

■技术·思维

炎症在心血管病一级预防中的临床意义

□黄振文 付新

炎症:动脉粥样硬化的基本驱动因子

大量证据表明,炎症是动脉粥样硬化(AS)性疾病的始动因子。动物实验显示,致炎细胞因子激活与AS相关的细胞,如细胞因子刺激使内皮表面白细胞黏附分子表达增强,从而促使单核细胞与内皮表面结合。研究发现,高胆固醇血症患者外周血中一种特有的致炎单核细胞亚群积聚。趋化因子驱使这些被束缚的血细胞进入动脉内膜,使炎症蛋白调节因子,如巨噬细胞集落刺激因子(M-SCF)介导动脉壁内的单核细胞,从而转化为巨噬细胞,并诱导修饰脂蛋白清道夫受体表达,促进脂质沉积和加速泡沫细胞形成。其他炎症介质,如粥样斑块内T细胞激活表达的 Fas 配体(Fas 分子的配体,Fas 分子是一种表达于细胞表面的受体),可促进局部巨噬细胞凋亡,加速脂核发展和微血栓形成。氧化应激(表现为局部氧化物质,如超氧阴离子或次氯酸生成)常常伴有炎症,因为致炎细胞因子可刺激这些氧化物的生成。细胞因子也可改变内皮的正常抗凝和促纤溶蛋白溶解特性,使之处于激活状态,从而促进血栓形成和产生抑制纤溶作用。局部的细胞因子干扰“固态”斑块本身的止血平衡。另外,循环中的细胞因子,尤其白细胞介素-6,以信号转导方式使肝脏生成过多的纤维蛋白原和纤溶酶原激活物。炎性介质CD40配体诱导血管壁和单核吞噬细胞产生组织因子,后者是一种较强的血栓形成触发因子。

通过基因工程炎症干扰途径,已制成AS易感小鼠模型,为炎症作为AS的调节因子提供了无可辩驳的实验证据。被激活的炎症细胞释放蛋白酶,降解动脉细胞外基质,促使斑块破裂,触发致死性冠脉血栓形成。实验性AS斑块中炎症极其活跃,由于抗炎活性因子极度减弱,最终导致动脉粥样瘤、斑块破裂和血栓形成。大量研究表明,炎症刺激导致AS形成。

尽管有关数据提示炎症触发斑块生成,当然还有血脂异常、吸烟、高血压和高血糖等因素的影响,但是冠脉病变从稳定到突发的机制仍不清楚,部分是因缺乏模拟人急性冠脉综合征(ACS)的相应实验。尤其是我们很少知道,为什么许多患者已有严重而广泛的AS,但多年一直稳定而不发生ACS;而另一些患者尽管病变不太严重,却一开始即表现为冠脉急性事件。许多研究已显示,与稳定的冠心病相比,ACS患者血液中有更高的全身

可溶性炎症标志物。临床研究也发现,ACS患者外周血中的白细胞有明显变化。首先,冠脉不稳定与狭窄“罪犯血管”处中性粒细胞激活有关。其次,炎症细胞激活不仅涉及局部“罪犯血管”,而且可扩展到整个冠脉循环,甚至波及冠脉外的动脉血管床。最后,ACS患者循环T细胞群发生明显的功能紊乱,尤其是CD4⁺CD28⁻裸型的不寻常T细胞亚群过度表达。这种CD4⁺CD28⁻裸型T细胞产生强烈促炎细胞因子干扰素 γ (IFN- γ)。不稳定型心绞痛患者释放IFN- γ ,激活循环中和病变处的单核细胞/巨噬细胞。CD28⁻裸型T细胞具有细胞杀伤力,进一步导致组织损伤处的免疫反应。环境和遗传机制可能是T细胞群功能紊乱的基础。由于CD28细胞表面表达缺陷,导致慢性抗原暴露,故CD4⁺CD28⁻裸型T细胞的肿胀,反映了对动脉粥样斑块自身抗原或微生物存在持续的免疫反应。

对人体生物学标志物的研究和人体斑块标本的观察,反证了活体内和活体外试验性AS中存在炎症的说法。炎症生物学标志物,尤其是hs-CRP(超敏C反应蛋白),加之传统危险因素,为那些貌似健康和那些有心血管病的人群提供了预后信息。目前对于人类,炎症和AS形成及其并发症之间的因果关系仍不明确。因此,心血管病专家对这方面的临床研究有着浓厚的兴趣。JUPITER研究(一项冠心病一级预防研究),并没有强调炎症与AS形成的因果关系,却支持貌似健康(认为心血管低危)人群,根据炎症状态指导治疗可减少事件发生,这对低危心血管人群一级预防具有重要意义。

可溶性生物标志物:在心血管病一级预防中的作用

心血管病的一级预防日益受到挑战。确实,许多心源性猝死和急性心肌梗死事件并无先兆。尽管根据传统危险因素预测心血管风险非常有用,但是多数患者仅有一个或没有危险因素;同样,不少有多种危险因素的患者从未发生过心血管事件。近年,血浆可溶性生物标志物测定为心血管风险预测提供了可行性。新的生物标志物包括氧化应激、感染和炎症。其中,炎症标志物将成为AS基础研究转化为临床应用的“排头兵”。

炎症标志物在心血管领域有许多用途:预测首发心血管事件、判断预后、提供治疗靶点(如血脂)或指导治疗(LDL切点值,LDL指低密度脂蛋白胆固醇)。炎症贯穿AS各个阶段(包括临床并发症)。大型前瞻

性研究已将炎症标志物加传统危险因素预测心血管事件应用到临床实践上。

采用高敏分析仪测量CRP(hs-CRP),能可靠地识别远低于急性炎症期的CRP测定值。关于炎症生物学标志物的临床可用性目前仍有争议。许多讨论是围绕所用的统计学方法,如C统计法或重新分类统计法。不论触发因素是什么,CRP增高均提示炎症存在。CRP的这种非特异性,见于各种慢性感染,如支气管炎、牙周炎或遗传决定的炎症细胞高反应。生活方式变量难以评估,而CRP可提供具体的数据。此外,INTERHEART研究(冠心病危险因素评估的病例对照研究)涉及的危险因素,并未包括腹部肥胖、心理因素、久坐、低水果和蔬菜摄入量以及不饮酒,而这些因素均与心肌梗死的发生有关。CRP水平与这些危险因素相关,但后者并不能用当前常用的危险算法来评估。

捕捉这些难以捉摸的危险因素,凸显hs-CRP,可通过计算,对心血管中度危险的个体进行再分层,将其再分为高危、中危或低危,这对预防疾病发生具有重要意义。确实,尽管高危人群可得益于药物治疗,但是中度危险人群药物治疗的有效性仍不确定。

现在资料表明,CRP确实还不像LDL-C或高血压那样,作为AS有因果关系的危险因素。Mendelian(孟德尔)随机研究显示,与高CRP相关的CRP基因多态性,并不能对心血管风险增加做出预测。CRP可能并不直接参与发病机理,但不应怀疑CRP作为危险标志物的价值。

其他生物标志物在一级预防中的可能作用:内皮功能、影像和遗传

通过各种技术测定的内皮依赖性血管舒张功能与多种危险因素相关,但并不完全可靠。影像方法(包括解剖的和功能的),对心血管风险预测有重要价值。颈动脉内-中膜厚度与心血管预后有良好的相关性。队列研究显示,电子束CT钙化积分也可增加传统心血管风险评估之外的信息。CT血管造影可无创性显示冠脉解剖。利用分子成像可了解粥样硬化病变的功能状态,超出了单纯的解剖特征,包括影响斑块稳定性的炎症状态和血栓形成的可能性。尽管影像方法非常重要,但是存在价格昂贵和(或)暴露射线量太高的缺点,对无选择地筛查未知心血管风险的人群,还需要进行评估。在貌似健康的人群中,起

码对中度危险者应先进行其他

方法评估,之后才逐渐考虑影像方法。

早发冠心病家族史对评估心血管风险有用,但未包括在弗明汉危险评分中。遗传因素对心血管风险评估有价值。现代基因技术和人类基因组序列研究成果,极大地激发了人类应用遗传标志物进行心血管风险评估的兴趣。早期基因研究已对单核苷酸的多态性(SNPs)进行评估。冠心病血管造影常用于确诊,但不能识别促发血栓形成的病变,仅能间接与心血管事件相关联。早期基因研究的对照组常常选择不当,缺乏种族多样性。因此,最初应用基因标志物对心血管风险进行预测的尝试,都是难以重复的;相反,近期一些大型研究,应用全基因组相关筛查技术(GWAS),已证实了重复性强的、与心血管预后相关的人类基因组区域,为病理生理学提供了强有力的新观点。这些GWAS的发现,必然促进功能基因组的研究,有助于研究者找到发病途径。然而到目前为止,源于GWAS的基因标志物没有一个可用于临床。

JUPITER研究与一级预防

大量研究均强调一级预防可减少心血管事件,不管危险因素的具体机制如何,研究结果均表明他汀治疗可改善预后。

JUPITER研究是一项多国、多种族随机双盲对照临床试验(n=17000)。根据独立学术数据/安全性监测委员会建议在治疗2年后,因为压倒性获益,提前2年终止了研究。一级终点和所有预设的次级终点(包括总死亡率),与安慰剂对照组比较,他汀治疗组(瑞舒伐他汀20毫克/天)均显著获益。其基线LDL-C中位数为105毫克/分升,多数国家指南认为这一水平已接近理想水平。CRP>2.0毫克/升人群,要比单独依据LDL-C预测的事件发生率高,此与其他他汀一级预防的研究结果相似。

JUPITER研究结果显示,心血管风险降低与LDL-C降低(关键的传统危险因素)有关,也与炎症标志物CRP降低(一个新的危险因素)有关。然而,研究并不能揭示他汀干预(作为降低LDL-C和CRP药物)获益的机制。更具选择性的抗炎治疗的效果,将需要进一步研究。

确实,JUPITER研究心血管事件减少,主要取决于LDL绝对降低。相反,存活ACS患者处于高炎症状态,在强化他汀类治疗的第1周内,即可见到再发事件减少。这种早期获益,除与LDL-C降低有关外,很可能部分与抗炎效应有关。研究提示,他汀治疗可降

低CD28⁻裸型T细胞水平;体外试验表明,他汀治疗可减弱T细胞功能。因此,ACS早期预后改善,其CRP的降低要比LDL-C降低更重要。ACS幸存者的早期获益也可能与他汀调节血凝有关。他汀类激活活使核糖核酸生成因子(即Kruppel样因子2),后者调节凝血酶调节蛋白(一种与内皮细胞表面关联的内源性抗凝物质),从而防止发生血栓并发生。在这方面,瑞舒伐他汀显著减少症状性静脉血栓发生,也是JUPITER研究预设的一个终点。因为胆固醇不可能引起静脉血栓,静脉血栓减少可能源自他汀在血管壁水平的抗栓作用。

当然,对所有一级预防措施,包括饮食、体育锻炼、保持理想体重和戒烟等生活方式改变,都应高度重视。然而,JUPITER研究结果提示,在CRP>2毫克/分升而传统危险因素评估在接收风险,他汀治疗仍可获益。在JUPITER研究中,5年内预防1个事件需要治疗25个患者,此可与许多一级预防(如利尿剂治疗高血压)相媲美。目前,尚无一项前瞻性临床试验,验证基于CRP水平达标的强化他汀治疗是否可改善临床预后。

展望:关于动脉粥样硬化抗炎治疗的质疑

目前许多常用的抗炎策略都是有缺陷的。非甾体抗炎药(NSAIDs)可有效控制炎症,但似乎增加AS并发症,这显然是矛盾的。其致栓作用可能是NSAIDs干扰前列环素合成的结果,尤其是使用选择性COX-2抑制剂。此外,NSAIDs可轻度升高血压,随着时间推移,将对心血管预后产生不利影响。糖皮质激素也具有强的抗炎作用,然而可加速AS,不延缓其进展。这类药可导致多种代谢紊乱,从而削弱其抗炎作用。例如,糖皮质激素可导致血脂异常、高血压和胰岛素不敏感,这均是AS事件的重要危险因素。

实验室研究已涉及AS形成中层出不穷的细胞因子和炎症趋化因子。这些炎症信号通路太多,以至于这些效应器中的任何一项被中和,都可能不足以阻断斑块中的炎症过程,而且一些特异性抗细胞因子药物,例如以TNF或IL-6为靶目标的药物,对血脂均有不利影响,限制了它们的应用。其他一些炎症通路效应器(如基质金属蛋白酶)抑制剂,效果也不理想。不断寻求选择性抗炎药物的补充,仍是未来研究的重中之重。

(作者供职于郑州大学第一附属医院)

问:新冠病毒疫苗到底有没有必要接种呢?

答:目前,全球新冠肺炎疫情形势还是非常严峻的。大家都知道,我们国家现阶段防控新冠肺炎的重点是“外防输入、内防反弹”。我们国家绝大多数人都是新冠肺炎易感者,在这样的情况下,接种新冠病毒疫苗很有必要。疫苗是预防传染病最经济有效的措施,目前国家在新冠病毒疫苗接种方面采取了有序推进的措施,第一步是对重点人群进行接种,达到应种尽种。

问:为什么要给重点人群接种呢?

答:把重点人群患病的风险、传播的风险降到最低,也为后续其他人群的接种提供时间上的保障。接种新冠病毒疫苗很重要。接种疫苗,特别是让高风险人群优先接种疫苗,为控制今冬明春疫情反弹提供了新的技术手段,也让我们更有信心、更从容地应对今冬明春可能出现的疫情。对于个人来说,接种疫苗后要产生抗体需要一定时间;对于群体来说,让足够比例的人接种上疫苗,也需要一段时间。

问:在防控方面,疫苗和其他手段有什么不一样?疫苗开始接种以后,防控策略会不会有所调整?

答:现阶段,在人群免疫屏障没有建立起来之前,继续采取其他防控措施是非常重要的,还要坚持常态化防控,每个人都要采取防护措施,要始终有防控新冠肺炎疫情的意识。在通风不好、密闭的地方要戴口罩,尽可能地减少不必要的出行和聚集性活动,要勤洗手、用公筷,采取分餐制,咳嗽或打喷嚏要遮挡好,养成良好的卫生习惯。

一旦出现咳嗽、发热等症状,一定要及时就诊。

戴好口罩、保持社交距离、勤洗手等,仍然是目前个人防止感染最简单、最易接受、最有效的防护措施。

问:接种新冠病毒疫苗有没有什么禁忌?需要做哪些准备?接种者在接种疫苗时有哪些注意事项?

答:关于疫苗接种的禁忌:1.有一个原则,一般人打过一次疫苗以后,就会知道这个人对于这种疫苗是不是过敏了。如果出现过敏情况,他(她)就属于禁忌接种的范围。2.这个人可能过去对某种疫苗成分过敏,这种疫苗如果含有这种成分的话,也是接种的禁忌。3.现在正处于发热期,或者说处于慢性疾病的急性发作期,也属于接种禁忌。4.有急性疾病。5.一般通用的原则就是孕妇不接种。6.一般说明书里都明确了接种禁忌人群,因此建议在接种疫苗之前,了解疫苗说明书的内容,包括禁忌方面的内容和其他一些注意事项。7.新冠肺炎对我们健康的影响是非常大的。不管是重症率还是死亡率,新冠肺炎和一般疾病相比,还是非常高的,也就是这个疾病带来的危害比较大。8.接种者要把自己最近的健康状况如实地向接种医生报告,由接种医生来判断他(她)是否能接种。这一点非常重要,可以避免以后出现不良事件。

接种疫苗之后应该注意什么?接种疫苗都有一些相关规定,预防接种工作规范中说得非常明确,指出了在接种前、接种过程中和接种后的注意事项。

问:新冠病毒疫苗的安全性高吗?

答:疫苗包括灭活疫苗、基因重组疫苗、载体疫苗(包括腺病毒载体疫苗、减毒流感病毒载体疫苗),还包括核酸疫苗。

目前,根据前期临床试验的结果和紧急接种的一些信息,在接种新冠病毒疫苗后出现的常见反应,和其他灭活疫苗相比没有太大差别,主要表现在两个方面:一是局部有一些反应,二是出现全身反应。局部反应包括注射之后出现疼痛。注射之后有的人出现肿、痒,这些感觉都是一过性的。在全身反应方面,现在监测到的主要有发热,也有乏力情况的发生。如果发热超过38.5摄氏度,或者说局部红肿特别厉害,超过了2.5厘米以上,这种情况下需要就医。可能还有一些其他情况出现。如果感觉身体特别不适,没有及时恢复,疾病状态在持续,我们建议就医,就医之后医生会进行处理。不管怎么样,如果出现了这些反应,接种者一定要及时报告接种医生。

我们现在建立了不良反应监测系统,主要目的之一是为了发现疫苗接种过程中出现的问题或者其他方面的风险,通过对这些风险的控制来保障预防接种工作顺利。



协办:郑州市疾病预防控制中心

随着社会的发展、信息传播速度的加快,各种信息充斥在我们的生活中。在这个过程中,人们出现了各种各样的心理问题,其中常见的就是情绪问题。今天,大家随我一起揭开情绪问题的面纱吧!

小梦生活在一个中型城市里,是独生女,刚刚18岁,正读高三。家人对她很关心、照顾,当然也和千千万万个家庭一样望女成凤。家人对她在生活上宠爱,学习上严苛。小梦外向、开朗,遇事任性、急躁。半年前,小梦莫名觉得自己变得像超人一样,做什么事都游刃有余,脑子变得比以前灵光了,以前很难处理的问题也变得很容易处理,精力很旺盛,人也变得忙忙碌碌,喜欢管大人的事情,同时又看不惯周围的很多事情,批判他人,指责家人。家人觉得她变成了小愤青,想着青春期孩子叛逆,也就不和她计较。

这种状态持续了一个多月。有一次考试,小梦的成绩明显下滑了,她的情绪急转直下,天天愁眉苦脸,唉声叹气,开始抱怨自己,觉得自己变笨了,原来会的题不会做了,注意力不能集中,觉得同学们看不起自己,大家都疏远自己,不愿去上学,心烦,晚上睡眠质量差,觉得未来没有希望,觉得人生没有意义,又觉得自己拖累了家人。后来,小梦开始拿小刀划伤自己,想通过身体

的疼痛缓解心里的痛苦。家人起初觉得小梦变得沉默、爱抱怨了,就宽慰、鼓励她,却没有多大起色。家人带小梦去旅游,她也郁郁寡欢。家人无意中发小梦胳膊上有很多划痕,追问之下才知道她是故意伤害自己,这才意识到小梦可能有心理问题了,就带着小梦来河南省精神病医院(新乡医学院第二附属医院)就诊。

经过专家会诊,小梦被确诊为双相情感障碍。她住院后,医生应用情感稳定剂等进行综合治疗。经过近2个月的系统治疗,小梦恢复到平常的状态。出院后按照医嘱坚持服药、定期复诊,生活又回到正常的轨道上。

小梦的表现重点在情绪不稳定,有时心情很低落,有时又过于兴奋,像个“双面人”,这是怎么回事呢?在精神科,她这是一种精神障碍——双相情感障碍。

双相情感障碍是指既有躁狂或轻躁狂发作,又有抑郁发作的一类心境障碍,临床症状有以下几个方面:情绪、思

维、行为及伴随症状。

我们可以从两个方面了解这种疾病:一、躁狂发作。有以下表现:1.情绪高涨:超乎寻常的兴奋,自我感觉良好,轻松愉快,显得无忧无虑,常笑容满面,兴高采烈,和人相处很有感染力,有人则表现为因为一点小事就大发脾气,攻击他人。2.思维奔逸:思维联想加快,言语量增多,话题转换快,出口成章,滔滔不绝,诙谐幽默,别人常感觉跟不上他(她)的节奏,患者自身感到脑子变得非常好,灵敏、聪明、反应迅速。自我感觉良好,常夸大自己的能力、财力、地位,认为自己有本事,可以做大事、挣大钱,有的人会觉得自己能当大官,能造福人类,当然这要和(她)的实际情况去对比。3.意志活动增强:患者活动明显增多,好交往,好管闲事,忙忙碌碌,不能安静下来做事,计划很多,要干大事,要做许多平常不敢不会做的事。精力旺盛,睡眠减少,不知疲倦。做事有头无尾,易转移注意力,行为草率,不顾后果。好花钱,追求享乐。易与周围人发

生冲突,爱打扮,甚至过分修饰自己,性欲增强,性行为轻率。

二、抑郁发作。有以下表现:1.情绪低落:患者兴趣降低或缺乏,无愉快感,常常高兴不起来,觉得疲乏无力,精力下降,终日忧心忡忡,郁郁寡欢、愁眉苦脸、长吁短叹,想这想那,对今后的生活感到没有信心,生活懒散,没有心情照顾家人,照顾自己,行为明显被动。常有悲观绝望、消极的思想,甚至会出现自伤、自杀行为,最严重的会出现扩大性自杀行为。常伴随担心多虑、紧张不安、心情烦躁、躯体不适等焦虑症状。程度较重的可有幻觉、妄想等精神病性症状。2.思维迟缓:患者言语量较平时减少,声音有时低沉,反应迟钝,思维联想变得困难,自觉“脑子好像是生了锈的齿轮,转不动了”“脑子像涂了糨糊一样”,思考能力下降。3.意志活动减退:行为迟缓,生活被动、疏懒,不想做事,整日卧床,不想上班,不愿外出,回避社交。严重时,连吃、喝、个人卫生都不顾,生活上需要别人督促或照顾。4.躯

带您了解双相情感障碍

河南省精神病医院心境障碍二科 张美霞

体症状:睡眠障碍,食欲紊乱,性功能、体重下降,有躯体疼痛、闭经等不适感,症状在晨间加重。

躁狂、抑郁状态严重时可有不协调症状,言语、行为紊乱,有幻觉、妄想等精神病性症状。患者常对自己的病情没有认识能力,不认为自己有病。大多数患者有反复发作倾向,部分可有残留症状或转为慢性。病情严重者在发病高峰期还可出现幻觉、妄想或紧张性症状等精神病性症状。每次发作,症状往往持续相当长时间,并对患者的日常生活及社会功能产生不良影响。

在生活中,人的情绪是有起伏的,有时会情绪低落,有时会兴高采烈,能够达到疾病状态的需要一定标准,比如不良状态持续的时间、频率,比如对患者社会功能的影响。如果您自己或周围的人出现情绪问题,要及时求助于专业医师,及时调整,这样会大大改善生活质量!

心境障碍二科团队介绍

心境障碍二科现有医务人员30名,其中主任医师1名,主任药师1名,副主任医师3名,主治医师3名,住院医师2名,硕士研究生4名,副主任药师1名,主管药师4名,护士12人,护士4名,国家心理咨询师16名。团队先后获得“河南省教育厅先进基层党组织”“新乡医学院第二附属医院精神文明先进党支部”“新乡医学院第二附属医院营养治疗示范区”等荣誉。团队收治抑郁、双相情感障碍、精神分裂症及其他疾病患者,采用药物治疗、心理治疗、物理治疗、饮食营养治疗等综合干预模式,充分体现“以人为本”。

精神卫生之窗

协办单位:河南省精神病医院(新乡医学院二附院)
咨询电话:0373-3373990; 0373-3373894