

# 下肢动脉硬化闭塞症:炎症机制与抗炎治疗的研究进展

王辉 蒋永兴 田野

(哈尔滨医科大学第一附属医院心内科,黑龙江 哈尔滨 150000)

**【摘要】** 下肢动脉硬化闭塞症(PAD)是由于下肢动脉管腔狭窄或闭塞,而引起患者间歇性跛行与静息痛的一种动脉粥样硬化性疾病。其发病率在世界范围内逐年增高,可导致心血管事件高发。现综述动脉粥样硬化炎症在 PAD 发生发展过程中的作用,讨论有间歇性跛行症状的 PAD 患者的介入治疗及抗炎治疗的效果。最后,展望探讨了一种新的治疗方式,即声动力疗法,通过靶向清除动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞来减轻动脉炎症反应,从而改善 PAD 患者的跛行症状。

**【关键词】** 下肢动脉硬化闭塞症;炎症;抗炎治疗;声动力疗法

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.020

## Peripheral Arterial Disease: Inflammatory Mechanism and Anti-inflammatory Therapy

WANG Hui, JIANG Yongxing, TIAN Ye

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** Peripheral arterial disease (PAD) is an atherosclerotic disease caused by intermittent claudication and rest pain of patients due to stenosis or occlusion of arterial lumen of lower limbs. Worldwide, its incidence is increasing year by year, involving a large number of patients, and can lead to a high incidence of cardiovascular events. This article reviews the role of atherosclerotic inflammation in the development of PAD and discusses the efficacy of interventional therapy and anti-inflammatory therapy in PAD patients with intermittent claudication. Additionally, we introduce a novel approach, sonodynamic therapy, which can alleviate arterial inflammation by targeted removing macrophages in atherosclerotic plaques, thereby improving claudication in PAD patients.

**【Key words】** Peripheral arterial disease; Inflammation; Anti-inflammatory treatment; Sonodynamic therapy

下肢动脉硬化闭塞症(peripheral arterial disease, PAD)是动脉粥样硬化疾病的一种主要表现形式,其病理特点为下肢动脉管腔狭窄或闭塞,从而引起下肢缺血性病变<sup>[1]</sup>。目前,全世界约有 2.02 亿 PAD 患者,随着人口老龄化进程,患病人数将进一步增加<sup>[2-3]</sup>。间歇性跛行是 PAD 的典型症状,因其缩短行走距离,限制活动能力,从而严重影响患者的生活质量。同时 PAD 可使患者心血管事件发生率增加 3 倍以上,占有下肢截肢患者的 40%~60%<sup>[4]</sup>,是下肢截肢的主要病因。目前对于有跛行症状的 PAD 患者,介入治疗已逐渐成为一线治疗手段,但术后再狭窄率高的问题一直没有解决<sup>[5]</sup>。因此,对有跛行症状的 PAD 患者的最佳治疗方法仍有巨大争议。

动脉粥样硬化的理论研究历经多个阶段,包括经典的脂质浸润学说、损伤修复学说<sup>[6]</sup>,在 1999 年, Ross 等学者提出了动脉粥样硬化的炎症免疫学说,认为炎

症贯穿于动脉粥样硬化发生、发展的全过程。此后,越来越多的研究结果提示动脉粥样硬化实质上为血管受损后发生的一种炎症反应。动脉粥样硬化的抗炎治疗在世界范围内正广泛开展,现从 PAD 的炎症机制与抗炎治疗角度讨论其研究进展。

### 1 PAD 与炎症

#### 1.1 PAD 患者动脉粥样硬化的炎症水平

PAD 患者外周血超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)与白细胞显著升高。在《Atherosclerosis》杂志报道的一项回顾性实验中, Rein 等<sup>[7]</sup>纳入 1 396 例受试者,分为对照组( $n=429$ )、PAD 患者组( $n=460$ )与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)患者组( $n=507$ ),通过静脉采血分析,结果显示 PAD 患者组 hs-CRP $[(8.6 \pm 18.5) \text{ mg/L}]$ 水平显著高于 CAD 患者组 $[(4.4 \pm 8.7) \text{ mg/L}]$ 与对照组 $[(3.9 \pm 5.2) \text{ mg/L}]$ ,而 CAD 患者组与对照组 hs-CRP

水平没有统计学差异; PAD 患者组白细胞计数  $[(7.4 \pm 2.27) \times 10^9/L]$  显著高于 CAD 患者组  $[(6.7 \pm 1.7) \times 10^9/L]$  与对照组  $[(6.5 \pm 1.8) \times 10^9/L]$ , 而 CAD 患者组与对照组白细胞计数没有统计学差异。该研究证实在 PAD 患者中, 以 hs-CRP 与白细胞为代表的炎症水平显著高于 CAD 患者与健康人。

## 1.2 巨噬细胞

### 1.2.1 巨噬细胞与动脉粥样硬化斑块形成及进展

巨噬细胞通过黏附、聚集、分化、吞噬、凋亡、自噬和胞葬等多个方面参与动脉粥样硬化斑块的形成及进展过程。巨噬细胞的作用主要包括: (1) 介导炎症反应及炎症因子的分泌, 使趋化因子募集更多的巨噬细胞, 参与早期斑块形成; (2) 吞噬脂质颗粒转变为泡沫细胞, 吞入过量脂质而发生破裂, 从而形成脂质池使病变进展; (3) 诱导平滑肌细胞凋亡、分泌各种基质金属蛋白酶等降解纤维帽, 导致斑块破裂及继发性的血栓形成<sup>[8]</sup>。

### 1.2.2 巨噬细胞与炎症反应

巨噬细胞是动脉粥样硬化疾病中最重要的炎症细胞, 是斑块中炎症相关细胞因子的主要来源<sup>[9]</sup>。炎症反应是由巨噬细胞等炎症细胞通过产生和激活趋化因子如白介素 (interleukin, IL)-8 和单核细胞趋化蛋白-1 而引起的<sup>[10]</sup>。Plenz 等在巨噬细胞与动脉粥样硬化关系一文中指出, 巨噬细胞黏附于炎症处受损组织的细胞外基质, 可产生致炎因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-12 和单核细胞趋化蛋白-1 等, 进一步诱发炎症的级联放大反应。这些致炎因子通过增加内皮的通透性, 诱导趋化因子表达, 影响脂质代谢, 促进平滑肌细胞的迁移和增殖, 调节细胞外基质重塑进而参与炎症反应。

## 1.3 炎症因子

炎症因子不仅可作为一种标志物, 它们更实质性地参与 PAD 的发生和发展。目前研究最广泛的炎症因子为 hs-CRP。

hs-CRP 是一种在炎症发生时升高的急性时相蛋白, 主要由肝脏和肾脏合成, 部分由血管内皮细胞和巨噬细胞诱导合成。已有大量横断面研究报道 hs-CRP 与 PAD 的临床症状分级和功能损害相关。Mizzi 等<sup>[11]</sup>将 132 例 PAD 患者分为 Rutherford 3 级组 ( $n = 30$ ) 和 4 级组 ( $n = 102$ ), 结果显示 Rutherford 4 级组血浆 hs-CRP 水平 ( $3.4 \text{ mg/L}$ ) 显著高于 Rutherford 3 级组 ( $1.0 \text{ mg/L}$ ), 证实血清 hs-CRP 水平与 Rutherford 分级成正相关。这说明炎症因子 hs-CRP 不仅可作为 PAD 疾病的一种标志物, 也在 PAD 导致的功能损害中发挥作用。

hs-CRP 在动脉粥样硬化中的作用机制为: (1) 促进炎症细胞向血管内皮黏附和迁移, 使单核和 T 淋巴

细胞激活; (2) 刺激平滑肌细胞增殖, 增加巨噬细胞释放活性氧自由基等, 使巨噬细胞黏附于内皮细胞, 促进氧化低密度脂蛋白的摄取<sup>[12]</sup>; (3) 参加新生内膜增殖, 使动脉粥样硬化斑块不稳定, 增加血栓形成的风险。因此, hs-CRP 通过多个通路参与到动脉粥样硬化的发生发展过程中<sup>[13]</sup>。

## 2 PAD 的治疗

2016 年 AHA/ACC 指南推荐 PAD 治疗方案包括: 药物治疗、锻炼治疗和介入治疗。药物治疗难以快速缓解跛行症状; 锻炼治疗周期长, 患者依从性差; 介入治疗可以快速缓解患者跛行症状, 尤其适用于主、髂动脉病变, 但对于股、腘动脉病变存在争议, 仅获得 IIa 推荐。据研究报道, 股、腘动脉患者支架植入术后 1 年再狭窄率为  $18\% \sim 40\%$ <sup>[14]</sup>, 支架植入术后 7 年远期开通率为  $33\%$ <sup>[15]</sup>。关于支架内再狭窄的后续治疗方案和预后少有文献报道。因此, 现有的治疗手段不适用于股、腘动脉病变患者。目前关于动脉粥样硬化抗炎治疗的实验室研究与临床试验已广泛开展, 但还未涉及 PAD 领域。本文主要讨论现有介入治疗不适用于股、腘动脉病变的原因、抗炎治疗的现状和未来的发展。

### 2.1 介入治疗

#### 2.1.1 股、腘动脉解剖结构及生物力学

股、腘动脉近端起自腹股沟韧带中点的后方, 远端行至胫前动脉起点, 长度约  $50 \text{ cm}$ , 位置较表浅, 走行经过髌、膝两大弯曲关节, 周围毗邻骨骼及不同肌肉群、韧带<sup>[16]</sup>。股、腘动脉具有特殊的解剖学特征, 需适应屈、伸、扭、弯、压等各种运动, 并经受周围肌肉组织及韧带的挤压、拉伸、扭转和弯曲。此外, 股、腘动脉血压较上肢高, 血流动力学复杂, 管壁承受血流的冲击力较大<sup>[17]</sup>。股、腘动脉的解剖学特征决定了该部位不适宜介入治疗。

#### 2.1.2 支架因素

大量研究报道, 股、腘动脉斑块常为弥漫分布, 且多为长病变, 因此介入治疗时需应用长支架或多个支架。植入支架的长度、数量与支架的断裂率密切相关。在《Circulation》杂志报道的一项实验中, Laird 等<sup>[18]</sup>研究者通过对介入治疗术后的 PAD 患者随访 1 年后发现, 长度  $< 80 \text{ mm}$  的支架断裂率为  $13\%$ ; 长度  $80 \sim 160 \text{ mm}$  的支架断裂率为  $42.4\%$ ; 长度  $> 160 \text{ mm}$  的支架断裂率为  $52\%$ 。此外, 支架重叠也增加了支架的断裂率。支架重叠处增加了支架的硬度, 降低了支架的顺应性, 研究发现在股浅动脉远端  $1/3$  段 ( $94\% \text{ vs } 57\%$ ,  $P = 0.005$ ) 和腘动脉 P1 段处 ( $63\% \text{ vs } 31\%$ ,  $P = 0.02$ ) 的支架更易发生断裂。

### 2.2 抗炎治疗

他汀类药物作为一种传统的降脂药物已广泛应

用于临床,其抗炎作用也被广泛研究。据文献报道<sup>[19]</sup>,他汀类药物除降低 PAD 患者的血脂水平外,也能通过减少前列腺素 E<sub>2</sub>、P 选择素等的表达;减少内皮对炎症细胞的吸附作用;减少斑块内的炎性细胞浸润;从而稳定斑块。Aggrastat to Zocor (A to Z) 大型临床研究纳入了 3 831 例急性冠脉综合征患者,随机分为强化他汀治疗组( $n=2\ 190$ ,辛伐他汀 80 mg/d)和对照组( $n=1\ 623$ ,辛伐他汀 20 mg/d),结果显示对照组( $\text{hs-CRP} > 3\text{ mg/L}$ )患者 2 年死亡率显著高于强化他汀组( $\text{hs-CRP} < 3\text{ mg/L}$ , 6.1% vs 1.6%,  $P < 0.000\ 1$ ),证明他汀类药物可通过抗炎作用降低心血管事件发生率及冠心病的死亡率<sup>[20]</sup>。但研究显示他汀类药物只能降低 30%~40% 的死亡率,因此,新型抗炎治疗手段将成为未来的发展方向。

目前,关于动脉粥样硬化抗炎治疗的临床试验已经广泛开展。在 2018 年《Curr Opin Pharmacol》杂志报道的 Cantos 研究中,Antonopoulos 等<sup>[21]</sup>纳入 10 061 例心肌梗死患者( $\text{hs-CRP} > 2\text{ mg/L}$ ),治疗组给予不同剂量的 IL-1 $\beta$  (50 mg、150 mg 和 300 mg),对照组给予安慰剂,随访 48 个月后发现治疗组患者血清 hs-CRP 按药物剂量有不同程度的下降(依次为:26%、37% 和 41%),但全因死亡率较对照组却无显著差异( $r=0.94$ , 95%  $CI\ 0.83\sim1.06$ ,  $P=0.31$ ),与对照组相比,治疗组患者的致命性感染发生率更高。

关于动脉粥样硬化抗炎治疗的实验室研究也有大量文献报道。在 2012 年《JACC》杂志报道的研究中,Vucic 等<sup>[22]</sup>将 21 只动脉粥样硬化新西兰白兔分为 R211945 组( $n=7$ )、阿托伐他汀组( $n=7$ )及对照组( $n=7$ ),R211945 组给予喂养 R211945 (3 mg/kg,每日 1 次),阿托伐他汀组给予喂养阿托伐他汀 (3 mg/kg,每日 1 次),治疗 1 个月后进行<sup>18</sup>F-DG-PET/CT 测定平均摄取率和最大标准摄取率, R211945 组减少( $P=0.001$ ,  $P=0.001$ ),阿托伐他汀组无明显变化( $P=0.371$ ,  $P=0.600$ ),对照组增加( $P=0.01$ ,  $P=0.04$ ),证明了 R211945 在动脉粥样硬化斑块中具有强大的抗炎作用。但仍需在临床试验中进一步证实该药物的有效性与安全性。

声动力疗法 (sonodynamic therapy, SDT) 是一种针对斑块内巨噬细胞的局部抗炎治疗。目前,SDT 诱导细胞凋亡的能力已被普遍认可<sup>[23]</sup>。SDT 通过超声作用于具有声敏性的原卟啉 IX,产生活性氧损伤线粒体,激活含半胱氨酸的 Caspase 凋亡通路,诱导巨噬细胞和泡沫细胞凋亡<sup>[24]</sup>。在 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠模型及动脉粥样硬化兔中,SDT 在 1 周内有效地降低了动脉粥样硬化的斑块面积。在纳入有间歇性跛行症状的 PAD 患者的临床试验中,SDT 与阿托伐他汀联合治疗可有效延缓动脉粥样硬化斑块的进展,其疗效可持续至少

40 周<sup>[25]</sup>。SDT 可对不能耐受手术的患者进行治疗,具有无创、安全、有效的优点<sup>[26]</sup>。

### 3 结论

综上所述,炎症反应贯穿于 PAD 疾病发展的全过程,巨噬细胞发挥重要的作用。股、腘动脉因其特殊的解剖学特征而具有较高的支架断裂率,介入治疗效果欠佳。虽然系统性抗炎治疗已成为 PAD 疾病的一种治疗方式,但产生的抗炎作用可降低机体的防御功能,从而诱发感染等不良反应。SDT 通过靶向针对斑块内巨噬细胞的局部抗炎治疗,减轻 PAD 患者的症状。未来的研究应评估 SDT 的远期疗效,以评定它们是否能成为 PAD 治疗新的方式。

### 参考文献

- [1] 尹智明,余朝文. 下肢动脉硬化闭塞症腔内介入治疗的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(6):789-794.
- [2] 王深明,姚陈. 下肢动脉硬化闭塞症血管腔内治疗热点问题[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(12):1253-1255.
- [3] Aboyans V, Sevestre MA, Désormais I, et al. Epidemiology of lower extremity artery disease[J]. Presse Med, 2018, 47(1):38-46.
- [4] 苏苗苗,陈忠. 股腘动脉粥样硬化性闭塞症的腔内治疗进展[J]. 心肺血管病杂志, 2015, 34(2):150-153.
- [5] Hess CN, Rogers RK, Wang TY, et al. Major adverse limb events and 1-year outcomes after peripheral artery revascularization[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(9):999-1011.
- [6] 吴斌,孙琳,黄彦生,等. 氧化应激与炎症在动脉粥样硬化发生发展中的作用及相关治疗药物研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(21):127-129.
- [7] Rein P, Saelly CH, Silbernagel G, et al. Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2015, 239(2):299-303.
- [8] 司可,刘汉凝,孙骋,等. 巨噬细胞在冠状动脉粥样硬化过程中作用及机制研究现状[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2018, 18(6):2704-2707.
- [9] Sun X, Guo S, Yao J, et al. Rapid inhibition of atherosclerotic plaque progression by sonodynamic therapy[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(1):190-203.
- [10] Kure K, Sato H, Aoyama N, et al. Accelerated inflammation in peripheral artery disease patients with periodontitis[J]. J Periodontal Implant Sci, 2018, 48(6):337-346.
- [11] Mizzi A, Cassar K, Bowen C, et al. The progression rate of peripheral arterial disease in patients with intermittent claudication: a systematic review[J]. J Foot Ankle Res, 2019, 12:40.
- [12] 刘永东. 动脉硬化闭塞症患者早期介入治疗与机体炎症反应机制的研究进展[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(4):540-543.
- [13] 王建旗,史旭波,马长生,等. 炎症预测和预防动脉粥样硬化性心血管事件的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(5):687-690.
- [14] Rosenfield K, Jaff MR, White CJ, et al. Trial of a paclitaxel-coated balloon for femoropopliteal artery disease[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2):145-153.
- [15] Stavroulakis K, Torsello G, Manal A, et al. Results of primary stent therapy for femoropopliteal peripheral arterial disease at 7 years[J]. J Vasc Surg, 2016, 64(6):1696-1702.
- [16] Doppeide JF, Rubrech J, Trumpp A, et al. Supervised exercise training in peripheral arterial disease increases vascular shear stress and profunda femoral artery diameter[J]. Eur J Prev Cardiol, 2017, 24(2):178-191.
- [17] Doppeide JF, Rubrech J, Trumpp A, et al. Supervised exercise training in peripheral arterial disease increases vascular shear stress and profunda femoral artery diameter[J]. Eur J Prev Cardiol, 2017, 24(2):178-191.
- [18] Laird A, Schneider A, Jaff R, et al. Long-term clinical effectiveness of a drug-

- coated balloon for the treatment of femoropopliteal lesions: five-year outcomes from the IN. PACT SFA randomized trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(6):e007702
- [19] 褚现明,李冰,安毅,等. 炎症与动脉粥样硬化关系研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2010, 10(3):184-188.
- [20] Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al. Clinical relevance of C-reactive protein during follow-up of patients with acute coronary syndromes in the Aggrastat-to-Zocor Trial[J]. *Circulation*, 2006, 114(4):281-288.
- [21] Antonopoulos AS, Papanikolaou E, Vogiatzi G, et al. Anti-inflammatory agents in peripheral arterial disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2018, 39:1-8.
- [22] Vucic E, Calcagno C, Dickson SD, et al. Regression of inflammation in atherosclerosis by the LXR agonist R21945: a noninvasive assessment and comparison with atorvastatin[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(8):819-828.
- [23] Li Y, Zhou Q, Hu Z, et al. 5-Aminolevulinic acid-based sonodynamic therapy induces the apoptosis of osteosarcoma in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0132074.
- [24] 王巍,程佳丽,孙鑫,等. 5-氨基戊酸介导的声动力疗法诱导巨噬细胞和泡沫细胞凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(4):339-344.
- [25] Sun X, Guo S, Yao J, et al. Rapid inhibition of atherosclerotic plaque progression by sonodynamic therapy[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(1):190-203.
- [26] 李贺,田野,田振. 声动力疗法引起的细胞自噬在肿瘤和动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(11):1620-1624.

收稿日期:2019-08-05

## 睡眠呼吸障碍与心力衰竭并发心房颤动的相关性研究现状

鲁星琴<sup>1</sup> 莫乔莹<sup>1</sup> 陈凤梅<sup>1</sup> 姚亚丽<sup>2</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心脏中心,甘肃 兰州 730000)

**【摘要】**睡眠呼吸障碍与心律失常是心力衰竭常见的合并症,两者相互影响,相互作用,共同促进心力衰竭患者生活质量恶化,住院率和死亡率增加。研究已证实睡眠呼吸障碍与多种心血管疾病的发生及发展具有相关性,但睡眠呼吸障碍与心力衰竭患者心律失常的因果关系仍未明确。现阐述睡眠呼吸障碍与心力衰竭患者发生心房颤动的相关性研究的现状及持续正压通气治疗在这部分人群中的治疗价值。

**【关键词】**睡眠呼吸障碍;心力衰竭;心房颤动;心脏性猝死;持续正压通气治疗

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.021

## Research Status of Association Between Sleep-disordered Breathing and Atrial Fibrillation in Patients with Heart Failure

LU Xingqin<sup>1</sup>, MO Qiaoying<sup>1</sup>, CHENG Fengmei<sup>1</sup>, YAO Yali<sup>2</sup>

(1. The First School of Clinical Medicine of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Heart Center of The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

**【Abstract】**Sleep-disordered breathing and arrhythmia are common complications of heart failure. They interact with each other and promote the deterioration of quality of life, the increase of hospitalization rate and mortality in patients with heart failure. Studies have confirmed that sleep-disordered breathing is related to the occurrence and development of various cardiovascular diseases, but the causal relationship between sleep-disordered breathing and arrhythmia in patients with heart failure is still unclear. The purpose of this article is to elaborate the research status of the correlation between sleep-disordered breathing and atrial fibrillation in patients with heart failure and the therapeutic value of continuous positive pressure ventilation in this part of the population.

**【Key words】**Sleep-disordered breathing; Heart failure; Atrial fibrillation; Sudden cardiac death; Continuous positive pressure ventilation therapy

睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)是由于上气道阻力增加或呼吸中枢驱动障碍等原因导致的低通气或呼吸暂停,并由此引发一系列的病理生理改变和临床症状的症候群。主要包括阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)和中枢性睡眠

呼吸暂停(central sleep apnea, CSA)两大类。临床常见的致病因素有上气道解剖异常(鼻咽部狭窄、鼻甲肥厚、鼻中隔偏曲)及肥胖、男性、高龄和内分泌紊乱等,多导睡眠图是目前诊断金标准。横断面及回顾性研究已证实 SDB 与心力衰竭患者并发心房颤动有