

心脏病及高血压 研究展望

第一卷，第二十一期



法国施维雅药厂赞助

第七届国际高血压及相关疾病学术研讨会 暨世界高血压联盟地区会议 第一轮会议通知

2005年9月15-18日·北京

随着有关高血压及相关疾病防治指南的颁布,对医生的临床实践工作起到重要的指导作用,而越来越多心血管疾病研究新进展的发表,使得有关的争论也不断涌现,为使广大医生了解最新研究进展并相互交流与学习,世界高血压联盟、中国高血压联盟与卫生部心血管病防治研究中心将于2005年9月15-17日在北京共同召开“第七届国际高血压及相关疾病学术研讨会暨世界高血压联盟地区会议”。除原有议题外,本次会议主题将增加“妇女心脏病”。我们热切地盼望您的参与与支持。

我们诚挚地欢迎您参加会议,踊跃投稿。

会议时间: 2005年9月15-17日

会议地点: 北京

交流方式: 大会、小会发言 壁报交流 卫星会

交流语言: 英文(大会报告有翻译)、中文

组织委员会成员:

包业业	方 圻	冯建章	傅世英
高润霖	葛 洪	葛秦生	龚兰生
胡大一	黄 峻	孔灵芝	李天德
刘力生	宁田海	潘长玉	戚文航
钱贻简	饶明俐	王海燕	王士雯
吴 宁	吴可贵	吴兆苏	肖梓仁
杨 明	周北凡	朱曼路	诸骏仁
诸永康			

学术委员会成员:

蔡如升	白小娟	岑维俊	陈春明
陈灏珠	陈兰英	陈孟勤	陈树兰
陈 曦	陈阳春	崔吉君	戴闰柱
戴玉华	方 圻	冯建章	傅世英
葛 洪	葛秦生	龚兰生	顾东风
顾复生	郭宝霞	郭冀珍	郭静萱
何秉贤	何士大	洪昭光	胡大一
华 琦	黄 峻	黄德嘉	黄体钢
惠汝太	霍 勇	纪宝华	江一清
蒋雄京	金宏义	李光伟	李南方
李天德	李小鹰	李新立	李一石
廖玉华	林金秀	林善钺	林曙光
刘国树	刘力生	刘秀华	刘玉慧
陆再英	吕卓人	马淑平	潘长玉
戚文航	钱方毅	钱卫冲	钱贻简
乔德仁	饶明俐	沈璐华	石湘芸
苏世昌	孙 刚	孙 明	孙梅励
孙宁玲	孙瑞龙	唐新华	汪道文
王 文	王海燕	王明英	王士雯
王淑玉	王文志	王新德	王兴宇
王拥军	王云献	王振纲	吴 宁
吴海英	吴可贵	吴锡桂	吴学思
吴印生	吴兆苏	武阳丰	谢惠芳
谢晋湘	项志敏	徐成斌	闫西艳
严晓伟	杨虎生	杨士豪	杨新春
姚 淙	姚崇华	姚陆远	叶绪英
游 凯	余国膺	曾贵云	张 麟
张承宗	张鸿修	张亮清	张善同
张廷杰	张维君	张维忠	张英珊
张宇清	赵 冬	赵连友	赵水平
郑永芳	周北凡	周景春	朱 俊
朱鼎良	朱文玲	诸骏仁	祝之明

会议主要内容:

- 高血压及相关疾病
 - 高血压与代谢综合征
 - 高血压与心力衰竭
 - 高血压与微循环
 - 高血压与脑卒中
 - 高血压与肾病
- 高血压与相关疾病的临床试验
- 高血压的鉴别、诊断
- 高血压与相关疾病的流行病学
- 高血压及相关疾病的基础及分子水平的研究
- 妇女心脏病

会议截稿日期: 2005 年 6 月 30 日

(论文摘要要求为: 中、英文摘要软盘或 e-mail 文件各一份; 中文全文(限 3000 字)一份。)

投稿请寄:

地址: 高血压及相关疾病组委会
北京高血压联盟研究所
北京复兴路甲 36 号百朗园 B-725 室
100039
E-mail: hbp1927@yahoo.com.cn

(并可上网浏览有关信息, 网址: www.bhli.org.cn)

组织委员会秘书处:

c/o 何新叶
北京阜外医院
北京市北礼士路 167 号 100037
电话: 010-6833 3277 传真: 010-6835 1990
E-mail 地址: chlhypt@163bj.com

会议证书及学分: 参会代表将获取参会及国家一类继续教育学分证书

大会组委会

2005-7

第七届中国高血压及相关疾病学术研讨会

(2005.9.15-9.18 日•北京)

摘要表

		No:
论文选择:	☐ 口头发言	☐ 大字报 ☐ 其他

作者姓名: 电子邮件:

地址:

单位: 邮编:

电话: 传真:

摘要截止日期: 2005 年 6 月 30 日

心血管病研究展望

中国医学科学院医学信息研究所

2005 年 8 月

目录

编者：明天的临床诊疗是我们今天设计的	2
专题报告：NHLBI 专题工作小组对心脏外科今后方向的建议	3
综述：代谢综合征：综观肥胖、糖尿病和炎症之间的相互作用	9
基础临床结合：心力衰竭的机制与模型：生物机械模型及其它	13
专题报告：血液学对粥样-血栓性疾病的几点新认识	21
述评：高血压亚型的自然史	23
综述：同型半胱氨酸与 MTHFR 突变——与血栓形成和冠状动脉疾病的关系	25
述评：循环系统的一缕新“阳光”？	28
附：25-羟维生素 D ₃ -1 α -羟化酶在人血管平滑肌细胞中的表达	30
编者：心血管学的视野应扩展到“人之初”	31
述评：儿童时期感染与内皮功能：可能与动脉粥样硬化有关？	32
述评：《RAVEL》的晚期随访	33
编者：搜尽群山打草稿	35
编者：16 字诀	36
述评：冠脉置入支架的双重抗血小板治疗并明确下一步的研究	36
动态：欧洲心脏学会修订心衰指南	39
动态：美国高血压学会发表高血压新定义	40
动态：代谢综合征的国际通用定义（国际糖尿病联盟公布）	40
编者：谋划我国的再生医学	41
述评：用再生医学的方法换瓣	42
新技术：从干细胞到心脏自体活瓣膜	42
编者：感受科学律动，迈开蛙步	43
观点：要实现治疗个体化，需要改变临床试验设计	43
附：遗传因子决定 β 阻滞剂的治疗反应	44
论坛：关于调脂治疗的不同意见	44
临床试验 TNT：降脂治疗的新目标	44
从 TNT 的结果看：LDL 应该降低到什么水平？	46
美国最近修订的降脂指南——降脂目标更低，对象是谁？	47
他汀治疗：危险与裨益	48
编者：在喧哗中说“不”	53
他汀类多种效应的临床意义：假说与实证	53
关于他汀安全性问题	55

心血管病研究展望

中国医学科学院医学信息研究所

2005 年 8 月

目录

编者：明天的临床诊疗是我们今天设计的	2
专题报告：NHLBI 专题工作小组对心脏外科今后方向的建议	3
综述：代谢综合征：综观肥胖、糖尿病和炎症之间的相互作用	9
基础临床结合：心力衰竭的机制与模型：生物机械模型及其它	13
专题报告：血液学对粥样-血栓性疾病的几点新认识	21
述评：高血压亚型的自然史	23
综述：同型半胱氨酸与 MTHFR 突变——与血栓形成和冠状动脉疾病的关系	25
述评：循环系统的一缕新“阳光”？	28
附：25-羟维生素 D ₃ -1 α -羟化酶在人血管平滑肌细胞中的表达	30
编者：心血管学的视野应扩展到“人之初”	31
述评：儿童时期感染与内皮功能：可能与动脉粥样硬化有关？	32
述评：《RAVEL》的晚期随访	33
编者：搜尽群山打草稿	35
编者：16 字诀	36
述评：冠脉置入支架的双重抗血小板治疗并明确下一步的研究	36
动态：欧洲心脏学会修订心衰指南	39
动态：美国高血压学会发表高血压新定义	40
动态：代谢综合征的国际通用定义（国际糖尿病联盟公布）	40
编者：谋划我国的再生医学	41
述评：用再生医学的方法换瓣	42
新技术：从干细胞到心脏自体活瓣膜	42
编者：感受科学律动，迈开蛙步	43
观点：要实现治疗个体化，需要改变临床试验设计	43
附：遗传因子决定 β 阻滞剂的治疗反应	44
论坛：关于调脂治疗的不同意见	44
临床试验 TNT：降脂治疗的新目标	44
从 TNT 的结果看：LDL 应该降低到什么水平？	46
美国最近修订的降脂指南——降脂目标更低，对象是谁？	47
他汀治疗：危险与裨益	48
编者：在喧哗中说“不”	53
他汀类多种效应的临床意义：假说与实证	53
关于他汀安全性问题	55

心血管病研究展望

中国医学科学院医学信息研究所

2005年8月

编者

明天的临床诊疗是我们今天设计的

美国心、肺、血研究所上周发表它的《专题工作小组对心脏外科今后发展方向的报告》。它是美国15位著名心脏外科、小儿心脏外科专家组成的高层次咨询专家组的战略性研究力作。作者们像高空俯瞰的大鸟，在战略、方向、技术的诸个层面上概观全貌，既有发展趋势和动态方面的宏观指导和判断，又有措施、操作、发展条件等方面的具体建议。展现了美国心外科近期发展的清晰图景。

报告指出，有关不用体外循环的冠脉搭桥手术的相对裨益尚无明确定论；组织工程的原理及动物模型初步结果虽反映有前途，但迄今进展很慢；迄今多项临床试验均未能证明治疗性血管生成对病人有效；细胞心肌成形术还需要细胞移植基础生物学方面进一步研究……。值此阳性报告不断涌现之时（本刊亦曾陆续报道），作者对现状判断如此之明快，其对形势、资料的驾驭力使人叹服！非有深刻体会的实践者所不能致；非对问题的实质、关键有全面掌握、客观分析者所不能致。简洁数行，译来胜读百篇零散偏颇之作。

心外科虽然只是科学海洋的一滴水，但也无例外地折射出今日科技发展的总走向：一方面科学深度发展导致专业越分越细，致使不同专业之间咫尺相距，各不相知。而另一方面，它的广度发展又会由于一门学科综合或沟通了许多差别很大的学科；多学科联合作战已成为当今科研的基本形式；成为取得重大成果的必需保证。多元格局包容着一种蜕变的内在契机。不同学科对同一事物的理解相互深化，从各自角度提出各种解决问题途径。综合起来，对事物整体把握更为深刻，科学因而进步。回顾医学史，是基础研究的成果、影像技术、计算机技术、医疗仪器的进步刷新了临床医学；临床医学所取得的突出成就，除临床经验的积累外，主要靠基础医学的成果和新技术的应用。报告体现了这些规律，又鲜明地顺应着这些规律：它指出今后心外科发展的需求：新的影像技术，新的仪器和机器人技术；新型组织工程瓣膜需要生物物质、需要祖细胞的基因工程知识和技术的提高；手术水平的提高需要新的计算机-影像技术……。它扶植影像-指引的治疗、新影像技术催生的术前手术计划、它遵循《循证医学》原则，推动心外科的临床试验……。

这是美国心脏外科的战略选择。今天的研究是明天的临床应用。明天的临床是我们今天设计的。《十一·五》赐给心血管研究很大的选择空间。我们选择什么？在全球走向一体化过程中，社会的发展要求我们寻求适合自己的道路：以人为本，顺应科学发展规律，瞄准国际前沿，立足国情，面向世界；扬长避短地在群雄竞争中取得自己应有的地位。（余国膺）

NHLBI 专题工作小组对心脏外科今后方向的建议

Willam A Baumgartner et al. *Circulation* 2005; 111: 3007

提要:新的外科操作方法,新的影像技术和医疗仪器,已提高了许多病人的医疗水平。许多以前在治疗上无能为力的病人,现在已有治疗的可能。2004年2月NHLBI咨询委员会提出建议:要评估心脏外科的现状和今后方向。同年5月7~8日,组成NHLBI心脏外科专题工作小组,评估心脏外科科研的现状,确认出目前知识的空白,探明哪些领域将会富有成果;对今后的科研活动提出建议。工作小组讨论了外科的血运重建、新手术术式、瓣膜的科研方向、生物技术和细胞治疗、心衰影像、临床科研的难题等等,并提出建议。

前言

虽然心脏外科手术仍然是现代医学中创伤性最大、费用最昂贵的治疗方法之一,因为它对严重冠心病,瓣膜病、心肌病的疗效肯定,故仍广泛采用。范围业已明确的某些人群做搭桥术,改善心肌血运,降低死亡率。即使在当今PCI血运重建的年代,美国每年仍有30万病人做搭桥手术。其中年龄较老(>65岁)、因周身性动脉粥样硬化致多种疾病患者的比例日增,目前已占各医疗中心病人的50%以上。许多因瓣膜狭窄或返流致末期心脏病患者,换瓣后生存率提高,生活质量改善。经验证明,复杂的植入式人造心脏泵能为心衰病人提供有效的治疗,改善近期情况。用于严重心衰病人的长期机械支持不久亦可能问世。心脏移植一度曾认为是种危险的实验性手术,现已成为日常的治疗。10年进展令人兴奋,其中有的归功于小儿心脏外科的研究者们。他们开创了左心发育不良综合征(hypoplastic left heart syndrome)修复术等多种挽救生命的手术。

心脏外科的进展使我们得以考虑如何发挥新技术和新治疗的潜能。例如:开展几项试验,可望解决有关不用体外循环手术相对益处的争议;可望减少几种手术时神经系统保护方法效果的不肯定性;新的微创手术和机器人手术可以与常规开胸手术进

行比较;多功能干细胞或成肌细胞植入、新的影像技术等诸种新技术的应用;已有技术的新用途(如辅助循环装置与促进肌肉康复的辅助方法合用),可能是富有成果的领域;研究已表明,组织工程的原理可望带来心脏瓣膜、血管和肌肉 patches 研制的进步,但迄今进展很慢。

小组奉命温习、分析今后心脏外科的科研方向,并建议5个领域应列为优先。研究了价-效方针,展望NIH的路线图,探明与工业合作,组织多学科的高效科研队伍的机遇。

外科血运重建:改善预后

搭桥手术已十分成熟,但其应用、类型、频度以及停跳药的用药方法等仍有不同。通过临床科研探明哪些方法最好,有助于改善预后。晚近有的外科医生在心脏不停跳或不用体外循环下做搭桥手术(OPCAB)。后者和常用方法亟需仔细比较。

保护心肌

常规手术病人通常采用保全心肌的方法预后一般是满意的,采用的心脏停跳液有多种,投药方法有多种,哪种方法最佳?迄今未明。心梗病人、心源性休克或接受心肺复苏等高危病人,需要更好的方法。大的动物模型是新的心肌保护方针临床前试验的重要工具。虽然已有几项临床试验重点在心肌保护的改善,但还需要一些专门观察高危组病人的临床试验。

术后神经认知并发症

提高脑卒中、术后一过性脑炎及认知减退等神经系统并发症的预防效果,仍应列为优先。要更好地保护神经系统,就要求致力于探明造成神经损伤确切机制的研究,验证各种防止损伤方案的效果。虽然学者们认为颗粒性物质栓塞脑血管床、麻醉药物、周身炎症、脑血流量减少等多种因子均可能造

成这些并发症，但它们如何影响并发症的发生？尚未精确掌握。病人同时兼患的疾病和遗传因子如何影响神经损伤的发生？亦未了解。

晚近的实验研究重点是 excitotoxic 拮抗剂、预适应制剂、抗炎药等可能起神经保护作用的制剂。还需开展深入的基础和临床研究，评估它们的治疗潜能。临床方面，还要拟制出体外循环下的标准化手术指南、最佳麻醉方法指南，这样将有助于减少神经系统并发症的发生。此外，要警惕：避免不良高温、采用最适当的阻断主动脉方法，避免造成栓塞，亦有助于防止神经系统损伤。当前的优先任务是坚持将上述措施普及到各医疗单位和有关部门。

目前神经认知方面科研遇到的困难在于：心理和认知测试方法不一致；命名方面的困难。必须研究出统一的、具有临床意义的神经认知减退判断标准，现有的许多血管重建手术后神经认知的临床报告中缺乏适当的对照组，难以解释其结果。

搭桥手术不用体外循环

体外循环虽然可能减少搭桥手术的技术困难，但它可能带来与灌注有关的栓塞、灌注不足、周身炎症反应、贫血等并发症。因此，许多外科医生开展 OPCAB、不用体外循环，以期避免与灌注有关的诸种并发症。

用与不用体外循环做搭桥手术，何者较优？目前还没有明确的定论性资料。<Society of Thoracic Surgeons National Adult Cardiac Surgery Database>、<Department of venteran Affairs Continuous Improvenment in Cardiac Surgey Program>等几个大数据库的回顾性分析反映，OPCAB 病人的危险-标准化死亡率、罹患率均降低。有几项规模较小的比较 OPCAB 和体外循环下 CABG 的前瞻性、随机化临床试验，得出结果互不一致，甚至单旁路移植血管的通畅率的比较，结果亦不一致。互相矛盾的结果使 OPCAB 处于随意使用的状态，未能很好地服务于广大冠心病人群，目前无体外循环下进行的搭桥手术 <25%，此比例 3 年来未见提高。

需要开展一项比较 OPCAB 和 CABG 的大规模、

多中心、随机化临床试验，以期明确两者的相对裨益。CABG 方面的重要问题是停跳方法和体外循环处理的标准化。OPCAB 方面应考虑的问题是麻醉、心脏稳定器(positioning devices)的应用和类型，和外科手术方法（包括冠脉的血管吻合顺序）。同时还应认识到，目前不同单位或不同术者间 OPCAB 经验、水平有很大不同。开展一项比较 CABG 和 OPCAB 的临床试验，同时还可以藉此机会，比较术后神经认知、肾功能，血库血的应用、住院时间长短及费用。

新手术方法

微创心脏手术 (MICS) 在开展和探索中，目的在尽量减少并发症。MICS 技术一般着重于不用体外循环，切口尽量小，减少手术时的损伤。随着 MICS 的采用，影像技术，仪器和机器人技术的研发和测试迅速，与之同步前进。MICS 可能的优点计有：减少伤口并发症、伤口愈合较快、术后的呼吸功能低下较轻、病人能较早活动、减少住院日和费用、切口外观影响较少。机器人手术，改善手术直视的术野，可能为遥控手术及远程监察提供机遇。虽然限制切口大小，在理论上可能有上述裨益，但只有当小切口能够做到减少手术创伤和组织损伤而不致影响手术效果时，这些裨益才能体现出来。

心律失常的外科治疗

学者们虽对 MICS 技术日益关注，但只有 OPCAB 和单个瓣膜手术等很少几种手术积累的病例足以开展随机化临床试验，进行各种验证。其中的一个例外是外科治疗房颤。经皮介入治疗未能达到早期的预期目的，由于晚近房颤电生理的进一步了解，得以用市售的设备开展心律失常的 MICS：双极消融钳的治疗条件要求不如传统的切断-缝合 COX Maze 手术严格。这些组织消融的新仪器、新方法造成多么轻的病变反应？6 个月及 1 年时病人房颤长期减少的情况如何？都需要有客观资料说明。组织一项比较微创 AF 外科治疗与导管消融的随机化临

床试验是可行的。其结果可能会带来外科根治手术的迅速推广。

儿科病人的 MICS

新的影像技术、新的仪器和机器人技术已应用于儿科 MICS，精确界定解剖和血动力学状态是开展 MICS 手术的先决条件。影像技术的进展可能为手术提供解剖学图像，医生可以在影像指引下修补房、室间隔缺损等心内病变。

MICS 用于培训

一项新的 MICS 技术正在出现：新的教学方法可用于培训下一代外科医生操作这些技术，亦可用于专业心脏外科医生的知识更新。用机械模型、刺激器远程指导和通过电脑-强化技术拟定的教程，均在研制中。心脏外科手术数和复杂程度日增而培训时间减少，培训中，在传统系统的基础上，采用其他先进的替代或辅助技术，已日益重要。

瓣膜病的科研方向

近年心衰病例增多，学者们对心衰病人缺血性二尖瓣回流修复关注日多。新技术和仪器已应用于儿科病人先天性房、室瓣膜缺损的修复。儿童及成人人造瓣膜的改进，仍受关注。

缺血性二尖瓣返流

美国有 1,200,000 至 2,100,000 缺血性二尖瓣返流 (IMR) 病例。其中中等至严重返流者 >400,000。随人口老化及 AMI 存活病例增多，此数仍将增加。治疗非缺血性二尖瓣返流的长期成功，积累了大量经验，大家都认为恢复 IMR 病人瓣膜的正常几何学形态会使瓣膜和左室功能更趋正常。已有几项临床试验试图探明 IMR 病人进行瓣膜修复是否优于换瓣。但迄今未能提供有说服力的资料说明外科治疗(修复或换瓣)改善有 IMR 的心衰病人的远期预后。最近实验室研究提示，减除 IMR 不能逆转(或预防)梗死后重构心肌的不可逆改变。需要开展临床研究，探明心衰病人修复 IMR 能否生效？什么情况下能生

效？此外，症状性心衰进展，心室重构时心肌的生化、细胞、分子的改变的研究应置于更重要的地位。

换瓣新技术

儿科人群尤其迫切需要生物相容的人工瓣膜。思路之一是用自身的细胞制成组织工程瓣膜，目前正在研究中。存在的困难有：缺乏能够促进适宜的细胞生长及分化的生物物质；还未识别出最佳生长于此种仪器的祖细胞；此外，还未掌握这些祖细胞。基因工程知识和技术。后者对促进细胞增殖、促进定向性、减少炎症活性十分有用。移植组织-工程瓣膜的初步动物模型研究资料表明很有前途。但还需要进一步研究才能真正地替代目前市售的人工瓣膜。

研制新的人工瓣膜的另一重大难题在于缺乏来自商业方面的兴趣和资助。人造瓣膜的开发，面对长的时间，最终失败的风险高。医学界和生物学的研究组正在进行这方面的研究，但缺乏必要的资助，也得不到瓣膜设计方面的技术协作。大学或政府部门若能设立若干设计中心，在工业界开发新的样机，将有助于新的瓣膜和治疗心衰的其他代用品的生产。若能组织几个《心脏外科临床试验网络》，进行新代用品的临床前 I 期试验，并开展 I 期研发工作。等到专家的科研工作由替代产品进入 I 期试验，对工业界的吸引力就会增大。

生物技术及细胞治疗

目前基础学科进展与临床研究相聚合，细胞和分子水平的心血管病治疗正融入临床医疗。例如，以蛋白形式或通过基因治疗投入血管生成因子，生成治疗性血管，重建心肌的血运。这种血管生成的策略目前正在研究中，目的在为不宜于介入常规血运重建治疗的 10-12% 严重冠心病病人提供可能的治疗，或在常规外科手术基础上辅以细胞治疗。第二种治疗是细胞心肌成形术，将肌细胞或前体植入心肌梗死区，使心肌瘢痕重新嵌入活的肌细胞。将这些思路转换为临床治疗，颇具挑战性。

治疗性血管生成

最近几项研究表明，VEGF、FGF-2 等外源性生

长研究了缺血性心肌缺血大动物模型的心肌灌注。用腺苷酸环化酶激活剂,转入 VEGF cDNA 的基因治疗研究能证实。上述治疗有可能用于治疗心室功能低下和缺血性心脏病。但迄今多项临床试验均未能证明治疗对病人有效。结果是许多研究致力于心室功能,但用这种治疗用于动物模型回应明显,而临床试验一般效果。最近研究反映,VEGF 及 FGF-1之所以用于病人未能生效,与缺乏刺激后的 NO 释放有关。对于冠心病、高胆固醇血症以及其他以内皮功能障碍为特征的病理情况下,内皮功能不正常,血管舒张能力下降。对外来血管生成因子的回应受内皮功能障碍与血管功能不良起十分关键性作用。临床治疗中,用一氧化氮或氧化应激抑制剂,或可能提高血管舒张,以基因治疗的效果。评估血管生成因子效果,需要新的影像技术,若能设计几种微球的生长因子或基因投入的方法,减少危险,更为理想。

细胞移植

最近几项 I 期临床试验表明,细胞心肌成形术是可行的。但还需要细胞移植基础生物学方面的进一步研究。目前许多种不同的细胞,包括人胚胎干细胞、胎儿心肌细胞、骨骼肌成肌细胞和外周血和骨髓干细胞均认为可供植入。理想的植入细胞在形态和功能方面能模拟丢失的肌细胞:能收缩,与原有的心肌细胞之间有电的联系。

治疗性血管生成方面,细胞移植技术如何达到最佳,还需要做大量工作:探明细胞的适当剂量、探索防止细胞丢失的方法、保全它们存活、提高它们移向缺血低下心肌的能力等。这些都对治疗成功至关重要。目前研究中心还有先用血管生成或抗-凋亡因子处理梗死心肌,以期提高移植细胞的生存率。

心室

心衰最重要的公共保健问题。患者远期生存率低,因此临床医生寻找提高末期心衰病人生存率,心衰患者治疗的新治疗方法。

治疗性血管生成

最近几个单位与工业合作,成果颇丰。心脏辅

助装置用于心肌切除后休克病例,使之过渡到心脏移植。REMATCH (Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for Treatment of Congestive Heart Failure) 临床试验反映,末期心衰病人长期采用左室辅助装置 (LVAD),延长寿命并改善生命达>2 年之久。用 LVAD 者与用最佳的药物治疗者比较,死亡危险降低 48%。REMATCH 试验的第一次报告,采用 LVAD 者 2 年生存率由 0% 增至 23%,目前增至 29%。最佳药物治疗组未见有此进步。该临床试验所用的 LVAD 为 HeartMate,已获 FDA 批准。预计次年将有近 60% 的医疗中心开始以 LVAD 为目标的治疗规划。

REMATCH 虽证明植入 LVAD 病人的生存率提高,生活质量改善,具有临床意义,但它所引发的不良事件发生率高:由于 LVAD 病人需用抗凝治疗,因此常发生出血性并发症。已有几种新抗凝剂防止 LVAD 引致的血栓而又无苯丙酮香豆素钠所造成的出血。此外,已有多种减少感染和失效的新的 LVAD 设计,将很快制出接受测试。随着 LVAD 技术的进步,已可以开展另外几项随机化临床试验,观察 LVAD 用于急性心源性休克和不十分严重的慢性心衰病人。将来可以有“可以停用的 VADs”式的辅助装置,或可能帮助病人从心源性休克过渡到恢复。

手术恢复心室

几种用于治疗充血性心衰病人的手术: CABG 用于处理广泛冠脉疾病、心功能不良的病人;多种重新构建已扩张的左室恢复心室 (SVR) 手术,使心室大、小及形状恢复得较为正常。STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure) 临床试验的目的在于探究该类病人的治疗,冠脉血运重建是否优于最佳药物治疗? 若病人心室明显扩张,左室前壁有些区域活动协调不良,在血运重建基础上做 SVR,是否有更大益处? 此外,还有其他关于 SVR 疗效的问题,亦均尚无答案。

处于梗死心肌边缘界面的仍存活的心肌,命运如何? 手术前,能预测到何种程度? 血运重建之后,无活动的心肌节段的功能如何? 能否准确预测? 远离梗死的心肌节段功能改善,心脏功能及临床情况能否因而改善? 目前仍未清楚。大动物模型研究有助于回答这些有关 SVR 的至关重要的问题。影像技

术能否与计算机-刺激相结合，构成具体病人 SVR 手术模型，改善预后？亦尚待研究。

心脏外科的影像

心脏外科对影像技术进步的期待：影像技术的进步将使心脏疾病诊断得更早、更准确；使外科手术的术前计划更全面；为微创、影像-指引手术创造更好条件。使术后评估较少创伤而了解情况较多。影像-指引手术，计算机-强化的心血管影像革命对实时影像的能力的发展特别重要。今后，有了计算机-强化影像技术，外科医生就能够模拟外科手术，评估另一种手术方案的相对效果。

诊断

新仪器的研发使疾病能在发展的较早阶段检查出来，有助于防止疾病的进展。提高影像技术的水平（包括 MRI 和 CT）有可能比运动超声心动图、运动 ECG、冠脉影像等传统方法更早查出闭塞性冠脉疾病。

术前的手术计划

有了新影像技术，外科医生们可以在术前看到病人心脏的 3 维详细影像。影像进步了，外科医生可以在术前就能更好地认识到术中可能遇到的难题，避免打“遭遇战”；能够十分详细地做出手术计划，包括切口的位置和大小。已有几组小儿心脏外科医生正率先开始术前计划的影像研究。他们用 3 维超声心动图拟制房间隔、室间隔缺损的修补计划。外科医生已能够根据 MRI 和 CT 影像，精确地决定补片的形状和大、小。

研究者们十分热切地希望 MRI 和 CT 能够反映容积、流量、体积和活动情况等血动力学参数。心肌和血管的血动力学负荷有助于对先心病病情进展的了解，有助于医生们拟定治疗决策。目前正研究 MRI 和 CT 在换瓣、CABG、心脏移植、SVR 等手术计划中的应用。

影像-指引的治疗

影像技术（超声和 MRI）能够实时地进行心脏内和血管内的影像，使医生们能够实时地评估外科

操作的结果。目前超声应用于影像-指引手术的困难在于分辨率不足和仪器-造成的伪差难以克服。MRI 的分辨率较高，可以精确评估心肌的功能、灌注、以及存活程度和形态。但 MRI 并非许多单位所能具备，能够做 MRI 和解释 MRI 影像的外科医生、技术员、维护、以及支持人员现均缺乏。

心脏影像学的今后研究方向

目前影像的科研方向是：继续提高影像的分辨率；建立量化影像；在技术方面精益求精，将影像和其他仪器整合在一起，开展影像-指引外科手术，最终达到机器人或遥控手术；研究用于科研、培训及临床诊疗的影像新用途；image registration 与 image modalities 相结合，比单一方法反映更多的情况。前者能够做到 CT 和 PET 影像融合，反映功能和解剖学两方面情况。影像的几种新用途目前正用于临床科研。例如，MRI 和 CT 可用于监察和评估基因治疗、干细胞移植、激光血运重建等新治疗方法。为鼓励新影像技术的应用，应设法将它们纳入临床试验之中。

临床科研的障碍

病人及人群健康可能受惠于心脏外科极多。但要使这些可能得以实现，科研人员还需积极工作，克服几种妨碍着开展心脏手术临床试验的障碍。最常见的难题有三：招募研究对象难；招募到的病人少；病人随机化分组难，临床试验中病人常从一治疗组换到另一治疗组。

因为一般情况下，病人同时也可以选择药物治疗，对选择有创伤的手术治疗，多心存顾虑。因此，为手术治疗而招募到的病人少。另一种情况是病人宁愿选择一种市场上大力鼓吹，甚至疗效还存在着不肯定性新手术，而拒绝招募或随机分组；个别外科医生和心脏科医生的偏倚亦妨碍随机化。外科的临床试验中，病人要求从一个治疗组换到另一治疗组，就会降低统计学的把握度，就无法得出有意义的结果。

要克服这些障碍，首先，心外科同道们须正视自己的偏倚，考虑得自不同手术方法的资料。心外科及心内科医生们常流露出某种手术最为有效（即使这种手术的相对优点尚待验证）。最近一项观察激

素替代治疗预防绝经后心血管事件的大规模临床试验的意外结果与观察性研究的最好结果相矛盾，更加强调了随机化临床试验的重要性。仔细复习和分析有关的学术资料之后，学界须做到无偏倚：一项临床试验的治疗组各有相当多的专家赞同，这种情况下，就不能认为其中之一是不够标准的治疗。

锲而不舍地、以各种事例和方式加强与心内科医生、病人和社会公众的沟通和宣教，障碍终将克服。宣传病人的安康是医生们的最基本目标，设法用尽可能好的科学方法解决诊断和治疗方面的不肯定性，病人和医生均将获益；临床科研的中心目标是强化病人的安全性和识别出更有效的治疗方法；强调心内科和心外科医生须安排必要的时间，有效地交流各项临床试验的目的和设题根据。临床试验若涉及有早期危险的干预性治疗，这方面的任务就更重要。宣传临床科研对公共保健和医学进步的重要性，仍应置于高度优先地位。

建 议

心血管外科临床网络

专题工作小组建议：为一些规模相对地小、为时较短的临床研究设<心血管外科临床网络>。小组指出，心脏外科需要扶植临床试验这种评估机制。此网络的设立是其中的重要一步。经过一定时间，成果逐步增多，就有可能逐渐放大，组织较大的临床试验。网络应包括心脏内、外科医生，共同负责这些横跨内、外科的临床试验。作为例子，下述类型的一些临床试验宜于纳入网络：

- (1) 比较微创外科手术与导管消融根治慢性房颤的随机化临床试验；
- (2) 瓣膜修复新方法的临床试验
- (3) 临床观察手术治疗成人先心病的房颤
- (4) 随机临床试验：临床有 CABG 指征的术中病人，修复轻 - 中度二尖瓣返流的有效性评估。
- (5) AMI 并发休克病人 CABG 辅以 LVAD 的疗效评估
- (6) 临床试验：探明细胞或基因治疗辅助 LVAD 的益处 (包括有组织的人剂量研究)。

- (7) 临床试验：计算机 - 强化的影像、仪器及机器人的新应用

用与不用体外循环做搭桥手术的比较

OPCAB 的死亡率是否低于常规的 CABG？并发病是否较少？这是有关广大民众健康的重要问题，专题小组建议支持一项大规模、多中心、随机化的临床试验，比较此两种方法，以及 CABG 对神经认知、肾衰、感染和输血的需要等方面的影响，同时还探究其他的一些问题。

技术的开发

专题小组建议支持计算机-强化影像、仪器、机器人、下一代 LVAD、各种人造品（重点在瓣膜、管道、血管和小儿的 pacer）。小组还确认这一领域可能与工业合作。建议将这些技术纳入<心血管临床外科网络>的一些临床试验之中。建议设若干设计中心，使科学家研究出样机，并鼓励供这方面应用的生物物质的基础研究。最后，影像、仪器设备和机器人等方面的进步均应参与新的间接体内培训中，整合地完成培训任务。

大动物模型

专题小组建议：特别强调继续支持心脏外科研究大动物模型的采用。小组讨论了几项研究，包括心肌保护和细胞心肌成形术的研究，均有赖于大的动物模型。他们强调指出，将基础研究结果用于临床试验，大动物模型必不可少。研究者们面临的困难是难以筹到以大动物模型作研究所需经费。这是研究工作中的一大障碍。

外科计划中的新技术

小组建议：用新的计算机-影像技术和仪器辅助心外科医生量化血管和心脏的血动力学负荷：评估对心脏缺损的急、慢性反应；建立外科复杂病变修复的解剖学路线图。虽然这些技术最初发展于小儿心脏外科，后者的先天性异常千差万别，随后计算机 - 辅助的影像可以进而应用于成人病例的手术计划，如二尖瓣修复。这些进步亦有助于有经验的心外科专业医生和心外科住院医师在改变迅速的科技领域里知识的更新。（余国膺 译）

代谢综合征

综观肥胖、糖尿病和炎症之间的相互作用

Paresh Dandona et al. *Circulation* 111: 1448; 2005

Reavan 最早关于代谢综合征的描述是：它包括肥胖、胰岛素抗性、高血压、糖尿病或糖耐受不良、高胰岛素血症和以高甘油三酯和低 HDL 为特征的脂质异常。它们均属动脉粥样硬化危险因子。因此,代谢综合征构成冠心病的一种十分重要的危险(表)。肥胖/超重和胰岛素抗性亦是发生2型糖尿病的一种重要危险。兼有代谢综合征的人发生冠心病和糖尿病的危险大于仅有简单的肥胖。因此了解它的发病机制，从而提出其治疗思路，至为重要。

对胰岛素的作用的了解日趋深广。晚近又有新发现。宜视胰岛素抗性为代谢综合征大部分特征的基础(如果不是全部，也是大部分)。此综合征的最早概念的提出是基于这些人对胰岛素的代谢作用具有抗性。这样，高胰岛素血症、葡萄糖耐量差、2型糖尿病、高甘油三酯、低 HDL 可以认为是由于对胰岛素的碳水化物和脂质代谢作用产生抗性。虽然上述特征在一定程度上可以解释动脉粥样硬化，Reaven 曾坚持认为高胰岛素血症本身具致动脉粥样硬化性，据此，胰岛素致动脉粥样硬化，造成了兼有代谢综合征的冠心病及脑血管病。

肥胖可能通过下列机制致高血压：(1) 由于增加氧化应激，NO 生物可利用度降低，血管张力增加；(2) 不对称 dimethylarginine (ADMA) 浓度增高；(3) 交感张力升高；(4) 脂肪组织表达血管紧张素原增加，激活肾素-血管紧张素系统。其中最后的因子需进一步认真研究。

代谢综合征的特征是 HDL 低、甘油三酯高。人们认为这是由于 HDL 颗粒中甘油三酯负荷增多，受肝脂酶作用，水解甘油三酯。甘油三酯丧失，使 HDL 颗粒变小，被肾滤过，使 apo A 和 HDL 浓度

根据胰岛素的传统生物效应及抗此代谢效应的
代谢综合征的表现

	正常胰岛素作用	抗胰岛素状态
碳水化物	↓ 肝的葡萄糖生产 ↑ 葡萄糖利用 ↑ 糖原生成	高血糖 高胰岛素血症
脂	↓ 脂解 ↓ FFA 和甘油 ↑ 脂肪生成 ↑ HDL ↓ 甘油三酯	↑ 脂解 ↑ FFA 和甘油 ↑ 肝甘油三酯及 apoB 合成 高甘油三酯血症 ↓ HDL ↑ 小而密 LDL
蛋白	↓ 糖原异生 ↓ 氨基酸 ↑ 蛋白合成	↑ 糖原异生 ↑ 蛋白分解代谢 ↓ 蛋白合成
嘌呤	↑ 尿酸清除 ↓ 尿酸形成	高尿酸血症

降低。有资料表明，除了 apo A 丧失增加外，胰岛素可能促进 apo A 基因转录。因此，胰岛素抗性状态下，Apo A 生物合成可能减少。

通过阻断胰岛素信号转导的特异作用，血浆游离脂肪酸(FFA)浓度增加在胰岛素抗性的发病机制中起关键性作用。正常人血浆 FFA 浓度若升高至肥胖者的水平，除了引起胰岛素抗性外，亦可能造成氧化应激、炎症、血管反应性达不到正常水平。由于胰岛素抗性还可能造成脂肪细胞的激素-敏感脂酶相对的不抑制，进一步促进脂溶和 FFA 浓度升高。这样，出现了溶脂、FFA 增高，胰岛素抗性和炎症的恶性循环。

近年，此综合征又增加了几种新特征：PAI-1 浓度增高。如今又加 CRP 浓度增高，这是由于它们常见于代谢综合征患者而迄今未能解释其原因。这些特征可能与胰岛素抗性和肥胖都有关。炎症与肥胖、胰岛素抗性的关系，需要解释。

胰岛素的非代谢性新作用

最近观察到,胰岛素是种抗炎激素;主要营养素摄入量具促炎作用。这一问题已得到解释。研究曾报告,胰岛素抑制核因子(NF)- κ B、Egr-1和activating protein-1(AP-1)等几种促炎转录因子,受它们调节的诸基因,它们介导炎症。因胰岛素抗性,胰岛素作用不正常,激活这些促炎转录因子,增加相应基因的表达。

研究曾报告,胰岛素抑制NF- κ B结合活性、ROS生成和P47^{phox}表达;增加单核细胞(MNCs) I κ B表达;抑制ICAM-1和单核细胞趋化蛋白-1的血浆浓度。此外,胰岛素抑制AP-1和Egr-1两种促炎转录因子和它们的相应基因、基质金属蛋白-9、组织因子和PAI-1。据此,胰岛素有广泛的抗炎效应,据其对ROS生成的抑制和P47^{phox}表达反映,还有抗氧化效应。

晚近,出现2个新证据说明胰岛素的抗炎作用:

1. 用胰岛素治疗2型糖尿病2周,CRP和单核细胞的趋化蛋白-1减低。
2. 用胰岛素治疗严重高血糖兼炎症介质明显增高的病人,炎症介质浓度迅速明显降低。更近期,用内毒素制成炎症大鼠模型,见到胰岛素抑制这些炎症介质的浓度:包括IL-1 β 、IL-6、MIF和TNF- α 。胰岛素还抑制促炎的转录因子CEBP和这些动物肝脏的细胞因子。用胰岛素治疗热损伤大鼠,发现相似的炎症介质的减少。最后,研究曾反映,胰岛素抑制受内毒素攻击猪的细胞因子浓度升高。

最近研究还报告胰岛素的另一新效应:抗凋亡作用。实验性急性心肌梗死大鼠心脏再灌注液中加胰岛素,梗死范围减少50%,更近期研究报告AMI患者滴注溶栓剂、肝素和小剂量胰岛素,具有同样的心脏保护作用。而肥胖者和2型糖尿病人的梗死范围则大于非糖尿病者。还需进一步研究,以期肯定此特征乃代谢综合征的一个组成部分。还应指出,无apoE大鼠给予胰岛素,抑制动脉粥样硬化形成。而干预胰岛素信号转导,如无IRS-2的小鼠,则与比不同。形成动脉粥样硬化。

IRS-1小鼠还有发生动脉粥样硬化的趋向。与此关系密切的是,IRS-1(精氨酸在792)小鼠血管反应性不正常、内皮细胞NOS表达减少、冠心病发病率增高。

研究反映, troglitazone、rosiglitazone等thiazolidinedione类胰岛素致敏剂,除降低2型糖尿病人的血糖外,还有抗炎效应。进一步支持胰岛素的抗炎效应。研究还曾报告 Troglitazone 抑制高危病人糖尿病的发生。目前正在进行着几项临床试验,以期探明 rosiglitazone 和 Pioglitazone 能否预防2型糖尿病及动脉粥样硬化并发症。若获得阳性结果,将进一步支持下述认识:造成胰岛素抗性和动脉粥样硬化的发病机制是炎症。这方面应予以关注的是肥胖者服 Metformin,降低 MIF 的血浆水平。肥胖者此细胞因子血浆浓度升高,MNC的MIF表达增加。虽然有体外研究证据说明 thiazolidinediones 对巨噬细胞有直接抗炎症效应,它们在体内的作用可能是通过胰岛素致敏。

肥胖与炎症

胰岛素抗性状态可能促炎。为什么?上述资料已予以解释。但它们未能解释胰岛素-抗性本身的来源。可以通过人及敲除某些特异基因的小鼠研究几种参与胰岛素信号转导的基因的突变。这种病变值得关注,但太少见,难以用于了解大多数人胰岛素-抗性的发病机制。因此,最近观察炎症机制干扰胰岛素信号转导的研究引起极大注意,因为肥胖是个促炎状态。

即使我们承认下述概念:炎症参与胰岛素信号转导的干预和胰岛素抗性本身,但炎症是如何发生的?10年来,人们意识到肥胖与炎症相关联,首先是 Hotamisligil 等的一篇里程碑式的论文,报告脂肪组织固有地表达 TNF- α 、肥胖者 TNF- α 表达过度、介导几种主要肥胖动物模型的胰岛素抗性,该文还报道,用可溶性 TNF- α 受体中和 TNF- α ,胰岛素敏感性得以恢复。据此,促炎细胞因子 TNF- α 是胰岛素-抗性的介质。虽然人滴注可溶性

TNF- α 受体未能重复出小鼠的结果,但Hotamisligil的这篇报告为炎症在胰岛素抗性中起一定作用的概念奠定了基础。目前已积累了更多的资料,支持肥胖是人的一个炎症状态的概念。研究反映,肥胖者TNF- α 、IL-6、CRP、MIF和其他炎性介质血浆浓度升高。研究反映,脂肪组织表达这些促炎介质的多数。研究还反映在脂肪组织中的巨噬细胞可能亦是促炎因子的来源,还可能调控脂肪细胞的分泌活性。组织巨噬细胞源于血中的单核细胞。最近,研究反映,肥胖者的血中单核细胞(它属单核细胞的一个组成部分)亦处于一种炎症状态,表达的促炎细胞因子和有关因子增多。此外,这些细胞与NF- κ B(这是一种起关键作用的促炎转录因子)结合增加,NF- κ B的主要蛋白P65(RelA)核内表达增加,I κ B β (NF- κ B抑制剂)的表达减少。显然,这些均证明炎症存在于肥胖者的各种细胞和血浆。

除了TNF- α 和IL-6这两种脂肪细胞的主要细胞因子外,还应提到另两种重要的蛋白,Leptin和Adiponectin。虽然已知Leptin的功能是提供饱足信号,抑制进食,它还调节性功能和调控免疫的功能、促炎症和促血小板聚集。据此,其浓度升高可能参与肥胖者的促炎状态和远期的动脉粥样硬化。Adiponectin则与之不同。正常人的脂肪细胞分泌大量adiponectin,它抗炎,可能抗动脉粥样硬化。它与Leptin不同,肥胖者或增重时其浓度降低。低水平adiponectin可能是动脉粥样硬化和冠心病的一个标志。

一个假说:胰岛素抗性——炎症

那么,炎症状态如何引起胰岛素抗性?Hotamisligil报告了它的第一个可能的机制:TNF- α 引起IRS-1丝氨酸的磷酸化,后者又引起胰岛素受体的丝氨酸磷酸化。这样防止胰岛素受体的酪氨酸正常磷酸化,干扰胰岛素信号转导。最近研究反映,IL-6、TNF- α 诱生SOCS3。人们一直认为它干扰细胞因子转导,现已知它还干扰酪氨酸和I

RS-1磷酸化;并造成它的泛蛋白化和蛋白酶体降解。这样,又减少Akt(protein kinase B)的活化。正常情况下,它使Glut(胰岛素-反应葡萄糖转运器)移位到细胞膜,它还使NOS磷酸化并激活它,使之产生NO。TRB3是一种晚近报道的蛋白质。据报道,它干扰Akt的活化,从而干扰胰岛素功能。但迄今未见TRB3与炎症相关联的证明。

晚近有资料表明,参与胰岛素信号转导的关键性蛋白Akt2,介导内皮NOS的磷酸化和激活以及NO分泌,还防止Rac-1动员至细胞膜,从而防止超氧生成。后者取决于P47^{phox}等NADPH氧化酶的主要成份由胞浆移至细胞膜。此过程由Rac介导。没有Akt2时,Rac-1移至细胞膜增加。NADPH氧化酶复合物形成增加,超氧增加,氧化应激增加。文献曾报道,无Akt2小鼠发生胰岛素抗性、轻度高血糖、同时有高胰岛素血症。

主要营养素与炎症来源

如果肥胖真的是促炎状态,炎症机制干扰胰岛素信号转导,那么促炎状态从何而来?答案主要来自最近的几项主要的观察。它们说明主要营养素摄入量可能诱生氧化应激和炎症反应。已证明75克葡萄糖的攻击使白细胞超氧增加,超过基线达140%。增加P47^{phox}表达,NADPH氧化酶的一个亚单位,变分子O₂为氧自由基。摄入等卡路里的奶油(脂肪)造成等量的氧化应激。葡萄糖摄入亦造成炎症:反映于核内NF κ B结合增加,I κ B表达减少、两种磷酸化I κ B α 和I κ B β 的激酶IKK α 和IKK β 增加、造成了它们的泛蛋白化和蛋白酶体降解。葡萄糖摄入还引起另2种促炎转录因子的增加:AP-1和Egr-1。AP-1调节基质金属蛋白酶的转录,而Egr-1调控TF和PAI-1的转录。这样,葡萄糖摄入增加基质金属蛋白酶2和9以及TF、PAI-1的表达。

研究反映,一顿混合快餐在MNC增加ROS的同时,还激活NF κ B,降低I κ B α ,增加IKK α 和IKK β 。FFA浓度升高的正常人,静脉滴注甘

油三酯与肝素,达到肥胖者的水平,出现炎症反应,值得注意。急性摄取营养时刺激的基因,均见于肥胖者的基线状态,即肥胖者的这些基因产物浓度是增高的。研究报道肥胖者减少主要营养素摄入(1000kcal/天,共4周),氧化应激及炎症介质均降低。与上述认识相一致。同样,正常人禁食48小时,减少ROS生成>50%,P47^{PHOX}表达亦降低。很明显,主要营养素的摄取是氧化应激的主要调节剂。与此相贴切的是,氧化应激时产生的超氧自由基至少激活2种促炎转录因子,NFκB和AP-1。NFκB调节至少125个基因的转录活性,其中大多数具促炎性能。据此,肥胖是一种促炎状态,并不意外。肥胖者的MNC处于促炎状态,过度表达一系列的促炎基因、NFκB结合和P65表达增加,IκBβ蛋白减少。除了肥胖和主要营养素摄入增加之外,还有遗传和其他环境因子亦可能激活炎症机制,造成氧化应激。这些遗传因子和其他的种种环境因子可能与种族有关。有些人种并无肥胖而有代谢综合征。包括其中有些人移民到美、英等西方国家,过着少体力活动的生活,身上脂肪增多。在某些相宜的遗传背景之下形成了代谢综合征的表型。

考虑主要营养素造成炎症时,人们会辨解说,现在吃的是经常采用的食物,为什么它们的促炎效应现在才突然与临床有关?原因是现在的消费量很大,而且大多数膳食都采用速食食物,含纤维、水果、蔬菜不足。这几种情况共同造成了餐后不能内源地分泌胰岛素来抑制进餐引起的炎症。值得注意的是,含有大量水果和纤维的AHA第二阶段的食谱,热量为900Kcal,与同样热卡的快餐不同,并不造成明显的氧化应激或炎症。

氧自由基的增加减少NO的生物可用度,因为NO与自由基结合形成peroxynitrate。因此除了因胰岛素抗性Akt受抑制外,NOS亦受抑制,NO生物可用度的降低,大大降低了NO的作用。此外,TNF-α抑制NOS的表达。这些因子造成了内皮介

导的血管扩张和血管反应性不正常。值得注意的是,急性900 Kcal的快餐能像重复促炎症改变一样,可以重复出肥胖的胰岛素抗性人群的血管反应性不正常。rosiglitazone抑制血浆ADMA浓度,同时改善肥胖和2型糖尿病患者的不良血管反应性,值得注意。

虽然初步研究反映葡萄糖、奶油和快餐带来促炎效应,伴有氧化应激,但现在已陆续出现的资料表明,某些主要营养素可能是“安全”的,并不引起炎症。含大量水果及纤维的900卡早餐并不造成氧化应激或炎症。摄入大量葡萄糖之前先服Vit E亦抑制氧化应激及炎症。同样,等热卡的饮酒及橙汁不造成氧化应激及炎症。因为橙汁富含黄酮类和Vit C。食物中有几种主要营养素可能改变或抑制氧化应激或炎症。此外,研究资料表明,胰岛素抗性病人加服Vit E,减少MNCs的细胞因子生成。

结论：代谢综合征：炎症假说

美国的大多数肥胖和代谢综合征病人的促炎状态源于摄入热卡过量,可能是由于营养过度。促炎状态造成胰岛素抗性,临床及生化方面表现为代谢综合征。对胰岛素的作用具有抗性,通过增高FFA浓度,干扰胰岛素的抗炎症效应,而进一步促进炎症。虽然这些是大多数代谢综合征病人的最重要因子,但遗传及其他因子亦可能参与代谢综合征的炎症应激。这些因子对亚洲印地安人等种族可能具重要性。他们虽然BMI正常但上腹部脂肪量可能增加。因为营养过度至少可能引起兼有代谢综合征的肥胖者的炎症,最合理的抑制炎症方法就是限制热卡,抑制这些炎症。改变生活方式方面,运动影响炎症。运动降低炎症指数如CRP浓度等,其机制尚未明了。但糖尿病预防研究表明,糖尿病前期的人群,改变生活方式是十分有效的降低糖尿病发生率的办法。减少主要营养素摄入和运动,减少炎症。十分值得注意。(余国膺译)