

rolIntervention, 2014, 10(1):105-112.

- [25] de Marchi SF, Streuli S, Haefeli P, et al. Determinants of prognostically relevant intracoronary electrocardiogram ST-segment shift during coronary balloon occlusion[J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(9): 1234-1239.

- [26] Meier B. Intracoronary electrocardiogram: a free and underexploited diagnostic tool in angioplasty[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(9):997-999.

收稿日期:2015-11-03

内皮损伤与阿司匹林内皮保护作用

杨天伦 综述

(中南大学湘雅医院心内科, 湖南 长沙 410008)

【摘要】 血管内皮细胞除作为血液与间质组织间的屏障外,还可分泌多种活性物质,以保持血管舒张及收缩因子间的平衡,参与血小板功能调节和凝血因子的清除和纤维溶解过程,调节血管平滑肌生长;调节炎症和免疫反应过程。一旦在某种或多种危险因素的作用下发生血管内皮损伤,引起内皮功能障碍,从而导致一系列的病理生理反应、血管重构和斑块形成,因此内皮损伤是动脉粥样硬化发生的始动因素和关键环节。对于动脉粥样硬化事件的预防,在内皮损伤发生之时即应启动,多项研究证实经典抗血小板药物阿司匹林具有显著的内皮保护作用,可显著修复改善内皮依赖性血管舒张功能。现对内皮损伤及阿司匹林的内皮保护作用进展做简要概述,从而强化临床医生对于内皮损伤的认识,在心血管疾病的发生发展过程中及早给予干预,最大程度地延缓疾病的进展。

【关键词】 内皮损伤;阿司匹林;内皮保护

【中图分类号】 R 973+2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Endothelial Injury and Protective Effect of Aspirin

YANG Tianlun

(Department of Cardiology, Xiangya Hospital of Centre-south University, Changsha 410008, Hunan, China)

【Abstract】 Vascular endothelial cells, except as a barrier between the blood and interstitial tissue, can secrete a variety of bioactive substances to maintain the balance between vascular relaxation and contraction factors. As well as regulate platelet function, clearance and fibrinolysis of coagulation factor, which can also regulate vascular smooth muscle growth and inflammatory and immune responses. Once the vascular endothelial injury occurred causing endothelial dysfunction due to one or more risk factors, it will result in a series of pathological and physiological reactions, vascular remodeling and plaque formation, so endothelial injury is the initiating factor and key link of atherosclerosis. The prevention of an atherosclerosis event should be initiated at the time of the endothelial injury occurrence. A number of studies have confirmed that the classic antiplatelet drug aspirin possesses significant endothelial protection, which can significantly improve the endothelium dependent vascular relaxation function. In this article, we will offer a brief overview of endothelial injury and the protective effect of aspirin, thereby strengthening understanding of endothelial injury, providing intervention as soon as possible in the development of cardiovascular disease to delay the disease progression to the full extent.

【Key words】 Endothelial injury; Aspirin; Endothelial protection

1 内皮损伤与动脉粥样硬化

在 1999 年 Ross 修正的“损伤反应”学说中,便将内皮细胞功能障碍与动脉粥样硬化(AS)的发生紧密联系在一起^[1]。在各种危险因素的作用下发生内皮损伤时,可引起一系列的病理生理反应,血管舒缩平衡状

态被打破,直接导致血管重构和斑块形成,引发 AS 和心血管事件的发生。究其发生机制,内皮功能损伤的病理状态下为血小板、白细胞、细胞因子活化及黏附提供有利条件,增加血管壁对氧化脂蛋白和炎症介质的通透性,最终导致平滑肌细胞增生及 AS 斑块形成^[2]。

已有大量研究表明内皮功能障碍与已知的 AS 危险因素明显相关,临床常见危险因素如高血压、糖尿病、血脂异常、高同型半胱氨酸血症、吸烟等,另外还包括一些不可改变的因素如衰老、绝经等,并且内皮功能障碍也与危险因素存在的数量相关^[3-4]。上述危险因素与内皮损伤发生的相关性得到近年临床研究的进一步证实。一项研究显示内皮功能障碍与心血管疾病的代谢危险因素(高血压、高血脂、高血糖)均显著相关,高血压人群的內皮损伤典型标志物高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)显著高于非高血压人群(7.43 vs 5.39 mg/L, $P < 0.001$),总胆固醇(TC) ≥ 6.22 mmol/L 人群的 hs-CRP 显著高于 TC < 6.22 mmol/L 者(11.63 mg/L vs 5.85 mg/L, $P < 0.001$),空腹血糖(FPG) ≥ 5.6 mmol/L 人群的 hs-CRP 显著高于 FPG < 5.6 mmol/L 者(9.98 mg/L vs 5.50 mg/L, $P < 0.001$)^[4]。吸烟者的内皮损伤标志物非对称性三甲基精氨酸(ADMA)水平显著高于不吸烟者[(0.60 \pm 0.09) μ mol/L vs (0.49 \pm 0.08) μ mol/L, $P < 0.001$]^[5]。一项研究显示高同型半胱氨酸患者内皮祖细胞(EPC)数量显著低于同型半胱氨酸正常者[(63.9 \pm 11.7) vs (91.5 \pm 14.2), $P < 0.01$]^[6]。这些危险因素可损害内皮功能,并进而引起 AS 和一系列心血管事件的发生。

心血管事件的发生最初是从内皮功能受损开始的,由于内皮功能受损导致血管重构和斑块形成破裂等一系列变化,最终导致了心血管事件的发生。一项研究显示冠心病组血流介导的血管舒张功能(FMD)和硝酸甘油诱导的血管舒张功能(NMD)较冠状动脉正常组显著降低($P = 0.0001$),并且内皮功能障碍的严重程度与冠心病的范围和严重程度有相关性^[7]。另有研究发现血管内皮依赖性舒张功能与独立于主要心血管疾病危险因素外的死亡、心肌梗死及脑卒中复合终点的 5 年发生风险相关^[8]。一项前瞻性队列研究表明内皮功能障碍与 2 型糖尿病($HR = 1.69$)、胰岛素抵抗($HR = 1.92$)或糖代谢异常($HR = 1.50$)协同增加心血管事件风险^[9]。研究显示糖尿病前期伴有肥胖患者内皮功能障碍反映的心血管代谢变化,是灾难性心血管事件的早期危险标记^[10],上述研究均证实了血管内皮损伤及功能障碍与心血管事件发生的关系密切,因此血管内皮功能障碍是这类人群的一个关键治疗目标。如何延缓内皮损伤,以及通过可能的检测,进行及早的干预,对延缓或预防 AS 及心血管事件的发生发展至关重要。

2 内皮损伤的检测

目前对于测定内皮功能有一系列的方法包括直

接及间接测定方法。直接测定法即通过测定血液中的生化变化来反映血管内皮功能,比如多种内皮损伤标志物检测。间接测定法即通过测定某一段血管的血管内径、血流量来间接测定血管内皮功能。

直接测定法中,常见标志物包括血管假性血友病因子(vWF)、hs-CRP、血栓调节蛋白、一氧化氮、内皮素、P-选择素等。近年来,对动脉血管内皮损伤机制的探索日益成为血栓性疾病研究的重要方向,但目前尚无一种标志物成为临床常规使用的指标。vWF 在各类标志物中具有特殊的地位,由于 vWF 几乎仅由内皮细胞产生,因此该指标水平的变化可敏感反映内皮细胞损伤、异常活化或功能障碍的存在^[11]。临床数据也证实了这一点。原发性高血压几乎均伴有血管内皮损伤,国内一项研究发现原发性高血压患者 vWF 含量显著高于正常人群组(170.60% vs 34.54%, $P < 0.01$)^[12];另外,内皮受损和 AS 是慢性炎症反应过程,CRP 直接参与了炎症与 AS 等心血管疾病,是心血管疾病最强有力的预示因子与危险因子^[13]。而 hs-CRP 是特异性更高的反映内皮受损和炎症发生的标志物。一项研究数据表明伴有高血压、高血脂、高血糖等心血管疾病危险因素人群的 hs-CRP 水平显著高于不伴有危险因素的人群(6.49 mg/L vs 4.62 mg/L, $P < 0.001$)^[7]。

间接测定法主要是通过检测内皮功能来评价血管内皮损伤情况,包括 FMD 检测、脉搏波传导速度(PWV)、计算动脉反射波增强指数(augmentation index, AI)等,最常用的是 FMD 检测,即通过测量肱动脉 FMD 以评估血管内皮功能,这种血流介导的内皮依赖性血管舒张,间接反映了内皮释放一氧化氮的功能,进而评估内皮功能。近年一项研究对 804 例受试者进行臂踝脉搏波传导速度(baPWV)和 FMD 检测,结果显示高血压前期组 baPWV 比高血压组低[(1419.98 \pm 209.18) cm/s vs (1487.92 \pm 316.99) cm/s, $P < 0.001$], FMD 比高血压组高[(6.84 \pm 2.64)% vs (6.45 \pm 2.46)%, $P < 0.001$],与血压正常组相比差异也具有统计学意义[正常组分别为(1243.33 \pm 170.52) cm/s 和(8.01% \pm 2.78%)]^[14]。这说明在高血压前期人群中,血管内皮功能障碍已经开始,而高血压人群中内皮损伤更甚,因此早期开展血管内皮功能的检测和干预可以避免 AS 的进展和恶化。

较新的内皮损伤指标包括循环内皮细胞、植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体、EPC 等。近年,内皮细胞微粒已经被描述成为一种新的内皮功能不全的标志物,其定量检测结果可作为内皮功能紊乱的评

价指标,但目前 EMPs 的检测还未形成统一的标准^[15]。

3 阿司匹林的內皮保护作用

改善內皮损伤对于逆转血管功能受损和遏制心血管疾病发生意义重大。经多项研究证实阿司匹林除卓越的抗血小板、预防心血管事件作用外,还具有显著的內皮保护作用。日本一项研究纳入 139 例平均年龄 60 岁的冠状动脉造影正常者并分为 2 组:组 I 予阿司匹林,其中组 I a 予阿司匹林 100 mg,组 I b 予阿司匹林 500 mg;组 II 未予阿司匹林,观察服药后冠状动脉內皮功能。结果显示 100 mg 低剂量阿司匹林组冠状动脉直径变化率最低,表明该剂量阿司匹林对冠状动脉內皮功能具有积极的保护作用^[16]。一项研究中 18 例高血压患者服用 162 mg/d 阿司匹林 8 周,评估阿司匹林对高血压患者內皮功能的作用,结果发现治疗前后 FMD 分别为 6.4% 和 10.4% ($P < 0.0004$),显示阿司匹林显著改善高血压患者血管內皮功能^[2]。并且阿司匹林在发挥內皮保护的作用下,可显著改善临床结果。一项包含 14 项研究 10 万余例参与者的荟萃分析显示阿司匹林可使主要心血管事件降低 10%,心肌梗死降低 14%,缺血性卒中降低 14%;使男性心肌梗死降低 29%,女性缺血性卒中降低 23%;使男性糖尿病患者心肌梗死降低 35%^[17]。

关于阿司匹林內皮保护作用的机制,多项研究也作了相关探讨。早年研究显示阿司匹林通过增加內皮细胞一氧化氮合成和环磷酸鸟苷积聚防止內皮氧化损伤而达到內皮保护作用^[18]。近年来对血浆低密度脂蛋白 (LDL) 亚组份与冠心病关系的研究发现,其中小而密 LDL 在 AS 的发生中起重要作用,是冠心病的危险因子,研究发现血清 LDL 亚组 L5 水平在 ST 段抬高型心肌梗死患者中显著升高。L5 通过一系列反应可以启动损害人的冠状动脉內皮细胞功能,而低质量浓度阿司匹林可抑制此作用,该研究结果为阿司匹林用于心肌梗死的预防新机制提供了证据^[19]。抵抗素是一种脂肪细胞因子,可能通过调节內皮细胞的活性,增加 AS 的风险。一项研究表明,阿司匹林可通过调节腺苷酸活化蛋白激酶、活性氧和內皮型一氧化氮合酶信号,防止抵抗素引起的內皮功能障碍^[20]。另外,一项研究显示,阿司匹林可下调 NADPH 氧化酶 (NOX4) 和诱导型一氧化氮合酶,减轻氧化应激并通过增加內皮型一氧化氮合酶的表达改善內皮细胞功能。因此,阿司匹林可能具有抗氧化修饰 LDL 诱导的內皮细胞损伤的保护作用^[21]。

因此,鉴于內皮损伤在 AS 及心血管事件发生中的始动地位和关键作用,及早服用阿司匹林发挥內皮

保护作用,对心血管事件进行一级预防很有必要。除了各权威指南推荐的应服用阿司匹林进行一级预防的适用指征外,近年有研究发现冠状动脉钙化情况可帮助冠心病和糖尿病进行危险分层,以指导阿司匹林用于一级预防。不论各年龄组、性别、伴有危险因素情况,冠状动脉钙化是无症状糖尿病患者死亡的强预测因子;研究还明确指出冠状动脉钙化 ≥ 100 的冠心病患者服用阿司匹林进行一级预防可净获益^[22-23]。

4 小结

內皮损伤可由高血压、高血脂、糖尿病等多种危险因素引发,是 AS 发生的始动因素和关键环节,并可增加多种心血管事件的发生风险,因此早期识别和改善內皮损伤尤为重要。在临床诊治中可以通过详细询问患者病史,如各危险因素的发病情,进一步检查內皮损伤的临床表现,如动脉斑块、hs-CRP 等,从而做出适当的临床决策,在评估患者安全的前提下进行阿司匹林抗血小板和血管內皮保护治疗。

[参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2):115-126.
- [2] Widmer RJ, Lerman A. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease[J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2014, 2014(3):291-308.
- [3] Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24(6):1468-1474.
- [4] Peng H, Han SH, Liu HY, et al. Relationship of inflammation and endothelial dysfunction with risks to cardiovascular disease among people in Inner Mongolia of China[J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26(10):792-800.
- [5] Szpak D, Grochowalski A, Chrzęszcz R, et al. Tobacco smoke exposure and endothelial dysfunction in patients with advanced coronary artery disease[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2013, 123(9):474-481.
- [6] Zhu J, Wang X, Chen J, et al. Reduced number and activity of circulating endothelial progenitor cells from patients with hyperhomocysteinemia[J]. *Arch Med Res*, 2006, 37(4):484-489.
- [7] Kurtoglu Gümüsel H, Çatakoğlu AB, Yıldırlımtürk Ö, et al. Relationship between endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors and the extent and severity of coronary artery disease[J]. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2014, 42(5):435-443.
- [8] Lind L, Berglund L, Larsson A, et al. Endothelial function in resistance and conduit arteries and 5-year risk of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2011, 123(14):1545-1551.
- [9] van Sloten TT, Henry RM, Dekker JM, et al. Endothelial dysfunction plays a key role in increasing cardiovascular risk in type 2 diabetes: the Hoorn study[J]. *Hypertension*, 2014, 64(6):1299-1305.
- [10] Gupta AK, Ravussin E, Johannsen DL, et al. Endothelial Dysfunction: An Early Cardiovascular Risk Marker in Asymptomatic Obese Individuals with Prediabetes[J]. *Br J Med Med Res*, 2012, 2(3):413-423.
- [11] 门剑龙,任静. vWF 在评估血管內皮功能异常疾病中的研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(12):1165-1168.
- [12] 谭元生,张稳. 原发性高血压病人血管性假血友病因子及超敏 C 反应蛋白的检测意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007, 5(9):810-811.

- [13] 童海. 高敏 C 反应蛋白与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(9):746-750.
- [14] 杨娉婷, 袁洪, 王雅琴, 等. 高血压前期体检人群血管内皮功能及其与脉搏波传导速度的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(5):472-476.
- [15] 李贤. 内皮细胞微粒的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(4):522-524.
- [16] Teragawa H, Mitsuba N, Ishibashi K, et al. Positive influence of aspirin on coronary endothelial function: importance of the dose[J]. *World J Cardiol*, 2013, 5(11):426-433.
- [17] Xie M, Shan Z, Zhang Y, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events: meta-analysis of randomized controlled trials and subgroup analysis by sex and diabetes status[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e90286.
- [18] Grosser N, Schröder H. Aspirin protects endothelial cells from oxidant damage via the nitric oxide-cGMP pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(8):1345-1351.
- [19] Chang PY, Chen YJ, Chang FH, et al. Aspirin protects human coronary artery endothelial cells against atherogenic electronegative LDL via an epigenetic mechanism: a novel cytoprotective role of aspirin in acute myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1):137-145.
- [20] Ou HC, Lee WJ, Wu CM, et al. Aspirin prevents resistin-induced endothelial dysfunction by modulating AMPK, ROS, and Akt/eNOS signaling[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(4):1104-1115.
- [21] Chen B, Zhao J, Zhang S, et al. Aspirin inhibits the production of reactive oxygen species by downregulating Nox4 and inducible nitric oxide synthase in human endothelial cells exposed to oxidized low-density lipoprotein[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(5):405-412.
- [22] Silverman MG, Blaha MJ, Budoff MJ, et al. Potential implications of coronary artery calcium testing for guiding aspirin use among asymptomatic individuals with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3):624-626.

收稿日期:2015-10-27

华法林相关性肾病

王鹏举 综述 陈茂 审校

(四川大学华西医院心内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 华法林相关性肾病是华法林治疗过程中一种并不少见的并发症, 虽然该概念已提出 15 年, 但其发病机制仍不清楚, 同时也缺乏相对具有特异性、敏感性的临床诊断标准, 现将华法林相关性肾病的研究进展进行综述。

【关键词】 华法林; 华法林相关性肾病; 急性肾损伤

【中图分类号】 R973⁺2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.02.000

Warfarin-related Ephropathy

WANG Pengju, CHEN Mao

(Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Warfarin-related nephropathy is not a rare complication during treatment with warfarin. Although the concept has been proposed for 15 years, the etiology is still not clear. Correspondingly there is lack of diagnostic criteria characterized by well sensitivity and specificity in clinical practice. The present study reviews the etiology, clinical manifestation, risk factors and prognosis of warfarin-related nephropathy.

【Key words】 Warfarin; Warfarin-related nephropathy; Acute kidney injury

华法林属于双香豆素类口服抗凝药物, 主要通过抑制维生素 K 环氧化物还原酶, 抑制凝血因子 II、VII、IX、X 的合成, 达到抗凝作用^[1]。近年来广泛应用于预防和治疗各种血栓性疾病(心房颤动、肺栓塞、下肢深静脉血栓等), 华法林抗凝效果确切, 但是临床使用常常受限于其较窄的治疗窗, 较大的个体之间剂量差异(受基因、饮食、药物等影响), 以及复杂的监测[需

要频繁检测凝血酶原时间和国际标准化比值(INR)调整用药剂量]^[2]。华法林常见的并发症是出血, 其风险与患者血栓栓塞风险呈现较强的相关性。近来发现, 慢性肾病患者使用华法林治疗过程中极易过度抗凝造成肾小球出血, 进而导致急性肾损伤, 这种在华法林使用过程中, 因华法林过度抗凝导致的急性肾损伤现象, 被称为“华法林相关性肾病”。