

生命奥秘

心

总 139 期 / 2022/03

LIFEOMICS

脏

健

康



无奇不有

生命世界

解读生命

走进科学

目录 CONTENTS

专题：心脏健康

前言	01
一、图解缺血性心脏病	02
二、先天心脏病之多重病因	03
三、构建可提高高风险人群识别能力的系统	07
四、炎症对心脏病的贡献，我们了解得足够多吗？	12
五、训练免疫或成动脉粥样硬化新靶点	17
六、胆固醇未必对心脏健康有害	22
七、新冠病毒损伤心脏	27
八、细胞还是药物？心脏再生的竞赛	32
九、女性的心脏健康不仅仅与激素相关	37
十、预防心血管疾病，做好风险登记	40

专题

心脏健康

前言

缺血性心脏病（ischaemic heart disease）是迄今为止世界上人类生命最大的杀手，据统计，每天大约25,000人死于该疾病。本专题将揭示导致心脏发生故障的原因，以及阻止这种情况发生的方法。

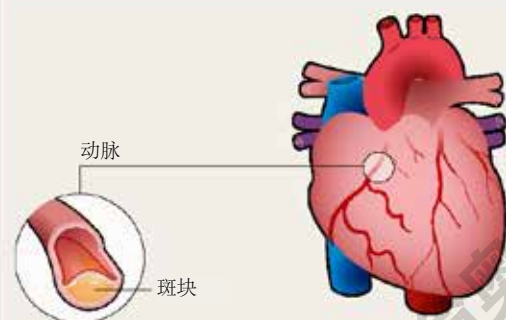
一、图解缺血性心脏病

心脏健康

局部贫血的后果

在英国等富裕国家，虽然许多心脏问题的发病率正在下降，但解决这些问题仍然是一个顽固的挑战——缺血性心脏病（ischaemic heart disease, IHD）是全球死亡的主要原因。尽管心脏病的病理学复杂且相互交织，但它们通常始于缺血。

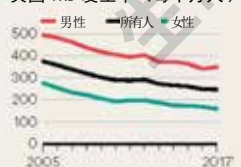
全球
900 万人 / 每年
死于 IHD⁵



缺血性心脏病 (IHD)

由于名为斑块的脂肪沉积物的积聚，心脏的动脉变窄，流向心肌的血流量减少，引起心脏缺血。症状表现取决于缺血的严重程度。

英国 IHD 发生率 (每十万人)¹



轻微或中度

稳定型心绞痛

在 65-84 岁的老人中，大约 10-12% 的女性和 12-14% 的男性都会患有能引发胸痛的症状型心绞痛²。疼痛是心肌缺血的结果，它可作为心脏病发作风险的警告信号。这类症状可通过生活习惯的改变来管理。

保养不佳

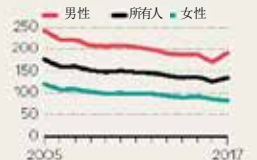
持续或完全堵塞



心肌缺血

持续的缺血会导致斑块破裂进入血流。心脏通过形成血凝块做出反应，这会加重缺血。氧气供应不足会导致大量细胞死亡。心梗或心脏病发作的严重程度主要取决于细胞死亡的程度。

英国心肌梗塞 (incidence of myocardial infarction) 发生率 (每十万人)¹



轻度或中度心脏病发作

房颤

这是与心律相关的最常见问题，其特征是异常快速和不规则的心跳。这种形式的心律失常是心力衰竭和心脏骤停的主要的可预防原因。在全球人口老龄化驱动下，其发病率不断上升。

英国房颤发生率 (每十万人)¹



重度或反复发作

心力衰竭

心脏病发作造成的损害会导致心脏肿胀，使其无法有效地泵血。心力衰竭的发病率正在下降，但许多人的症状在他们需要去医院之前就可以被发现³，这表明社区中有大量未确诊的病例。

英国心力衰竭发生率 (每十万人)¹



单次强发作

心脏骤停

心脏病发作导致心脏骤停，心脏停止泵血，如果不进行心肺复苏，则会导致器官和组织死亡。英国每年约有 3 万例心脏骤停发生在医院外，其中只有 10% 的人能活下来⁴。

Sources: 1. British Heart Foundation Heart & Circulatory Disease Statistics 2020 Available at <http://go.nature.com/2s1hs7q> (2020). 2. National Heart, Lung and Blood Institute Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases (NIH, 2012). 3. Bottie, A. et al. Heart 104, 600-605 (2018). 4. British Heart Foundation 5. Khan, M. A. B. et al. Cureus 12, e9349 (2020).

二、先天心脏病之多重病因



子宫内的状况会影响生命后期的心血管健康。

不良生活方式是成人心脏病的主要诱因，另外，遗传和父母生活方式中的风险因素也会产生影响。

对于预防心脏病学家 Michele Mietus-Snyder来说，了解心脏病的早期致病因素并找到解决方法就像是爱丽丝钻进了兔子洞（形容进入未知的慌乱和无序，出自Lewis Carroll的《爱丽丝漫游仙境》）。每当她看到那些青少年患者时，她要做的，不仅是为他们，还要为他们今后的孩子预防心脏病。

最初，风险因素似乎仅限于个人的生活方式——例如不良饮食习惯或缺乏体育锻炼。但是深入研究提示，早在这些不良生活方式形成之前，心脏病就已经开始蛰伏。就职于华盛顿特区国家儿童医院（Children's National Hospital）的 Mietus-Snyder 表示，心血管风险的成因在出生前便已注定。

心血管疾病的极端形式——缺血性心脏病（ischaemic heart disease, IHD）——得到了很好的表征。这并不奇怪，因为缺血性心脏病 IHD 是全世界最主要的致死疾病，造成了16%的死亡。然而，该疾病发展及形成的病理机制却鲜为人知。越来越明显的是，由于遗传和“表观遗传”因素、父母和祖父母的生活方式及有害因素暴露、子宫内的状况以及出生后一年内的生长模式，许多人出生之前便已注定成为心脏问题的高发人群。然而，这并不意味着他们注定要生病。了解这些影响因素意味着可以在疾病发生之前就制定和应用降低风险的干预措施。

遗传基础

一种与心血管疾病相关的遗传性疾病是家族性高胆固醇血症。这种疾病不仅会引发高胆固醇，还会导致冠心病（向心脏供血的动脉阻塞）的患病风险增加10到20倍。

但家族性高胆固醇血症可能只是众多遗传致病因素的冰山一角。人们不仅对遗传基因越来越感兴趣，而且对这些基因在怀孕前发生的变化也颇感兴趣。

澳大利亚珀斯泰拉松儿童研究所（Telethon Kids Institute）的儿科医生兼研究员 Rae-Chi Huang 指出，众所周知，怀孕期间母亲的体重或BMI指数与孩子肥胖风险增加和相关代谢表型相关。研究人员需要分析产生这种联系背后的原因。

Huang 对表观遗传学，以及这些变化在

肥胖和心血管疾病的后期发展过程中有何作用非常感兴趣。新出现的证据还表明，DNA 甲基化——在 DNA 上添加一个甲基基团——可能是胎儿在子宫内暴露的环境与后来的肥胖之间产生关联的关键一环。

Huang 等人使用能够扫描数十万个基因位置的修饰技术，研究 DNA 甲基化的原因及其后果。在一篇论文中，他们研究了近千名17岁青少年的 DNA 甲基化模式。大约三分之一的参与者的母亲在怀孕期间吸烟。而且，在发现与母亲怀孕期间吸烟有关的23个DNA位点中，许多位点与心脏代谢表现，包括胆固醇水平和血压有关。作者认为，甲基化模式表明怀孕期间吸烟对孩子的心脏健康具有潜在的长期影响。

导致后代 DNA 甲基化的另一个可能因素是他们的母亲在怀孕期间身体是否超重或肥胖。研究人员在怀孕前体重过轻或超重的妇女的孩子中发现了不同的 DNA 甲基化模式。肥胖女性子女的某些位点DNA甲基化水平较高，这导致后代肥胖的可能性更大，而体重过轻的女性则相反。

DNA甲基化可能会通过改变胎儿肾脏及其过滤单元（肾单位）的发育而影响心脏病（肾脏可以控制血压来影响心脏健康）。Huang指出，这些肾单位形成于妊娠20至34周之间。大约34周后，肾单位的数量便固定不变。一些动物研究表明，DNA甲基化的减少可能会影响这一过程，从而降低肾脏的正常运作能力。这反过来又与晚年的高血压有关——心血管疾病的危险因素。

表观遗传变化可能会影响身体储存多余脂

肪的方式和位置，这或许又会对成年后患心脏病的风险产生影响。这个过程的关键参与者是细胞的线粒体，其利用碳水化合物和脂肪产生能量。Mietus-Snyder正在研究哪些表观遗传变化可能会改变线粒体的功能，并导致脂肪储存模式朝着不健康的脂肪储存模式倾斜，尤其是储存在器官周围。

Mietus-Snyder 认为，线粒体在机制上与不健康的脂肪组织问题有关，而且一些表观遗传标记与不健康的线粒体和不健康的脂肪储存有关。如果一个人习惯于摄入的脂肪多于身体所需的能量，那么这些表观遗传变化可能会将多余的卡路里转移到腹部器官周围，这也与更高的心脏病风险有关。它们会积累到不健康的地方，如肝脏或肠道周围的内脏，或进入心肌、胰腺或肾脏周围，并开始引起心脏代谢问题。

早期营养

当儿科营养学家Atul Singhal在1990年代后期开始他的营养研究时，他鼓励出生时体重低的婴儿（晚年患心脏病的风险增加）在早年增加体重以“赶上”出生时体重正常的婴儿，希望这样做能够降低这些婴儿患病的风险。Singhal与其在伦敦大学学院大奥蒙德街儿童健康研究所（University College London's Great Ormond Street Institute of Child Health）的同事决定通过给较小的婴儿喂食高蛋白饮食来测试这个想法，希望这些孩子长大后会更健康。

然而，他们发现了相反的情况。Singhal指出，这些孩子最终变得更肥胖，胆固醇浓度

更高，血压也更高。这一发现促进了对婴儿营养和生长的全面反思。他与许多研究人员现在均认为，低出生体重婴儿心血管疾病的高发病率不是低出生体重的结果，而是前6个月多补充营养的结果。

Singhal提出，这就像编程：你可以在生命早期操纵营养，从而对生物体的结构和功能产生长期影响。但Singhal等研究人员面临的挑战是确定是否具有因果关系，并找出生命早期体重快速增加导致生命后期肥胖和心血管疾病的机制。尽管表观遗传学现在是“大流行机制”，但Singhal对早期体重增加如何影响食欲很感兴趣。

他的理论是，在最初几个月中营养摄入量较高的儿童的食欲被设定为预期摄入量——他们的食量会更大。在动物中，婴儿期营养摄入减少与晚年食欲和脂肪量降低以及寿命延长有关。

在人体中进行这些实验更难，这主要是因为根据Singhal对婴儿期营养摄入不同的儿童的研究，这种影响要到4岁左右才会变得明

显。

Singhal 表示，如果这些孩子的食欲调节不再受父母控制，并且生活更加自由，那么营养摄入量较低的那组孩子的食欲设定值会较低吗？他推测，下丘脑（大脑中通过荷尔蒙机制控制食欲的区域）存在反馈回路，这是由早期饮食习惯设定的，但证明这一点的研究正在进行中。

年轻的心脏

儿童时期超重或肥胖与成年后患心脏病的风险增加之间的联系已得到公认。但原因还未明确。在澳大利亚墨尔本的默多克儿童研究所（Murdoch Children's Research Institute），生物工程师Jonathan Mynard正在研究高血压在儿童期危险因素与成人疾病之间的关联中可能发挥的作用，并寻找形成这种联系的生理基础。

Mynard 指出，确实有很好的证据表明儿童期高血压会导致成人期高血压，而且也有很好的证据表明成人期高血压会导致心血管疾病——包括中风和心肌梗塞。但其难点在于，很少有研究将儿童期危险因素与心血管疾病导致的成人期生命终止（例如死亡）直接联系起来。

Mynard 对心脏力学的兴趣使他研究了一种名为动脉僵硬的病征——血管壁弹性降低——这是任何年龄的高血压前兆。尽管一些儿童的动脉僵硬与先天性心脏异常有关，但也

有证据表明这种情况与肥胖有关——可能是由炎症介导的。其他理论认为，儿童的动脉僵硬可能是由于早产、子宫内氧气暴露减少或肾功能不良造成的。Mynard 认为这是一幅复杂的图景，但好消息是它是可逆的。他表示，血管是始终适应环境的活组织，童年是最好的干预时期，因为这个阶段疾病发展缓慢，正在发生的变化还没有到最后阶段。

尽管全球都在关注儿童肥胖率的上升，及其成年后的潜在后果，但生物学上的风险不一定意味着无可避免。简单的生活方式干预，例如改用富含蔬菜、水果和全谷物以及低糖、盐和加工肉类的饮食，可以在短短十天内对心血管危险因素产生重大影响，哪怕某些人不幸携带了诸多不利遗传因素，这些干预同样有效。

Mietus-Snyder总是告诉她的病人，先天的根源就像我们拿到的牌一样，但牌技好在一定程度上可以弥补手气差。

三、构建可提高高风险人群识别能力的系统



通过考虑多种遗传变异的累加效应，研究人员可以开发一个系统，以提高他们识别高风险人群的能力。

中年人中相当大一部分会存在血压、胆固醇方面的问题，医生也会建议这些群体注意饮食和运动。这些因素以及其他一些因素会让高风险人群通过尽早干预，来降低冠心病风险。冠心病是由心脏动脉变窄引起的，可导致心脏病发作或心力衰竭，该病是全球死亡的主要原因。

意识到这些风险因素对生命后期非常重要，因为罹患心脏疾病的概率会在晚年迅速升高。这在另一方面意味着那些很早患上冠心病的人，或早期无症状的人难以从中年时收到的医学建议中受益。这非常遗憾，因为如果能提前预警，病人可能就有机会延缓或改变疾病进程。波士顿马萨诸塞州总医院（Massachusetts General Hospital）的心脏病专家 Pradeep Natarajan 指出，几乎所有人都可以采取优化饮食结构、加强锻炼以及其他

与健康相关的行为来降低风险，在预防心脏病学中，我们还尝试确定适合药物治疗的个体。

基因检测可以提供强有力的补充——主要是因为大约一半的冠心病风险都来自基因变异。Natarajan 认为，基因可最先被确定为风险因素，而且可以通过检测发现。冠心病的遗传根源是复杂的，通常是许多基因组序列变异综合影响的结果，而非单一的基因突变引起。研究人员现在正在开发多基因风险评分，其中与冠心病相关的多个基因均被考虑在内。

早期数据表明，此类评分能帮助临床医生评估患者的风险，并对患者采取降低胆固醇等早期干预措施，从而有助于减轻心脏病的公共卫生负担。然而，临床研究人员仍在等待强有力的证据证明这些分数能以高准确性识别风险人群，并预防心脏病发作和心肌缺血等后果。

众多风险基因

识别疾病遗传根源的标准策略是使用一种名为全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）的方法。该研究方法需要调查成千上万人的遗传变异，其中一组志愿者患有某种特定疾病，另一组志愿者则是健康人对照组。随后的统计分析会揭示哪些序列变异与疾病具有统计学上的显著关联——这意味着它们的存在可能与该病症高度关联。

研究人员已经发表了 100 多项针对冠心病的此类研究，揭示了一些因胆固醇升高

等因素而增加风险的基因。然而，那些显著性特别高的突变往往很少见。英国剑桥大学（University of Cambridge）和澳大利亚墨尔本贝克心脏和糖尿病研究所（Baker Heart and Diabetes Institute）联合任命的计算生物学家 Michael Inouye 指出，临床研究人员现在认识到，大多数个体变异对疾病风险的影响很小。很明显，你必须将这些变体组合在一起才能获得潜在有用信息。

这可以通过选择统计意义超过某个阈值

的GWAS 突变的子集，并评估其对冠心病的综合影响来实现。该分析产生了一个指标——多基因风险评分（polygenic risk score, PRS）——它可以根据基因组中存在的变异数量和影响几率对某人的相对风险进行评级。这些评估通常会产生钟形曲线分布，显示一组人患冠心病的预测风险有多大。大多数人处于中间状态，他们的 PRS 几乎没有预测价值。明尼苏达州罗彻斯特市梅奥诊所（Mayo Clinic）的心脏病专家 Iftikhar Kullo认为，对于处于分布尾部的个体，可以根据风险对他们进行重新分层。

值得注意的是，当这些分数更具包容性而不是高度选择性时，它们的表现往往会更好。GWAS 通常为统计显著性设定一个高标准，例如偶然产生关联的可能性不到 2000 万分之一。这意味着通常需要几十个左右的变异才能与疾病产生显著关联。相比之下，即使统计显著性远低于典型的 GWAS 截止值，也可以通过使用大量关联性更弱的变体来提高 PRS 的性能。伦敦帝国理工学院（Imperial College London）的流行病学家 Ioanna Tzoulaki 指出，他们有证据表明，即使在一个分数中包含数百万个变异似乎也能提高预测能力。

新的风险分层

就其本身而言，这些分数可以实现合理的预测能力。例如，由波士顿马萨诸塞州总医院 Sekar Kathiresan 领导的团队在2018年进行了一项有影响力的研究，该研究使用PRS在英国生物银行（UK Biobank）数据库中识别出了一组患有冠状动脉疾病风险至少高出三倍的人。这些人约占英国生物银行样品提供者的8%。

但由于PRS获取的风险概况与传统临床风险评分得出的风险概况不同，这两种方法可以——也应该——结合起来，以实现更大的效用。2020 年对一个大型芬兰团体进行的一项研究 表明，PRS可以成功识别出那些生活方式正常、体检指标无问题的冠心病高危人群。赫尔辛基大学（University of Helsinki）的遗传学家、这项研究的负责人Samuli Ripatti 表示，这对于年轻组来说尤其明显，这并不奇

怪，因为[传统]临床评分是以中年人群为基础开发的。事实上，只有当他们的 PRS 被纳入评估时，13% 的早发性冠心病病例才被预测出来。

英国生物银行的另一项研究还表明，与单独使用任何一种相比，联合使用两种风险评分方法可能会识别更多存在心血管疾病首次发病风险的个体。该研究的主要作者之一 Inouye 表示，他们估计，如果将多基因评分与传统风险因素一起使用，可预防的心血管疾病事件数量会增加大约7%。如果基于英国的人口规模进行此类筛查，可以想象在十年内能够预防数万起心血管疾病事件。

其他研究发现预测能力的提高更为有限。例如，Tzoulaki 等人在 2020 年对英国生物银行参与者进行的一项研究表明，添加 PRS 后，仅能识别出 4.4% 的高风险人群，而这些

人根据黄金标准临床指标不会被检测到。她提醒，这个比例不算低也不算高，在某些情况下或在风险分层工具中或许有效，而且需要进一步细化某些风险类别。

这种差异可能由多种因素引起，包括用于生成分数的算法、用于开发和测试分数的人群组成以及用于评估队列中个体健康的程序，以致很难直接比较个人分数。为了解决这一障

碍，Inouye实验室的研究人员与其他欧洲研究者合作开发了多基因评分目录（Polygenic Score Catalog）——一种用于共享和比较PRS数据的在线资源。Inouye认为，它表现了科学的可重复性和开放性，并真正有助于支持多基因评分的外部验证。他的团队最近还与*Nature*期刊出版物合作，重点介绍了PRS开发中的最佳实践应用。

大规模PRS评估

尽管存在这种异质性，但PRS研究普遍证明能够提高冠心病风险评估的敏感性。Inouye对将PRS添加到筛选工具箱的前景充满信心，特别是随着基因检测变得越来越普遍。他表示，他们有一个潜在的、非常有用的风险评估工具，但尚未推广，现在的挑战是如何使用它。

若要为PRS的实施提供坚实的数据，则需开展随机对照临床试验，以证明PRS可以安全减少低风险人群中不必要的治疗，或者通过对高风险患者进行及时干预来预防心脏病发作。早期研究获得了一些让人乐观的成果。2017年，Natarajan、Kathiresan等人对他汀类药物治疗冠状动脉粥样硬化的试验数据进行了回顾性分析，冠状动脉粥样硬化是动脉不断积聚胆固醇，可导致冠心病。他们发现，由PRS确定的最高风险类别的人从治疗中获得了更大的预防益处。这使得心血管疾病事件的风险降低了44%，其余人群的风险也降低了24%。

PRS结果或许可以说服人们更好地照顾自己。在一项针对7,000多名芬兰人进行的研

究中，Ripatti等人发现，根据PRS得知自己患动脉粥样硬化的高风险的人采取积极健康措施（如戒烟或定期看医生）的可能性比低风险组要高27%。

但是，由于潜在的种族偏见继续困扰着基因组学领域，因此多基因风险评分的实用性也受到限制。欧洲血统的个体在GWAS研究中比例过高，即使是在人口多样化的国家进行的研究也是如此。Kullo指出，仅有5%或6%的人具有非洲血统，这一数字低得令人震惊。2020年，他的团队发现，对欧洲人具有强大预测能力的PRS工具对非洲人来说，性能不佳。Kullo认为，作为一名临床医生，他不得不告知非裔美国人，‘我不确定这个PRS对你有多大作用’，这让他感到非常不开心。

好消息是，曾经代表性不足的人群的遗传资源正在迅速增长。其中包括多项亚洲生物库计划和H3Africa计划，这些计划旨在为整个非洲构建一定水平的基因组研究项目。Kullo对有机会收集更多关于非洲人口的数据感到特别兴奋，这基本上可以为了解世界各地的遗传变

异奠定基础。他指出，走出非洲假说认为人类起源于非洲，因此若有来自非洲人群的遗传标记，我们可能会创建出非常强大的泛血统PRS工具。这些可能虽然包括在欧洲人群中非常罕见的变异，但可以对心血管疾病风险产生不成比例的强烈影响。

强大且具有广泛代表性的PRS的价值不

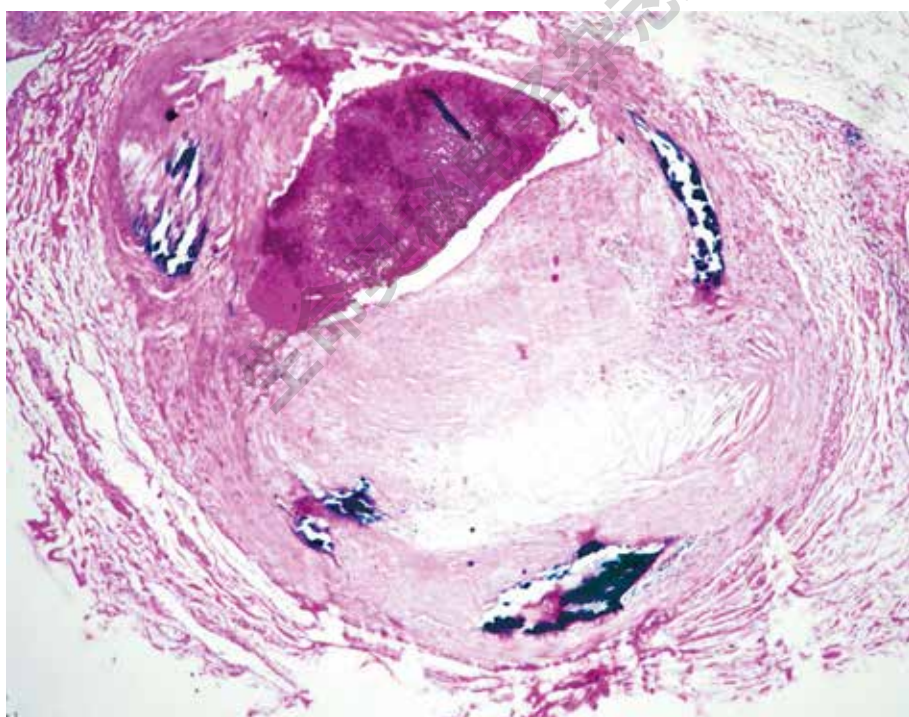
仅仅在于能够帮助临床医生管理患者的心脏健康，而且还为最终更好地了解心血管疾病奠定基础的生物过程提供了路线图，从而增强了提供个性化护理的潜力。例如，Kullo使用PRS评估了与脂质运输、炎症相关的、可被特定药物靶向的疾病的风险。他表示，这是一整块亟待探索的处女地。



热点 · 频道

www.LifeOmics.com

四、炎症对心脏病的贡献， 我们了解得足够多吗？



动脉中的动脉粥样硬化会使血管壁增厚，从而导致血管阻塞。

尽管心血管疾病的抗炎疗法即将进入临床，但是科学家们是否真的对炎症在心脏疾病中的作用足够了解，并能有效靶向这一通路？这一点备受争议。

十多年来，Paul Ridker的办公室墙壁上贴着他的第一个基金标书的审稿人评论。评论很严厉，比如说他的想法“幼稚”。对Ridker来说，这个评论说明克服科学传统理论造成的障碍的难度。

马萨诸塞州波士顿布莱根妇女医院（Brigham and Women's Hospital）的心脏病专家和流行病学专家 Ridker 在谈到他关于寻找炎症和心血管疾病之间联系的提议时指出，这违背了当时的所有教条。在 20 世纪 90 年代初期，大多数研究人员认为动脉粥样硬化——血管中名为斑块的脂肪沉积物的积聚，可导致心脏病发作和中风——或多或少是由血液中过量的胆固醇引起的。

Ridker 认为，炎症可能才是关键。这个想法是如此脱离主流，以至于即使在他和他的团队找到了一种无需资金即可收集有希望的初步数据的方法之后，他们的提议再次被否定（最终获得了资助）。1997 年，他们报告称，携带高水平炎症标志物 C 反应蛋白（C-reactive protein, CRP）会令中年男性心脏

病发作和中风的风险增加，无论其血液胆固醇水平如何。

这篇论文是一个转折点。如今，心血管疾病是一种炎症性疾病的观点已被广泛接受。在过去几年中，一些大型临床试验加深了对所涉及途径的理解，并推动新的心血管疾病抗炎疗法进入临床。

斯德哥尔摩卡罗林斯卡研究所（Karolinska Institute）的心脏病专家 Göran Hansson 表示，这些试验“在提供概念证明方面极其重要，即炎症不仅是一个危险因素和致病机制，而且实际上是疾病过程中一个可治疗的组成部分”。

但是，将这一概念证明转化为广泛的实践将需要研究人员确定导致心血管疾病的炎症发生在身体的哪个部位，以及所涉及的细胞和分子如何因人而异。英国牛津大学（University of Oxford）的心脏病专家 Robin Choudhury 评论指出，这是一个精度问题，炎症这个词已经变得过于宽泛了。

标志物和机制

事实上，早在 20 世纪 90 年代初期，就有证据表明胆固醇并不是心脏疾病的全部病因。毕竟，在美国，几乎一半的心脏病发作和中风都发生在没有高胆固醇的人群中。大约四分之一的人没有已知的心血管危险因素。心脏疾病与炎症的联系也在一些报道中初见端倪。

在 19 世纪 80 年代中期，德国病理学家 Rudolf Virchow 发现了动脉粥样硬化斑块中的炎症细胞。然而，与炎症相关的理论未能获得支持。究其原因，Ridker 认为是因为几乎没有临床数据。

Ridker 的研究帮助填补了这个谜题中

缺失的部分。但他并不是 20 世纪 90 年代唯一考虑炎症的“异端人士”。由伦敦大学学院（University College London）的 Mark Pepys 领导的研究人员还将 CRP 与心血管疾病以及一种名为血清淀粉样蛋白 A 的相关蛋白质联系起来，为新出现的炎症故事增加了可信度。

CRP 仍然是测量心血管疾病相关炎症的主要方法，尽管它与动脉粥样硬化本身没有因果关系。相反，CRP 由肝脏产生，是身体其他部位炎症的信号。CRP 尤其与包括信号分子白介素 (IL)-1 β 、IL-18 和 IL-6 在内的通路有关，这些通路在过去几年中已成为动脉粥样硬化的关键参与者。

但是细胞实验和动物研究已经揭示了促进

这一过程的各种其它细胞和分子。当低密度脂蛋白形式的胆固醇粘附或进入动脉壁时，它会触发促炎信号分子的释放。这些分子吸引名为单核细胞的白细胞，这些白细胞会聚集在动脉壁上。在那里，单核细胞变成富含脂质的泡沫细胞，释放更多信号分子以诱导持续的炎症。名为 T 细胞的免疫细胞也会被降解的低密度脂蛋白片段激活，并可能导致心脏病发作。

这些发现表明心血管疾病涉及胆固醇和炎症之间的相互作用。马里兰州巴尔的摩约翰霍普金斯大学（Johns Hopkins University）的心脏病专家 Erin Michos 指出，你需要一点助燃剂——在这种情况下是胆固醇——来产生动脉粥样硬化斑块。随后炎症会导致动脉粥样硬化，炎症绝对是火种。

试验，试验，再试验

到 21 世纪初，越来越多的证据表明他汀类药物（一种用于心血管疾病患者的降脂药物）也具有炎症镇静作用，这为测试治疗炎症是否有助于控制动脉粥样硬化提供了机会。

Ridker 等人招募了近 18,000 名胆固醇较低，但 CRP 水平升高的人，并随机分配其中一半服用他汀类药物，另一半服用安慰剂。在这项名为 JUPITER（Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin，预防使用他汀类药物的理由：评估瑞舒伐他汀的干预试验）的试验中，服用该药的人心脏病发作、中风或其它心血管紧急情况的风险降低了 44%。2008 年报告的 JUPITER 结果帮助改变了临床实践——

特别是对于尚未发生心脏病或中风的人的病情管理。Michos 指出，对于处于中等或不确定心血管疾病风险的个体，CRP 升高可能表明需要他汀类药物治疗。

尽管如此，JUPITER 研究并没有明确回答这一问题，即他汀类药物是通过减少炎症还是通过降低血脂来帮助人们。Ridker 认为，实际测试炎症假设的唯一方法是对他们进行某种纯粹抑制炎症的干预。

为此，Ridker 和他的团队发起了另一项名为 CANTOS（Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcome Study，卡那金单抗抗炎性血栓形成结果研究）的研究。该研究测试了 canakinumab（一种由瑞

士巴塞尔的诺华制药公司制造的单克隆抗体，可抑制IL-1 β ，但对血脂没有任何影响）是否可以降低约10,000名CRP升高且有过心脏病发作史的患者发生中风和心脏病的风险。研究小组在2017年的报告中称，与接受安慰剂的人相比，那些在标准治疗之外接受该药物的人患心脏病、中风或死于心血管事件的几率要低15-17%。

这些发现被广泛誉为心血管疾病抗炎治疗概念的证明。但有些人更谨慎地看待结果。Choudhury提醒，在试验中看到的改善比例并不高，这表明治疗可能没有针对正确的人群。临床试验并没有使用真正个性化或精确指导这些疗法，我们需要进行更详细的研究，例如检测动脉粥样硬化斑块中免疫细胞中的基因表达，来个性化使用抗炎疗法。

与大多数单克隆抗体药物一样，canakinumab非常昂贵——在面临来自美国和欧洲机构的监管障碍后，诺华公司选择放弃申

请该药用于心血管疾病。这浇灭了人们对抗炎疗法的热情。

第二项试验的阴性结果也是如此，该试验名为CIRT（Cardiovascular Inflammation Reduction Trial，减少心血管炎症试验）。在这项试验中，Ridker等人测试了甲氨蝶呤——一种成熟的、廉价的免疫抑制药物——是否可以减少约4,800名患有冠状动脉疾病和2型糖尿病或代谢综合征的人的心脏病、中风和心血管疾病风险。但该药物并没有降低风险，也没有降低IL-1 β 、IL-6或CRP的水平。

然而，Ridker认为，负面结果仍然提供了有用的信息。在设计CANTOS和CIRT时，他们不确定各种不同的靶向炎症通路中哪一个才是至关重要的。在失败的CIRT中，对IL-1 β 、IL-6或CRP毫无影响，这表明动脉粥样硬化的抗炎药物需要靶向这些途径，就像卡那单抗一样。

回归本源

研究人员逐渐取得进步。Ridker指出，过去一年秋水仙碱（一种用于治疗痛风等关节炎疾病的药物）的两项安慰剂对照试验取得了令人鼓舞的结果，为我们在CANTOS中看到的结果提供了独立的证实作用。秋水仙碱与卡那单抗靶向相同的炎症通路。

加拿大蒙特利尔心脏研究所（Montreal Heart Institute）的心脏病专家Jean-Claude Tardif指出，秋水仙碱是一种已知安全的药物，它已经问世了一个多世纪，应用广泛，口

服给药且价格便宜。所以对他们来说，它是理想的备选药物。Tardif主持了两项秋水仙碱试验中的一项，名为COLCOT（秋水仙碱心血管影响试验），该试验具有4,745名参与者。

在COLCOT中，秋水仙碱使未来的心脏事件或死亡减少了23%；在名为LoDoCo2（Low-dose Colchicine 2，低剂量秋水仙碱2）的规模稍大的试验中，降低了31%。事实上，对COLCOT数据的成本效益分析表明，该药物非常划算。Tardif表示，任何时候给心脏

病近期发作的患者服用秋水仙碱，实际上都可以降低医疗保健系统的总体成本。

一些心脏病专家已经开始为某些患有心血管疾病的人开秋水仙碱处方。但研究人员也在启动秋水仙碱和其它抗炎药的额外试验。**Tardif** 正在计划一项研究，该研究将调查秋水仙碱在疾病早期的作用，以测试该药物是否可以预防10,000 名2型糖尿病患者的首次心脏病发作。

在5月举行的美国心脏病学会（**American College of Cardiology**）会议上，**Ridker**宣布了针对IL-6的单克隆抗体**ziltivekimab**的3期试验，而且该药是同类产品中第一种专门针对心

血管疾病开发的药物。该试验将在6,000名患有慢性肾病的人中测试 **ziltivekimab**，这些人死于心脏病和中风的风险较高，但不能服用由肾脏代谢的秋水仙碱。

从他激进的提议到现在已有30年了，**Ridker**仍然有放眼长远的倾向。他预见了一种大统一的方法，其中脂质和炎症被视为治疗心脏病的基本要素。他希望，未来他们能把这两件事重新结合起来，而且他相信1+1会产生大于2的效果。如果我们能找到一种廉价、安全的方法来显著降低胆固醇，并显著降低生命早期的炎症，也许我们真的就可以根除这种疾病了。

生命奥秘电子杂志

五、训练免疫或成动脉粥样硬化新靶点



科学家们通过研究名为训练免疫（trained immunity）的免疫细胞启动机制，正在揭开动脉中脂肪沉积物堆积背后的疾病机制。

大多数心血管疾病始于动脉粥样硬化——炎症和脂肪沉积导致动脉变窄和变硬的一种疾病。这些沉积物或斑块经过多年积累，当它们脱落并移动到较小的血管时，会阻断血液流向重要的器官，从而导致心脏病发作和中风。

尽管动脉粥样硬化的许多促成因素（包括高胆固醇和高血压）已广为人知，但解决这些因素并不能根除患上这种疾病的风险。阿姆斯特丹大学（University of Amsterdam）研究血管免疫学的Esther Lutgens表示，降脂药物只能将心血管疾病风险降低约35%，因此有很多病因引起的疾病并没有得到治疗。在过去的几十年里，研究人员已经了解到，解决炎症问题可能是填补这一空白的一种方式。毕竟，患有类风湿性关节炎和慢性牙龈感染等慢性炎症性疾病的人更容易发生心血管疾病。

现在，一种名为训练免疫的免疫记忆为研究人员提供了一种生物学机制来解释其中一些联系，并提示了新的药物靶点。

受过训练的免疫发生在先天免疫细胞

中。这些细胞不会形成经典意义上的免疫记忆——通过制造与特定病原体结合的受体蛋白。相反，它们通过基因和新陈代谢的变化记住之前揭露的抗原。费城宾夕法尼亚大学（University of Pennsylvania）免疫学家George Hajishengallis指出，当这些细胞在未来遇到刺激时，无论是该刺激与原始刺激相关还是无关，它们都能做出更快、更强的反应。

研究人员表示，病原体、压力荷尔蒙和胆固醇都可以刺激和训练已知在动脉粥样硬化中起主要作用的免疫细胞。现在他们正在研究训练免疫是不是炎症性疾病和动脉粥样硬化之间产生关联的关键纽带。荷兰奈梅亨拉德堡德大学（Radboud University）的血管医学专家Niels Riksen提醒，这确实提供了一种机制，可以解释先前关于风险因素如何导致动脉粥样硬化的长期影响方面的一些发现。这是一个非常令人兴奋的框架，可以在未来用于开发新药。

训练免疫导致炎症

Riksen与拉德堡德大学的研究团队密切合作，在十年前首次发现了训练免疫。他们发现，暴露于某些真菌或细菌会导致先天免疫细胞（包括单核细胞和巨噬细胞）在其组蛋白上获得表观遗传标记——缠绕和储存DNA的组蛋白发生变化，但不涉及DNA序列的改变。这些修饰使细胞能够快速激活参与炎症和新陈

代谢的关键基因，并在以后可以对任何刺激产生快速、增强的免疫反应。

此后十年的工作表明，训练免疫能够保护细胞、动物和人免受感染。但从一开始，Riksen就怀疑这种现象可能不是绝对有益的。毕竟，单核细胞和巨噬细胞会加剧动脉粥样硬化。当单核细胞遇到血管侧面的动脉粥样硬化

斑块时，它们会变成巨噬细胞，并释放名为细胞因子的炎症诱导分子。巨噬细胞还会释放酶，这些酶会降解蛋白质，并导致斑块裂成碎片，从而阻碍血液流动。在这种情况下，**Riksen**认为，训练过度的单核细胞或巨噬细胞可能是有害的。

2012年，**Riksen**实验室刚入学的研究生**Siroon Bekkering**（现在是**Radboud**大学的免疫学家）开始寻找训练免疫与动脉粥样硬化之间的联系。**Bekkering**首先给人类单核细胞注射两种类型的胆固醇：低密度脂蛋白（**low-density lipoprotein, LDL**），通常称为“坏”胆固醇，及其氧化形式**oxLDL**。她发现**oxLDL**诱导表观遗传变化，使细胞在暴露于不相关的免疫触发化合物后能够产生更多的细胞因子。也就是说，胆固醇可以诱导训练免疫——至少在细胞中如此。

为了在人体中进行测试，该团队分析了

20名严重动脉粥样硬化患者的单核细胞。这些细胞具有训练免疫的所有特征，包括细胞因子反应增强、表观遗传变化和代谢相关基因的改变。另一组同年发表的一项研究报告了类似的结果。

这些信息都提示训练免疫可能是动脉粥样硬化里的关键一环。**Riksen**表示，一些最直接的证据来自对家族性高胆固醇血症患者的研究，这是一种导致高水平血液胆固醇的遗传疾病。**Bekkering**发现25名患者的单核细胞具有明显的训练免疫特征，在他们开始服用他汀类降胆固醇药物三个月后，这些特征仍然存在。这种情况会增加心血管疾病的风险，而他汀类药物并不会完全消除这种风险。**Riksen**认为，训练免疫可能会在治疗开始后很长时间内维持炎症。该团队正在跟踪研究参与者，希望找出逆转或预防训练免疫的方法。

先天影响

单核细胞在体内的循环周期仅为数天。因此，若使训练免疫得以持续数月，还必须影响骨髓中的单核细胞前体干细胞。在过去几年中，对小鼠和人体的研究表明，结核病疫苗可诱导骨髓干细胞产生至少持续一年的训练免疫。

去年，**Riksen**的团队发现的证据表明冠状动脉疾病可能也是如此。研究人员分析了13名严重动脉粥样硬化患者的骨髓样本，发现这13名患者的单核细胞前体干细胞中的某些炎症基因比健康对照者中的更活跃。他们还发现干细胞代谢的变化与训练免疫的细胞一致。该团队

现在正在研究这些前体干细胞的组蛋白修饰。

训练免疫可以影响干细胞的这一模式为动脉粥样硬化与炎症性疾病（如慢性牙龈疾病和类风湿性关节炎）之间的联系提供了令人信服的证据。**Hajishengallis**指出，由于这些疾病产生的细胞因子可以很容易地到达骨髓，理论上会导致受过训练的单核细胞持续产生，这些单核细胞可以导致身体任何部位发生炎症。

Hajishengallis提醒，这是一个具有强大解释力的概念。尽管科学家们已经进行了许多指向训练免疫的关键观察，但我们还是不知道如何将它们联系起来。**Hajishengallis**的团队

队现在正在测试牙周炎（一种牙龈和颌骨的严重感染）是否可以诱导训练免疫，并导致小鼠动脉粥样硬化。

训练免疫也可以解释为什么过去的炎症会增加心脏病的风险。澳大利亚墨尔本默多克儿童研究所（Murdoch Children's Research Institute）的儿科传染病专家 David Burgner 在大型前瞻性研究中发现，生命早期的严重感染会增加以后患动脉粥样硬化的风险。他表示，在 2016 年的一次会议上与 Bekkering 会面就像找到拼图的缺失部分。

Burgner 和 Bekkering 联手寻找在子宫内和生命早期发炎后免疫训练的迹象。多达 70%

的早产是由于胎儿周围膜的感染，即绒毛膜羊膜炎。研究人员在具有动脉粥样硬化遗传易感性的小鼠中模拟了这一点，并发现那些在出生前后都经历过炎症的小鼠成年后的动脉粥样硬化斑块要大得多。他们现在正在从患有绒毛膜羊膜炎并出现早产的母亲捐赠的脐带血中寻找先天免疫细胞中受过训练的免疫标志物。

Burgner 还进行了多项研究，以检查感染如何导致动脉粥样硬化和心脏病风险。他怀疑很多这些传统的风险因素都受到了炎症的影响，它们产生的炎症数量将是生命早期暴露情况的后遗症，他还怀疑生命早期的很多暴露都是被感染。

预防和逆转

当研究人员定义训练免疫背后的生物学机制时，他们也在发现潜在的药物靶点。在疫苗接种和感染研究中，研究人员可以通过阻断特定的组蛋白修饰或参与葡萄糖代谢的酶来预防训练免疫。Riksen 的团队正在动脉粥样硬化小鼠模型中测试其中一些方法。然而，由于所有细胞都使用糖酵解并修饰组蛋白，因此研究人员也在寻找特异性靶向单核细胞及其前体细胞的方法。

Willem Mulder 是一名生物医学工程师，他于今年1月将他的实验室搬到了 Radboud，目前他正在研究主要由脂蛋白组成的纳米颗粒。这些颗粒很容易被单核细胞和巨噬细胞吞噬，可用于携带靶向这些细胞的药物。2019 年，Mulder 在卢森堡共同创立了生物技术公司 Trained Therapeutix Discovery，以开发这些纳米生物制剂，用于对抗训练免疫。

一些有望阻断训练免疫的化合物包括减少白细胞介素-1 β （一种已知在心血管疾病中起作用的细胞因子）的抑制剂，以及已经用于心血管疾病和其它疾病的药物——例如他汀类药物和二甲双胍。

到目前为止，该公司一直专注于使用这些颗粒来提供增强或阻断癌症以及器官移植后训练免疫的药物，而且同样的技术可以适用于心血管疾病。他预测，在心脏病发作、中风或严重感染后使用这类药物来阻止训练免疫，可以降低未来发生心脏事件的风险。Mulder 的团队现在与美国国家过敏和传染病研究所（US National Institute of Allergy and Infectious Diseases）合作，在测试阻止训练免疫的药物是否可以降低高胆固醇恒河猴感染 SARS-CoV2 病毒后发生心脏疾病的风险。

Bekkering 指出，预防训练免疫的药物不

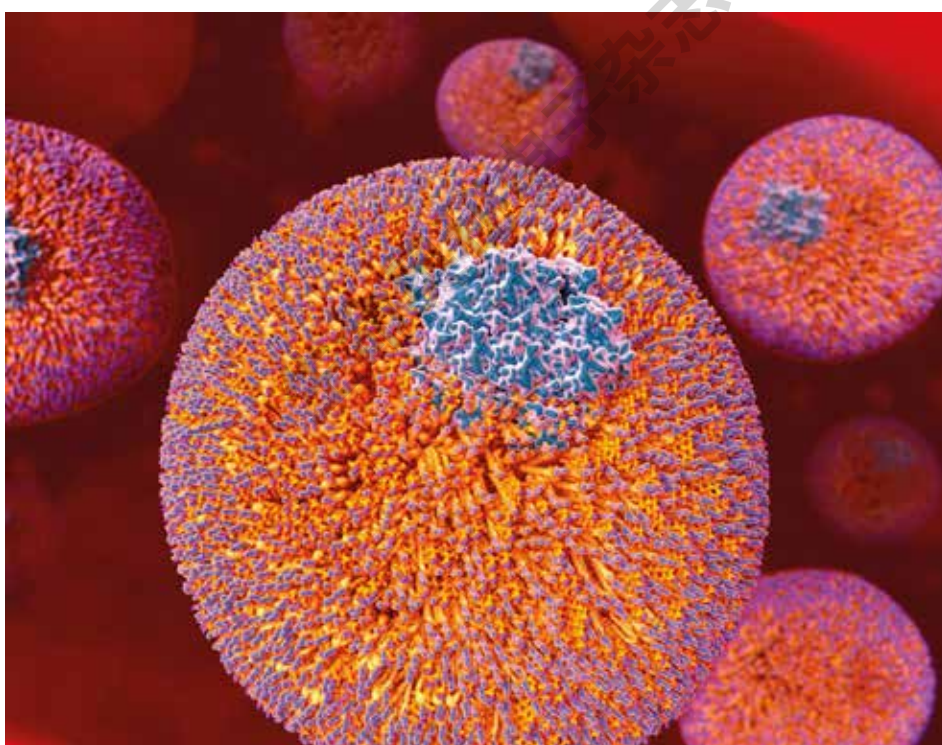
一定能逆转训练免疫。事实上，她对高胆固醇血症患者的研究表明，他汀类药物不能阻止人体细胞的训练免疫。有迹象表明，其他干预措施可能会逆转训练免疫。在一项研究中，**Riksen**开展了一项为期 16 周的计划，鼓励 55 岁或以上的人增加体育锻炼。当项目结束在实验室测试参与者的单核细胞时，发现这些细胞产生的细胞因子水平低于以前。然而，这项研究规模很小——只有 16 人——并且该团队仍

在测试干预是否改变了表观遗传变化或其他受过训练的免疫迹象。

无论目标是预防还是逆转，其方法都值得尝试。**Lutgens**认为，这开辟了一个新的药物研究领域，方向是真正解决动脉粥样硬化中的免疫训练。一种乐观的预测是，我们可以消除训练免疫的不利影响，而且还不影响它带来的好处。

生命奥秘电子杂志

六、胆固醇未必对 心脏健康有害



LDL或“坏”胆固醇是公认的心脏病原因。

高脂肪饮食被认为会增加心脏病发作的风险。但有人指出，胆固醇有害心脏健康的传统理论可能有些缺陷。

第二次世界大战结束后不久，大批美国富商开始死于心脏病。当地报纸上的讣告让生理学家 Ancel Keys 感到震惊，他决定进行调查。他的发现从根本上改变了我们未来几十年的饮食方式。

Keys 不明白为什么吃香喝辣的美国富商发生冠心病的概率远高于战后食物短缺的欧洲人。突然，他灵机一动：会不会是食物里的脂肪对心脏病有影响？Keys 在 1955 年的世界卫生组织会议上热情地提出了他的饮食-心脏假说。6 年后，他登上了《时代》（*Times*）杂志的封面，鼓励群众减少乳制品和红肉等高脂肪食物的摄入。

Keys 的七国研究（*Seven Countries Study*）于 1958 年启动，调查了芬兰、希腊、意大利、日本、荷兰、美国 and 南斯拉夫近 13,000 名中年男性的饮食、生活方式和冠心病的发病率。研究结果表明，饮食中饱和脂肪含量高的国家，如美国和芬兰，血液胆固醇水平和心脏病死亡率最高。在 Keys 的试验期间，对马萨诸塞州一个小镇 5,000 多名居民进行的

弗雷明汉研究（*Framingham Study*）将高胆固醇确定为冠心病的主要危险因素。

诸如此类具有里程碑意义的研究为 1970 年代和 1980 年代在美国和英国引入膳食指南奠定了基础。这些指南建议市民将饱和脂肪的摄入量减少到总能量摄入量的 10% 左右，以降低血液中的胆固醇，从而降低心脏病发作的几率。从那时起，在公众意识中，低脂饮食一直是身体健康的代名词。

但并非所有人都同意这一学说。瑞典隆德的丹麦独立研究员 Uffe Ravnskov 驳斥了膳食脂肪、胆固醇和冠心病之间的关系，称其为“现代最大的医学丑闻”。Ravnskov 等批评人士表示，Keys 七国研究中的数据点是精心挑选的，以符合结论。例如，Keys 没有包括来自法国的数据，尽管法国饮食也是高脂肪，但当时心脏病的发生率相对较低。Ravnskov 的国际胆固醇怀疑论者网络拥有大约 100 名成员，其中一些是心脏病专家，他们指出，出于对冠心病的恐惧，数百万人不得不吃一些“食之无味”的食物。

胆固醇争论

阿尔伯克基新墨西哥大学（*University of New Mexico*）的心脏病专家 Robert DuBroff 曾将饮食中的脂质与心脏病联系起来的理论视为福音。但大约 15 年前，他注意到科学文献中出现了批评 Keys 学说的社论。这一争论促使他

重新审视弗雷明汉研究。他惊讶地发现，患有冠心病和未患冠心病的人的胆固醇水平几乎相同，除非总胆固醇异常地高（超过 380 毫克/分升）或低（低于 150 毫克/分升）。DuBroff 表示，对于中间的绝大多数患者，胆固醇水平确

实无法区分那些患有或未患心脏病的人。

深入研究胆固醇与心血管问题会发现，影响心脏健康的罪魁祸首不是脂质本身，而是携带胆固醇进出细胞的脂蛋白。从广义上讲，这些脂蛋白可以分为两类：高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL），通俗地称为好胆固醇；低密度脂蛋白（low-density lipoprotein, LDL）或坏胆固醇，会阻塞动脉并增加心脏病发作的风险。这种区别是由美国医生John Gofman在1950年代确定的。他在针对心脏病发作患者血浆的实验发现，LDL水平大幅增加，而高密度脂蛋白水平低于正常水平。胆固醇理论在1984年获得广泛接受，当时对大约3,800人进行的一项试验发现，LDL水平较低的人心脏病发作或需要搭桥手术的风险显著降低。

英国牛津大学（University of Oxford）的流行病学家Jane Armitage指出，LDL与心脏病之间的联系是无可争辩的。作为证据，她针对家族性高胆固醇血症（一种由编码LDL受体蛋白的基因突变引起的疾病）患者展开研究。LDL受体蛋白通常可以去除血液中的LDL胆固醇，但对于患有这种疾病的人来说，该蛋白存在缺陷。因此，家族性高胆固醇血症患者的LDL胆固醇水平异常高，如果不及时治疗，患

冠心病的可能性是没有突变的人的13倍。

他汀类药物（通过抑制肝脏中产生胆固醇的酶来降低低密度胆固醇的药物）的出现强化了LDL胆固醇在心脏病中起重要作用的观点。1990年代初期，斯堪的纳维亚辛伐他汀生存研究（Scandinavian Simvastatin Survival Study）表明，他汀辛伐他汀可有效降低LDL，并降低心脏病发作的风险。从那时起，大量随机临床试验表明，他汀类药物可减少心脏病发作、中风和死亡。2016年的一项审查得出结论，对于每10,000名心血管疾病患者，每天服用他汀类药物可以预防1,000次心脏病发作、中风和冠状动脉搭桥术。Armitage表示，鉴于非常有力的证据，人们怀疑他汀类药物可以非常有效地挽救高危人群的生命。

然而，一些研究人员仍然存有疑虑。DuBroff认为，支持他汀类药物的大量证据从未得到适当验证。他对已发表的比较几种降胆固醇药物与安慰剂的临床试验进行系统回顾发现，这些药物不一定能降低死亡风险。尽管大多数专家普遍认为他汀类药物的证据很强，但对于具有不同作用机制的降胆固醇药物，如贝特类药物和依泽替米贝，却并非如此。如果这种降低胆固醇的概念是有效的，那么为什么其它药物在减少心血管事件方面不能同样有效？



《时代》（Time）杂志封面的Ancel Keys。

脂肪的锅？

Armitage坚持认为胆固醇理论在科学上是合理的，但她承认很难从饮食研究中得出关于心脏病的直接结论。在黄金标准随机对照试验中，人们用多不饱和脂肪酸（例如植物油中的脂肪酸）代替饮食中的饱和脂肪，这会降低血液中的LDL胆固醇水平。但是，奇怪的是，大多数试验都没有显示出对死亡率的益处。其他许多针对心脏病的饮食研究都是观察性的，并且需要依赖参与者的记忆完成食物问卷——这种方法有其局限性。英国谢菲尔德大学（University of Sheffield）心脏病专家 Tim Chico指出，这些方法可以大致说明与心脏病有关的食物类型。然而，具有关联并不能证明存在因果关系。

这种相互矛盾的发现可能表明食用饱和脂肪的危险被夸大了，而导致心脏病发病机制的其他饮食成分可能被忽视了。在 Keys 登上《时代》封面的4年前，英国生理学家 John Yudkin提出了一个观点，即对公众健康构成真正威胁的是糖分。当时，他的发现在很大程度上被忽视了。然而，据透露，曾在1960年代淡化了糖在冠心病中的作用的有影响力的研究在2016年得到了制糖公司的资助。

在获取这一启示之后不久，PURE（Prospective Urban Rural Epidemiology，前瞻性城市农村流行病学）研究的结果表明，高碳水化合物而非脂肪的饮食是通向坟墓的门票。研究发现高脂肪摄入与心脏病或心血管疾病的发生之间没有关联。此外，研究还表明饱和脂肪含量高的饮食实际上将中风的风险降低

了大约20%。首席研究员、加拿大汉密尔顿人口健康研究所（Population Health Research Institute）的营养学家Mahshid Dehghan指出，新兴数据表明，精制糖可能是我们饮食中的罪魁祸首，而不是脂肪。但PURE是一项依赖问卷的观察性研究，因此与许多其他营养研究具有相同的局限性。

DuBroff称自己并不是一个彻头彻尾的胆固醇怀疑论者，但他相信，将冠心病风险归因到胆固醇可能并不全面。他认为，只关注LDL是对非常复杂的疾病过程的过度简化。他指出，与Ravnskov合作的研究发现，LDL水平最高的人似乎比LDL水平低的人活得更长久。2019年的研究表明，特定LDL亚类的水平可能比现有的LDL总量更能预测心脏病发作。DuBroff表示，若要消除对胆固醇影响的困惑，需要对可能导致心脏病的其他生化机制和饮食成分（如胰岛素抵抗和炎症）进行更多研究。

尽管他最著名的学说不断被质疑，但Keys的生活方式似乎对他有用。他于2004年去世，享年100岁，他一生中的大部分时间都遵循地中海饮食（富含橄榄油、淀粉类食物和蔬菜，饱和动物脂肪含量低）。这是Chico为他的病人推荐的计划。如果病人想放弃意大利面并减少碳水化合物的饮食，他不会大惊小怪。Chico认为，为什么必须是非此即彼？他非常希望看到关于心脏疾病的多重致病因素的建设性讨论，而不是一堆人排队来判断哪个正确。

七、新冠病毒损伤心脏



冰球运动员Marco Rossi在感染COVID-19后患上了心肌炎。

冠状病毒感染可能会对心脏造成持久伤害，即使在无症状患者中也是如此。

Maroco Rossi期待着他在国家冰球联盟（National Hockey League）的新秀赛季。这位 19 岁的新秀是2019-2020赛季主要青少年冰球运动员中的头号得分手。现在他准备在明尼苏达狂野队（Minnesota Wild）大放光彩。在1月开始的北美联赛赛季（因新冠疫情而缩短）之前，球队在2020年联赛选秀中以第9顺位选中了Rossi。然而，Rossi的职业首秀不幸胎死腹中。

在季前训练营，Rossi没有通过体检。常规心脏检查显示心肌周围有炎症，即心肌炎。如果Rossi继续滑冰，他的心脏可能会突然停止跳动，他可能会丢掉生命。尽管他感觉很好，但似乎Rossi——或者至少是他的心脏——还没有完全从他两个月前感染的COVID-19中恢复过来。

Rossi飞往他在奥地利的家乡休养。他将错过整个赛季的56场比赛和随后的附加赛。这位年轻的明星非常失望。Rossi的经纪人、前联盟球员Serge Payer表示，其实Rossi已经努力工作了很多个月了，并且已经准备好大放异彩。对于Rossi来说，这“非常出乎意料”。这也让许多心脏病专家感到惊讶。

目前已知的是，一些病毒会感染心脏，并促发炎症。例如，柯萨奇病毒（Coxsackieviruses）是导致心肌炎和其它心肌缺陷的主要原因。当诸如此类的病毒病原体来袭时，人们通常会出现胸痛、呼吸急促或其它一些明显的疾病迹象。新冠病毒（SARS-

CoV-2）与这些病毒都不一样。被诊断出因新冠病毒导致心肌炎的患者不仅很少抱怨心脏问题，而且他们也几乎没有或完全没有任何感染症状。

Raul Mitrani是佛罗里达州迈阿密大学米勒医学院（University of Miami Miller School of Medicine）的心脏电生理学家。去年，Mitrani等人将从COVID-19康复的人中观察到的一系列心脏相关疾病命名为COVID-19后心脏综合征（post-COVID-19 cardiac syndrome）。Mitrani认为，虽然还有很多未知数，但他们最终担心的是心脏代偿失调和危险的心律失常。前者涉及心力衰竭的突然恶化，后者是不均匀的心跳。两者都可能引发心源性猝死。

科学家们已开始在实验室中研究这一现象，将源自干细胞的心脏组织暴露于 SARS-CoV-2并记录所造成的损害。临床医生正在继续跟踪COVID-19感染者，以更好地了解长期心脏风险。虽然现在下定论还为时过早，但使用磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）观察到的心脏损伤和炎症的程度——诊断心肌炎的最明确和最全面的工具——已经使该领域处于高度戒备的状态。

哥伦布俄亥俄州立大学韦克斯纳医学中心（Ohio State University Wexner Medical Center）的心脏病专家Saurabh Rajpal提醒，我们需要更多地了解这些MRI图像异常意味着什么。

损伤心脏

在COVID-19 大流行的最早期就有证据显示冠状病毒会对心脏造成严重破坏。最初的报告描述了部分患者血液中肌钙蛋白水平异常升高的现象，这是心脏损伤的一个指标。

急性心力衰竭、心律失常和血栓都是COVID-19住院患者可能发生的情况。尸检结果显示，多位患者心脏组织内存在病毒遗传物质的迹象，这是因为在心脏组织中也发现了大量的SARS-CoV-2侵入肺细胞的受体。

研究人员很快发现，COVID-19对心脏的影响不仅限于有症状的人，甚至不限于有活动性感染的人，一些毫无症状的人也发生了心脏损伤。2020年7月，研究人员报道了对近期感染COVID-19的人进行心脏扫描的异常成像结果，其中一些人便没有症状。在研究的100人中，78人在感染后两个月左右出现某种心跳不规则，60人显示出持续的心肌炎症迹象。

对此，Mitrani指出，这令人非常担忧，并引起了不小的轰动。特别是，鉴于心肌炎对运动员构成特别严重的风险，COVID-19可能会对心脏造成持续伤害的想法给运动医学界敲响了警钟。以“潜在的严重心脏副作用”为由，去年8月，几个美国大学联赛暂时搁置。

通常情况下，如果运动员被诊断出患有心肌炎，他们会被停赛至少三个月，让心脏有

机会痊愈。但这个决定通常是在人们表现出疾病的外在迹象后做出的。医生不确定是否需要对在感染COVID-19后对患有亚临床心肌炎的运动员提出这样的建议，毕竟这些症状只能用MRI 扫描仪检测到。

Rajpal 等人的初步报告似乎证实了许多人的担忧。一项针对26名COVID-19检测呈阳性的大学运动员的研究发现，有4人有长期心脏炎症的迹象，他们都没有症状或具有轻度症状。然而，该研究不包括非运动组。威斯康星大学麦迪逊分校（University of Wisconsin-Madison）的放射科医生Scott Reeder等临床医生很快指出，在一些年轻健康的运动员中，提示心肌炎的影像学异常可能只是反映了由于高耐力训练而导致的心脏变化。Reeder指出，运动重塑是一个潜在的混杂因素。Rajpal同时承认初步研究的局限性。

Reeder等人对数以千计的专业运动员和业余运动员进行了更严格的分析。总的来说，他们已经下调了估计值，现在认为持续性心肌炎影响到1%-5%感染COVID-19的精英运动员——这一发生率足够低，以至于大多数体育机构不再觉得需要取消或推迟赛事，但足以让他们考虑到个别球员的安全。

诊断不确定性

许多体育组织要求被诊断出感染COVID-19的运动员在被允许重返比赛之前接受一系列心脏测试。例如，在大流行期间恢复比赛的所有主要北美职业体育联盟，都会要求新冠肺炎康复的运动员进行肌钙蛋白血液检查、心电图（测量心脏的电活动）和超声心动图（测量心脏的结构和功能）检测，如果发现任何可疑迹象，就需要进一步接受核磁共振成像和其它测试。

在大流行早期，人们非常谨慎，因此实施了这些筛查方案。但鉴于新出现的数据，专家们正在争论这些措施是挽救生命的谨慎选择还是过度诊断。如果像Marco Rossi这样的球员是个别情况，那么对每个感染了SARS-CoV-2，但仍然没有症状的运动员进行所有这些常规测试是否有意义？

例如，心脏MRI是一项昂贵的手术，其结果可能会因心脏重塑而变得复杂。而且由于诊断率低，可能需要花费超过50万美元来进行扫描才能发现一个病例。

当然，这些罕见的诊断可能会对Rossi这样的运动员产生重大的影响。几名顶级运动员，包括美国的一名大学橄榄球运动员和塞尔维亚的一名职业篮球运动员，在感染COVID-19后死于心脏并发症，可以想象，早

期诊断出心肌炎可能会使这些人远离赛场。

对于从COVID-19中康复的非运动员，大多数心脏专家都认为没有必要进行全面的心血管检查——临床证据表明，大多数感染后没有出现心脏并发症的人几乎不用担心，至少在短期内是如此。西班牙巴塞罗那医院诊所（Hospital Clinic of Barcelona）的介入心脏病专家Luis Ortega Paz花了数月去追踪数百名从COVID-19中康复的人群，他发现心脏病发作或中风等疾病后遗症的发生率没有上升。Ortega Paz提醒，现在的重点应该是长期结果，这样我们才能全面了解这种疾病。

加利福尼亚州旧金山格莱斯顿研究所（Gladstone Institutes）的干细胞研究员Bruce Conklin对此表示赞同。在用于治疗细菌性疾病的抗生素问世之前，他的父亲在孩提时代就患上了猩红热。这种疾病在他父亲的心脏内留下了疤痕，几十年后需要进行瓣膜置换手术。Conklin想知道COVID-19是否会在数年后产生类似的后果。他表示，如果出现问题，你确实会长期担心。

这就是为什么Gladstone和其他地方的研究人员转向组织工程心脏模型的原因——既要研究SARS-CoV-2感染的分子后果，又要找到阻止或逆转损害的理想方法。

收缩异常

例如，Conklin的团队诱导了来自健康供体皮肤的重编程干细胞，形成心肌细胞，并发现病毒积极攻击这些细胞。他表示，传染性真的非常惊人。

受感染的心肌细胞在其收缩机制中存在一系列遗传和结构缺陷。在显微镜下，研究人员可以看到名为肌节的收缩细丝都被切掉了。

该发现与另一份描述源自干细胞的心脏模型在感染SARS-CoV-2病毒后的情况报告相吻合。暴露于病毒后，微型心脏难以正常跳动，它们的肌节混乱，受感染的细胞在最终死亡之前释放出大量的细胞因子，这是一种炎症性遇

险信号。

Rossi希望他的心脏组织没有遭受那种无法弥补的损伤。他目前还处于休假状态，接受定期医疗评估，并且与所有国家冰球联盟球员一样，当下一个更正常的冰球赛季在10月开始时，他希望能再次在球迷面前比赛。

在2月的一条推文中，他写道：“和许多人一样，我最初感到震惊和失望，但此时我非常乐观，我的健康状况良好，并且很快会重返训练/比赛”。希望到那时，大流行已经被终结，未来的体育明星不会遭受同样的命运。

八、细胞还是药物？ 心脏再生的竞赛



研究人员正在讨论如何使心脏自愈，而不是在心脏病发作后留下瘢痕组织。

二十年前，心脏病学家兼干细胞科学家Piero Anversa发表了一篇激动人心的论文。当时，他是瓦尔哈拉纽约医学院（New York Medical College）的一名杰出研究员，他在小鼠身上得到的数据表明，在从骨髓中提取的干细胞的帮助下，损伤的心脏可以再生，而这与普遍的看法相悖。

心肌梗塞（Myocardial infarction），通常被称为心脏病发作，它会剥夺心肌细胞的氧气，从而导致它们死亡。人类心脏会在死亡的肌肉细胞上覆盖瘢痕组织。但这些重建的区域不能像以前那样有效地泵血。随着时间的推移，这种情况会导致心力衰竭（heart failure），尤其是在其它类型心脏病发作之后。Anversa工作的意义很明显：干细胞通过其生长和增殖，有可能逆转心脏病发作造成的损害，从而预防心力衰竭。

但其他试图重复这些体内研究的研究人员发现自己的成果都不尽如人意。随之，伪造研究结果的指控开始出现，自发表论文以后加入哈佛医学院（Harvard Medical School）和马萨诸塞州波士顿布里格姆妇女医院（Brigham

and Women's Hospital）的Anversa被迫于2015年离职。两年后，布里格姆妇女医院向美国政府支付了1000万美元，以解决关于Anversa等人使用欺诈性数据申请联邦资金的指控。哈佛大学在2018年进行的一项调查要求撤回Anversa的31篇论文。

伦敦帝国学院（Imperial College London）的心脏研究专家Michael Schneider表示，这起事件挫伤了曾经围绕干细胞疗法的研究热情。他承认，争议、公开的科学不端行为和反对Anversa主张的证据，使这一领域受到更大程度的非议。这是不幸的，因为许多其他干细胞科学家正在进行合法的研究。

于此同时，另一种心脏治疗策略出现了。它从不同于人类的物种中获得灵感，这些物种可以在创伤后再生心肌。研究人员正在寻求更多关于斑马鱼（*Danio rerio*）心脏自我修复时产生的分子，并研究含有相同物质的注射药物是否也能产生修复效果。

现在的问题是，究竟是干细胞、小分子药物还是两者结合，才能实现心脏愈合而不会产生瘢痕。

思想的演变

在Anversa丑闻发生后，干细胞前沿研究观念发生了重要变化。2019年的一份文献综述指出，较新的研究倾向于表明，干细胞治疗最显著的影响来自于细胞分泌的物质，而不是其增殖。该综述的作者，纽约奥尔巴尼医疗中心（Albany Medical Center）的内科专家

Javaria Tehzeeb表示，经过多年的研究，他们发现，当把细胞输送到心脏时，替换受损细胞的好处是微不足道的。她解释到，细胞产生生长因子时，真正的再生工作就发生了，而生长因子又通过减少炎症并刺激新心肌的生成来促进心脏修复。

这意味着干细胞疗法与药物策略有一些相似之处，从本质上讲二者都可以被归结为由干细胞分泌的分子或直接注射的分子来发挥作用，但也有重要的区别。

首先，干细胞疗法的部分益处可能仍然来自细胞增殖，即使这种益处相对较小。其次，注射干细胞后产生的物质几乎不受控制，而特定的分子能按已知剂量施用。最后，扩增和递送这两种疗法的分子方式将非常不同。

2020年发表的一项研究通过观察梗塞小鼠心脏中发现的蛋白质的结构完整性，展示了干细胞产生的分子的重要性。科学家们在8只成年小鼠中人为地诱发了心脏病。4周后，他们给一半的小鼠注射了干细胞。再过4周后，小鼠们的心脏被取出，使用缓冲溶液和化学试剂进行一系列清洗，以提取蛋白质，然后进行分析。该研究的主要作者Andre Terzic表示，他们基本上对心脏中的每一种蛋白质都进行了大规模扫描。研究指出，作者能够识别近4000种蛋白质，并显示心脏病发作使其中450种蛋白质的结构发生变形。但通过干细胞治疗，这个数字下降到了283种。

明尼苏达州罗切斯特市梅奥诊所再生医学中心（Mayo Clinic Center for Regenerative Medicine）主任Terzic表示，蛋白质是使我们的心脏正常工作的直接组成部分，当心脏发生病变时，它们就会受损。这些干细胞分泌愈合信号的能力可能是我们所观察到的一个关键因素。

所有的细胞和组织都在不断地通过分子信号告诉对方它们需要什么以及它们是否通

过分子信号产生了应激。据西雅图华盛顿大学（University of Washington）实验病理学家兼干细胞和再生医学研究所（Institute for Stem Cell and Regenerative Medicine）主任Charles Murry解释，当因心脏病发作而失去了很多细胞时，就失去了细胞间交流的一部分。他注射的干细胞可能通过分泌信号和救援分子来填补缺失的细胞间交流。

虽然这听起来令人鼓舞，但干细胞治疗方法仍有部分需要细化。在2018年的一项研究中，Murry等人将大约7.5亿个心肌细胞移植到经历过重大心脏病发作的猕猴体内。干预后一个月，它们的心脏泵出的血液量增加了10.6%，而对照组只有2.5%。这种优势在三个月后仍然存在，但在5只接受干细胞治疗的猴子中，有一只出现心律失常。心律失常的发生以前并没有在小动物研究中观察到，但它是心脏病发作的一种已知并发症。尽管如此，研究人员认为这可能是干细胞输注的一个潜在副作用。Murry表示，显然这在统计学上的意义并不显著，但常识使他们将其归类为治疗性并发症（treatment complication）。

除了安全问题外，干细胞疗法还受到实用性问题的困扰。Terzic表示，想想实验室里的所有这些细胞培养瓶，必须培养数以百万计的细胞，才能得到一剂所需剂量。那么数以万计的病人，将需要多少细胞？这真是一项艰巨的准备工作，特别是如果想快速进行干预的时候，并没有多余的时间来培养细胞以满足需求。



斑马鱼 (*Danio rerio*) 在受伤后可以再生其心脏组织。

小分子药物和鱼

这就是为什么有些研究人员认为心脏再生的希望在于其他方面的原因之一。英国牛津大学 (University of Oxford) 的心血管科学家 Paul Riley 认为, 虽然我们在干细胞疗法上花费了大量的时间和金钱, 但给患者带来的却是虚假的希望。到目前为止, 临床结果基本上都

是令人失望的。Riley 正在研究将特定分子置入心脏是否会更有效。

人类的心脏不能自行再生, 但其他动物确实有这种能力。例如, 斑马鱼在被切除多达 20% 的心脏后仍可以重新生长。新生小鼠也能再生心脏组织。观察这些动物的分子途径可能

会使人类获得类似的结果。

研究表明，在斑马鱼发生心肌梗塞后，心外膜（围绕心肌的一层膜）会产生一种或许可以启动肌肉细胞再生的分子信号。研究者希望操纵人类的心外膜也能引起同样的治疗效果。**Riley**表示，他们可以采取一些方法，用小分子或药物靶向存在于心外膜中的细胞，这可以唤起修复和再生。

早在2011年，**Riley**等人就表明，这在理论上是可行的。他们在诱发心肌梗塞之前，每天对成年小鼠注射一种名为胸腺素 β 4（thymosin β 4）的蛋白质进行预处理一周，并发现这些小鼠能够产生新的心肌，这为抢先治疗提供了一个路线图。**Riley**表示，如果一个人处于心脏病发作的高风险状态，那么可以想象，他们可以被建议服用一种启动或预防性治疗药物，这可能会减少一个心脏病发作事件，但这还不是他们正在寻找的心脏病发作后恢复

失去的组织的“圣杯”。在其他研究中，**Riley**已经表明，除了胸腺素 β 4之外，其它蛋白质也可能在刺激心外膜再生心脏方面发挥作用。

我们更容易看到的未来是，药物途径为大规模提供了更清晰的前景，但这种方法背后的科学领域是全新的，还没有任何人类临床试验。**Tehzeeb**表示，对于细胞有利的是它们背后的工作体系。

干细胞疗法首先可能需要获得政府批准，但一旦科学和研究有时间跟上，药物治疗就会超越它们。**Tehzeeb**认为，也许走到分子治疗的尽头时，可以说干细胞疗法已经成为过去。但在那之前，应该继续追求它们的潜力。

Murry也有同感，他认为两个阵营的发现最终都能促进大家的研究。科学家们需要一个有竞争理念的生态系统，只要都公开发表，那么就会想出办法。这是更好的方法，而不是说某一方的想法更好。

九、女性的心脏健康 不仅仅与激素相关



Jumana Saleh是一名生物学家，她在阿曼马斯喀特的苏丹卡布斯大学（Sultan Qaboos University）研究女性血清中的心血管风险标志物。

女性心脏病的风险随着年龄的增长而增加。Jumana Saleh表示，以绝经后的变化为中心的
解释并不能说明全部问题。

人们普遍认为心血管疾病主要影响男性，其实它也是全球女性死亡的主要原因。而且，与男性一样，女性的发病率和死亡率也是随着年龄的增长而急剧增加。

尽管心血管疾病的负担很重，但它在很大程度上被认为是可以预防的。WHO以及全球各地的心脏健康机构的报告得出的结论是，通过控制包括胆固醇水平、血压和烟草使用在内的几个风险因素可避免心血管疾病的发生。

但是关于女性和心脏病的一个大问题与绝经期发病率的急剧上升有关。而这正是传统认知需要更新的地方。

2020年，美国心脏病学院（American College of Cardiology）发布了预防女性心脏病的最新指南。这套建议认同心血管疾病的性别特异性风险标志物。它强调了妊娠相关疾病（特别是高血压和妊娠糖尿病）以及过早绝经、多囊卵巢综合征和心理压力在其中的作用。

有几条证据支持心血管疾病与女性激素的变化有关的观点。首先，女性患心血管疾病的时间平均比男性晚10年，而且绝经后疾病的发病率会增加。这种延迟通常归因于女性激素在绝经前的保护作用。其次，因手术切除卵巢而提前绝经的人，其心血管疾病的发病率更高，这种影响归因于女性激素水平的降低。此外，经常运动的育龄妇女有时会卵巢功能中断，导致女性激素缺乏，从而导致她们闭经。这种情况被称为运动相关性闭经（exercise-associated amenorrhea），已被发现会加速动脉内斑块积聚（动脉粥样硬化，atherosclerosis）。

在决定这种激素的联系是否也适用于绝经后妇女时，情况变得更加模糊。在诊断和治

疗这些妇女的疾病时，应该考虑到女性激素水平低的问题，这种方法可能会趋向于推荐绝经期激素治疗（menopausal hormone therapy, MHT）。又或者，绝经后的妇女是否应该使用与男性类似的标准进行评估，通常不考虑激素水平？

这个问题没有明确的答案，而且关于绝经过渡与心血管风险的关系仍有很多不确定性。心脏和雌激素/孕激素替代研究（Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study）、妇女健康倡议研究（Women's Health Initiative study）和其它研究的报告都没有证明MHT对老年妇女的心血管疾病有保护作用。事实上，它可能会增加血栓形成的风险。此外，如果在绝经期开始后不久立即使用MHT，则可以降低心血管疾病的风险，这一结果仍存在争议。

这种不确定性表明，就女性心血管疾病而言，激素并不能说明一切。毕竟，绝经期的过渡不仅仅与性激素的变化有关，还会发生生理、生化和行为改变。特别是，绝经期标志着月经的结束，这导致一些人想知道每月的血液流失是否可以对心血管疾病提供保护。例如，铁在绝经后会在血液中积聚。铁含量的改变和心血管疾病风险之间的联系问题正在面临激烈的辩论。铁与氧化应激有关——这是动脉粥样硬化进展的一个标志。

铁过量对心脏健康具有不利影响并不是一个新概念。事实上，与铁过载有关的疾病已知与心血管风险有关。也许心血管疾病的其它风险因素在绝经后也开始在血清中积累，这是一个值得进一步研究的课题。

在预防和管理心血管疾病方面，女性长期以来一直处于不利地位。其中一个原因是，

医疗工作者倾向于重视男性常见的症状，如胸痛。然而，女性有时会出现不同的症状，如恶心、头晕、下颌或颈部疼痛和背部酸痛，这些症状通常不被传统的诊断过程识别。

此外，在医生和公众中存在一种信念，即女性的心血管疾病风险较低。尽管这有一定的道理，但随着女性年龄的增长，这种相对差异往往会减少。女性在临床研究中的代表性不足，加剧了这两个问题。

基于激素在女性心脏健康中的作用，绝经的重要性需要新的研究。理想情况下，与绝

经过渡有关的新出现的心血管疾病风险因素将在包括绝经后妇女的随机对照横断面研究和纵向研究中进行探讨。但受限于每月激素变化和绝经期变化，设计对照研究对绝经前和绝经后妇女进行比较是一个重大的挑战。

厘清女性在绝经期时失去对心血管疾病保护能力的原因（除了性激素有关的变化这一过于简单的说法）可以深入了解如何优先考虑预防策略。世界各地的女性和男性都将从这种研究中获得益处。

生命奥秘电子杂志

十、预防心血管疾病， 做好风险登记

研发人员开发了一种心脏特异性生物标志物，即高灵敏度心肌肌钙蛋白I（high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI），以帮助医生更准确地预测原本看起来健康的成年人心脏病发作或其他心脏事件的几率。

心血管疾病负担

在过去20年里，心血管疾病一直是全球死亡的主要原因，2019年因心血管疾病死亡的人数达到890万。WHO数据显示，缺血性心脏病是导致全球大量死亡的原因，约占总死亡人数的16%，是高收入和中等收入国家的主要死因，也是低收入国家的第三大死因。总体而言，心血管疾病患病率从1990年的2.71亿增加到2019年的5.23亿，且心血管疾病负担逐年增加。图1描绘了2015年全球因CVD导致的年龄

标准化死亡率，预计到2030年，全球31.7%的死亡将归因于CVD。过去的20年中，科学家们一直在认识、评估经典的危险因素和治疗方法，如他汀类药物。然而，数据表明，近年来经典心血管（CV）危险因素，如高血压和肥胖症呈上升趋势。研发人员打算探索当前方法的局限性以及遏制这种疾病负担逐年增加的新方法。

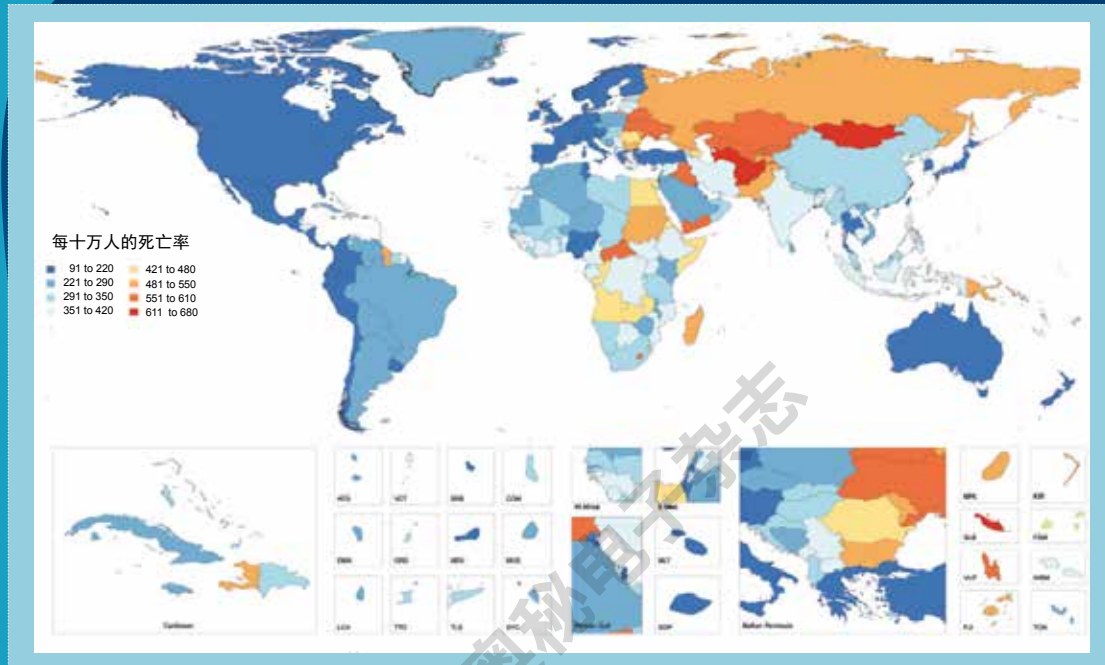


图1 2015年年龄标准化的全球CVD死亡率。

经典风险因素和诊断测试

20世纪60年代，当Framingham研究的结果发表时，CV风险因素和风险标记这两个术语被正式概念化。根据流行病学定义，风险

标记是在人类生命早期出现并可以预测未来疾病的特性或特征。在CVD中，一些危险因素是固定的，无法改变，例如早发冠心病的家族

史，而其他一些例如吸烟等获得性行为是可以改变的——这意味着戒烟可以降低未来发生CVD的风险。已确定的风险因素是高脂血症和低密度脂蛋白（**low-density lipoprotein, LDL**）升高、吸烟状况、糖尿病和肥胖症。使用一些已建立的心血管风险因素的全球预测模型改进了疾病风险的检测，然而，似乎有20%的病例不符合这一模型。为了解决这一部分未被覆盖的心血管风险，科学家们已经开发了其它几种具有不同病理生理学途径的新型风险标志物或诊断测试，其中包括代表性炎症（例如高敏C反应蛋白，**hs-CRP**）、血栓形成改变（例如同型半胱氨酸）、氧化应激（例如氧化

LDL）或脂质改变（例如脂蛋白(a)）。

实际上，早发冠状动脉疾病和肥胖的家族史是审查受试者时考虑的最常见的心血管风险因素之一。我们还通过常规诊断测试确定潜在问题与合并症，其中可能包括高血压、血脂异常和糖尿病。其中最常见的指标是血脂，包括总胆固醇、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白（**high-density lipoprotein, HDL**）。同时，血脂也是他汀类药物治疗的目标。在计算总体CVD风险时，这些共同因素以各种组合方式使用。进一步的检查可能包括心脏成像研究。然而，心脏成像不太常用，并且受到成本和可用性的限制。

当前的风险预测工具

传统的心血管风险预测并不能识别出所有会患上CVD的个体，多达50%的患者在确诊时都没有或只有一个风险因素。尽管传统的风险评估准确性不错，但它们在预防CVD方面的应用仍然存在很大的局限性，这在个人层面尤其重要，因为临床医生不仅需要正确识别风险增加的个体，还需要权衡每个风险因素的重要性，并确定除了生活方式建议之外，哪些人还需要药物治疗。

许多风险评估系统基于一组核心心血管风险因素，参与者是从一般人群或全科医生的病人中随机选择的。所有这些风险评分系统对CV事件都有比较好的区分水平，受试者工作特征曲线（**receiving operator curve**）下的面

积大约是0.73到0.82。然而，采用这些风险评分系统来指导当前的临床实践存在局限性。首先，除了QRISK1和QRISK2之外，大多数评分系统都是从20世纪80年代和20世纪90年代招募的参与者的旧前瞻性队列中开发出来的。其次，将风险估计分数应用于具有不同基线CVD率的区域将导致由于校准错误而低估或高估风险。第三，纳入包括**hs-CRP**等生物标志物在内的新风险因素在改善误差方面令人失望，仅年龄和性别就占受试者操作曲线统计下面积的0.70。此外，迄今为止，没有一项风险评估评分包含对心脏损伤的直接测量，例如心肌肌钙蛋白。

高敏肌钙蛋白

心肌肌钙蛋白是结构蛋白，主要存在于心肌细胞的肌原纤维中。心肌细胞含有三种类型的肌钙蛋白：肌钙蛋白I (TnI)、肌钙蛋白T (TnT) 和肌钙蛋白C。肌钙蛋白C也存在于骨骼肌中，而TnI和TnT只存在于心肌细胞中，因此在临床上可用于测量心肌损伤。根据国际临床化学和检验医学联合会（International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine）的说法，hs-cTn检测的一个关键特征是能够检测 $\geq 50\%$ 的健康个体中的肌钙蛋白。这虽然提高了测试精度，但降低了检测阈值。它还扩大了心肌肌钙蛋白的潜在用途——原本用于急性冠状动脉综合征情况下的诊断工具，现在扩展到可做为扩展到可做为在没有已知CVD的个体中进行风险分层的生物标志物。

具有临床实用性的、可用于普通人群筛查的生物标志物必须满足某些特定标准。hs-cTnI 是对一般人群进行心血管风险评估的良好候选者，原因有以下几点：

首先，心脏特异性：高灵敏度测定对心肌肌钙蛋白具有特异性，并且可以检测到普通人群中低水平的心肌肌钙蛋白；

其次，合理性：高敏感性肌钙蛋白是心肌

损伤的已知标志物；

第三，时间性和预测价值：hs-cTnI可以预测一般人群中的心血管事件；

第四，一致性：多项观察性研究已经证明基线hs-cTnI与不同情况下（例如，不同人群和来源）的CV结果之间存在关联；

第五，剂量反应梯度：较高的肌钙蛋白水平与较高的心血管风险相关；

第六，风险修正：hs-cTnI降低与CV风险降低平行；

第七，对于干预措施的反应：例如他汀类药物的服用会降低hs-cTnI水平；

第八，附加价值：当将 hs-cTnI添加到已建立的心血管风险预测工具（如系统冠状动脉风险评估（Systematic COronary Risk Evaluation, SCORE）和Framingham 评分）时，其表现更准确；

第九，成本效益：在一般人群中使用hs-cTnI评估CVD风险并使用他汀类药物治疗高危人群是一种具有成本效益的策略。此外，在患有常见心脏病的个体中可检测到低水平的心脏TnI和心血管危险因素，这意味着它可以揭示亚临床心肌损伤。

一般人群中的HS-CTNS

hs-cTns (high-sensitivity cardiac troponins, 高敏肌钙蛋白) 是一般人群中不良心血管事件的预测因子。最近的一项研究级系统评价和荟萃分析报告称, 正常参考范围内的hs-cTn浓度与普通人群的心血管结局风险增加

有关。表1总结了高敏肌钙蛋白的主要研究。强有力的证据表明hs-cTnI预测心血管事件风险的表现尤佳, 例如死亡率、心肌梗塞和心力衰竭的发生几率。

表1 探索肌钙蛋白在普通人群风险分层中的应用的主要研究

研究	检测	样品量	结果
达拉斯心脏研究 (Dallas Heart Study)	hs-cTnT	3546	全因死亡和心血管疾病导致的死亡
BiomarCaRE	hs-cTnI	74738	全因死亡、心血管疾病导致的死亡及其它影响
HUNT	hs-cTnI	9005	心血管疾病导致的死亡、因心衰或心肌梗塞导致的住院
苏格兰一代: 苏格兰家庭心脏健康研究 (Generation Scotland: Scottish Family Heart Study)	hs-cTnI 和hs-cTnT	19501	心血管疾病导致的死亡、非心血管疾病导致的死亡, 以及心血管疾病导致的其它后果
WOSCOPS	hs-cTnI	3318	心肌梗塞, 或慢性心脏疾病导致的死亡
JUPITER	hs-cTnT	11076	心血管疾病导致的死亡及其它影响
ARIC	hs-cTnI	8121	全因死亡、心血管疾病导致的其它影响以及心衰导致的住院
28项研究的荟萃分析	hs-cTnI 和hs-cTnT	154052	心血管疾病导致的死亡及其它影响

高敏肌钙蛋白和治疗

苏格兰西部冠心病预防研究（West of Scotland Coronary Prevention Study, WOSCOPS）中评估了最新一代hs-cTnI检测。WOSCOPS是一项开创性和有影响力的随机对照试验，可验证他汀类药物在冠心病一级预防中的作用。在多变量模型中，基线肌钙蛋白浓度仍然是未来心血管风险的独立标志物，而更传统的风险因素如LDL胆固醇则未能证明相关性。试验结果表明，与肌钙蛋白浓度<5

ng/L的个体相比，肌钙蛋白浓度≥5 ng/L的个体服用普伐他汀后，绝对风险降低了三倍。该浓度也是急诊科风险分层的最佳阈值。这首次证明了他汀类药物治疗可降低肌钙蛋白浓度。服用一年他汀类药物后，hs-cTnI的降低幅度是未来冠状动脉事件的独立预测因子，并能反映患者对他汀类药物的响应。相比之下，他汀类药物治疗中冠状动脉事件的减少与LDL胆固醇降低的程度之间没有关系。

HS-CTNS与心脏成像的比较

几项研究探索了高灵敏度肌钙蛋白与通过成像方式测量的心脏功能之间的关联。在心脏磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）筛查的健康受试者中，hs-cTns与心脏形态（即心脏质量和体积）相关。hs-cTnI还与多向应变（心脏功能的指标）独立相关。这种与心脏形态和功能的关联可能表明心肌肌钙蛋白可以检测其他健康个体的亚临床心肌受损或损伤。冠状动脉钙化是通过CT（computed tomography，计算机断层扫描）检测到的亚临床冠状动脉粥样硬化的标志物，当添加到经典的CV危险因素时，可以提供预后信息。在没有既往CVD病史的中年受试者中，冠状动脉钙化（通过Agatston评分量化）与hs-cTnI

之间存在关联。更具体地说，与最低四分位数的个体相比，hs-cTnI最高四分位数的个体Agatston评分>0的几率增加了56%，Agatston评分≥100的几率增加了82%。这表明hs-cTnI可以预测先前没有CVD的个体的动脉粥样硬化负担。在另一项研究中，研究人员招募了70岁的志愿者，并在基线和五年后进行了晚期增强心脏MRI。该研究的目的是调查hs-cTnI是否可以预测新的未确诊心肌梗死的发展。结果显示，基线浓度与未确诊心肌梗塞有关。这些发现意味着肌钙蛋白与亚临床心肌损伤和动脉粥样硬化的早期迹象有关，并可能有助于为无症状个体提供潜在冠状动脉疾病的早期迹象。

HS-CTN普及

虽然多年以来，hs-cTn一直在急性环境中用于诊断管理疑似心肌梗塞的患者，但它们预防CVD的能力鲜为人知。要转变这种思维模式，意识至关重要。此外，还有一个问题是

如何部署这个在临床思维中一直被认为是紧急生物标志物，而不是风险管理生物标志物的工具。一项建议是考察hs-cTns如何嵌入到当前CV风险策略中（表2和图2）。

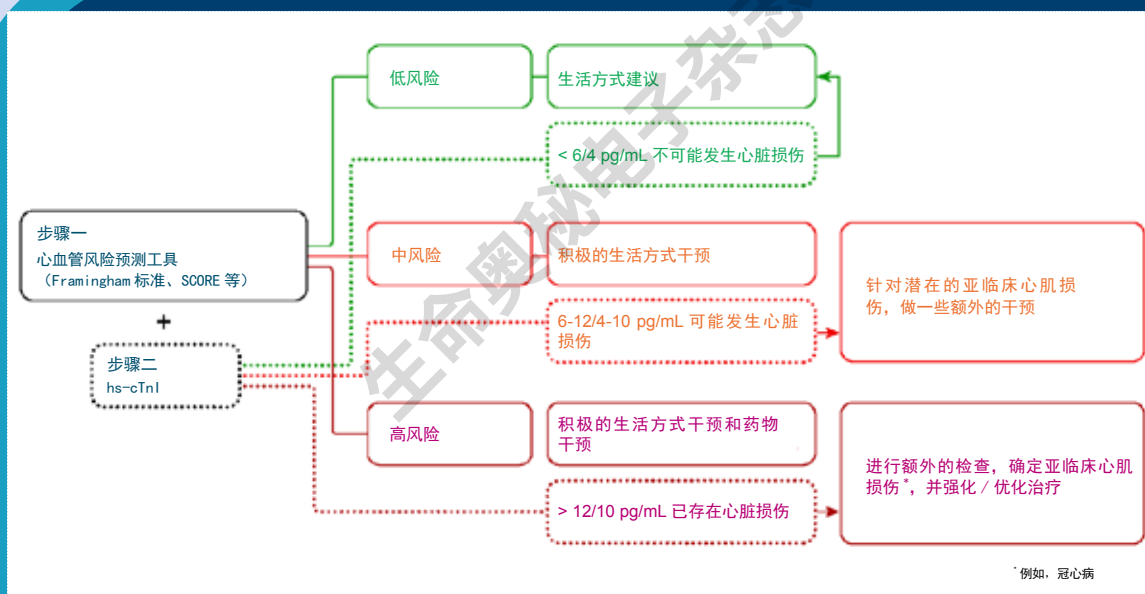


图2

减少CVD 负担的方法：实施登记

医疗登记被定义为“一个可识别人员的数据库，其中包含为特定公共卫生目的收集的一组明确定义的健康和人口统计数据”。医疗登记是流行病学数据的宝贵来源，可以帮助进行疾病监测。现代注册也可用于医疗保健系统，并可以为医生和医疗保健政策制定者提供信

息，因为他们可以识别疾病管理中的医疗保健差距和未满足的需求。在这种情况下，CV风险登记可以成为一种有价值的工具，可以告知医生使用心脏生物标志物进行基线CV风险评估。

表2 无症状人群中用于心血管风险分层的 hs-TnI 临界水平。

Hs-cTnI水平		
风险	男性 (pg/ml)	女性 (pg/ml)
低	<6	<4
中	≥6~≤12	≥4~≤10
高	>12	>10

作为患者护理应用程序的实施注册，包括基于高敏肌钙蛋白水平的基线CV风险评估；最终通过生活方式的改变（例如饮食、戒烟和运动建议）以及治疗的启动或强化（例如使用降脂或降压药物）来改善CV护理，同时评估个人的治疗结果，并积极监测疾病风险。这可以根据医院或连锁医院的健康检查或健康计划来完成，甚至可以在全国范围的简历筛选计划的背景下完成。全球有几个国家已经启动了公共卫生筛查计划，目的是在未来降低心血管负担和死亡率。这种注册方法目前已经是CV风

险评估的标准操作，唯一的不同是添加了hs-cTnI。临床医生根据受试者的hs-cTnI浓度和整体风险状况采取预防措施。他们根据自己的临床判断以及hs-cTnI的额外知识来选择行动方案。在基线检查时，建议按照标准做法（即取决于风险状况）进行后续检查。之后的检查、治疗数据被捕获，包括结果数据（住院和心血管死亡率）以及医生自行决定的hs-cTnI测量值。通过探索新的生物标志物的效用，此类注册期间的样本生物银行可用于帮助未来的研究（ClinicalTrials.gov NCT04903041）。

这些登记的数据可为希望减轻CV负担并以更有效的方式管理患者的决策者和医生提供信息。根据最近的出版物，在一般人群中使用时，hs-TnI评估CVD风险并随后对高危人群采取预防措施将具有成本效益。根据这些发现，每筛查不到200个个体，就能防止一次10年内的CVD事件。因此，这些登记可用作基准，通过筛查计划为公共卫生战略行动提供信息；作为

未来实用的整群随机临床试验的基础，在评估肌钙蛋白指导的治疗在一级和二级预防中的有效性；有助于探索简单肌钙蛋白测量作为更广泛人群筛查策略的价值。目前，一些与全球领先医疗机构的研究合作不断获得推进，他们都着力于独特的心脏登记，以帮助监测和改善有CVD事件风险的患者的治疗结果，这将在未来对疾病负担产生可衡量的结果。

原文检索：

THE CONSEQUENCES OF ISCHAEMIA. (2021) *Nature*, 594: S3.

Bianca Nogrady. (2021) How a child's heart health could be decided before birth. *Nature*, 594: S4-S5.

Michael Eisenstein. (2021) Ranking the risk of heart disease. *Nature*, 594: S6-S7.

Sarah DeWeerd. (2021) Inflammation in heart disease: do researchers know enough? *Nature*, 594: S08-S09.

Amanda B. Keener. (2021) Immune cells that remember inflammation could offer treatment targets for atherosclerosis. *Nature*, 594: S10-S11.

Natalie Healey. (2021) Is there more to a healthy-heart diet than cholesterol? *Nature*, 594: S12-S13.

Elie Dolgin. (2021) COVID's cardiac connection. *Nature*, 594: S14-S15.

Benjamin Plackett. (2021) Cells or drugs? The race to regenerate the heart. *Nature*, 594: S16-S17.

Jumana Saleh. (2021) Women's heart health is not just about hormones. *Nature*, 594: S18.

Christos Varounis¹ and Agim Beshiri. (2021) The future of cardiovascular disease prevention: a risk registry approach. *Nature*.

张洁、郭庭玥/编译

特约编辑招聘启事

为了及时收集生命科学最新资讯、提高《生命奥秘》办刊质量，现面向从事生命科学或对这学科有浓厚兴趣的科研人员、学生诚聘特约编辑（兼职）。

岗位职责：

独立完成《生命奥秘》专题的策划：对基因组学、蛋白组学、生物信息学和细胞生物学等学科的发展以及生物医学领域相关技术（例如基因诊断技术、干细胞和克隆技术、生物芯片技术等）的应用进行翻译及深入评述。

选题要求内容新颖、评述精辟、注重时效和深入浅出。尤其欢迎以自身系统研究为基础的高水平译述与评论，结合所从事的科研工作提出自己的见解、今后设想或前瞻性展望。

要求：

- 1.具备基因组学、蛋白组学、生物信息学、细胞生物学等生命科学学科背景；
- 2.具备良好的生命科学前沿触觉；
- 3.具备较高的外文文献翻译、编译水平；
- 4.具备较强的选题策划、资料搜集、组织能力，以及专业稿件撰写能力；
- 5.具有高级职称；或者拥有（正在攻读）该领域的最高学位。

有意者请将个人简历发送至 editor@lifeomics.com

花香四溢 春促给力

促销时间：2022年3月1日~5月31日

一、克隆

- | | |
|--------------|-------|
| 1、ORF克隆 | 699元起 |
| 2、Next-Day克隆 | 489元起 |

二、qPCR系列产品

- | | |
|-------------------------------|------|
| 1、CytoCt™ 细胞裂解直接RT-qPCR 系列 | 6折起 |
| 2、BlazeTaq™ SYBR® mRNA qPCR系列 | 买一赠一 |
| 3、BlazeTaq™ Probe qPCR Mix | 买一赠一 |
| 4、All-in-One™ miRNA qPCR系列 | 6折起 |
| 5、mRNA引物 | 6折 |
| 6、miRNA引物 | 8折 |

三、荧光素酶检测试剂

- | | |
|---|--------|
| 1、非分泌型 Luc-Pair™ Luciferase Assay Kits | 8折加送载体 |
| 2、分泌型 Secrete-Pair™ Luciferase Assay Kits | 8折 |
| 3、同一订单加购 miTarget™ miRNA 靶标 (3' UTR) 克隆或 Gluc-ON™ 启动子报告克隆 | 再享折上9折 |

四、外泌体解决方案

- | | |
|--------------------|------|
| 1、外泌体相关标记慢病毒 | 7.5折 |
| 2、外泌体相关miRNA表达检测阵列 | 7折 |

五、病毒相关产品和服务

- 1、慢病毒包装小规格-----2000元
- 2、慢病毒包装大规格-----7折起
- 3、热门预制慢病毒-----7.5折
 - ◆ CRISPR 相关预制慢病毒
 - ◆ 诱导 iPSC 重编程预制慢病毒
 - ◆ 细胞永生化预制慢病毒
 - ◆ 外泌体相关标记预制慢病毒
- 4、AAV包装-----8.5折
 - ◆ 定制纯化AAV病毒颗粒（12种血清型可选高安全性，高滴度）
 - ◆ AAV血清型筛选试剂盒
- 5、病毒包装相关试剂-----任意2件，9.5折；任意3件，8.5折；任意4件或以上7.5折
 - ◆ 慢病毒包装试剂
 - ◆ 慢病毒滴度检测试剂
 - ◆ 慢病毒浓缩试剂
 - ◆ AAV滴度检测试剂盒
 - ◆ 支原体检测试剂盒（生物化学发光法/PCR法）

六、细胞株

- 1、预制稳转株-----8.5折；加送STR鉴定
 - ◆ Cas9 预制稳转株
 - ◆ CRISPRa/i预制稳转株
 - ◆ 荧光素酶+GFP双标签肿瘤细胞预制稳转株
 - ◆ GFP标记肿瘤细胞预制稳转株
 - ◆ 细胞结构相关预制稳转株
- 2、哺乳动物细胞系-----送STR鉴定

七、转染试剂

- 1、EndoFectin™ Max-----7折
- 2、EndoFectin™ Lenti-----7折
- 3、EndoFectin™ Expi293-----7折
- 4、CRISPR-Fectin™-----7折



让科研更高效 让实验更顺利

A group of people are performing a human pyramid against a cloudy sky. The pyramid is composed of several layers of people standing on each other's shoulders. The people at the base are looking up at the pyramid. The sky is filled with soft, white clouds. The overall tone of the image is inspirational and collaborative.

合办专题专刊
网站广告合作
邮件群发推广

请致电 (020) 32051255

生命奥秘电子杂志

www.LifeOmics.com