

血管早期损伤发病机制、临床评估与综合干预的研究进展

中山大学附属第一医院高血压血管病科 陶军

心脑血管疾病虽然发生部位不同，其发病机制和病理基础都是动脉粥样硬化。大量证据显示，早在动脉管腔出现明显狭窄或闭塞性病变之前，动脉血管壁即已发生功能及（或）结构的改变。多种危险因素如衰老、糖尿病、高脂血症和高血压等都是通过损伤血管内皮，导致血管内皮结构和功能完整性丧失，触发了动脉粥样硬化疾病的发生发展，血管内皮损伤是动脉粥样硬化血管疾病发生的共同通路和关键环节，是动脉粥样硬化发生的最早阶段。本文将就血管早期损伤的发病机制、临床评估与综合干预方式做一简单综述。

（一）血管内皮损伤是动脉粥样硬化血管病变的早期阶段

血管内皮是覆盖于血管内表面的单细胞层，血管内皮不仅是血管的渗透屏障，还是一个多功能的旁分泌和内分泌器官，其表达和分泌的多种生物活性物质在调节血管张力、血栓形成、平滑肌细胞生长、免疫应答、细胞外基质和炎症反应等方面具有关键性作用。正常的血管内皮功能是维持心血管系统稳态的基本条件。

1976年，Ross提出动脉粥样硬化血管内皮损伤反应学说，该学说认为，在严重的动脉粥样硬化血管结构损伤发病之前已有血管内皮功能障碍，随后才是相关的血管壁炎症及增生结构损伤改变，血管内皮损伤在动脉粥样硬化发病中起到一种“扳机”作用。心血管疾病的多重危险因素如高血脂、高血糖、高血压、吸烟、肥胖、高龄、高半胱氨酸血症等都是通过损伤共同通路内皮细胞，而启动（或加速）动脉粥样硬化及其相关疾病的发生（或发展）。内皮功能改变出现在明显动脉粥样硬化病变形成之前，是动脉粥样硬化发生的最早阶段。这些研究不仅表明内皮损伤在动脉粥样硬化发病中的作用和地位，同时也提示了监测病变进展和有效治疗的方法。

（二）血管内皮损伤及修复的新机制

（1）EPCs修复血管损伤机制的提出

传统的观点认为血管内皮损伤的修复依赖损伤部位邻近的正常内皮细胞增殖爬行覆盖修复损伤的内皮层，但是邻近的内皮细胞属于成熟终末分化细胞，其增殖迁移修复能力弱，不足以快速形成再内皮化修复损伤的内皮层。

1997 年, Asahara 发现了血管内皮损伤修复的新机制: 在人类外周血中存在一种骨髓源性内皮祖细胞 (Endothelial Progenitor Cells, EPCs), 具有游走特征, 并能黏附损伤血管内壁定向分化形成成熟内皮细胞, 实现血管再内皮化, 修复血管内皮损伤。随后很多的研究进一步表明, EPCs 在修复血管内皮损伤、血管再内皮化、血管新生方面具有重要的意义, 是维持血管内皮功能平衡的重要因素。EPCs 数量与功能的下降与各种心脑血管疾病危险因素密切相关。研究发现, 在衰老、冠心病、高血压等病理状态下, EPCs 的数量和功能明显下降。EPCs 数量和功能的下降, 提示内源性血管损伤修复能力的下降, 这为动脉粥样硬化血管内皮损伤的发病机制提出了一个新思路, 也为修复动脉粥样硬化血管内皮损伤提供了新途径。

(2) EMPs 损伤血管内皮的研究现状

1990 年 Hamilton 等人在体外应用补体复合物刺激人脐静脉内皮细胞诱导内皮来源的亚微米级微颗粒生成释放, 从而首次提出内皮微颗粒 (Endothelial Microparticles EMPs) 的概念。随后 Coombs 等人 1999 年首次在临床研究中报道狼疮患者体内检测到 EMPs 水平升高, 之后亦证实在多种存在内皮激活或高凝状态的疾病中如高血压、糖尿病、冠心病等 EMPs 水平升高, 确立了 EMPs 作为内皮损伤标志的地位。近年来, 研究认为 EMPs 不仅是内皮损伤的标记物之一, 也作为直接介质诱导并加重内皮损伤, 表现为损害内皮依赖的血管舒张功能, 降低毛细血管新生能力、促进凝血等, 使机体陷入内皮损伤——EMPs 生成释放——内皮损伤加重的恶性循环。2004 年 Brodsky 等人的体外研究报道 EMPs 水平在 $10^5/\text{ml}$ 时即可削弱乙酰胆碱诱导的鼠胸主动脉舒张反应, 并呈剂量依赖性加重, 应用一氧化氮合酶抑制剂 L-NAME 可减轻 EMPs 的血管损伤作用, 证实 EMPs 通过降低一氧化氮生物利用度导致血管内皮功能障碍。我们先前的研究发现在血压控制正常的高血压病患者, 单纯降压不足以完全降低 EMPs 水平, 动脉弹性功能也未充分改善, EMPs 水平升高是动脉弹性功能减退的独立影响因素。以 EMPs 为治疗靶点, 降低 EMPs 水平是进一步改善血管病变的关键, 打断内皮损伤——EMPs 生成释放的恶性循环可能是我们减轻动脉粥样硬化内皮损伤的新途径之一。

(三) 血管损伤的早期评估手段 EMPs、EPCs 作为新指标的提出

概括来讲，现今已应用到临床评价血管损伤的方法可分为两大类：一类是有创的检测方法，另一类为无创的检测方法。

有创的检测方法包括冠状动脉或外周动脉（如肱动脉）内灌注乙酰胆碱（Ach），测量动脉血管直径和流量变化。这种方法的缺点是有创，且设备要求复杂，不适合广泛的临床应用。无创方法有血管超声检测肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能（flow-mediated dilation, FMD）、颈动脉内—中膜厚度（intima-media thickness, IMT）、臂踝脉搏波传导速度(brachial ankle pulse wave velocity, baPWV)、踝臂指数(ankle brachial index, ABI)、中心动脉压(Central Aortic Pressure CAP)、增强指数(augmentation index, AI)、大动脉弹性指数(large arterial elasticity index, C1)和小动脉弹性指数(small arterial elasticity index, C2)以及 EMPs、EPCs等新的生物学标记物。

（1）肱动脉血流介导性舒张（flow-mediated vasodilatation FMD）

肱动脉血流介导性舒张（flow-mediated vasodilatation FMD），即内皮依赖性血管舒张功能是常用的无创内皮功能评价方法。其原理为阻断患者被测动脉血管的近端或远端血流 5 分钟，放气后由于阻力血管舒张，引起血流迅速增加，（反应性充血），从而刺激血管内皮依赖性舒张，如果内皮功能受损，反应性充血刺激内皮细胞释放的 NO 则减少，血管舒张减弱。用反应性充血后血管舒张的直径变化作为评估指标。

FMD 的正常参考值>10%。高血脂、高血糖、高血压、吸烟、肥胖、高龄等心血管病的危险因素及均可以使 FMD 下降，但对含服硝酸甘油后的血管（内皮非依赖性）舒张反应影响不大。临床上运用时，需注意 FMD 影响因素较多，如时间、温度、食物、药物、交感刺激和生理节律等，因此需严格按照操作指南进行检测，此外最好由熟练的超声科医生完成，以保证操作的可重复性和准确性。

（2）脉搏波传播速度(PWV)

脉搏波传播速度(PWV)是心脏泵出血时形成动脉搏动波沿动脉血管壁由近心向远心端的传导速度，是通过测量脉搏波的传导时间和两个记录部位的距离求得的。为两个记录波点位的距离(L)与脉搏波传导时间(T)的比值(L/T)。计算公式为： $PWV (mm/s) = L / t$ 。PWV 运用“当动脉硬化时由心脏输出的血液产生的波动(脉搏波)的传导速度会加快”这一原理，测量 2 次心跳之间的波动(脉搏波)传导速度，判断血管的弹性程度。动脉血管弹性越大，脉搏波传播速度越小。

超声多普勒测量颈动脉一股动脉脉搏波传导速度(carotid-femoral artery PWV, cfPWV)是反映大动脉弹性功能的经典方法,目前国际上也应用全自动动脉检测仪通过测量肱动脉和胫后动脉之间的肱踝脉搏波传导速度(brachial-ankle artery PWV, baPWV)反映动脉弹性,其具有检测速度快、无创伤、准确灵敏、操作便捷、不受操作者影响、重复性好等特点。

健康成年人一般 cfPWV<900mm / s, baPWV<1400mm / s。PWV 是主要反映动脉僵硬、弹性和顺应性的指标,其数值越大,动脉的扩张性越差,僵硬度高,弹性就越差。研究证实 PWV 是预测心血管病死亡和全因死亡的超越传统危险因素独立预测因子。

(3) 中心动脉压(CAP: central aortic pressure)

所谓中心动脉压,就是主动脉血压,一般指升主动脉根部收缩压。心脏射血后,血管腔内压力以压力波方式沿着动脉壁从心脏向外周传递,每秒 8—10 米,远超过血流速度(1 米 / 秒),前向压力波在几何构形和组织结构与大动脉有明显差异的阻力小动脉部位(距离心脏平均约 80cm)产生反射,这种反射压力波迅速逆向传递,并与前向压力波在收缩晚期和舒张早期重叠融合,成为实际状态的压力波。通常所谓的血压,如果不是特别说明,是指在上臂肱动脉部位采用间接测量方法获得的数据,压力波的最高点是收缩压;压力波的最低点是舒张压。中心动脉压并不等于平时血压计所测到的外周肱动脉压。

中心动脉压可通过心导管手术直接测定升主动脉根部压力,但此方法为有创伤性的检查。现临床上已有无创性检测中心动脉压的仪器,可直接测定中心动脉压和反射波增强指数。近年来一些前瞻性的临床随访研究证实,中心动脉压升高与心、脑、肾等器官损害及其并发症发生有非常密切的关系。ASCORT-CAFÉ 研究证实不同药物降低中心动脉压的程度是不同的。该研究入组了 2073 名高血压患者,随机分成氨氯地平治疗组和阿替洛尔治疗组,平均随访 3 年,结果发现两组在外周肱动脉血压下降程度上无显著差异,但中心动脉压下降程度上则氨氯地平组明显优于阿替洛尔组,氨氯地平组终点事件发生较阿替洛尔组少。因此可得出中心动脉压与心脑血管事件密切相关。中心动脉压检测可用于评价降压药疗效,优化高血压治疗方案。此外,还主要应用于临床动脉硬化的早期诊断及筛查。

(4) 反射波增强指数(Augmentation Index, AI)

当压力波沿着动脉壁向外周前向传导时,在组织结构明显不同的血管(通常

是阻力小动脉)处产生反射波;反射波以同样的速度向近心端动脉逆向传导,逆向传导与前向传导的压力波将重叠。该反射波在收缩晚期形成增强压(augmentation pressure)。AI通常指中心动脉(即主动脉)部位在收缩期发生重叠的反射波高度除以整个收缩期压力波高度(即脉搏压)。计算公式为 $AI = \Delta P / PP$

AI的测量使用一种有高品质压力传感器的笔形探头,在很小的压力敏感区域(0.5mm×1.0mm)范围内,从体表动脉(通常在桡动脉)处获得不失真的连续的动脉压力波形。用电脑软件实时将桡动脉压力波形转换成中心动脉(主动脉)压力波形,自动测量中心动脉收缩压、舒张压、脉压,并计算出AI。

AI的正常值应小于0。AI能定量反映整个动脉系统的总体弹性,敏感地显示因大、小动脉弹性改变引起的压力波反射状况。AI越大,提示压力反射波在收缩压和脉压增大中的作用越强;AI缩小,收缩压和脉压也随之下降。AI已成为评价总体动脉弹性有价值与前景的指标。AI也常被用于观察药物改善动脉弹性的疗效。AI的主要局限性是不能区分大动脉弹性与小动脉弹性。记录到的桡动脉波形准确程度明显受操作影响,例如探头角度、施加的压力大小、手抖动等,需要熟练操作后数据才可信,否则在随访过程中可能重复性较差。

(5) 大动脉弹性指数 C1 和小动脉弹性指数 C2

大动脉弹性指数 C1 是舒张期血流容积减少与压力下降之间的比值,又称容量顺应性。小动脉弹性指数 C2 是舒张期血流容积振荡变化与振荡压力变化之间的比值,又称振荡顺应性。大、小动脉弹性指数 C1、C2,以动脉弹性功能测定仪记录桡动脉波型,使用理论公式计算出 C1 和 C2,反映整个系统内压力与容积的关系。C1 与 C2 分别反映大动脉与小动脉弹性功能,C1 和 C2 越小,表示大动脉与小动脉弹性越差。

C1 与 C2 明显受性别、年龄和血压水平(尤其收缩压)的影响。非常值得关注的是,处于血压正常高限者 C2 明显低于理想和正常血压者。这表明通过检测 C1、C2 能敏感的反映动脉弹性功能状态,特别是 C2,作为一种较精确的分析小动脉弹性减退的技术,是反映动脉早期受损的指标,有利于早期筛选出亚临床的血管病变,更是优于其他检测方法。不仅在高血压患者,甚至在正常血压的糖尿病、高胆固醇血症患者都可发现 C1 和 C2 下降。多种心血管危险因素同时存在时,C1 和 C2 数值更低。C1 和 C2 被认为有可能对心血管危险分层提供更有实际意义的依据。

(6) EMPs、EPCs——反映内皮损伤的新的生物学标记物

这些方法在反映动脉血管整体结构和功能方面各具优势。但是，在血管整体功能改变之前已经存在内皮结构和功能的生物学改变——EMPs水平升高并EPCs数量和功能的下降，这种改变发生在明显功能结构改变之前，能反映更早期的内皮层损伤。以往的血管损伤评价指标如传统的动脉粥样硬化危险因素分层以及上面提到的早期血管功能结构检测方法，都侧重于反映动脉粥样硬化进展的某一阶段、某一程度，是动脉粥样硬化进展的结果，是对动脉粥样硬化进展程度的反映。而对内皮损伤这一动脉粥样硬化的起源和始动环节缺乏及时的检测及研究。

EMPs和EPCs作为一对反映血管内皮损伤/修复的标记物，二者数量和功能的改变更可以早期反映内皮损伤修复失衡，较全面描述血管内皮工作状态，反映动脉粥样硬化始动机制，是研究动脉粥样硬化发生发展的新指标。

(四) 血管早期损伤的综合干预

寻找血管早期损伤的有效的综合干预措施，在疾病的“上游”阶段逆转血管损伤，将对于减轻动脉粥样硬化疾病的发病率、降低死亡率、减轻医疗负担产生积极的意义。综合的干预手段包括生活方式的干预、药物等。如前所述，EMPs水平的升高、EPCs数量和功能的下降参与了血管早期损伤的发生发展，提示了内源性修复血管损伤能力的下降，那么降低EMPs和上调EPCs的数量和功能将成为修复血管内皮损伤的有效手段。

目前已证实下列方法可以调动内源性 EPCs: GM-CSF、G-CSF、VEGF、PGF、EPO、AP-1、SDF-1、雌激素、他汀类药物和 PPAR γ 激动剂。但是 GM-CSF/G-CSF 可以促进血管壁的炎症反应加速动脉粥样硬化斑块的进展；VEGF/PGF/EPO/AP-1/SDF-1/雌激素/PPAR γ 激动剂都有特殊的生理作用和意义，不适合作为调控 EPCs 的常规药物；他汀类药物短期上调 EPCs 作用明显，但新近报道长期使用后 EPCs 数量反而下降，且价格昂贵。因此寻找有效而且能够大范围临床推广应用的提高内源性 EPCs 的调动剂，对于防治早期动脉粥样硬化血管疾病有十分重要的意义。

运动是保护内皮功能的重要方法，能有效改善动脉粥样硬化血管患者的内皮依赖舒张功能，减少远期心血管病事件的发生。我们发现通过在体运动提高切应

力, 不仅能明显增加人循环EPCs的数量, 还明显上调其迁移和增殖等功能活性, 是调节EPCs功能和维持心血管稳态的重要方法。因此, 运动是一种简便易行、安全有效并且自然价廉的增强内源性抗血管内皮损伤的生理性修复手段。

黄连素是我国一个已经广泛运用于临床治疗腹泻和抗菌的中药提取物, 具有廉价、毒副作用小、治疗窗宽等特点。但最近的研究表明, 黄连素还有广泛的心血管药理作用, 具有保护血管内皮、降血压、非他汀类的降脂作用等。我们的研究表明, 口服黄连素可以增加人体循环中 EPCs 数量, 并改善血管内皮功能和动脉弹性。在进一步动物预实验中, 我们发现黄连素能上调 EPCs 数量和功能, 加快损伤血管再内皮化, 减少新生内膜增生。这提示黄连素可以作为 EPCs 的调动剂, 增强内源性抗血管内皮损伤能力, 具有修复动脉粥样硬化血管内皮损伤的作用。我们在健康志愿者的初步实验也发现, 口服黄连素可以明显降低循环 EMPs 水平, 同时大动脉弹性功能改善。这些已发表的或正在进行的研究显示黄连素既抑制内皮损伤也上调内皮修复能力, 从两方面作用致力于恢复正常的内皮功能, 将会是一种防治早期动脉粥样硬化血管内皮损伤的理想药物治疗方法。但目前仍需进一步的大规模临床研究观察其疗效。

此外部分中成药同样显示可以改善内皮功能、修复血管损伤, 提示寻找中西医结合治疗血管损伤将是有效和可行的手段。

综上所述, 血管内皮损伤是动脉粥样硬化疾病的始动环节, 早期无创评估血管损伤, 寻找有效的综合干预手段将成为动脉粥样硬化疾病防治的新策略。