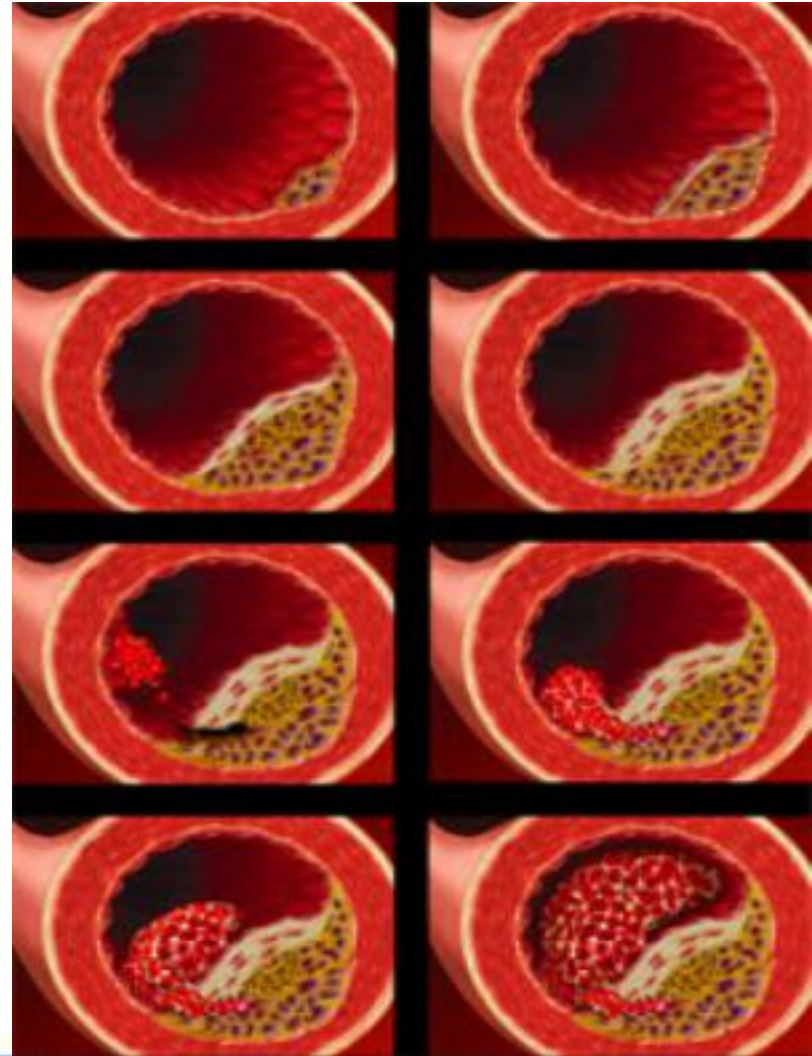
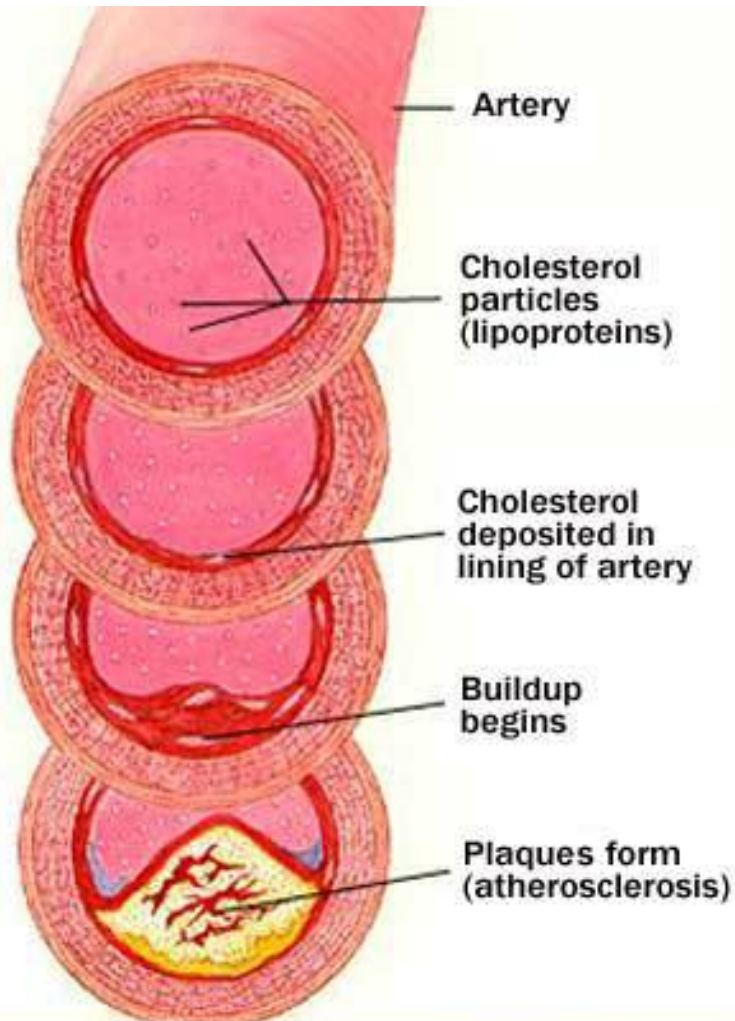


血脂异常与动脉粥样硬化斑块

内容提纲

- 血脂异常与动脉粥样硬化斑块
- 干预血脂对动脉粥样硬化斑块的影响
- 干预血脂防治动脉粥样硬化的未来动向

动脉粥样硬化的 **血管** 表现: **壁** → **腔** (斑块) (狭窄)



AS的 临床 表现



累及全身



AS → CVD: 全球人类死亡的首要病因

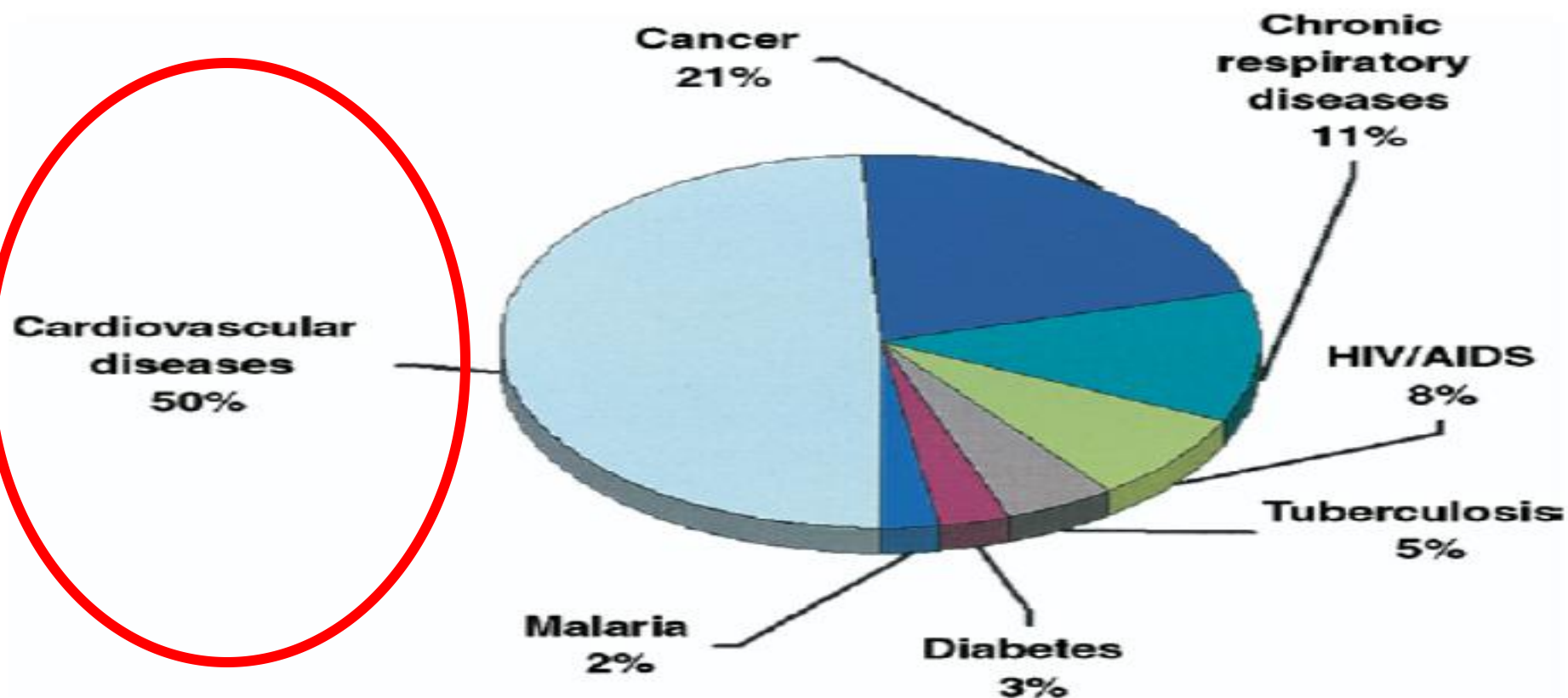


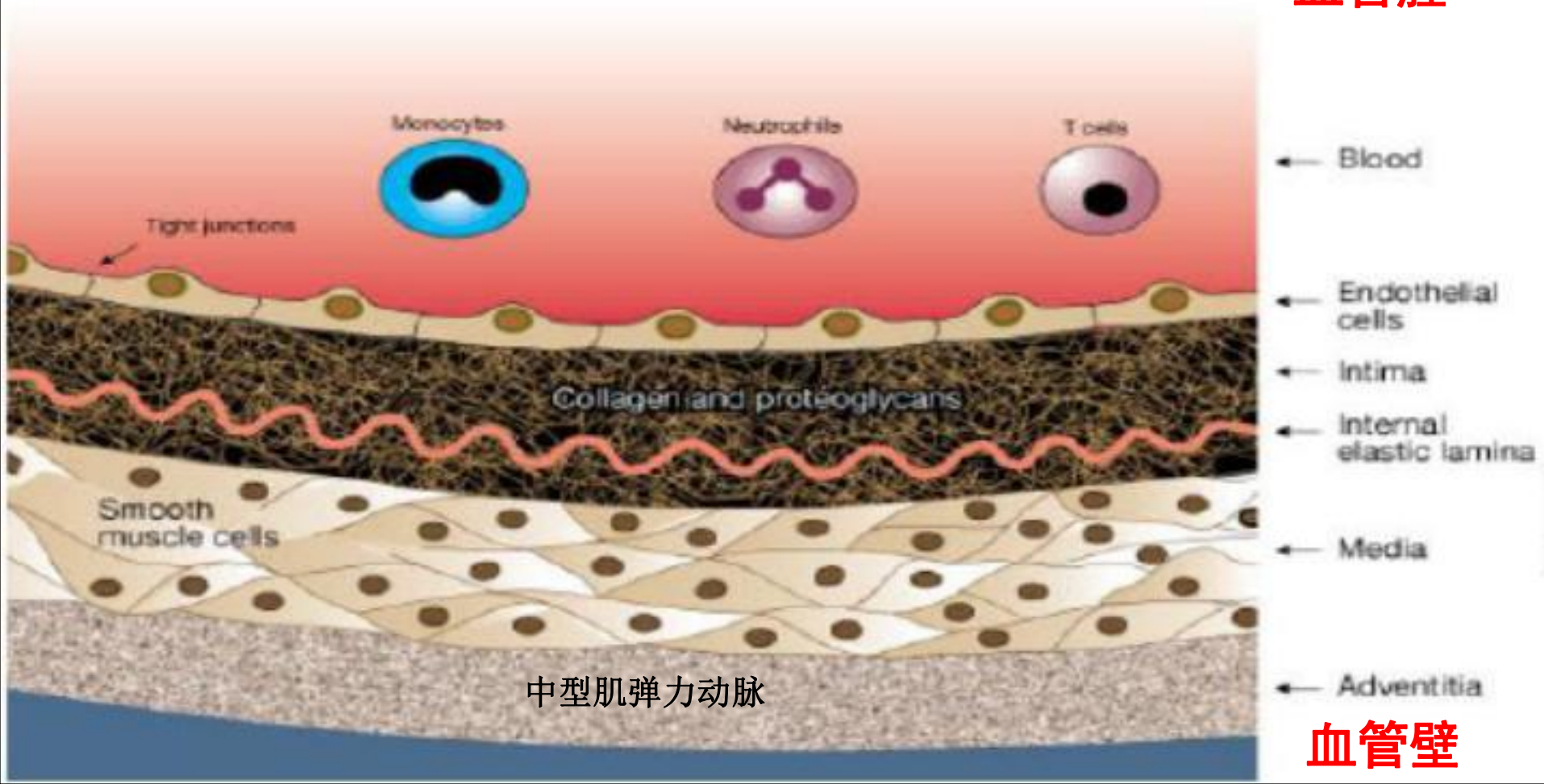
Figure 1

Worldwide Causes of Death Secondary to Chronic Diseases

Reprinted with permission from Fuster V, Voute J. MDGs: chronic diseases are not on the agenda. Lancet 2005;366:1512-14. AIDS = acquired immunodeficiency syndrome; HIV = human immunodeficiency virus.

正常动脉壁的结构

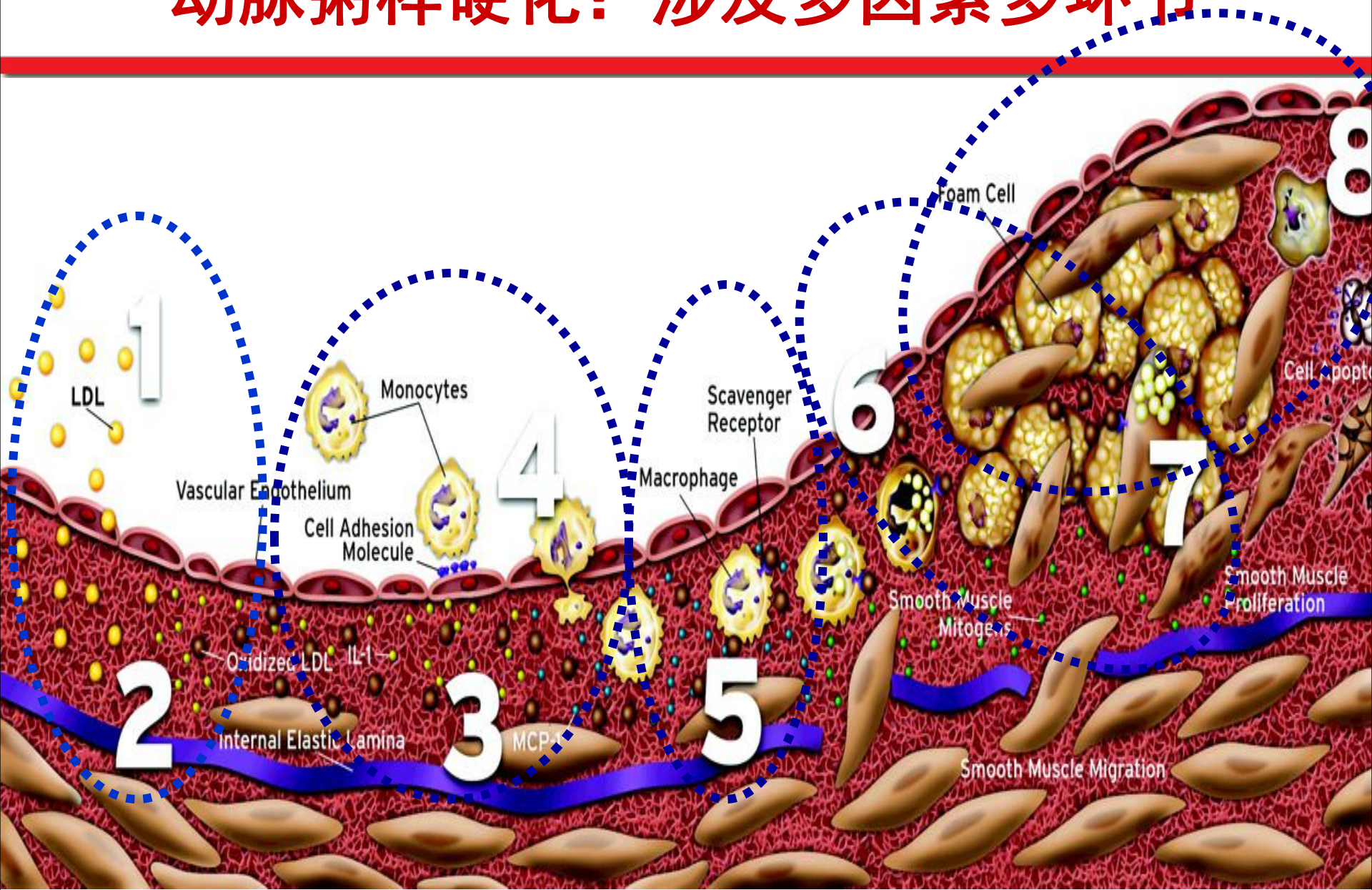
Structure of a normal large artery



血管腔

血管壁

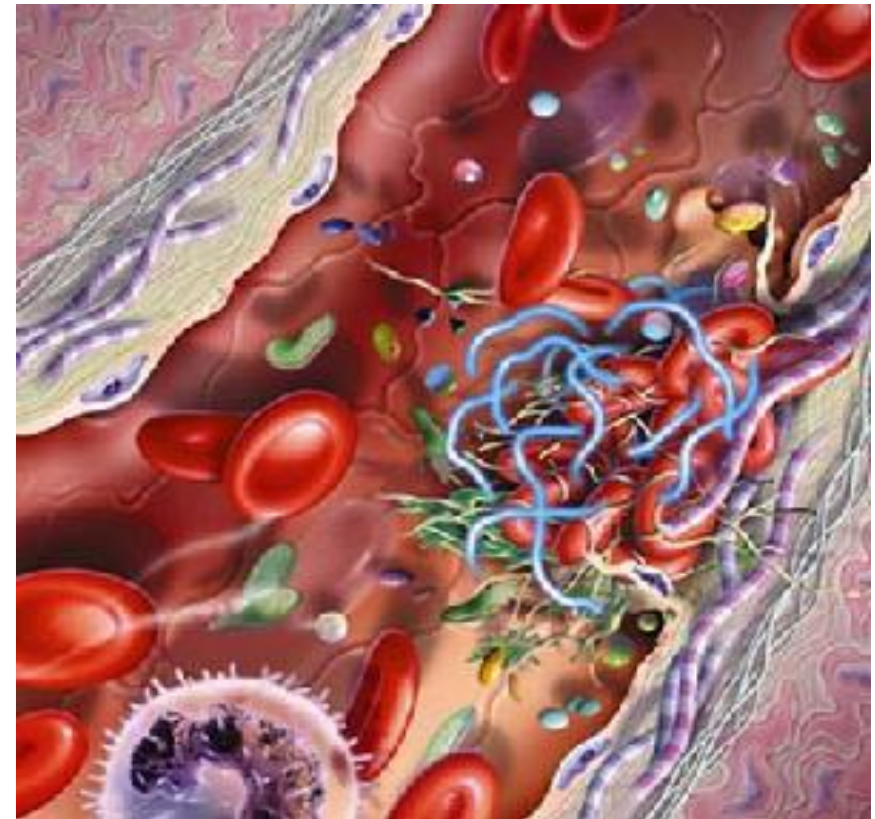
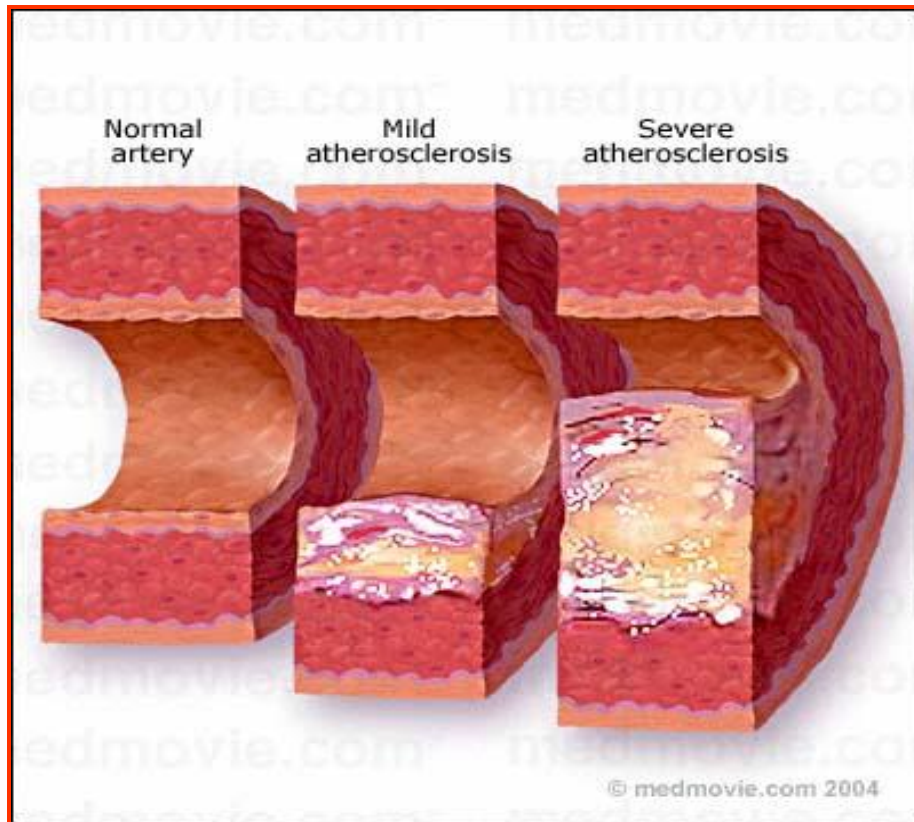
动脉粥样硬化：涉及多因素多环节



动脉粥样硬化：动脉壁与血流相互作用

AS发生的本质：斑块形成

AS发生的特点：机制复杂



动脉粥样硬化的机制？—历史回顾

1841年

1856年

1863年

1973年

1974年

1975年

1976年

1986年

2001年

2004年

...

Potential hypotheses

血栓形成学说

炎症学说

脂质浸润学说

氧化应激学说

单克隆学说

同型半胱氨酸学说

损伤反应学说

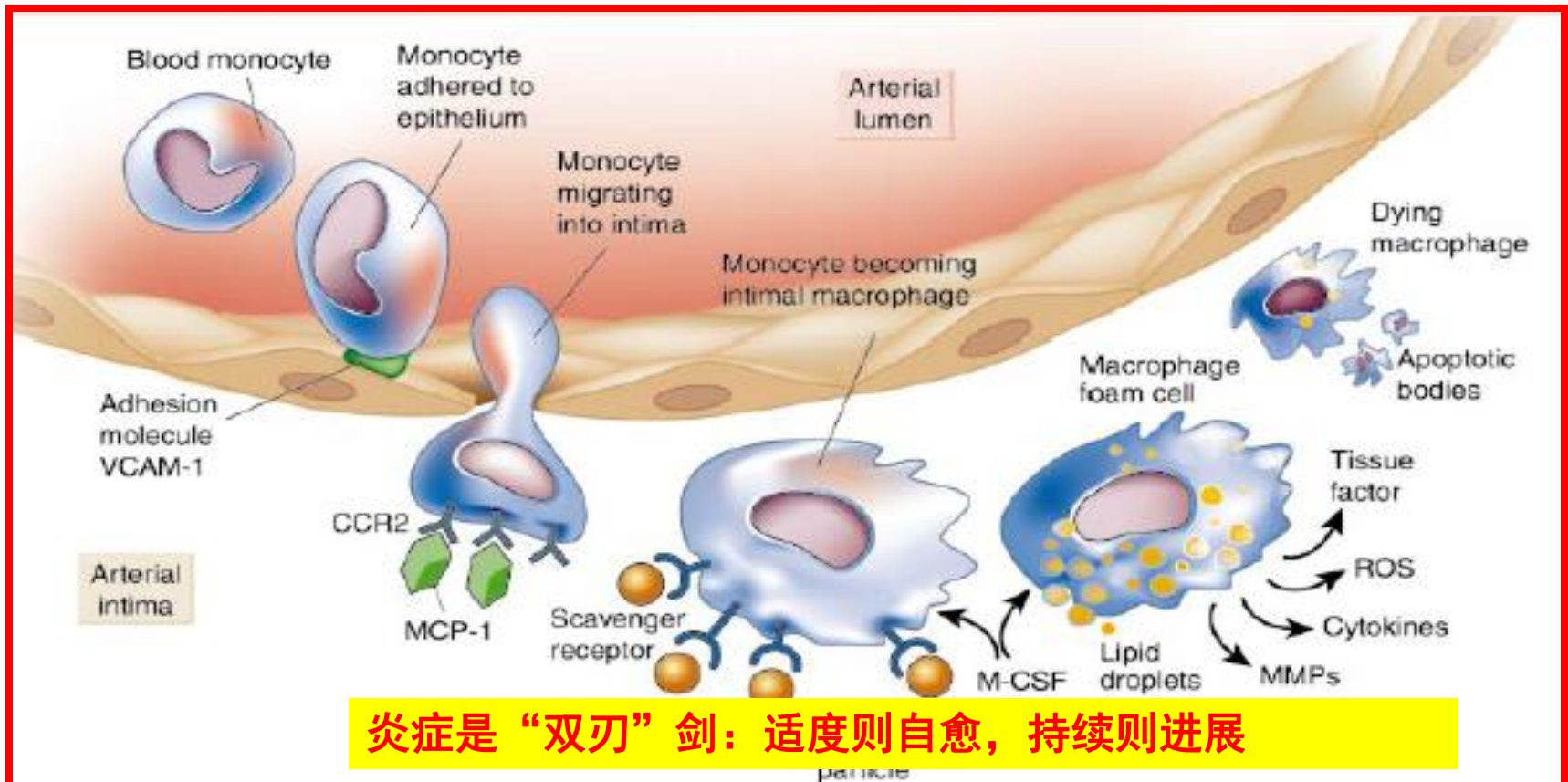
剪切应力学说

精氨酸学说

内皮祖母细胞学说

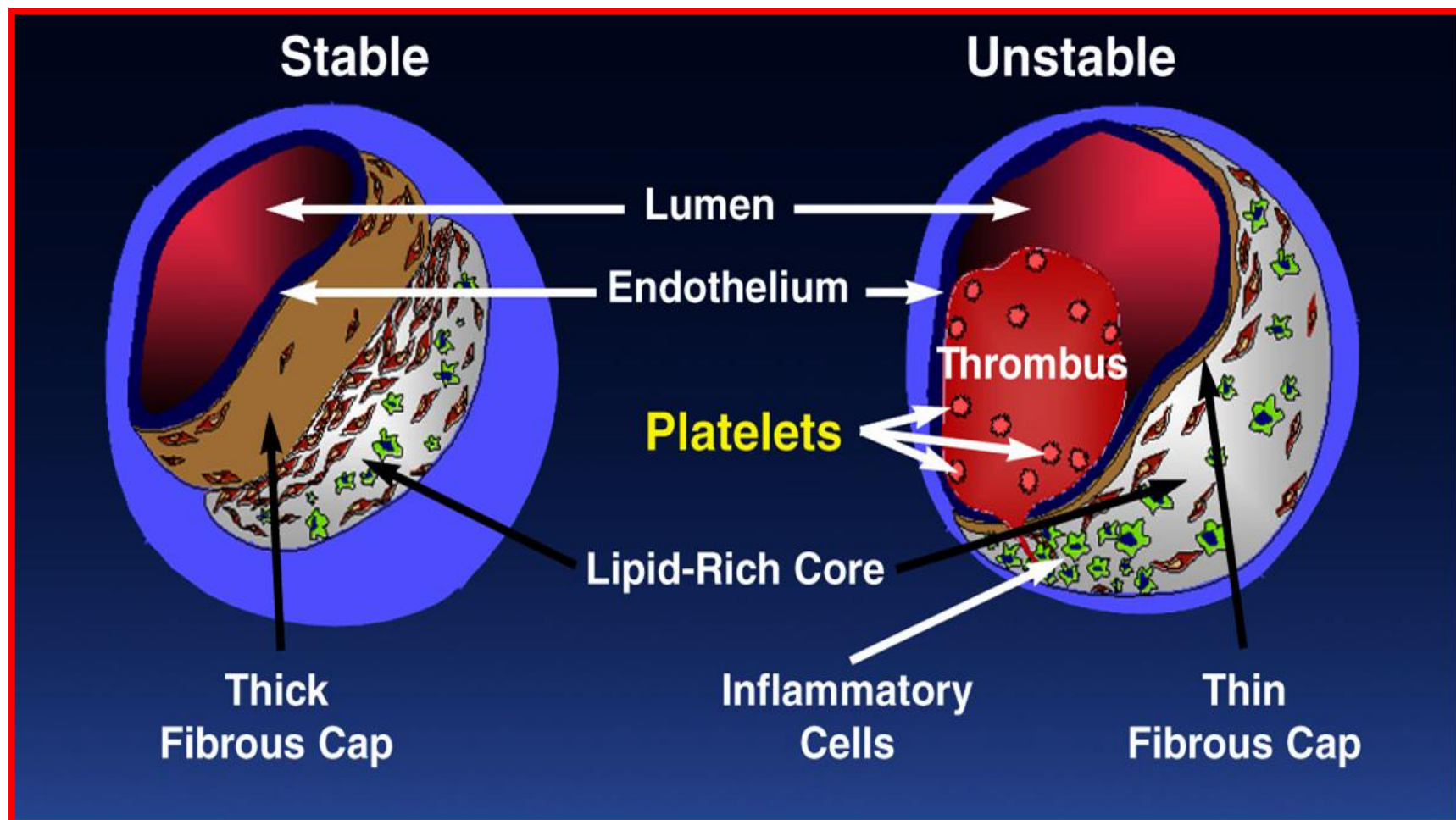
...

炎症细胞浸润: AS的始动应答 (Response)

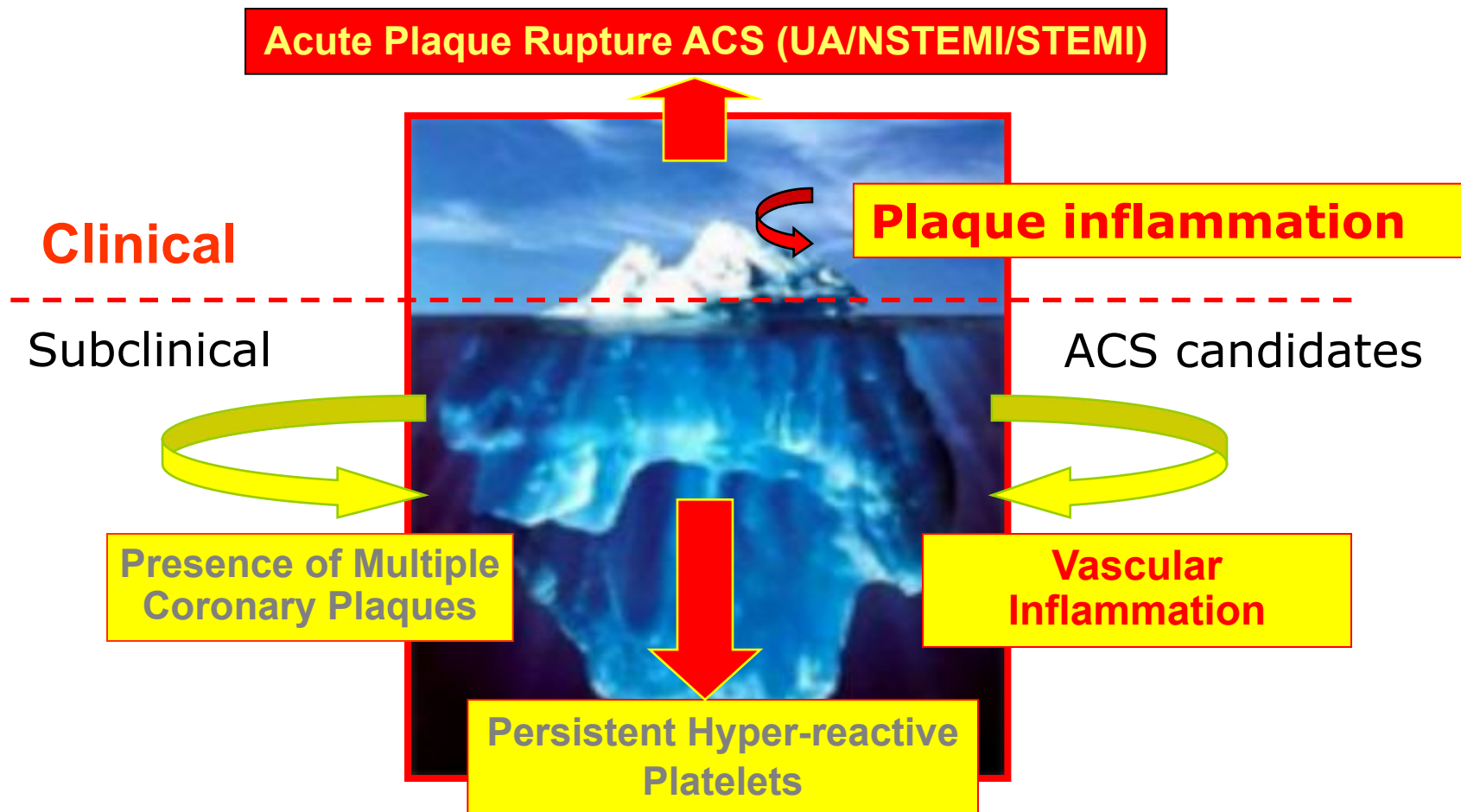


炎症是“双刃”剑：适度则自愈，持续则进展

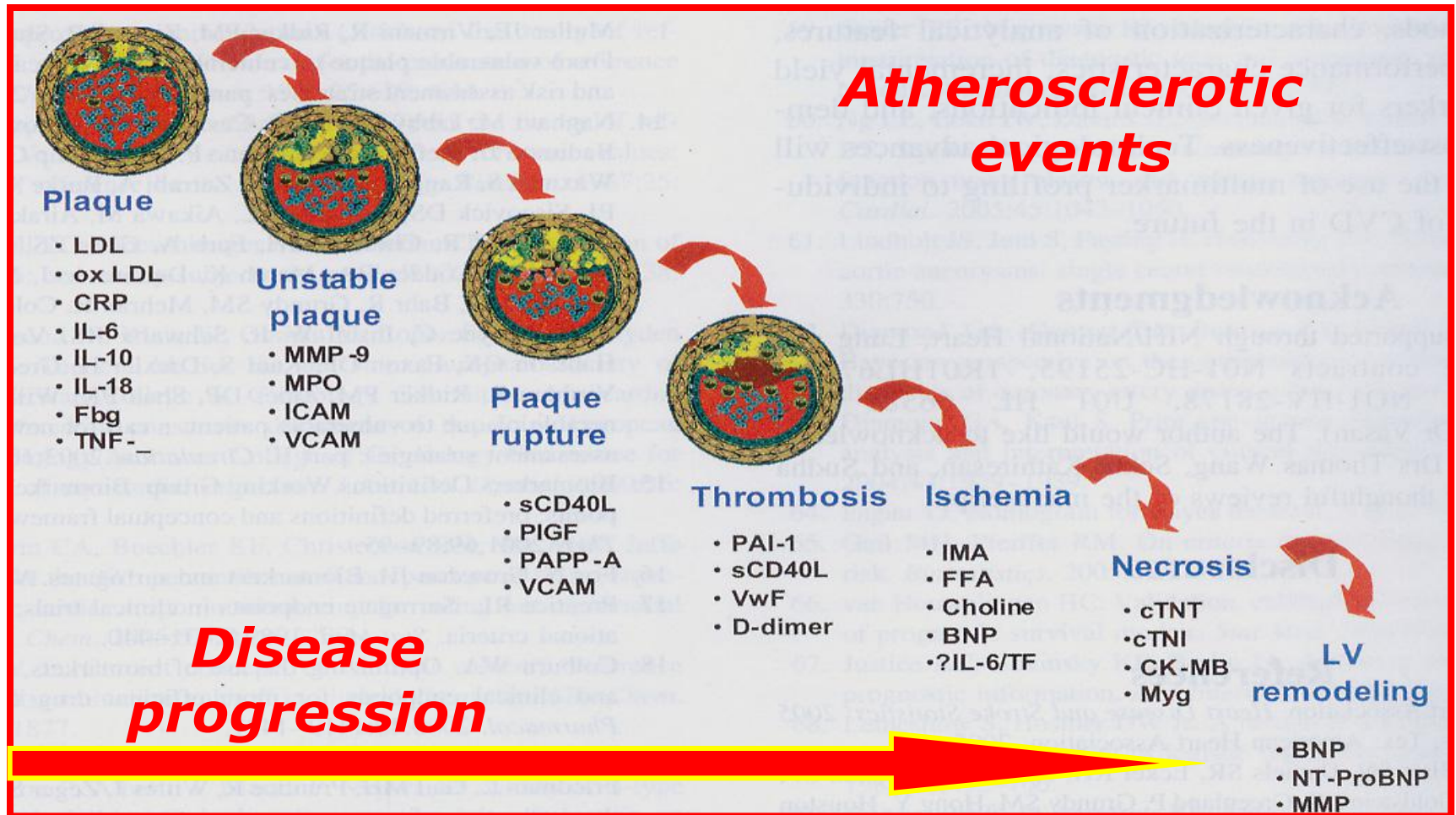
炎症：不稳定粥样斑块的病理特征



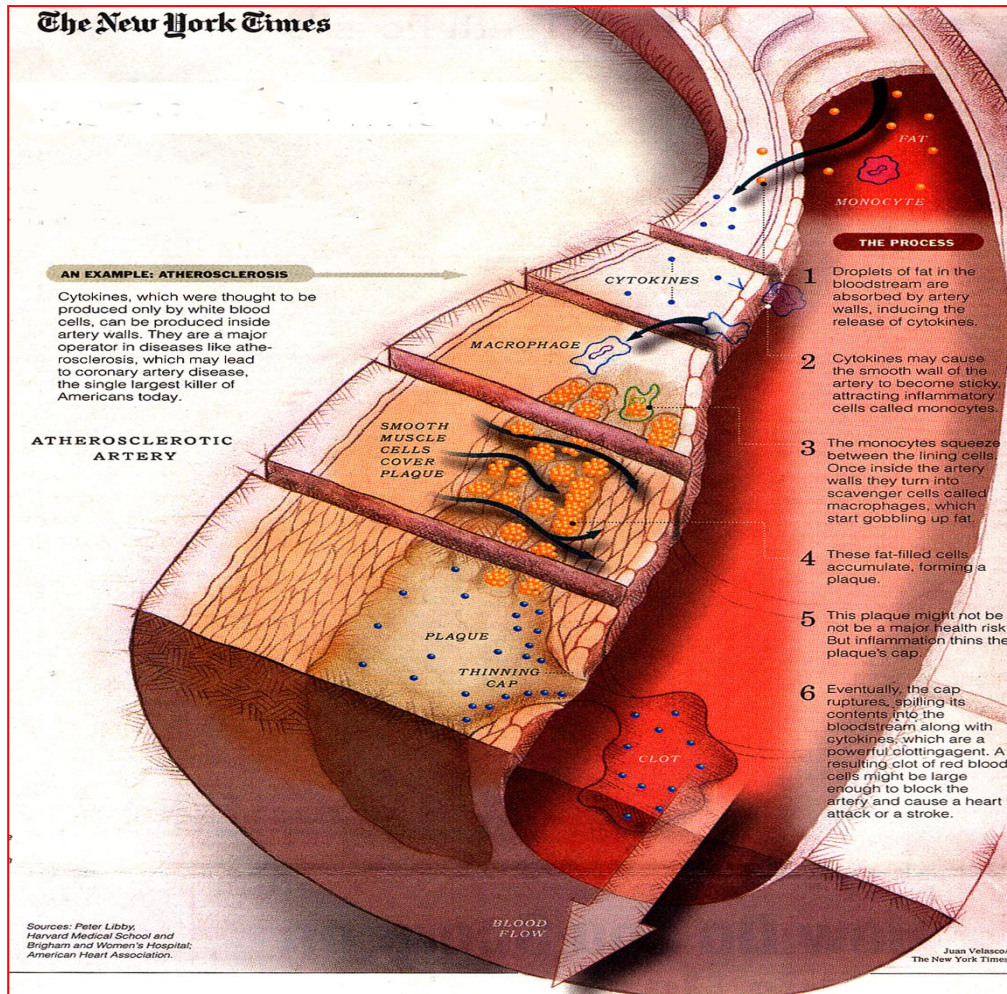
炎症：粥样斑块破裂的核心机制



炎症: 斑块进展和CVE的“加速度”



炎症学说：AS病因学的深入和完善



**Ross R. Atherosclerosis:
an Inflammatory Disease**

***N Engl J Med*, 1999;340:
115-126.**

Inflammation

**Atherosclerosis Is
an Inflammatory
Disease**

***New York Times*
21 January 2002**

动脉粥样硬化的机制？—历史回顾

1841年

1856年

1863年

1973年

1974年

1975年

1976年

1986年

2001年

2004年

...

Potential hypotheses

血栓形成学说

炎症学说

脂质浸润学说

氧化应激学说

单克隆学说

同型半胱氨酸学说

损伤反应学说

剪切应力学说

精氨酸学说

内皮祖母细胞学说

...

脂质浸润学说

- Supposed in 1863
- Proved In 1913
 - Dr. Anitschkow
 - Pathologist
 - St.Petersburg
 - Military Medical Academy
 - Rabbit AS Model: purified cholesterol diet induced vascular lesions in rabbits closely resembling those of human atherosclerosis

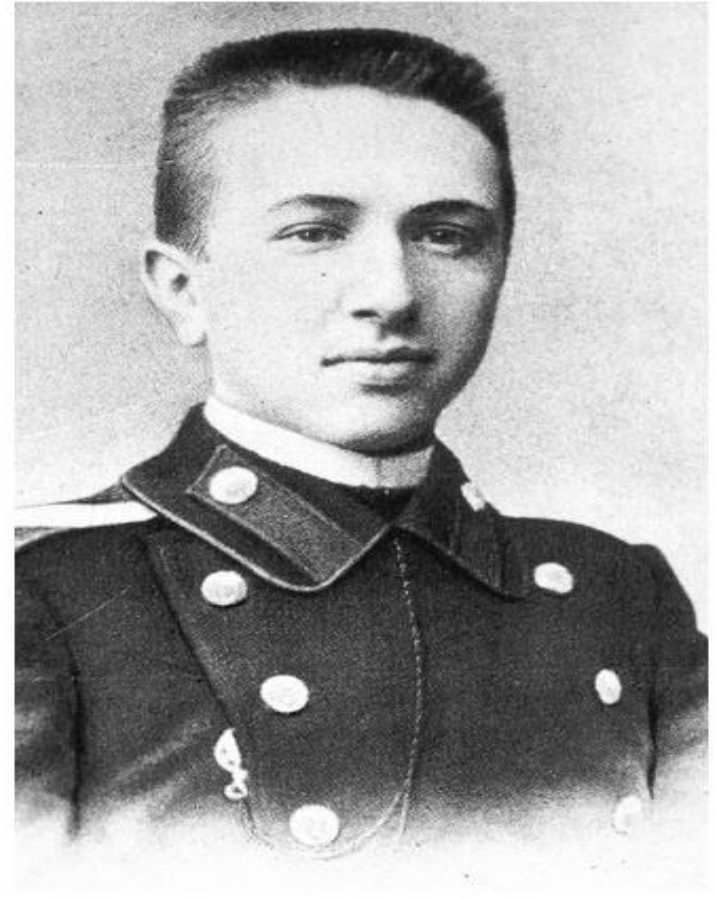
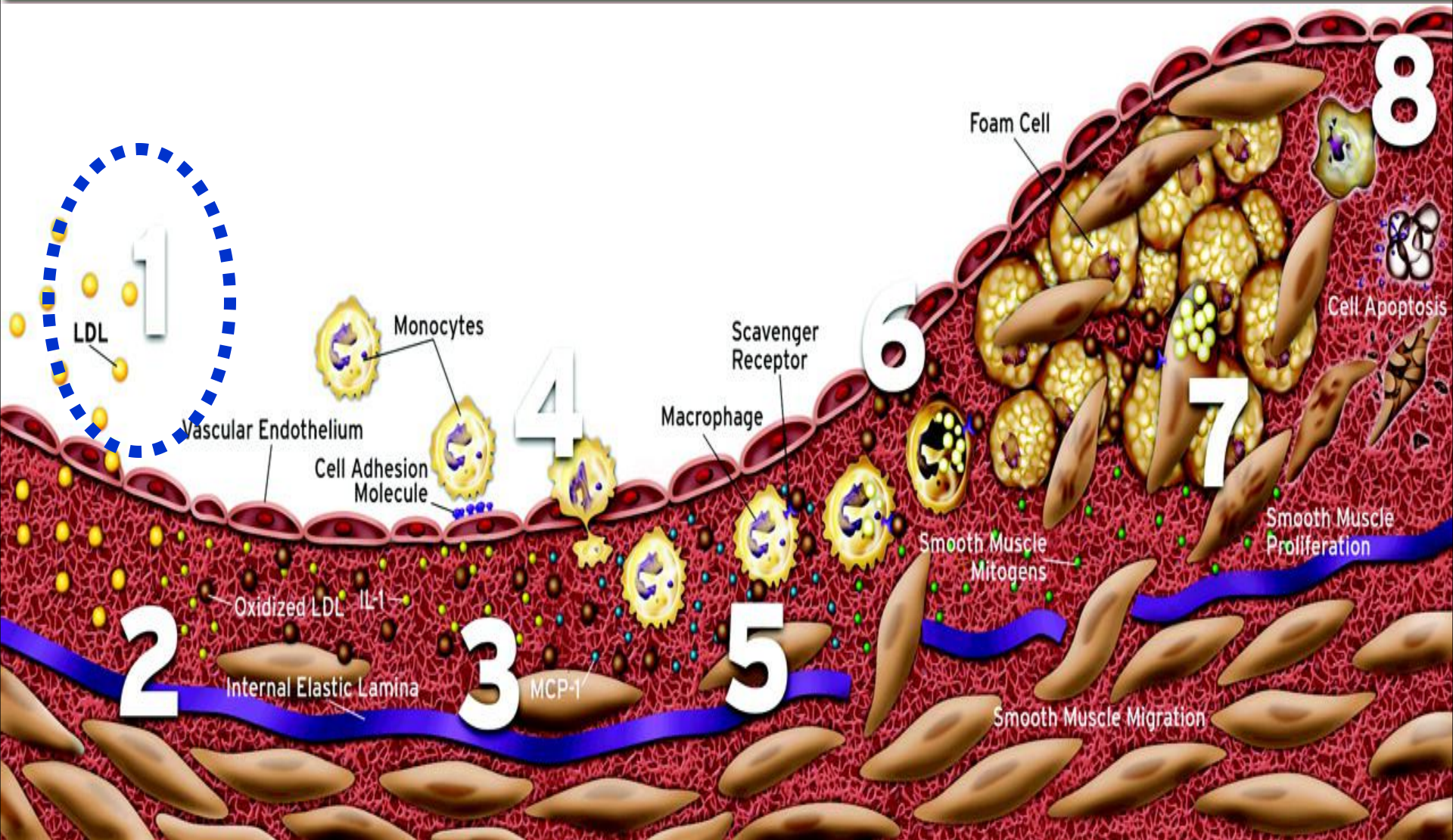
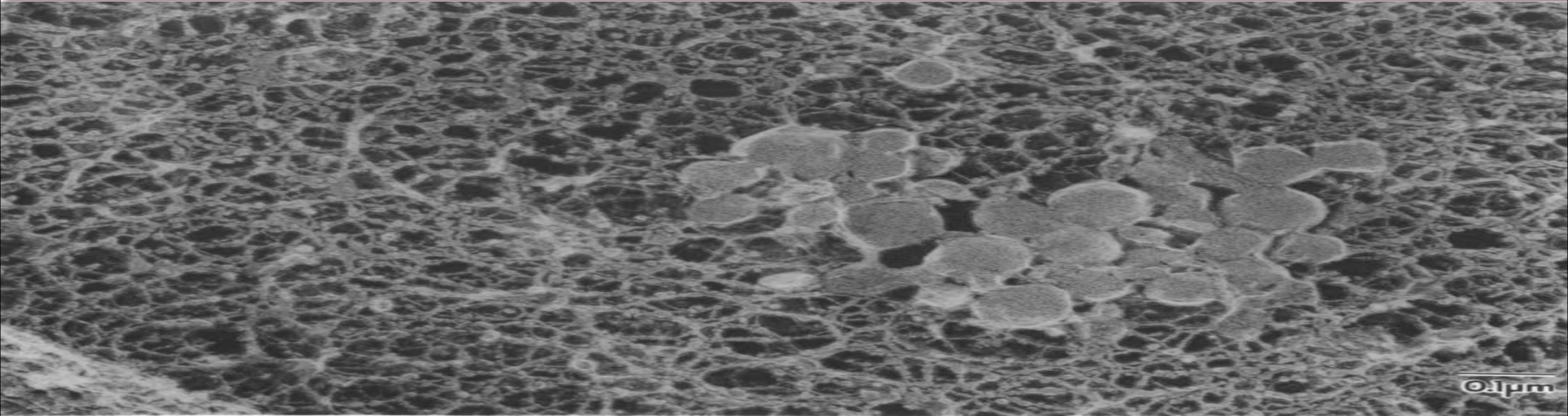


Fig. 1. The young N. N. Anitschkow (circa 1904), at the time a student at the Military Medical Academy in St. Petersburg. Reprinted from *Am. J. Cardiol.* 72: 1071–1072, 1993 [ref. (24)], copyright (1993), with permission from Excerpta Medica, Inc.

脂蛋白颗粒沉积诱发AS瀑布反应

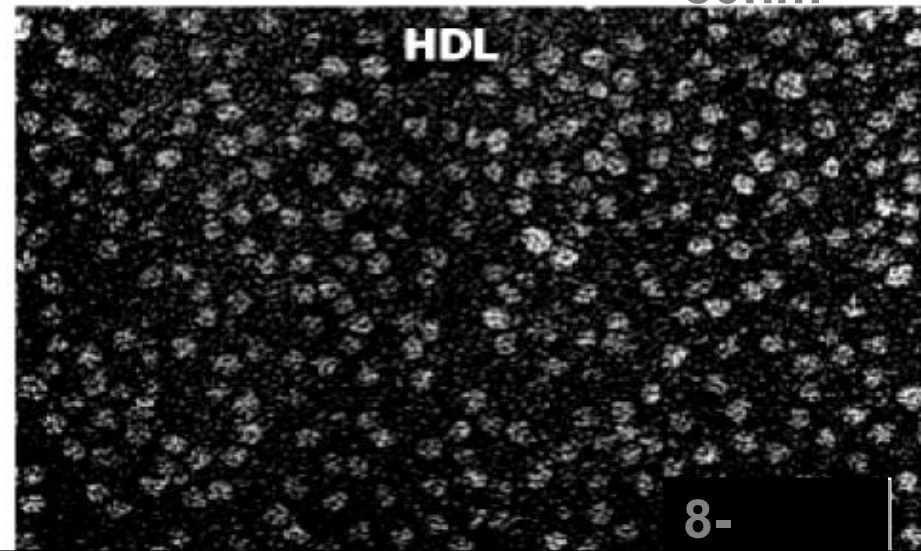
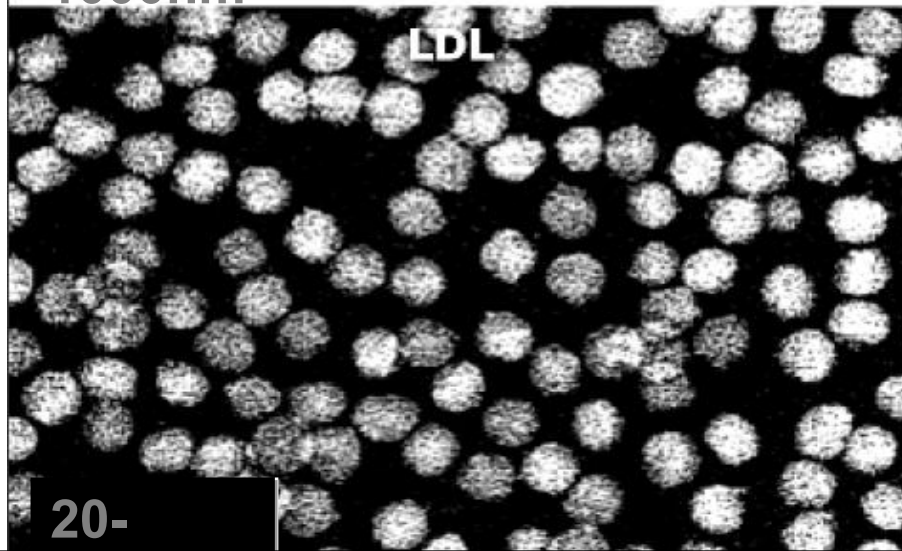
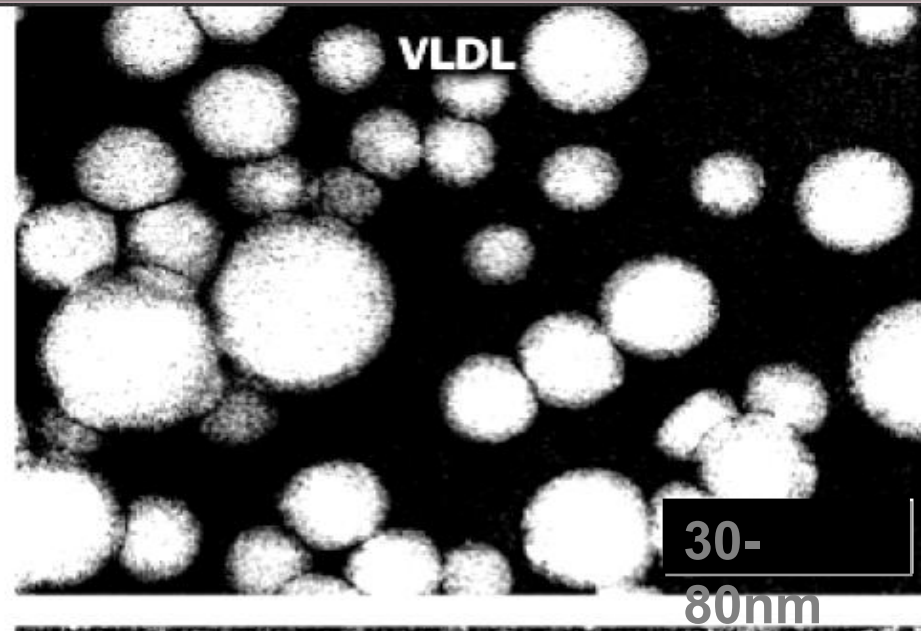
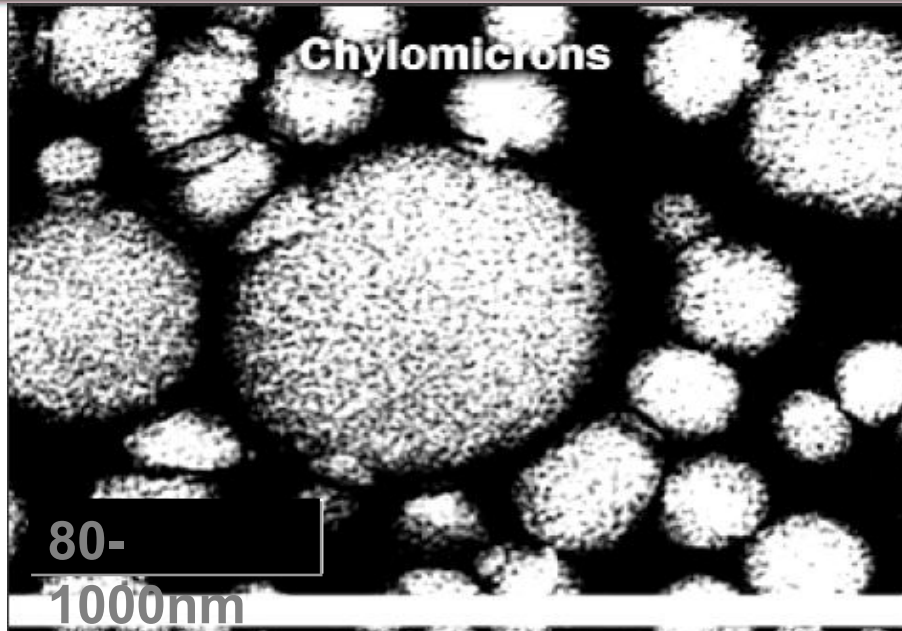


AS始动因素：脂蛋白颗粒沉积于内皮

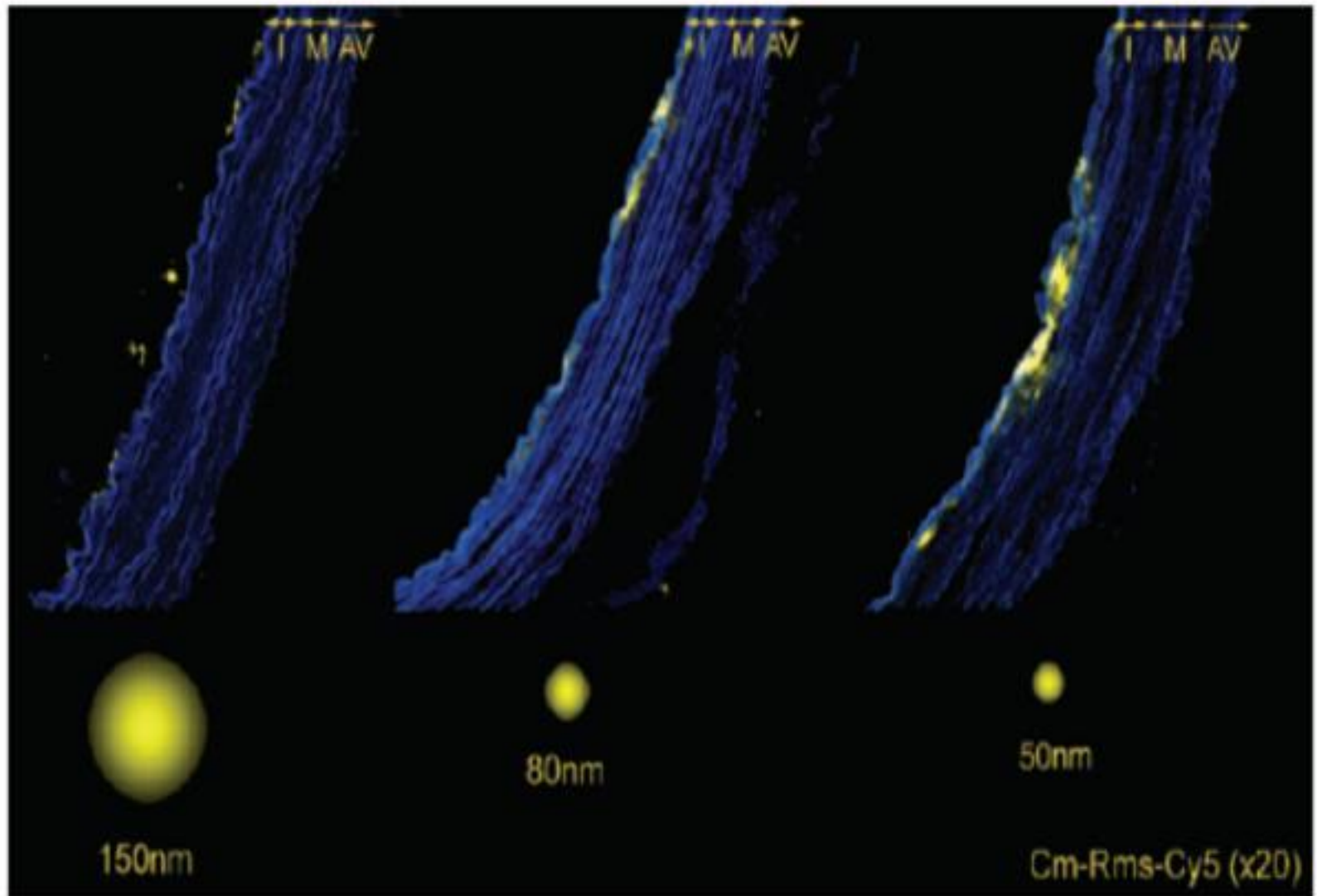


- ◆ 哪一种脂蛋白颗粒？
- ◆ 脂蛋白颗粒的数量？
- ◆ 暴露（作用）时间？
- ◆ 内皮屏障的完整性？
- ◆ 内皮下基质的特性？

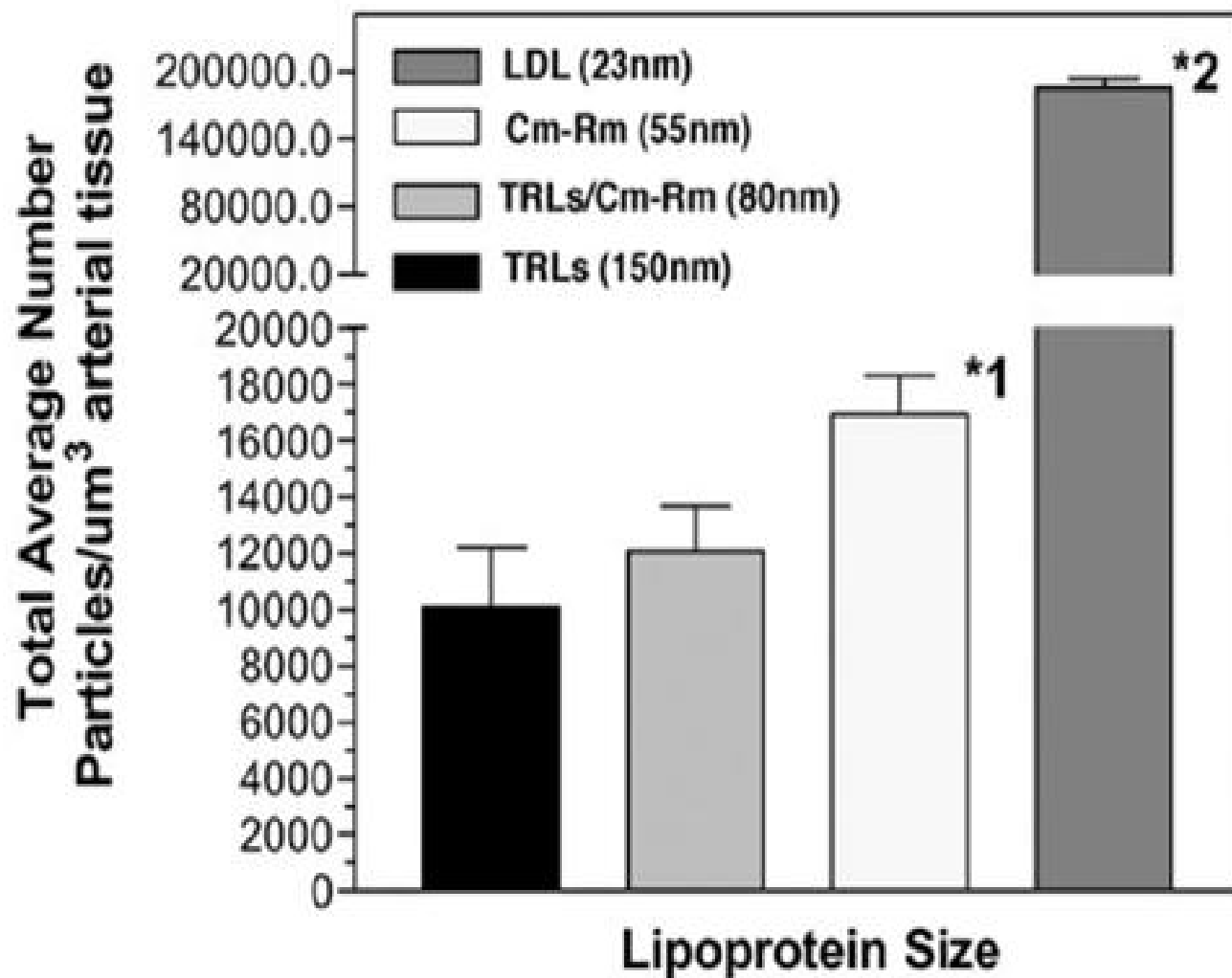
脂蛋白颗粒--血脂的存在形式



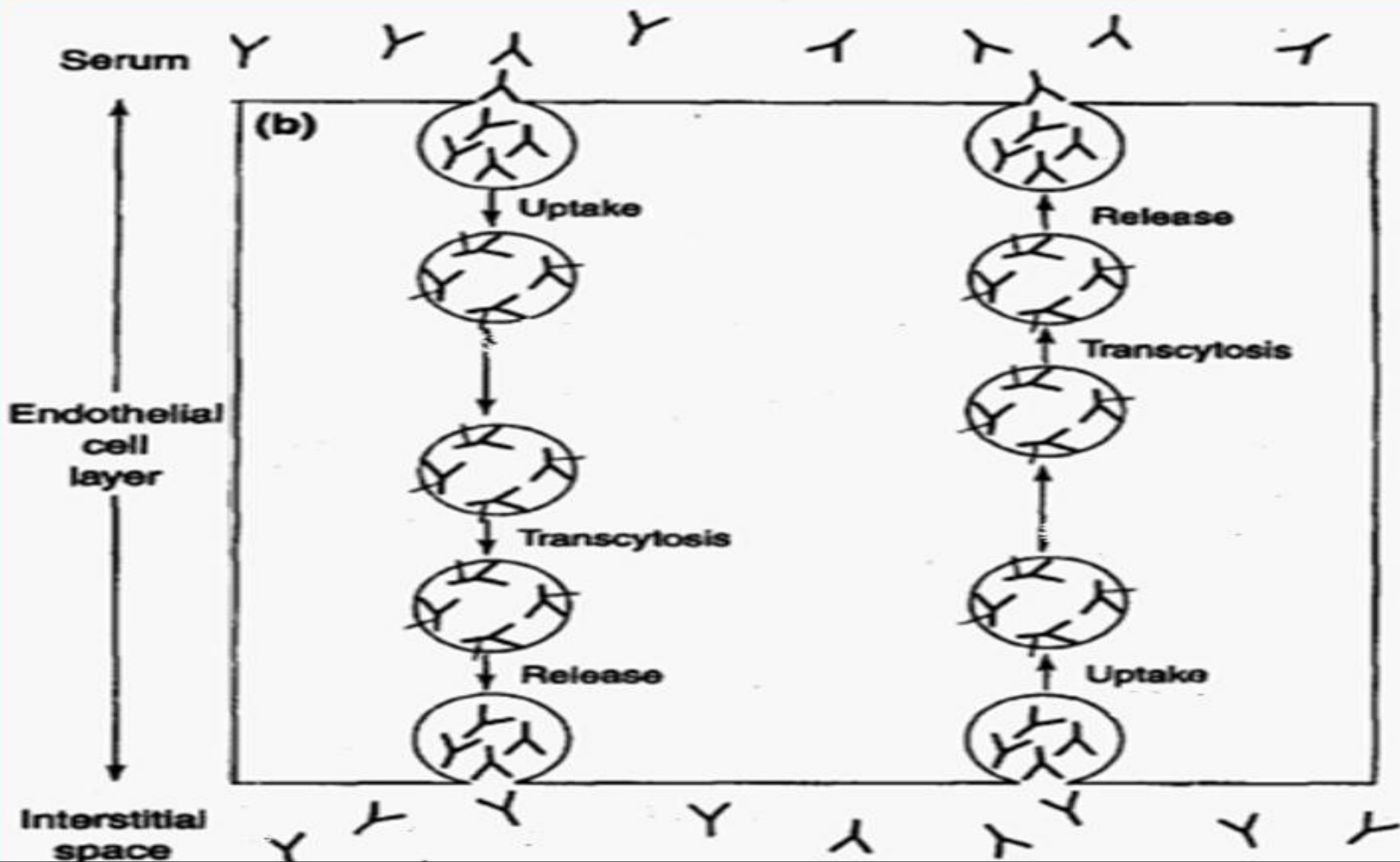
脂蛋白颗粒大小与内皮下沉积



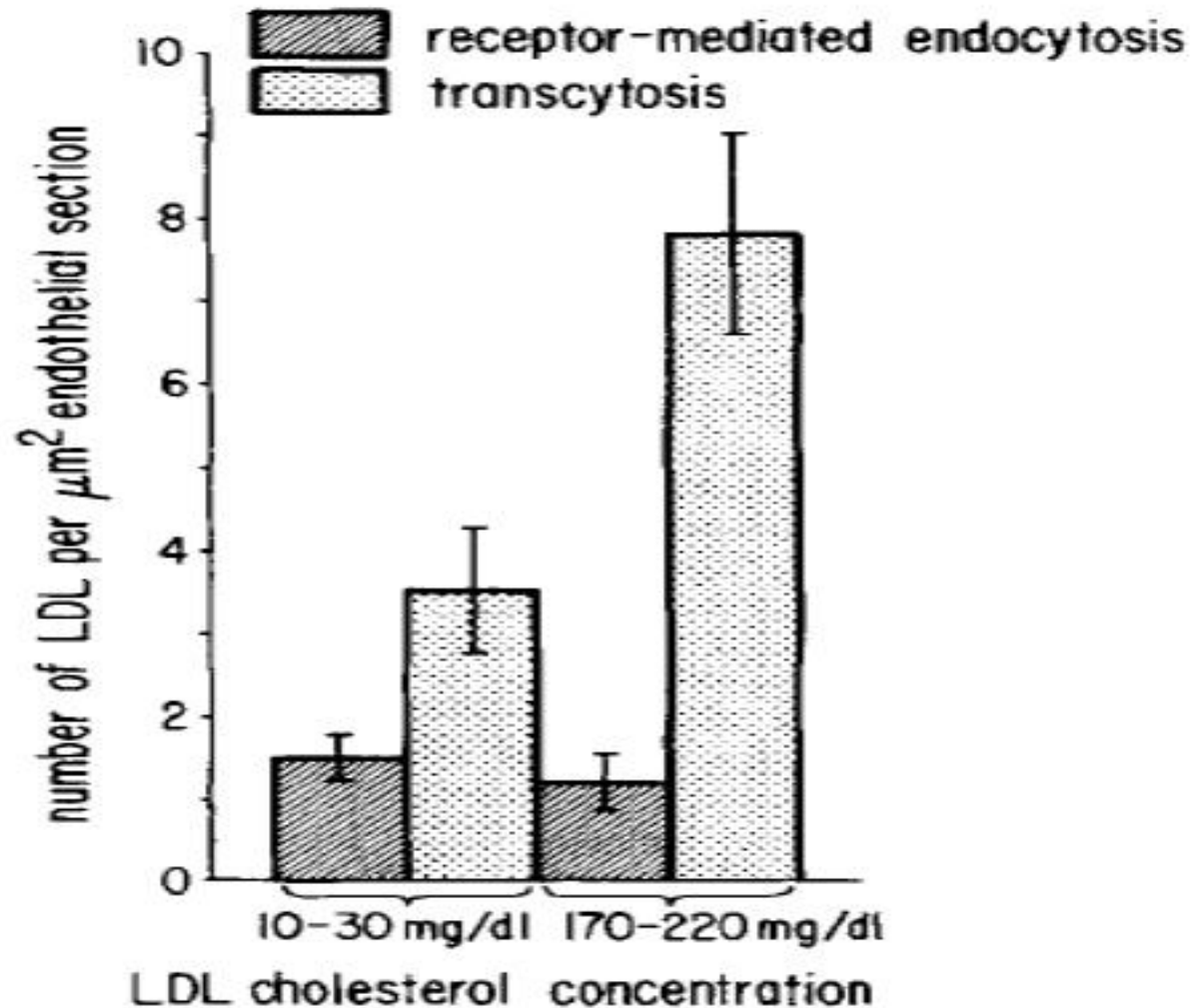
脂蛋白颗粒大小（类型）与内皮下沉积



脂蛋白以穿胞运输的形式进入内皮下



脂蛋白颗粒多少（浓度）与穿胞运输



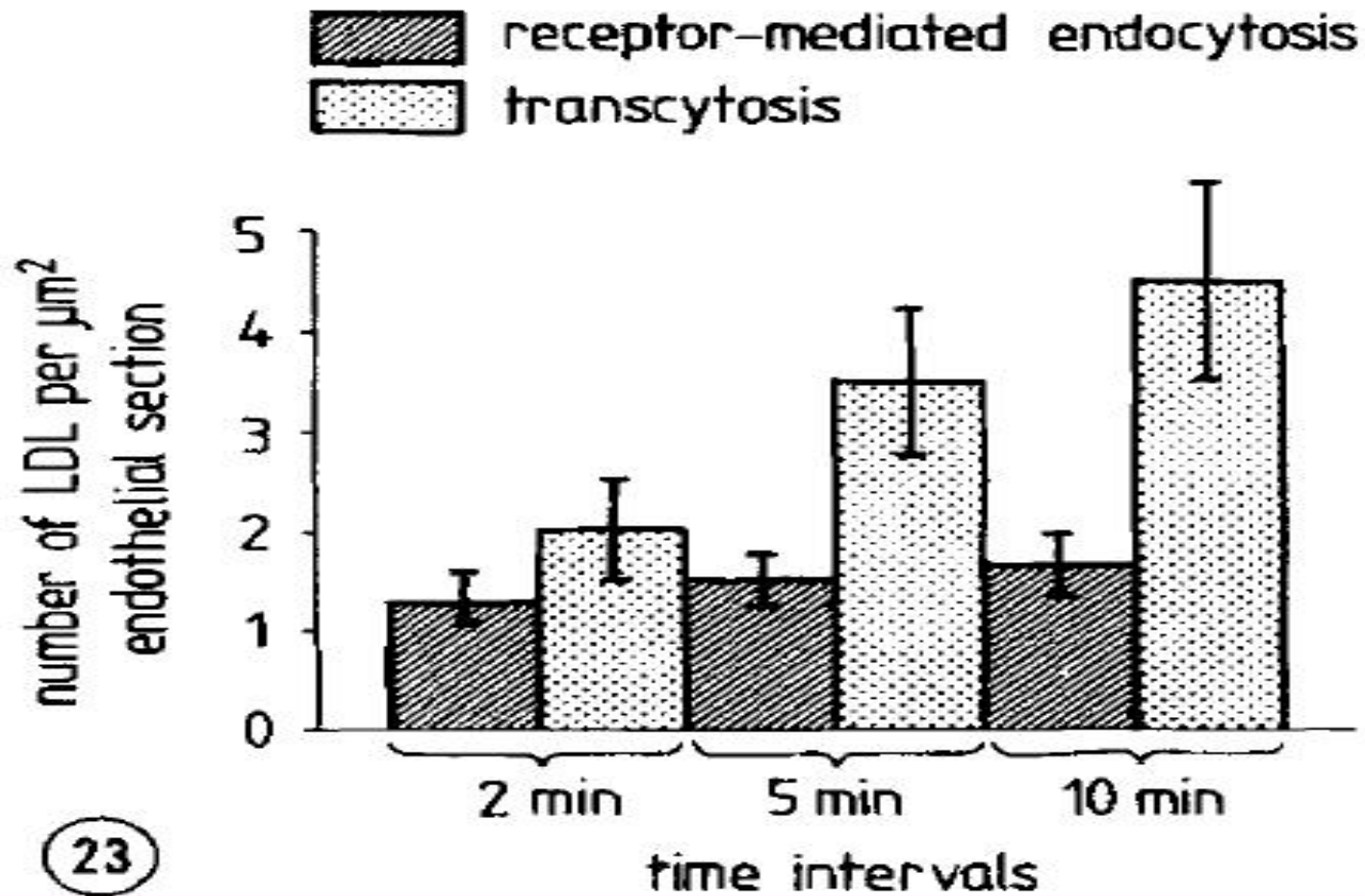
无AS人群：平均LDL-C水平35-70mg/dl



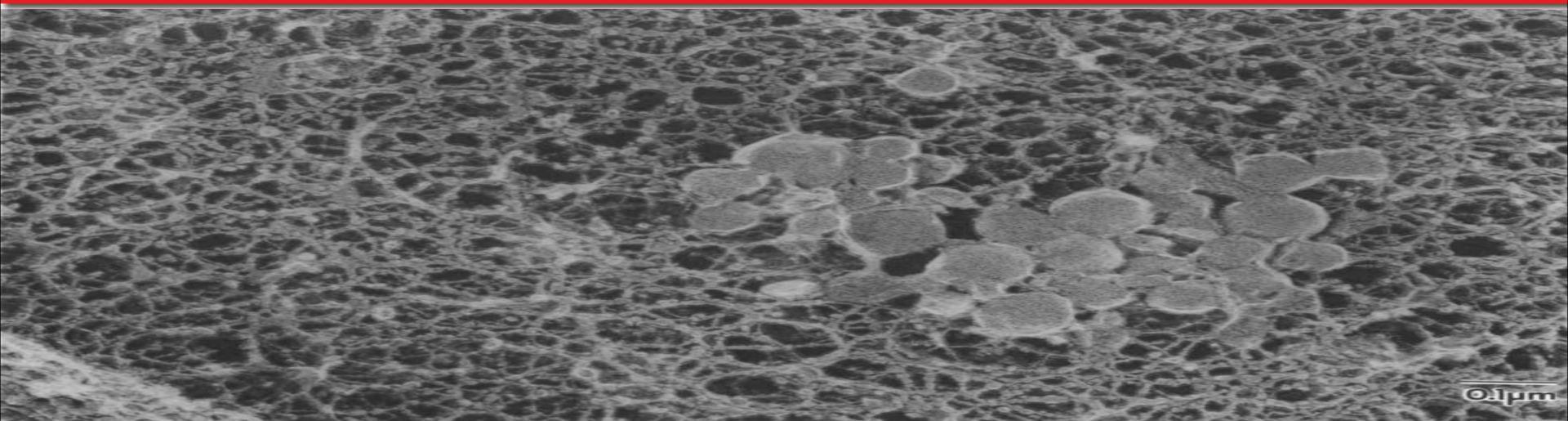
美国成人平均LDL-C



脂蛋白暴露时间与穿胞运输



影响脂蛋白内皮下沉积的因素



- ◆ 脂蛋白颗粒**直径** < 75 nm → **LDL!** (直径20-30nm)
- ◆ 脂蛋白颗粒**数量** 足够多 → **LDL-C水平!**
- ◆ 暴露或作用**时间** 足够长 → **年龄!** 应长期干预
- ◆ **内皮**屏障的完整性受损 → **危险因素!**
- ◆ **内皮下**基质的致炎特性 → **抗炎! 重要**

动脉粥样硬化的机制？—历史回顾

1841年

1856年

1863年

1973年

1974年

1975年

1976年

1986年

2001年

2004年

...

Potential hypotheses

血栓形成学说

炎症学说

脂质浸润学说

氧化应激学说

单克隆学说

同型半胱氨酸学说

损伤反应学说

剪切应力学说

精氨酸学说

内皮祖母细胞学说

...

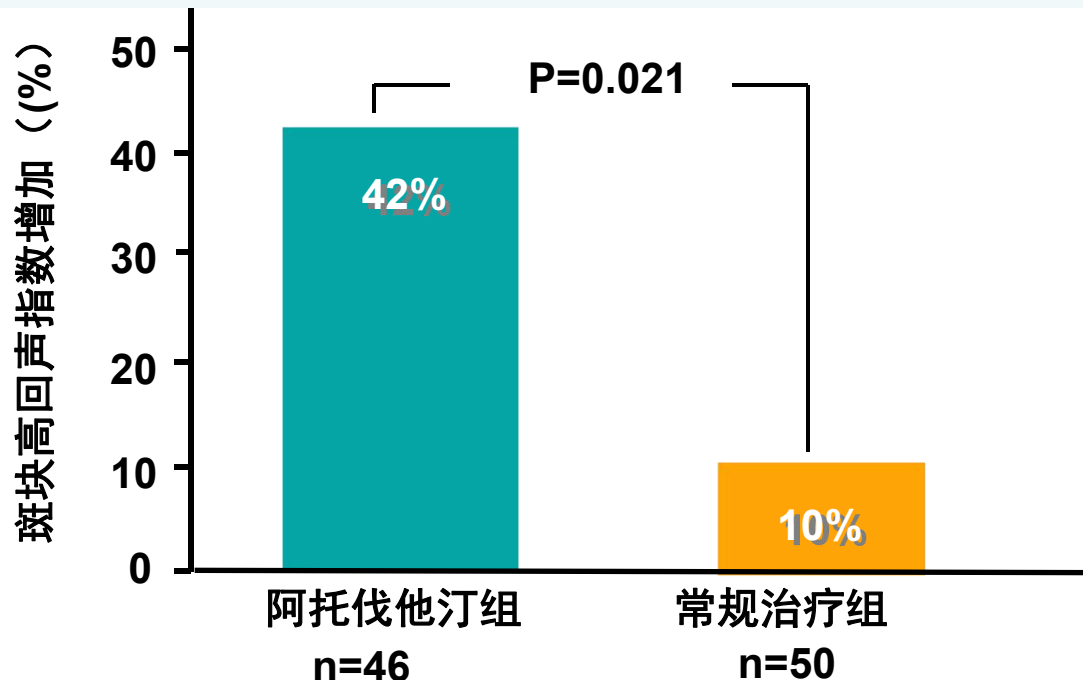
内容提纲

- 血脂异常与动脉粥样硬化斑块
- 干预血脂对动脉粥样硬化斑块的影响
- 干预血脂防治动脉粥样硬化的未来动向

GAIN研究:

LDL-C<100mg/dL有效稳定冠脉斑块

随机对照多中心研究，入选131例CHD患者，给予阿托伐他汀10-80 mg/d（平均32.5 mg/d）使LDL-C<100mg/dL或常规治疗（除外阿托伐他汀的调脂治疗，不设LDL-C达标值），随访1年。使用IVUS评估斑块进展和稳定性

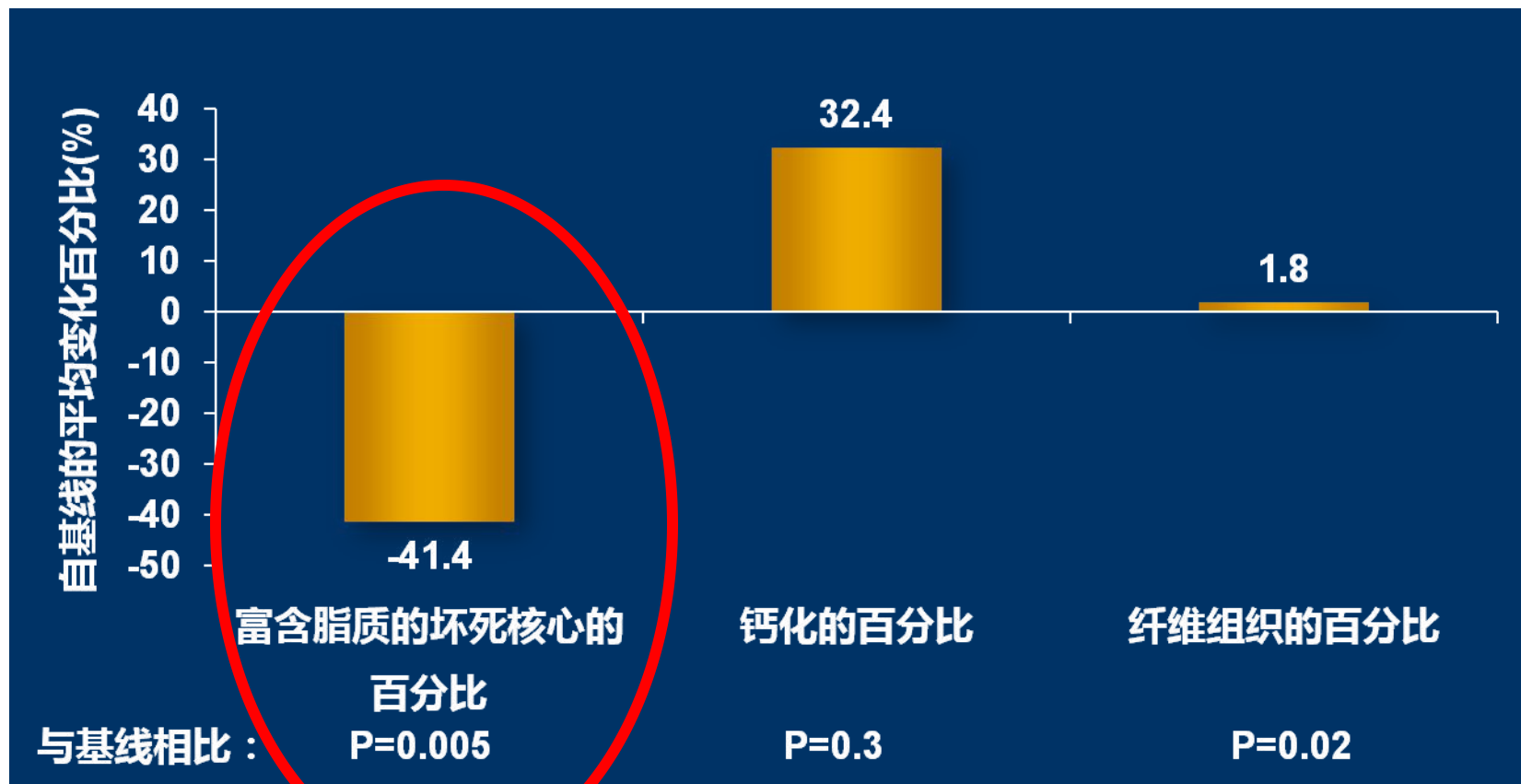


斑块内部高回声成分增加意味着斑块变稳定，减少破裂危险

ORION研究：

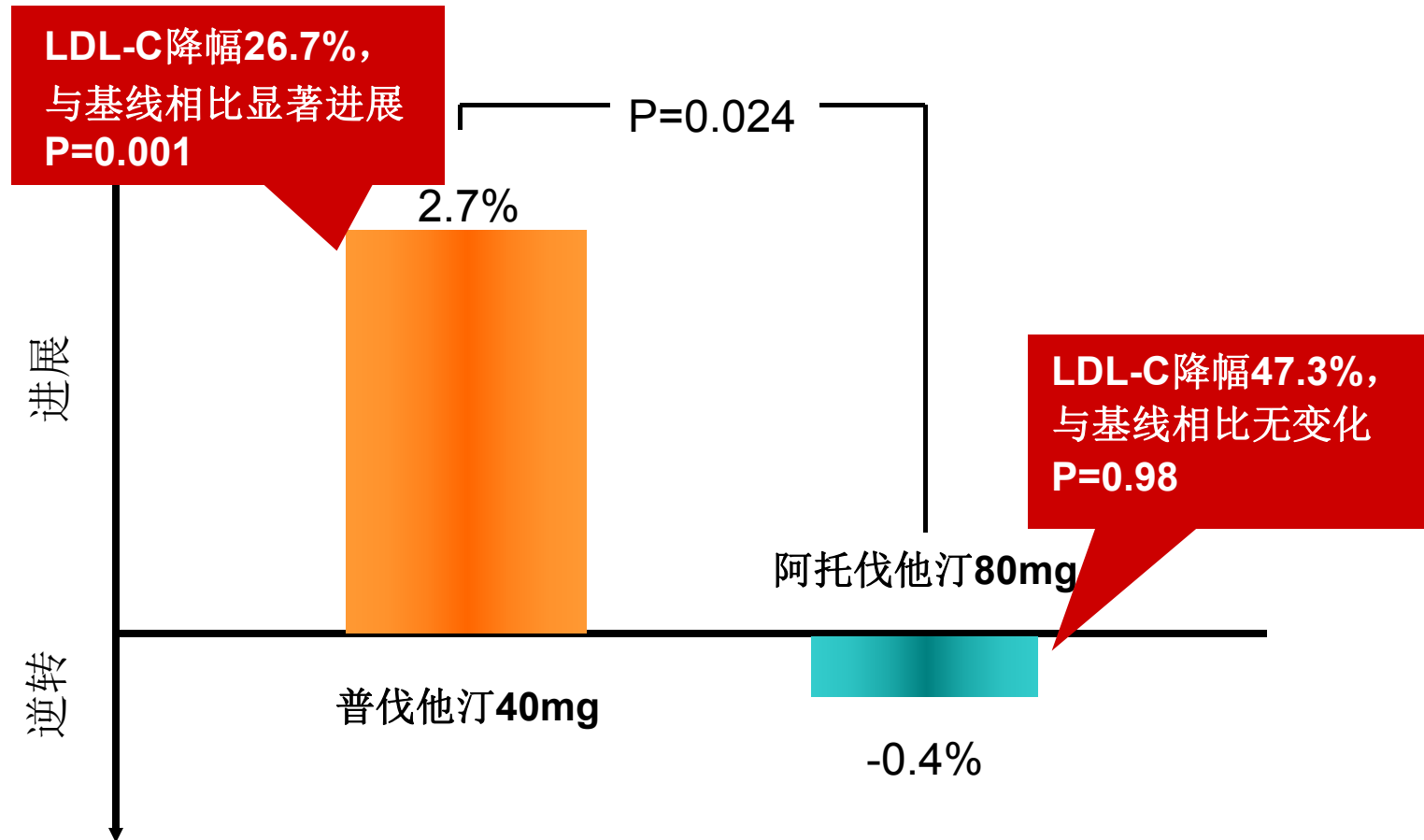
LDL-C降低38%-60%显著改善斑块成分

- ORION研究纳入了33例伴有颈动脉狭窄（16-79%）的空腹LDL-C $\geq$ 100mg/dL且 $<$ 250mg/dL患者，受试者接受瑞舒伐他汀5mg/d（低剂量组：n=13）或40/80mg/d（高剂量组：n=20）治疗2年，评估瑞舒伐他汀对斑块体积和成分的影响



REVERSAL研究：

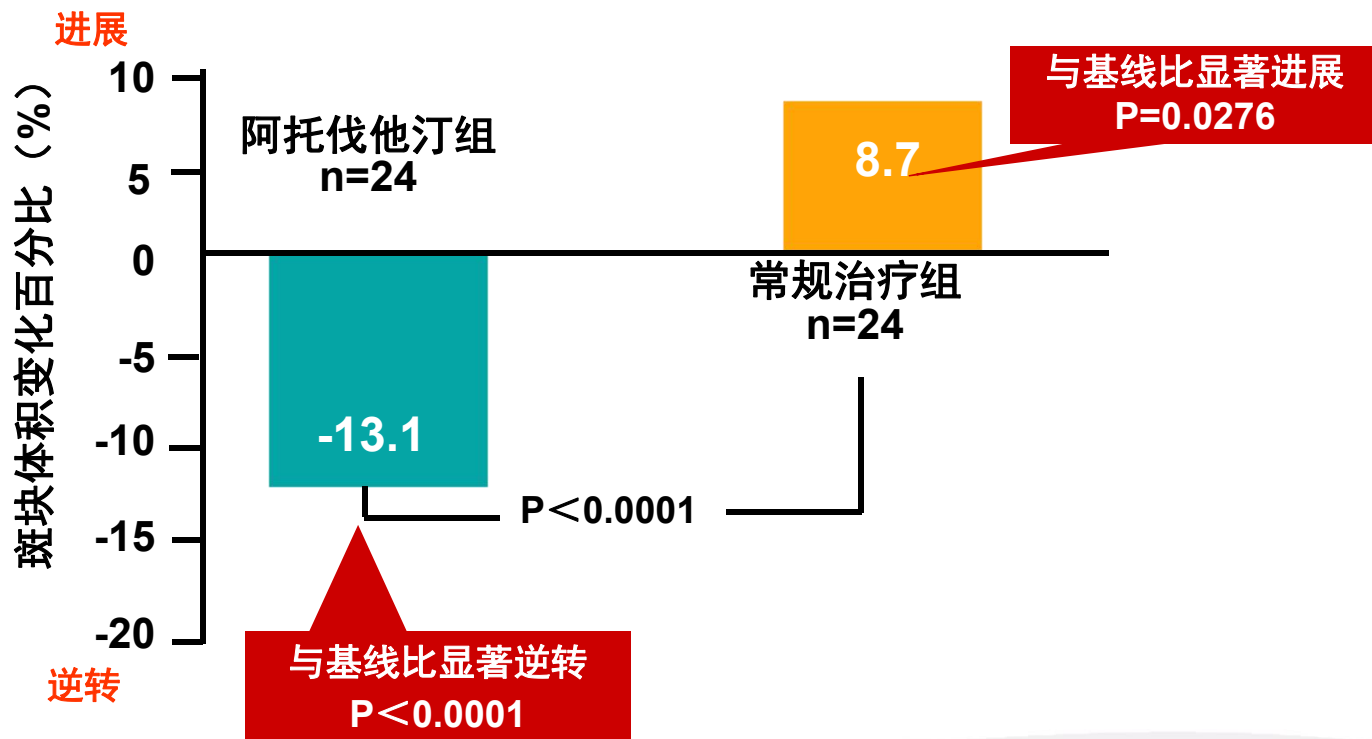
LDL-C降幅47.3%阻断斑块进展（IVUS，冠脉）



ESTABLISH研究：

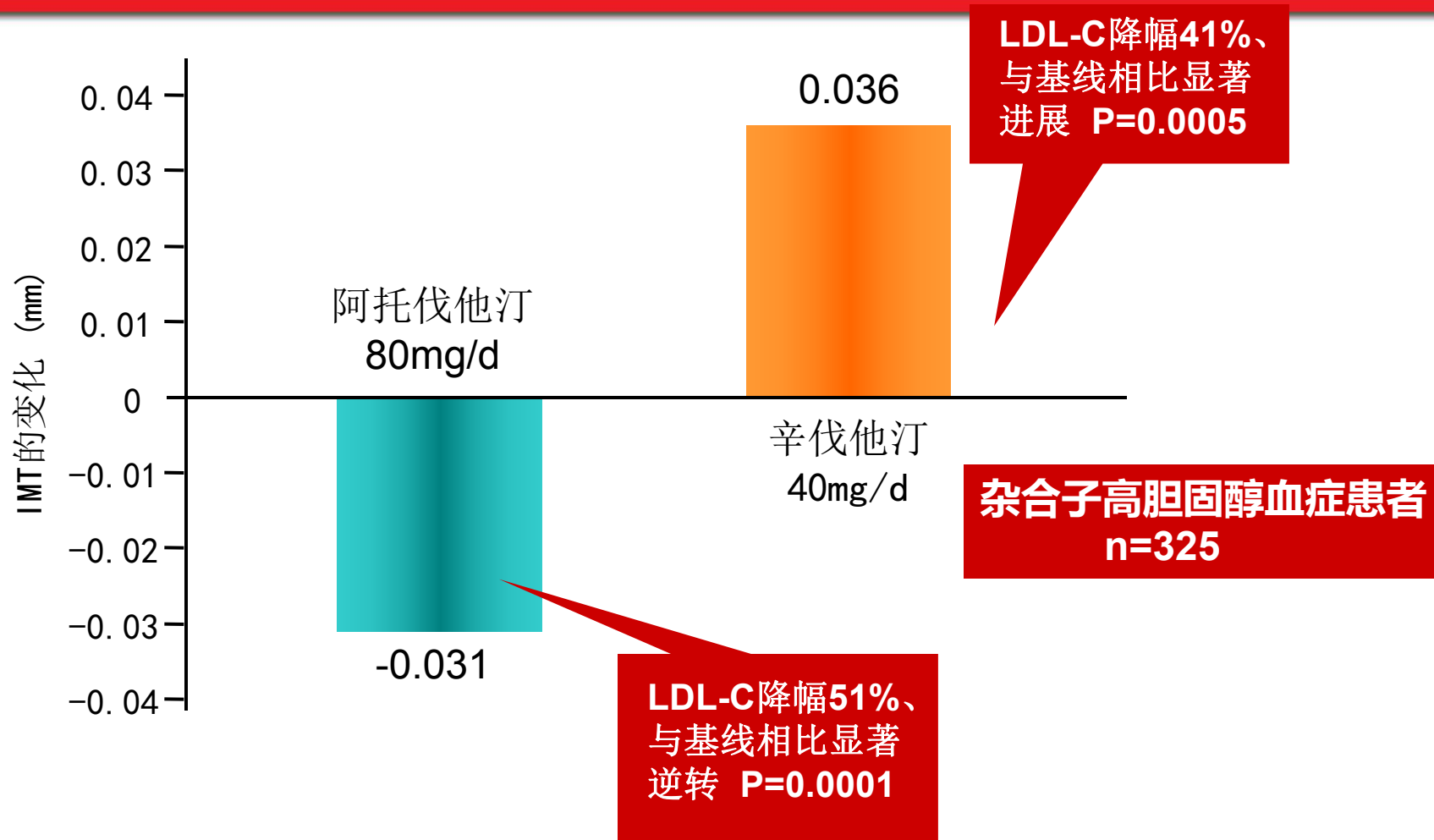
LDL-C降低41.7%有效逆转冠脉斑块

入选48例**ACS-PCI术后**患者，随机给予强化降脂（阿托伐他汀20mg/d）或常规治疗（饮食或/和胆固醇吸收抑制剂），用**IVUS**评估非PCI节段的斑块体积。
随访6个月：强化组LDL-C降低41.7%、斑块显著逆转，
常规组LDL-C升高0.7%、斑块显著进展。



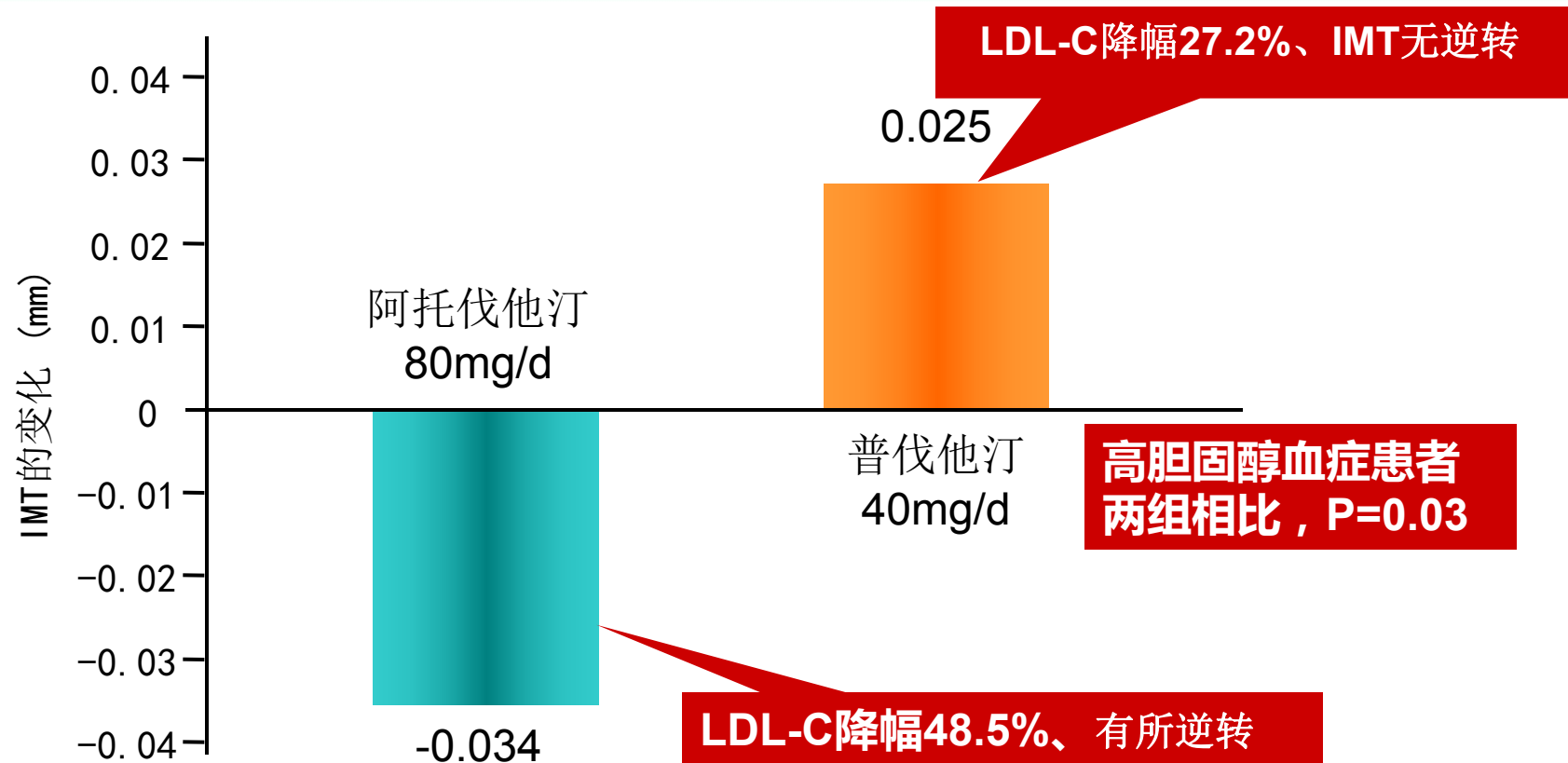
ASAP研究:

LDL-C降幅达51%可逆转颈动脉IMT



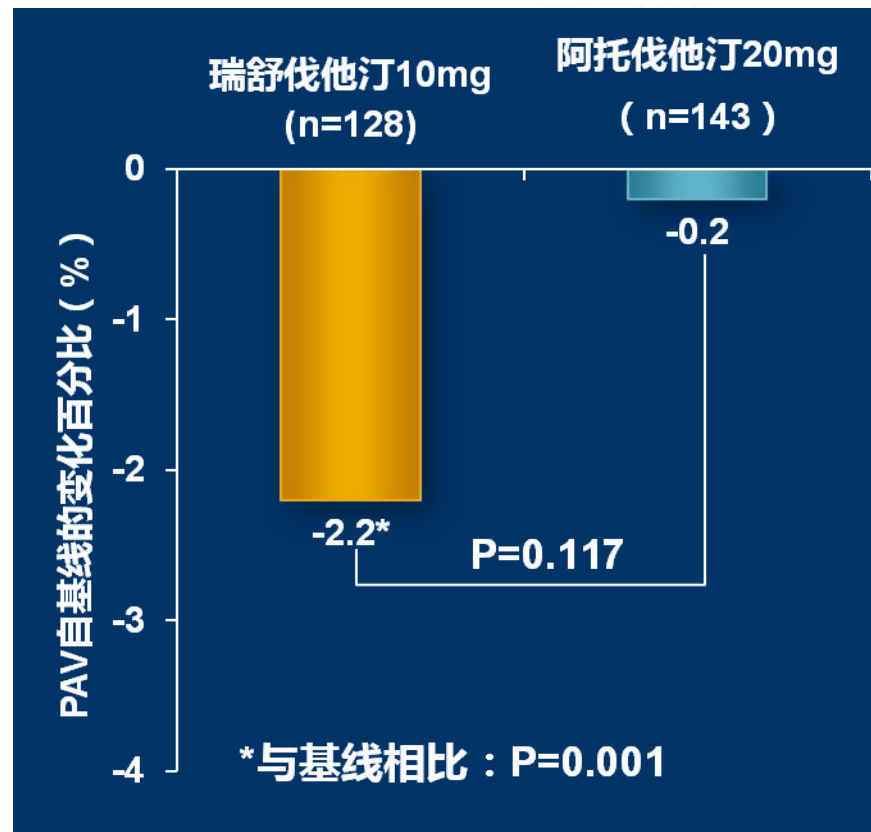
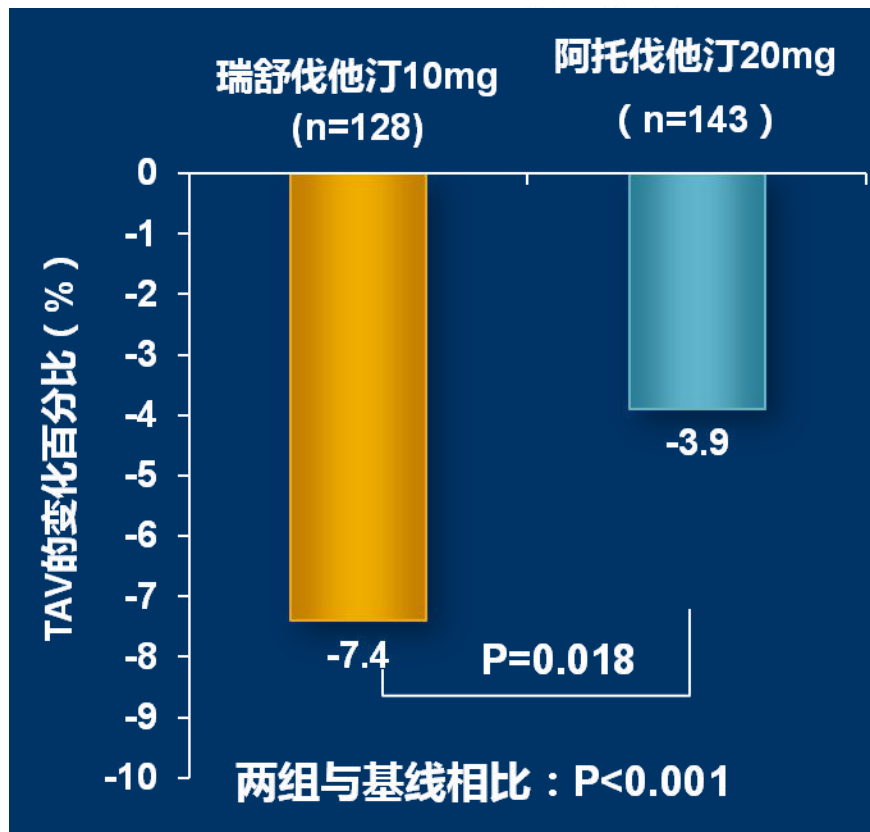
ARBITER研究:

LDL-C降幅48.5%可逆转颈动脉IMT



ARTMAP研究：

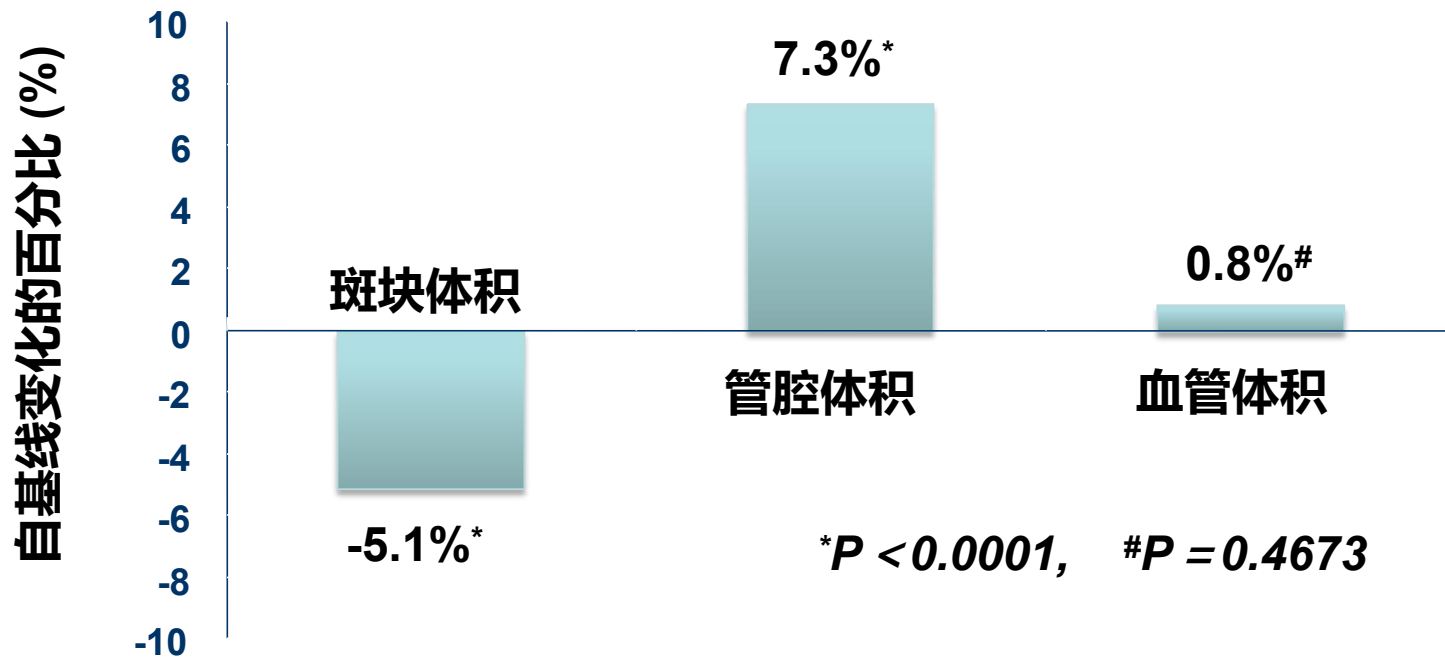
LDL-C降幅49%显著减小TAV、PAV



- ARTMAP研究是一项前瞻性、单中心、开放标签、随机、对照研究，入组了355例无他汀治疗的轻度冠状动脉粥样硬化斑块（管腔狭窄20%~50%且病变长度>10mm）患者，随机给予瑞舒伐他汀10mg或阿托伐他汀20mg治疗，随访6个月，主要终点斑块总体积（TAV）自基线的变化百分比。

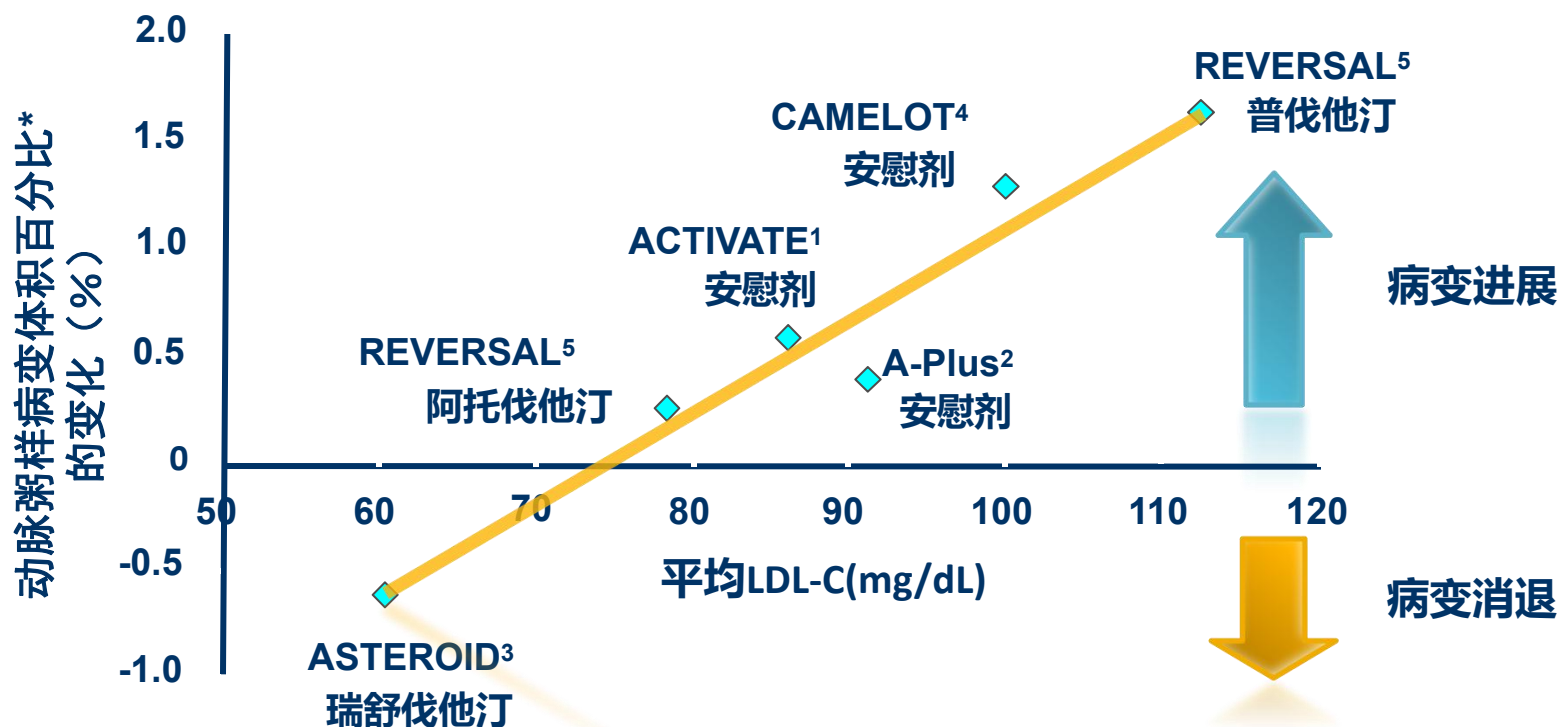
COSMOS研究：

LDL-C降幅38.6%显著逆转冠脉斑块（日本人群）



- 一项在**日本37个中心**进行的开放标签的研究，入选了**214例**20–75岁；等待行CAG/PCI；未接受他汀治疗但LDL-C ≥ 3.6 mmol/L 或 TC ≥ 5.7 mmol/L；或接受他汀治疗但LDL-C ≥ 2.6 mmol/L 或 TC ≥ 4.7 mmol/L的**CHD患者**，受试者接受瑞舒伐他汀2.5mg/d治疗，每4周可提高剂量直至 ≤ 20 mg/d，其中**126例完成IVUS分析**，随访**76周**，平均**LDL-C降幅38.6%**

降低LDL-C：稳定甚至逆转AS斑块



[†]ASTERIOD和REVERSAL研究了他汀类药物治疗的有效性；A-PLUS、ACTIVATE和CAMELOT研究了非他汀类药物的疗效，但这些研究中含安慰剂对照组，包括既往应用他汀类药物治疗的患者（分别为62%、80%和84%）

*ASTERIOD和REVERSAL中用PAV变化的均值表示。A-PLUS、ACTIVATE和CAMELOT研究用PAV变化的均值表示

¹ Nissen SE, et al. N Engl J Med. 2006;354(12):1253-63 .

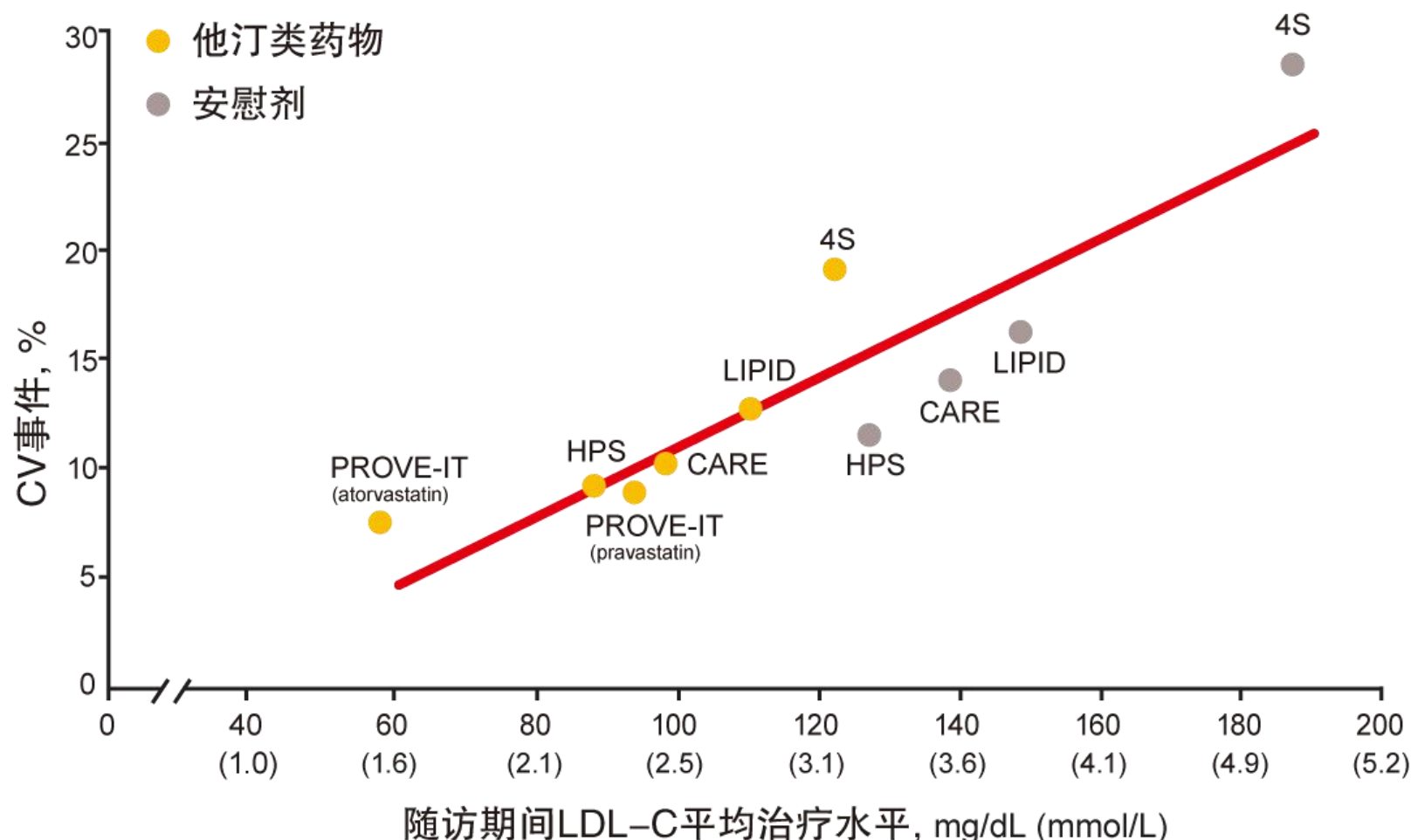
³ Nissen SE, et al. JAMA 2006;295(13):1556-65.

⁵ Nissen SE, et al. JAMA. 2004;291(9):1071-80 .

² Tardif JC, et al. Circulation. 2004;110(21):3372-7.

⁴ Nissen SE, et al. JAMA. 2004 ;292(18):2217-25.

降低LDL-C：有效降低心血管事件



CARE=胆固醇与复发事件研究；HPS=心脏保护研究；LIPID=普伐他汀对缺血性疾病长期干预研究；PROVE-IT=普伐他汀或阿托伐他汀的评估和感染治疗—心肌梗死溶栓治疗；4S=北欧辛伐他汀生存研究

CTT荟萃分析： 降低LDL-C，降低心脑血管风险

一项纳入26项他汀临床研究，包含超过169,000名患者的荟萃分析显示⁸：

LDL-C每降低**1 mmol/L**

N=155,613

主要血管事件

任意卒中

缺血性卒中

22%

P<0.0001

16%

P<0.0001

21%

P<0.0001

LDL-C进一步降低
0.51 mmol/L

主要血管事件

15%

P<0.0001

内容提纲

- 血脂异常与动脉粥样硬化斑块
- 干预血脂对动脉粥样硬化斑块的影响
- 干预血脂防治动脉粥样硬化的未来动向

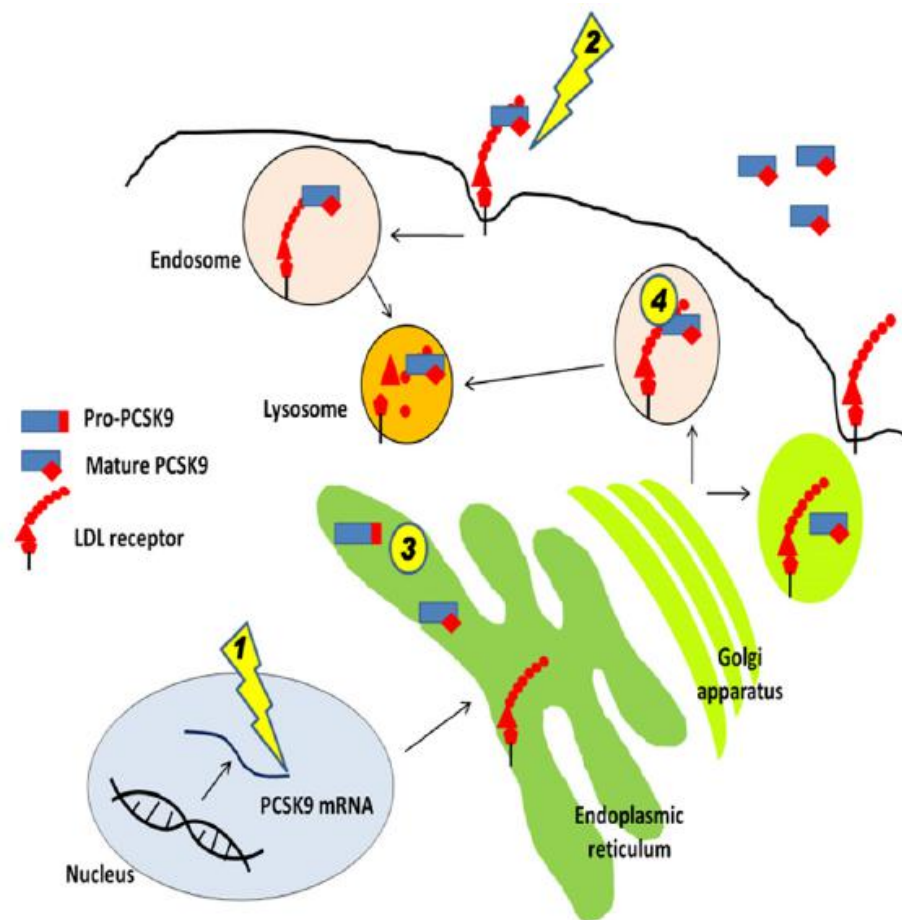
降LDL-C新进展：PCSK9抗体

- **PCSK9**

- 促进肝脏**LDLR**降解、
调控LDLR水平
- 该调控机制高于细胞水
平对胆固醇摄取的调控

- **PCSK9抗体**

- 减少肝脏LDLR降解、
升高LDLR水平
- 增加LDL清除
- 降低LDL-C水平



II期临床： PCSK9抗体(REGN727/SAR236553)

Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial



Evan A Stein, Dan Gipe, Jean Bergeron, Daniel Gaudet, Robert Weiss, Robert Dufour, Richard Wu, Robert Pordy

Summary

Background Inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease (PCSK9) resulted in large *Lancet* 2012; 380: 29-36

- FH杂合子，已接受他汀或他汀+依折麦布治疗，LDL-C $\geq$ 2.6mmol/L
- REGN727 150 mg/4w、200 mg/4w、300 mg/4w、150 mg/2w 或安慰剂
- 在他汀治疗的基础上，REGN727可进一步显著降低LDL-C达67.9%
- 安全性：总体耐受良好

PCSK9抗体：下一个“他汀”？

Journal of the American College of Cardiology
© 2012 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

EDITORIAL COMMENT

PCSK9 Inhibition

The Next Statin?*

Robert A. Vogel, MD

Denver, Colorado

升高HDL-C & 降低TG? ---仍在探索中

升高HDL-C

流行病学研究
HDL-C每升高5mg/dL
心血管病风险降低21%

临床研究
升高HDL-C水平可降低 CVD
风险的作用尚不明确

降低TG

是否为动脉粥样硬化的 危
险因素尚未确认

贝特类降低TG水平的同时
未能减少临床事件

2011年ESC/EAS血脂异常管理指南： 预防心血管疾病，HDL-C 不作为靶标

- LDL-C：治疗靶标
- TC：当不能检测LDL-C时作为治疗靶标
- HDL-C：不作为靶标

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
LDL-C is recommended as target for treatment.	I	A	15, 16, 17
TC should be considered as treatment target if other analyses are not available.	IIa	A	5, 15
TG should be analysed during the treatment of dyslipidaemias with high TG levels.	IIa	B	52
Non-HDL-C should be considered as a secondary target in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.	IIa	B	48
Apo B should be considered as a secondary treatment target.	IIa	B	48, 53
HDL-C is not recommended as a target for treatment.	III	C	-
The ratios apo B/apo AI and non-HDL-C/HDL-C are not recommended as targets for treatment.	III	C	-



The European
Atherosclerosis Society

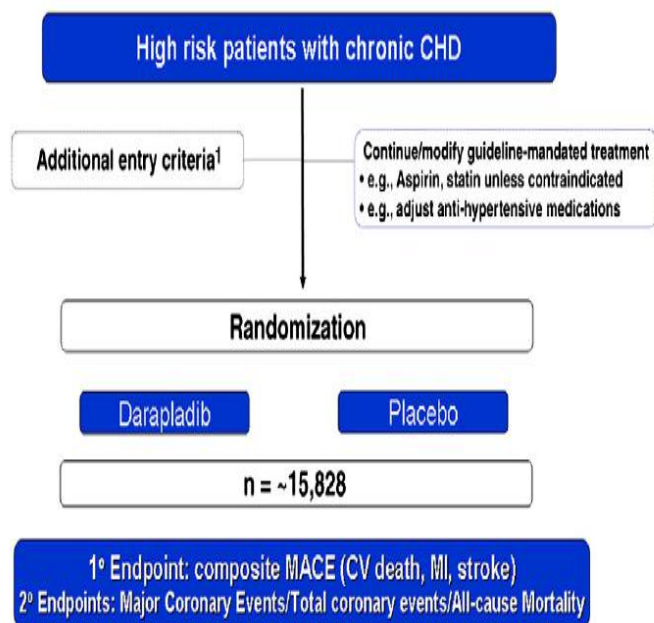
改善HDL功能？ ----Apo-AI类似肽

- **静脉重组apo-AI Milano (ETC-216)**
 - 123例已发生急性冠脉事件者，随机予ETC-216或安慰剂每周5次静脉注射6周，用血管内超声定量分析斑块，结果发现斑块体积减少4.2%
 - 47例已发生急性冠脉事件患者，予ETC-216或安慰剂静脉注射，用血管内超声定量分析，结果发现内弹力板厚度减少4.6%
- **静脉重建野生型HDL**
 - 20例因跛行行股动脉内膜剥脱术患者，予重建的野生型HDL静脉注射，结果显示血管细胞粘附分子-1表达减少、脂质含量减少
 - 183例冠脉造影术患者，用血管内超声观察，结果显示斑块体积减小3.4%
- **口服D4F：**
 - 动物实验显示该药物的疗效取决于动脉粥样硬化的时期，在斑块形成的早期给药似乎更好
 - 临床试验与动物实验结果相似

干预炎症1：脂蛋白相关磷脂酶A2抑制剂III期



STABILITY TRIAL Study Design

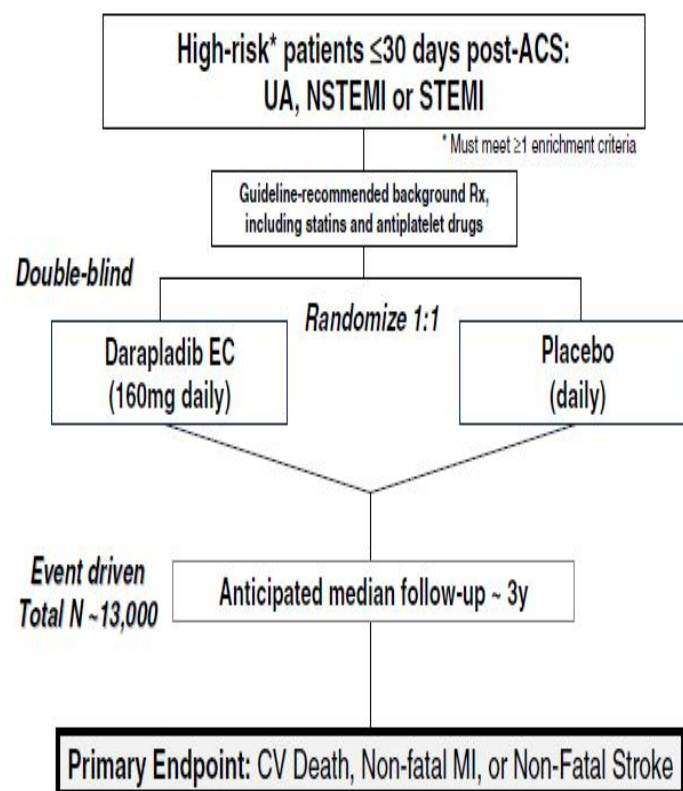


¹patients <60 years of age will require additional enrichment criteria:
diabetes mellitus, low HDL, current smoking, CKD (eGFR <60 ml/min/1.73 m²), polyvascular disease

STABILITY (STabilization of Atherosclerotic plaque By Initiation of darapladib TherapY) study design. CHD, chronic heart disease; MACE, major adverse coronary events; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; HDL, high density lipoprotein; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration.



SOLID-TIMI 52 Study Design



Study design of the SOLID-TIMI 52 trial. EC, Enteric coated.

干预炎症2：白介素-1 β 抗体的III期临床研究

Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) Enrollment Start Date April 12, 2011

N = 7400

Stable CAD (post MI)
On Statin, ACE/ARB, BB, ASA
Persistent Elevation
of hsCRP (≥ 2 mg/L)

Randomized
Canakinumab 150 mg
SC q 3 months

Randomized
Canakinumab 300 mg
SC q 3 months

Randomized
Placebo
SC q 3 months

Primary Endpoint: Nonfatal MI, Nonfatal Stroke, Cardiovascular Death

Secondary Endpoints: Total Mortality, New Onset Diabetes, Other Vascular Events

Exploratory Endpoints: DVT/PE; SVT; hospitalizations for CHF; PCI/CABG; biomarkers

Take Home Message

- 没有血脂就没有动脉粥样硬化
- 干预血脂能有效防治动脉粥样硬化
 - 目前最有证据的脂质干预靶点—LDL-C
 - 目前最有证据的降LDL-C药物—他汀
 - 未来最有潜力的降LDL-C新药—PCSK9抗体
 - 未来可能的新的脂质干预靶点—HDL功能？
- 干预血脂的核心目的是减少心脑血管事件
- 炎症贯穿动脉粥样硬化发生发展
- 干预炎症尚无突破，药物试验正在进行

“上医治未病之病”

AS现在与未来最可靠靶点：脂质与炎症

INSIGHT REVIEW

NATURE | Vol. 451 | 27 February 2008 | 904-913 | www.nature.com/nature

Translating molecular discoveries into new therapies for atherosclerosis

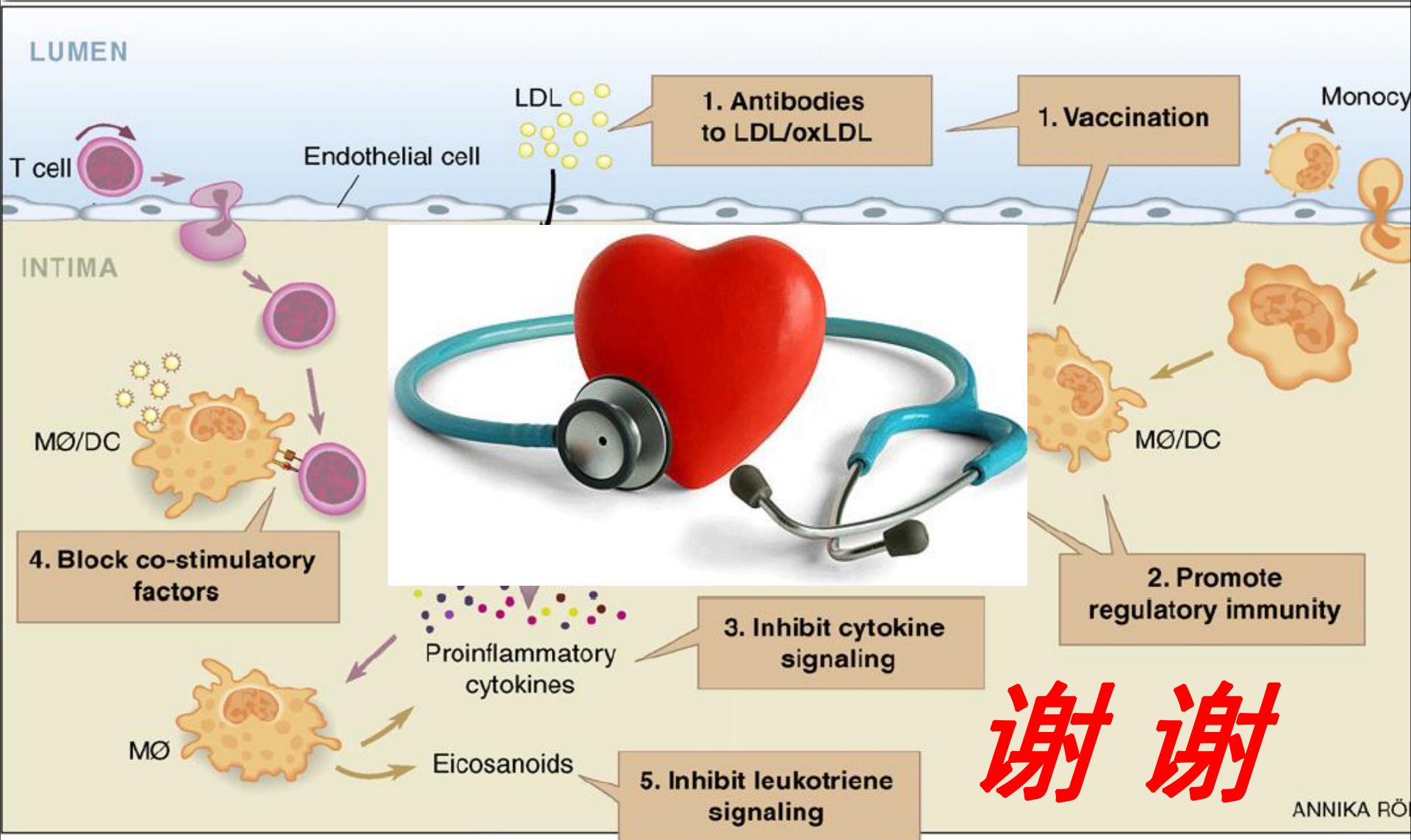
Daniel J. Rader¹ & Alan Daugherty²

Atherosclerosis is characterized by the thickening of the arterial wall and is the primary cause of coronary artery disease and cerebrovascular disease, two of the most common causes of illness and death worldwide. Clinical trials have confirmed that certain lipoproteins and the renin-angiotensin-aldosterone system are important in the pathogenesis of atherosclerotic cardiovascular disease, and that interventions targeted towards these are beneficial. Furthermore, efforts to understand how risk factors such as high blood pressure, dysregulated blood lipids and diabetes contribute to atherosclerotic disease, as well as to understand the molecular pathogenesis of atherosclerotic plaques, are leading to new targets for therapy.

At present, the two main conceptual approaches to therapy for atherosclerosis are manipulation of plasma lipoprotein metabolism or cellular cholesterol metabolism, and manipulation of inflammatory processes.

迄今为止，干预脂质代谢 和 干预炎症反应是干预动脉粥样硬化的最可靠的两大治疗手段

血脂与动脉粥样硬化：广阔而神秘...



谢谢