

## · 主题综述 ·

## 炎症标志物与颈动脉粥样斑块的稳定性

李乐亮 综述 李萍 审校

(南昌大学第二附属医院心血管内科, 江西 南昌 330006)

**【摘要】** 动脉粥样硬化是一种全身系统性疾病, 主要影响人体的大、中动脉。同时其与炎症反应密切相关, 因炎症反应产生的一些生物标志物, 如 C 反应蛋白和白介素-6 等可作为心血管终点事件的可靠预测指标。既往的一些临床研究多为探索炎症标志物与亚临床的动脉粥样硬化之间的关系, 即颈动脉内膜中层厚度。然而, 炎症标志物与颈动脉粥样斑块稳定性之间的关联尚不可知。现综述炎症生物标志物与颈动脉粥样斑块稳定性之间的关系。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 炎症; 斑块; 生物标志物

**【中图分类号】** R543.1; R446.11<sup>+</sup>9

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.001

## Stability of Inflammatory Markers and Carotid Artery Plaque

LI Leliang, LI Ping

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China)

**【Abstract】** Atherosclerosis is a systemic disease that primarily affects the body's large arteries. At the same time it is closely related to inflammation, some of the biomarkers produced by inflammation, such as C-reactive protein and interleukin-6 can be used as a reliable predictor of cardiovascular outcome events. Some clinical studies exploring the relationship between mostly markers of inflammation and sub-clinical atherosclerosis, that is, carotid intima-media thickness. However, markers of inflammation associated with carotid plaque stability still unknown. This article reviewed the relationship between biomarkers of inflammation and carotid artery plaque stability.

**【Key words】** Atherosclerosis; inflammation; plaque; biomarkers

随着对动脉粥样硬化发生发展研究的深入, 越来越多的证据表明其可能是一种慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>。而颈动脉粥样硬化性疾病在老年人群中更常见。流行病学调查显示, 80 岁以上人群中 5% 的女性和 12% 的男性有无症状的中度颈动脉粥样硬化 (狭窄率 50% ~ 70%); 同时分别有 1% 的女性和 3% 的男性有无症状的重度颈动脉粥样硬化 (狭窄率  $\geq 70\%$ )<sup>[2]</sup>。颈动脉斑块的稳定性在缺血性脑血管病致病机制中的作用被逐步认识, 尤其是不稳定性粥样硬化斑块的形成是缺血性卒中的重要危险因素, 不稳定斑块的破裂可直接栓塞下游血管, 裸露的含高凝物质的核心与血液接触, 能迅速形成血栓, 引起急性缺血事件发生<sup>[3]</sup>。如前所述, 动脉粥样硬化的发生发展与炎症密切相关。临床工作中, 可以通过检测某些血清炎症标志物来评估颈动脉斑块的受损状况。常用的标志物

主要包括: C 反应蛋白 (CRP)、纤维蛋白原、血清淀粉样蛋白 A (SSA)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、血清基质金属蛋白酶 (MMP) 和脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> 等<sup>[4]</sup>。血清标志物可能一定程度反映斑块的进展情况及其稳定性。

### 1 血脂、炎症与斑块的关系

既往研究表明血清低密度脂蛋白水平是导致动脉粥样硬化斑块不稳定的一个重要的危险因素, 同时, 降低血清低密度脂蛋白水平可减少血管炎症反应和增加斑块的稳定性<sup>[5]</sup>。脂蛋白的子类中, 小而密低密度脂蛋白 (sdLDL) 及富含三酰甘油的脂蛋白 (TGRL) 与外周单核细胞及内皮细胞的促炎因子的激活密切相关。Ammirati 等<sup>[6]</sup>指出高密度脂蛋白功能受损可改变淋巴细胞的分布及聚集, 同时也可增加颈动脉内膜中层厚度和导致颈动脉粥样硬化斑块形成。

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81560079); 江西省自然基金重大项目 (20152ACB20022); “赣鄱英才 555 工程” 领军人才培养计划

**作者简介:** 李乐亮 (1989—), 在读硕士, 主要从事高血压研究。Email: lileiliang4234478@163.com

**通信作者:** 李萍 (1968—), 博士生导师, 教授, 主任医师, 博士, 主要从事高血压和血管病研究。Email: lipingsydney@163.com

这进一步说明脂质代谢及其功能受损与机体内炎症反应及动脉粥样硬化斑块密切相关。临床上最常用患者白细胞及淋巴细胞计数来直观地反映机体炎症情况,最近一项研究详细报道了循环血中的白细胞计数可作为评估机体炎症反应及免疫状态的一个有价值的工具,且炎症反应状态下的 T 细胞和 B 细胞也与动脉粥样硬化密切相关<sup>[7]</sup>。Sternberg 等<sup>[8]</sup>证明在伴有颈动脉斑块的患者中,其体内的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞活性明显增强,同时其他的一些炎症标志物表达也增多。由此可见,血脂水平、机体炎症反应与颈动脉粥样硬化及斑块之间可相互影响,且紧密相连。

## 2 炎症标志物与颈动脉斑块

### 2.1 CRP 与颈动脉斑块

众所周知,CRP 是一种重要的炎症标志物。先前的研究并没有证实 CRP 与颈动脉斑块的发生及发展之间有相关性,尤其是 Halvorsen 等<sup>[9]</sup>的一项大样本人群研究中显示,无论男女,CRP 与颈动脉斑块之间似乎并不存在某种关联。同样,Chapman 等<sup>[10]</sup>在一项纳入近 1 000 例的研究中也得出类似结果。而随着研究的深入,近年来有研究发现,血清超敏 CRP(hs-CRP)也可作为颈动脉斑块发生的预测因素,但是其质量浓度并不与颈动脉粥样硬化狭窄程度相关。实际上,Thiele 等<sup>[11]</sup>就曾在动脉粥样硬化斑块里的炎症细胞中发现有大量 CRP 单体积聚。至于其两者之间的关联机制,另外有研究提出,血清 CRP 质量浓度升高可致机体低级别炎症反应,这是导致血管内皮功能紊乱的主要原因<sup>[12]</sup>。此外,CRP 可促使单核细胞-内皮细胞黏附、低密度脂蛋白在巨噬细胞中积聚、血小板聚集、活性氧化物产生及内皮细胞一氧化氮产生减少等一系列反应。这些都将导致颈动脉粥样硬化及斑块的形成。近年来,随着对 CRP 在颈动脉粥样硬化斑块中的作用被认知,针对这两者之间的机制的研究也越来越多,且逐渐深入。

### 2.2 纤维蛋白原与颈动脉斑块

纤维蛋白原被熟知的是其在凝血功能中发挥的作用,作为一种由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,即凝血因子,在机体凝血功能中发挥巨大的作用。随后,其在动脉粥样硬化及血栓形成过程中的作用也开始为人所知。不仅参与血栓疾病的发生,还可明显增加颈动脉内膜中层厚度,这是早期动脉粥样硬化的标志,同时也可作为动脉粥样硬化性心血管疾病的预测因素<sup>[13]</sup>。有研究证实,在动脉粥样硬化损伤的进程中常常有纤维蛋白原的产生和纤维蛋白的降解增加<sup>[14]</sup>。纤维蛋白原与颈动脉粥样硬化性斑块之间的

发生机制尚不十分清楚,经过较多实验室研究发现,纤维蛋白原主要是通过以下几种方式来影响斑块的表型,从而破坏斑块的稳定性,导致一些心脑血管事件的发生:(1)增加血管内皮细胞的渗透性,造成内皮细胞功能紊乱;(2)增加低密度脂蛋白在细胞外的积聚,形成泡沫细胞,这也是动脉粥样硬化性斑块的形成前体;(3)局部或全身系统的炎症反应致单核细胞和血管平滑肌细胞的迁移改变;(4)增加血小板反应性或聚集而致局部斑块或血栓形成风险增大;(5)纤维蛋白原还可通过增强机体炎症反应来加重原本的粥样硬化斑块的不稳定性,甚至是导致斑块破裂<sup>[15-16]</sup>。通过以上几种相关机制作用,纤维蛋白原可导致颈动脉斑块的稳定性下降,长此以往可致各种心脑血管疾病的发生风险明显增加。

### 2.3 白介素与颈动脉斑块

IL-6 作为一种促炎细胞因子,它常表达于动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞中,其在动脉粥样硬化的形成机制中扮演着重要角色。一项病例对照研究显示,与正常组相比较,伴有无症状颈动脉狭窄的患者血清中 IL-6 质量浓度更高<sup>[17]</sup>。IL-6 和它下游的信号分子在颈动脉粥样硬化性斑块的发生形成中和斑块的不稳定及易损过程中起到重要作用。IL-6 还可在机体急性炎症期激活一些炎症蛋白的产生,如 hs-CRP 等。而 IL-6 导致颈动脉斑块形成的机制具有多样性,目前大多数研究表明其主要通过使机体内皮细胞功能紊乱而致颈动脉硬化斑块形成。另外一些研究也指出,IL-6 还可诱导肝脏产生纤维蛋白原,进一步促进血栓形成,同时促使其他炎症细胞的激活和释放<sup>[1]</sup>。此外,IL-6 还可通过降低血清中的脂蛋白酶单体水平及其活性来诱导巨噬细胞吞噬脂质,从而促进粥样斑块形成,这些或许都参与到颈动脉粥样斑块形成的机制中<sup>[1]</sup>。当然,IL-6 只是目前被研究最多的白介素家族中的一个,针对其与颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究较多,证据较充分。此外同为白介素家族中的 IL-8 也被报道称其与动脉粥样硬化斑块之间有关联<sup>[18]</sup>,至于白介素家族中其他成员则缺乏较强的临床试验数据来支持,至于其与颈动脉斑块之间的关联机制则有待进一步的研究。

### 2.4 MMP 与颈动脉斑块

MMP 是一种重要的降解细胞外基质的生物蛋白酶。主要由血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和单核细胞分泌。有研究显示,MMP 几乎参与动脉粥样硬化的所有进程,从血管内皮开始受损到动脉斑块形成及破裂,甚至在继发性血栓形成中 MMP

都起到一定的作用<sup>[19]</sup>。MMP 家族较庞大,至少由 23 个结构相似的成员组成,既往研究认为,MMP-1、MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-13、MMP-14 等与颈动脉粥样硬化机制相关<sup>[20]</sup>。其中,MMP-7 和 MMP-14 可能与颈动脉粥样硬化斑块稳定性有关。MMP-7 是 MMP 家族中分子量较小的成员,其可降解各种细胞外基质。Pelisek 等<sup>[18]</sup>研究提出,在动脉粥样硬化患者中,MMP-7 水平的升高与损伤区域泡沫细胞之间密切相关,这说明其可能在斑块的稳定性中起重要作用,其在颈动脉斑块稳定性的评估中具有重要意义。Orbe 等<sup>[21]</sup>发现在健康人群中,MMP-10 与颈动脉内膜中层厚度密切相关。总之,MMP 家族在颈动脉粥样硬化斑块的形成及稳定性中起到较重要的作用,在未来的临

床及实验研究中应该更加重视。

2.5 其他标志物与颈动脉斑块

除上述生物标志物外,尚还有一些其他的生物标志物也与颈动脉斑块之间有关联(详见表 1),如白细胞计数、TNF-α、红细胞沉降率、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1、过氧化低密度脂蛋白、新喋呤、钙结合蛋白(S100A8、S100A9 及 S100A12)、叶酸结合蛋白 4(FABP4)、SSA 和脂蛋白相关磷脂酶 A<sub>2</sub> 等<sup>[8-10,17-18,20-33]</sup>。这些生物标志物在一些研究报道中均提示与颈动脉粥样斑块形成有关联,且其中一些生物标志物的产生或激活可明显降低动脉粥样硬化斑块的稳定性,从而在心脑血管疾病的发生中均起到一定的作用,但这其中具体的机制仍不十分清楚。

表 1 炎症标志物与颈动脉粥样硬化相关性研究汇总

作者	研究人群数	纳入研究患者分组	炎症标志物	结果
Puz 等 <sup>[22]</sup>	95 例	26 例无症状颈动脉狭窄患者 39 例有症状颈动脉狭窄患者 30 例健康人群为对照	白细胞计数、红细胞沉降率、CRP、纤维蛋白原、TNF-α、IL-1β、IL-6 和 IL-10	与正常对照组相比,颈动脉狭窄患者血清 IL-6、纤维蛋白原、红细胞沉降率和 CRP 质量浓度更高。而白细胞计数、TNF-α、IL-6、纤维蛋白原和 CRP 的质量浓度在有症状患者中比无症状者更高
Debing 等 <sup>[17]</sup>	360 例	180 例无症状颈动脉狭窄患者 180 例健康人群为对照	hs-CRP、IL-6 和 sVCAM-1	与健康人群相比,在颈动脉狭窄患者中血清 hs-CRP、sVCAM-1 和 IL-6 质量浓度更高,同时这些炎症指标与狭窄程度密切相关
Halvorsen 等 <sup>[9]</sup>	5 341 例	320 例无症状颈动脉狭窄患者 2 136 例健康人群为对照	白细胞计数、纤维蛋白原和 CRP	血清白细胞计数和纤维蛋白原质量浓度与斑块形成相关
Abbas 等 <sup>[23]</sup>	181 例	159 例重度颈动脉狭窄患者 22 例健康人群为对照	S100A8 蛋白、S100A9 蛋白和 S100A12 蛋白	与健康人群相比,血清 S100A8 蛋白、S100A9 蛋白和 S100A12 蛋白质量浓度在有症状的颈动脉粥样硬化的患者中更高,三者中 S100A12 质量浓度最高
Sugioka 等 <sup>[24]</sup>	102 例	102 例稳定性冠心病伴无症状颈动脉狭窄的患者	新喋呤	新喋呤与斑块形态形成有关
Pelisek 等 <sup>[18]</sup>	101 例	37 例组织学为稳定性斑块且无症状的患者 64 例组织学为不稳定性斑块的患者	MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)、TIMP-2、TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-12	在组织学为不稳定性斑块的患者中其血清 MMP-1、MMP-7、TIMP-1、TNF-α 和 IL-8 更高
Koutouzis 等 <sup>[25]</sup>	119 例	57 例无症状颈动脉狭窄患者 62 例有症状颈动脉狭窄患者	IL-6、TNF-α、IL-1β、SAA 和 hs-CRP	在有症状患者中其血清 IL-6 质量浓度明显高于无症状患者
Garcia 等 <sup>[26]</sup>	62 例	36 例有症状颈动脉狭窄患者 26 例无症状颈动脉狭窄患者	hs-CRP	在有症状患者中其血清 hs-CRP 质量浓度明显高于无症状患者
Abbas 等 <sup>[20]</sup>	205 例	182 例无症状颈动脉狭窄患者 23 例健康人群	MMP-7	与健康人群相比,颈动脉狭窄患者血清 MMP-7 质量浓度明显较高,在有症状颈动脉狭窄患者中则更明显

续表				
作者	研究人群数	纳入研究患者分组	炎症标志物	结果
Holm 等 <sup>[27]</sup>	261 例	28 例无症状的颈动脉狭窄患者 31 例有症状的颈动脉狭窄患者 20 例急性脑卒中患者并随访 4.4 年	FABP4	动脉粥样硬化患者的血清 FABP4 质量浓度更高,且在急性脑卒中事件中,FABP4 质量浓度越高其心血管病死率也越高
Orbe 等 <sup>[21]</sup>	400 例	400 例健康人群	MMP-1、MMP-9、MMP-10、纤维蛋白原、IL-6、血管性血友病因子和 hs-CRP	MMP-10 与颈动脉内膜中层厚度相关
Chapman 等 <sup>[10]</sup>	1 111 例	随机入选的基础人群	IL-6、hs-CRP、纤维蛋白原、单核细胞计数和白细胞计数	根据多元回归分析得出仅单核细胞计数与颈动脉斑块相关
Shindo 等 <sup>[28]</sup>	58 例	58 例经历过外科手术或血管内介入术的无症状颈动脉狭窄患者	IL-6、IL-1β、IL10、TNF-α、E-选择素、血管细胞黏附分子-1、脂联素、hs-CRP 和正五聚蛋白 3 (PTX3)	PTX3 与斑块易损性的组织学特征有关
Edsfeldt 等 <sup>[29]</sup>	162 例	92 例有症状颈动脉狭窄患者 70 例无症状的高度颈动脉狭窄患者	可溶性尿激酶纤溶酶原激活剂受体(suPAR)	在有症状的颈动脉狭窄患者中其血清 suPAR 更高,且 suPAR 与炎症的组织学标志高度相关
Norata 等 <sup>[30]</sup>	156 例	156 例健康志愿者	低密度脂蛋白上浮率、sdLDL 和 TGRL	在健康志愿者中低密度脂蛋白上浮率、TGRL 和 sdLDL 与颈动脉内膜中层厚度密切相关
Sternberg 等 <sup>[8]</sup>	72 例	40 例接受过颈动脉内膜切除术的患者(无论有无症状) 32 例健康人群	MMP-9 和单核细胞	在颈动脉粥样硬化患者中单核细胞和 MMP-9 的活性水平明显较正常人高
Martín-Ventura <sup>[31]</sup>	275 例	70 例接受过颈动脉内膜切除术患者 205 例正常健康人群	在外周单核细胞中表达的 CD74	在颈动脉粥样硬化患者的外周单核细胞中表达的 CD74 明显较高,而正常人群中 CD74 的表达与颈动脉内膜中层厚度有关联
Pelisek 等 <sup>[32]</sup>	56 例	28 例伴稳定性斑块患者 28 例伴不稳定性斑块患者	血管内皮生长因子	血管内皮生长因子在不稳定性斑块的患者中表达的质量浓度更高,而且与新生血管的程度相关
Jaipersad 等 <sup>[33]</sup>	120 例	40 例伴有稳定型心绞痛的无 症状严重的颈动脉狭窄患者 40 例伴有稳定型心绞痛的无 症状颈动脉狭窄程度<50% 的 患者 40 例高脂血症的患者做对照	CD14 + + CD16 - CCR2 + 单核 细胞、CD14 + CD16 + + CCR2 - 单核细胞和 CD14 + + CD16 + CCR2 + 单核细胞	CD14 + + CD16 - CCR2 + 单核细胞与颈动脉 狭窄、颈动脉内膜中层厚度及严重的斑块新 生血管相关

### 3 炎症标志物与斑块稳定性

脂质堆积、炎症反应、蛋白酶解、新生血管形成、血栓形成、组织缺氧和钙化在颈动脉斑块不稳定的病理生理机制中起到重要作用<sup>[4]</sup>。斑块是导致急性动脉粥样硬化血栓形成及急性血管栓塞事件的高危因素,包括脑卒中和心肌梗死等,尤其是不稳定性斑块。而不稳定性斑块也有其独特的特征,其表面具有一个很薄的纤维帽,下面覆盖有较大的脂质池及坏死组织等,可导致较强的动脉粥样硬化性炎症反应<sup>[34]</sup>。斑块

的不稳定还与各种促炎细胞因子的上调有关,如 IL-6、TNF-α、内皮细胞激活物(钙黏蛋白)、PTX3、血管细胞黏附分子-1 及 hs-CRP,其中 PTX3 与斑块的稳定性尤其密切<sup>[28]</sup>。血清炎症标志物和颈动脉斑块易损性呈高度相关性,主要的相关炎症标志物有 CRP、hs-CRP、白细胞计数、IL-6、IL-8、SSA、纤维蛋白原、TNF-α、S100A 蛋白、MMP 家族、新喋呤及 FABP4 等(详见表 1)。由此可见,众多的生物标志物都可对动脉粥样硬化性斑块的稳定性造成影响,进而导致一些心脑血管

事件的发生,甚至是一些急性临床事件的发生。因此,更好地了解和掌握各种生物标志物的特性及其对斑块稳定性破坏的机制,或许能为临床患者提供更好的治疗方案。

#### 4 总结

颈动脉粥样硬化性斑块在人群中较为流行,也是致残和致死率较高的一种疾病。目前,针对颈动脉斑块的治疗主要是根据颈动脉狭窄的严重程度来选择合适的方法进行干预。但是这些干预方法结果都不让人满意<sup>[35]</sup>。上述多种炎症标志物参与颈动脉粥样硬化斑块的形成机制,同时它们可一定程度预测斑块的稳定性、斑块的破裂及未来的临床并发症,在临床工作中具有应用指导意义。因此临床工作中有必要重视这些常被忽视的炎症标志物,更多深入研究,探索其影响颈动脉斑块稳定性的作用机制,探讨其评估颈动脉斑块稳定性的敏感度和特异度,从而更好地明确各种生物标志物在临床上的预测价值,帮助制定针对性的预防和治疗方案。Ammirati 等<sup>[36]</sup>指出,未来炎症标志物或可用于评估颈动脉粥样硬化斑块患者的长期治疗效果,根据疗效为患者制定更佳的个体化治疗方案,以减少因颈动脉斑块不稳定破裂而致的急性心脑血管事件的发生。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [2] de Weerd M, Greving JP, Hedblad B, et al. Prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population an individual participant data meta-analysis[J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1294-1297.
- [3] Nagai Y, Kitagawa K, Sakaguchi M, et al. Significance of earlier carotid atherosclerosis for stroke subtypes[J]. *Stroke*, 2001, 32(8): 1780-1785.
- [4] Hermus L, Lefrandt JD, Tio RA, et al. Carotid plaque formation and serum biomarkers[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(1): 21-29.
- [5] Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia; focus on LDL and Lp(a) lowering drugs[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(24): 1783-1789.
- [6] Ammirati E, Bozzolo EP, Contri R, et al. Cardiometabolic and immune factors associated with increased common carotid artery intima-media thickness and cardiovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(7): 751-759.
- [7] Ammirati E, Moroni F, Magnoni M, et al. The role of T and B cells in human atherosclerosis and atherothrombosis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 179(2): 173-187.
- [8] Sternberg Z, Ghanim H, Gillotti KM, et al. Flow cytometry and gene expression profiling of immune cells of the carotid plaque and peripheral blood[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 338-347.
- [9] Halvorsen DS, Johnsen SH, Mathiesen EB, et al. The association between inflammatory markers and carotid atherosclerosis is sex dependent; the Tromsø Study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(4): 392-397.
- [10] Chapman CML, Beilby JP, McQuillan BM, et al. Monocyte count, but not C-reactive protein or interleukin-6, is an independent risk marker for subclinical carotid atherosclerosis[J]. *Stroke*, 2004, 35(7): 1619-1624.
- [11] Thiele JR, Habersberger J, Braig D, et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation; in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new anti-inflammatory strategy[J]. *Circulation*, 2014, 130(1): 35-50.
- [12] Stancel N, Chen CC, Ke LY, et al. Interplay between CRP, Atherogenic LDL, and LOX-1 and Its Potential Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. *Clin Chem*, 2016, 62(2): 320-327.
- [13] Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality; an individual participant meta-analysis[J]. *JAMA*, 2005, 294(14): 1799-1809.
- [14] Green D, Foiles N, Chan C, et al. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 202(2): 623-631.
- [15] Lepedda AJ, Cigliano A, Cherchi GM, et al. A proteomic approach to differentiate histologically classified stable and unstable plaques from human carotid arteries[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(1): 112-118.
- [16] Borissow JI, Spronk HM, Ten CH. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(18): 1746-1760.
- [17] Debing E, Peeters E, Demanet C, et al. Markers of inflammation in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis; a case-control study[J]. *Vasc Endovasc Surg*, 2008, 42(2): 122-127.
- [18] Pelisek J, Rudelius M, Zepper P, et al. Multiple biological predictors for vulnerable carotid lesions[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(6): 601-610.
- [19] Kampoli AM, Tousoulis D, Papageorgiou N, et al. Matrix metalloproteinases in acute coronary syndromes: current perspectives[J]. *Curr Top Med Chem*, 2012, 12(10): 1192-1205.
- [20] Abbas A, Aukrust P, Russell D, et al. Matrix metalloproteinase 7 is associated with symptomatic lesions and adverse events in patients with carotid atherosclerosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e84935.
- [21] Orbe J, Montero I, Rodriguez JA, et al. Independent association of matrix metalloproteinase-10, cardiovascular risk factors and subclinical atherosclerosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(1): 91-97.
- [22] Puz P, Lasek-Bal A, Ziaja D, et al. Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis[J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(2): 254-260.
- [23] Abbas A, Aukrust P, Dahl TB, et al. High levels of S100A12 are associated with recent plaque symptomatology in patients with carotid atherosclerosis[J]. *Stroke*, 2012, 43(5): 1347-1353.
- [24] Sugioka K, Naruko T, Hozumi T, et al. Elevated levels of neopterin are associated with carotid plaques with complex morphology in patients with stable angina pectoris[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(2): 524-530.
- [25] Koutouzis M, Rallidis LS, Peros G, et al. Serum interleukin-6 is elevated in symptomatic carotid bifurcation disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 119(2): 119-125.
- [26] Garcia BA, Ruiz C, Chacon P, et al. High-sensitivity C-reactive protein in high-grade carotid stenosis; risk marker for unstable carotid plaque[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 38(5): 1018-1024.
- [27] Holm S, Ueland T, Dahl TB, et al. Fatty acid binding protein 4 is associated with carotid atherosclerosis and outcome in patients with acute ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28785.
- [28] Shindo A, Tanemura H, Yata K, et al. Inflammatory biomarkers in atherosclerosis; pentraxin 3 can become a novel marker of plaque vulnerability[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100045.
- [29] Edsfeldt A, Nitulescu M, Grufman H, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is associated with inflammation in the vulnerable human athero-

- sclerotic plaque[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3305-3312.
- [30] Norata GD, Raselli S, Grigore L, et al. Small dense LDL and VLDL predict common carotid artery IMT and elicit an inflammatory response in peripheral blood mononuclear and endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2): 556-562.
- [31] Martín-Ventura JL, Madrigal-Matute J, Muñoz-García B, et al. Increased CD74 expression in human atherosclerotic plaques: contribution to inflammatory responses in vascular cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(3): 586-594.
- [32] Pelisek J, Well G, Reeps C, et al. Neovascularization and angiogenic factors in advanced human carotid artery stenosis[J]. *Circ J*, 2012, 76(5): 1274-1282.
- [33] Jaipersad AS, Shantsila A, Lip GYH, et al. Expression of monocyte subsets and angiogenic markers in relation to carotid plaque neovascularization in patients with pre-existing coronary artery disease and carotid stenosis[J]. *Ann Med*, 2014, 46(7): 530-538.
- [34] Camici PG, Rimoldi OE, Gaemperli O, et al. Non-invasive anatomic and functional imaging of vascular inflammation and unstable plaque[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(11): 1309-1317.
- [35] Ammirati E, Magnoni M, Camici PG. Need for new non-invasive imaging strategies to identify high-risk asymptomatic patients with carotid stenosis[J]. *In J Cardiol*, 2013, 168(4): 4342-4343.
- [36] Ammirati E, Moroni F, Norata GD, et al. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015:718329. doi:10.1155/2015/718329.

收稿日期:2016-04-15

## 副肾动脉与高血压的研究进展

张宝丽 许建忠 综述 唐晓峰 高平进 审校

(上海交通大学医学院附属瑞金医院高血压科 上海市高血压研究所,上海 200025)

**【摘要】**早在 20 世纪 50 年代就有学者提出多支肾动脉或副肾动脉可能是导致高血压的原因,但后来又有研究发现并非每个副肾动脉者均有高血压,故副肾动脉与高血压的关系仍不明了,尚有争议。现就副肾动脉的胚胎来源、国内外定义及其区别、解剖特点、人群中的发生率、副肾动脉与高血压的相关研究及其争议做一简要综述。

**【关键词】**副肾动脉;高血压;解剖**【中图分类号】**R544.1**【文献标志码】**A**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.002

## Accessory Renal Artery and Hypertension

ZHANG Baoli, XU Jianzhong, TANG Xiaofeng, GAO Pingjin

(Department of Hypertension, Shanghai Institute of Hypertension, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

**【Abstract】**It has been demonstrated that accessory renal arteries are related to the risk of hypertension in early 1950s. This view has however been challenged by other investigators who found no significant relationship between the two entities. This article reviewed the concept and anatomy of accessory renal artery, the incidence of accessory renal arteries and the controversy of relationship between accessory artery and hypertension.

**【Key words】**Accessory renal artery; Hypertension; Anatomy

早在 20 世纪 50 年代就有学者提出多支肾动脉或副肾动脉(accessory renal artery, ARA)可能是导致高血压的病因<sup>[1]</sup>。近年来,随着 CT 与核磁共振成像的普及,ARA 越来越多被发现,在肾移植、肾血管介入、

腹主动脉瘤修补手术、后腹膜手术中,其越来越受重视,但 ARA 对高血压发病是否有影响,又是通过何种机制来实现的,是否会影响高血压的控制与治疗,目前研究不多,争议不少。

**基金项目:**国家自然科学基金青年项目(81200203)**作者简介:**张宝丽(1990—),在读硕士,主要从事高血压及血管病变研究。Email: zhangbaoli2017@163.com

许建忠(1974—),副主任医师,博士,主要从事难治性高血压及肾血管性高血压研究。Email: jianzhongxv@outlook.com

**通信作者:**唐晓峰,(1974—),副主任医师,博士,主要从事高血压及靶器官损害研究。Email: txfcn@163.com

高平进(1953—),主任医师,博士生导师,博士,主要从事高血压及靶器官损害的临床及基础研究。Email: gaopingjin@sibs.ac.cn