创性

 静息心电图

 应激心电图

 连续记录心电图

 体表高分辨率心电图

 创伤性

 程序心室刺激

 实时 3D magnetic-navigated activation map

易损病人的危险评估

传统的危险评估方案

虽然已有大量研究, 还建立了多种危险预告模型, 传统的 CHD 危险因素未能预告相当大的一部分(25%~50%)冠

心病的发生。根据长期人群随访研究建立的危险预告模型未能预告某一个体近期的危险。Ridker 等报告血清 CRP 等炎症标志的影响大于 LDL, 值得注意。

已建立了多种危险因子评估模型(如费明汉、Sheffield、新西兰、加拿大、英国、欧洲、Dundee Munster [PROCAM] 和 MONICA), 但均系基于参与慢性动脉粥

样硬化的发生和发展的传统危险因素。若添加几种正在兴起的危险因素,尤其是几种提示疾病活动程度的危险因素(如斑块炎症)可望个体化地评估危险。

研究反映,传统的危险评估方案有助于大人群的远期预后。但它们不足以预告近期事件,尤其是用于临床的个体危险预告。例如,费明汉计分高,虽然能

预见 10 年的不良心血管事件发生,但未能准确预告个体病人的事件,不能为心血管病医生们提供识别、治疗及预防近期 ACS 和猝死病人的明晰途径。用心电图、心肌灌注试验和冠脉影像评估冠脉情况亦一样。影像发现冠脉狭窄或有可逆的灌注缺损(缺血),虽然认为是个

主要的危险因素,将来还须配合几种正破土而出的危险评估,才可望检出易损病人,更准确地预告近期的预后。有些未见冠脉狭窄或心肌缺血象征的人,甚至有些无传统危险因素的人,可能获益于目前正在发展中的评估生物学和炎症的方法。

新危险的方针评估

我们根据下列诸项提出一个易损累积指数:

- 易损斑块/动脉
- 易损血液(易形成血栓)
- 易损心肌(易发生危及生命的心律失常)

这并不是无视业已证明能预告远期预后的传统危险评估方案,而是增强它们,使之更准确,尤其是在预告近期预后方面。

动脉粥样硬化是散在的、多系统的慢性疾病状态,累及血管、代谢、免疫系统,有各种不同的局部和周身的表现。因此,必需评估总的易损性负荷而不仅探察一个不稳定的冠脉斑块。一个包括

总动脉粥样硬化负荷和冠脉(主动脉和颈动脉、股动脉等)的易损斑块,包括种种血液和心肌易损因子的复合危险计分(即易损指数)应是一个较准确的危险分层方法。这样一个易损指数将提示 1 例具有某些危险因子的病人,今后一年发生临床事件的可能性。采用当代先进的生物信息工具,如神经网络,将在相当程度上提高危险的计算。

将来用于这种危险分层的信息可能来自几个较小前瞻性研究(如几种新的影像技术)和多项回预性队列研究(如观察几种血清因子),这样可以量化地计算近期发生心血管事件的危险。已经进行了少数几项这样的研究,有的正在研究之中。

搜寻易损病人

筛查易损病人的理想方法应是:①价格廉;②相对地无创性;③重复性好;④用于无症状人群无困难;⑤能在已肯定的危险因素的基础上提高预告值。这样的方法将能提供价廉物美、循序渐进的进一步危险分层,提供可靠的诊断和监察疗效的途径。显然,用目前的方法难以达到这一目标,但若心血管领域学术界和工业界同心协力,致力于研发识别易损病人的筛查和诊断新技术,则此目标指日可待。

(转载心血管病研究展望 2003 年 11 月第 72—74 期 中国医学科学院医学信息研究所 余国膺)

(上接第 147 页)

参考文献

1 Sen R, Baltimore D. Cell, 1986, 47: 921~928.	9 Bergmann MW, Loser P, Dietz R, et al. J Mol Cell Cardiol, 2001, 33: 1223~1232	16 Gupta S, Purcell NH, Lin A, et al. J Cell Biol, 2002, 159: 1019~1028
2 Chen F, Castranova V, Shi X. Am J Pathol, 2001, 159: 387~397	10 Craig R, Wagner M, McCardle T, et al. J Biol Chem, 2001, 276: 37621~37629	17 Gupta S, Young D, Sen S, et al. European Journal of Biochemistry, 2003, 270(s1): 182
3 Thanos D, Maniatis T. Cell, 1995, 80: 529	11 Karin M, Lin A. Nat Immunol, 2002, 3: 221~227	18 Cook SA, Novikov MS, Ahn Y, et al. Circulation, 2003, 108: 664~667
4 Abraham E. Crit Care Med, 2000, 28(4 suppl): N100~N104	12 Deveraux QL. EMBO J, 1997, 17: 2215~2223	19 De Keulenaer GW, Wang Y, Feng Y, et al. Circ Res, 2002, 90: 690~696
5 Whiteside ST, Israel A. Semin Cancer Biol, 1997, 8: 75~82	13 Kirshenbaum LA. Clin Invest Med, 2000, 23(5): 322~330	20 Force T, Haq S, Kilter H, et al. Circulation, 2002, 105: 402~404
6 Martin RD, Hoeth M, Warbinek RH, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20: e83~e88	14 Purcell NH, Tang G, mercurio F, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 6668~6673	21 Himtani S, Otsu K, Nishida K, et al. Circulation, 2002, 105: 509~515
7 Wong SCY, Fukuchi M, Mehnyk P, et al. Circulation, 1998, 98: 100~103	15 Higuchi Y, Otsu K, Nishida K, et al. J Mol Cell Cardiol, 2002, 34: 233~340	22 Higuchi Y, Otsu K, Nishida K, et al. J Biol Chem. 2003, 278(23): 20770~20777
8 Mustapha S, Kirshner A, De moissac D, et al. Am J Physiol Heart Circ		