

出國報告(出國類別：國際會議)

第八屆國際冠狀動脈疾病研討會——  
從預防到治療  
會議報告

服務機構：國立中國醫藥研究所

姓名職稱：汪貴珍 研究員

派赴國家：捷克

報告日期：99年04月27日

出國時間：98年10月10-16日

## 摘要

第八屆「國際冠狀動脈疾病研討會—從預防到治療」(8<sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONGRESS ON CORONARY ARTERY DISEASE: From Prevention To Intervention; ICCAD 2009)會議，於98年10月11日至14日在捷克首都布拉格舉行，約有千餘位來自世界各地的學者與會。主要探討心血管疾病之分子生物機制研究與臨床最新議題，包括：1) 適當降低血脂之治療；2) 冠狀動脈疾病介入治療之時機；3) 複雜的冠狀動脈疾病使用心臟支架或手術的選擇；4) 心臟支架塗藥與併發症的關聯；5) 頸動脈及周邊血管之介入治療；為一將基礎研究與臨床治療接軌之轉譯醫學會議。本實驗室發表研究成果「Mechanistic Basis of L5 as a Novel Treatment Target for Coronary Artery Disease」，與參會多國學者交流研究心得，會晤國科會駐布拉格台北經濟文化辦事處科技組謝水龍組長，並進一步瞭解捷克及歐洲對中草藥相關研究之近況。

目次

一、本文 p. 1-4

二、附錄 p. 5-6

## 本文

### 一、目的:

此次參加第八屆「國際冠狀動脈疾病研討會—從預防到治療」(8<sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONGRESS ON CORONARY ARTERY DISEASE: From Prevention To Intervention; ICCAD 2009)會議的主要目的為了解目前心血管疾病治療之最新臨床議題與基礎研究進展，發表本實驗室最近的研究成果，增加與同領域研究學者間的交流，開啟國際合作的契機。

本實驗室進行中草藥對心血管保護作用的相關研究多年，分別在活體與離體動物模型，探討中草藥之活性成分及其降血壓與抗發炎作用機理，企圖在廣博的天然植物資源中尋求防治心血管疾病的藥物。最近的文獻顯示，心血管的慢性發炎反應所造成之動脈粥狀硬化已成為高血壓與心血管疾病形成與惡化的病理基礎。雖然已知低密度脂蛋白膽固醇氧化所引起的血管病理變化是造成冠狀動脈疾病的主要原因，但對於低密度脂蛋白膽固醇引起動脈粥狀硬化的確實原因仍不十分瞭解。目前本研究團隊的夥伴已發表多篇論文於 *Circulation* 及 *Circulation Research*，證明低密度脂蛋白膽固醇中所含的相對負電性成分(L5)是引起冠狀動脈疾病的主要原因，為進一步確定低密度脂蛋白膽固醇的結構及功能，並將我們的基礎研究與臨床心血管疾病的標的接軌，首要之務為建立低密度脂蛋白膽固醇 L5 之動物模型。經由大動物模型產生的 L5，探討其引致的血管病理變化與分子生物作用機理，將逐步釐清 L5 在動脈粥狀硬化之病理成因與進展中所扮演的角色。再於各病理進展階段，介入已知作用機理的中草藥活性組成，針對分子標的進行預防或阻斷動脈粥狀硬化的形成。此研究成果的創新性將在心血管疾病的預防與治療上開啟嶄新的發現。與會除發表本實驗室最新的結果外，也為觀摩最近臨床與基礎研究的進展，借鏡同儕的寶貴經驗交流。

### 二、參加會議經過

本次會議是由以色列 Basil S. Lewis 擔任會議主席，捷克的 Petr Widimsky 擔任地區主席，美國 Jeffrey S. Borer 為國際科學主席。而國際委

員會則由德國 Stephan Achenbach、美國 Thomas G. Allison、義大利 Giuseppe Ambrosio、葡萄牙 Manuel J. Antunes、希臘 Dennis V. Cokkinos、法國 Samuel Levy、西班牙 Jose Luis Lopez-Sendon、土耳其 Sinan Dagdelen、加拿大 Naranjan S. Dhalla 等兩百餘位學者組成。

會議的主題可概分為基礎研究與臨床議題兩方面，基礎研究包括：分子生物、血管新生之基因與細胞治療、心肌再生與幹細胞、血管生理及內皮細胞功能、動脈粥狀硬化與脂肪和脂蛋白的作用；臨床議題則針對流行病學及其預防、危險因子的處理、心絞痛與缺血、急性心臟病之照顧、急性冠狀動脈與心肌梗塞、心肌存活與功能、新診斷與影像技術、藥物治療與最近的臨床試驗、診斷與結果、癒後生活品質之改善等。

本實驗的研究成果於 10 月 12 日報告，針對冠狀動脈疾病高危險群患者，包括：高膽固醇症病患、第二型糖尿病、代謝症候群及長期抽煙者，將其血漿中低密度脂蛋白膽固醇以快速蛋白質液相層析法(Fast protein liquid chromatography; FPLC)依電性分離為 L1、L2、L3、L4、L5 五個部分。其中 L1 帶有相對正電性，沒有細胞毒性，是每位正常人血漿中低密度脂蛋白膽固醇均含有的大部分組成。而 L2 至 L5 的負電性則依序增加，L5 為帶有相對負電性最高之低密度脂蛋白膽固醇。正常人血液中偵測不到 L5，但在冠狀動脈疾病高危險群患者的血漿中 L5 的比例顯著增加。

L5 的作用機制是經由抑制 fibroblast growth factor-2 之自動調節 (autoregulation) 與 Akt 訊息傳遞，而造成血管內皮細胞程式性死亡。L5 同時也促使內皮細胞釋放吸附分子，因而刺激單球細胞附著於內皮細胞，啟動血管的發炎反應。L5 抑制血管舒張因子一氧化氮(nitric oxide)的產生，並增加血管收縮因子內皮素(endothelin-1)的分泌，而干擾血管張力的平衡。也引起血管平滑肌細胞增生，因而導致內皮細胞功能失衡，血管結構重塑。L5 也抑制內皮前驅細胞(endothelial progenitor cell; EPC)的分化，限制內皮細胞與血管側枝的形成，因而加速老化。並且 L5 也能經由增加 MAPK 訊息傳導，而活化成熟的內皮前驅細胞之基質金屬蛋白酵素(Matrix metalloproteinases, MMPs) MMP-2 與 MMP-9。也因而更加速血管新生，並增加粥狀斑塊破裂的機率。在餵食高脂飼料的倉鼠動脈粥狀硬化模型，其

L5 顯著增加，動脈粥狀斑塊明顯，並且內皮細胞依賴性舒張明顯減少。綜合以上結果，顯示 L5 與冠狀動脈疾病的病理密切關聯，因此 L5 是引起冠狀動脈疾病的因素，可作為預防及治療的重要標的。

### 三、與會心得

此次與會曾和多國學者交流心血管疾病之預防與治療的研究心得，並就近瞭解捷克及歐洲對中草藥相關研究之近況。茲摘錄交流學習心得如下：

R. Badeau 教授服務於芬蘭國立衛生及福利研究所，探討高密度脂蛋白膽固醇和雌二醇(17-beta estradiol)對動脈粥狀硬化的保護作用。二者的協同作用促進改善內皮細胞功能與抗氧化作用，其機制為經由高密度脂蛋白膽固醇表面之清除接受器(scavenger receptor class B type I, SR-B1)與雌激素接受器共同的作用，促使膽固醇自泡沫細胞流出。因泡沫細胞為巨噬細胞吞噬大量氧化脂質所形成，泡沫細胞大量堆積將促使血管壁增厚，形成粥狀硬化。此機制亦說明雌二醇對心血管的保護作用，對我們目前進行之去卵巢鼠心血管研究有相當的關聯。

A. Norouzpour 為伊朗 Mashhad 大學教授，發表之研究報告則探討血流剪力對血管內皮動脈粥狀硬化病灶的影響。他的研究結果顯示，內皮細胞損傷的肇因並非由其周圍剪力的減少所啟動，主要是受內皮細胞周圍環境，包括：心跳、脈搏壓力的強度、血中化學物質與血管結構等整體如網絡架構的影響，血流剪力僅扮演促進內皮細胞損傷的角色。若此模型可應用於活體，將可預測內皮細胞承受壓力所引起的損傷，也可降低心血管手術對內皮細胞造成的傷害。

在臨床方面，M. Becarevic, D. Mirkovic, N. Majkic-Singh 三位教授進行抗磷脂症候群(Catastrophic Antiphospholipid Syndrome)與抽煙、肥胖、活動力減少、酒精濫用與同胱胺酸高血症(Hyperhomocysteinemia)等動脈硬化危險因子的關聯。由於抗磷脂症候群在臨床上的表現與動靜脈栓塞有共同的路徑，可能發生典型的心肌梗塞、心內膜炎、肺動脈高壓、腦中風等病變，致病的主要原因是因為體內的抗磷脂質自體抗體會引起血小板凝固。血中

同胱胺酸濃度偏高的病患，其罹患顱外頸動脈狹窄、心肌梗塞及中風率會增高。研究統計顯示，同胱胺酸濃度與抽煙是引起血管栓塞的兩項重要危險因子，而抽煙亦會增加血中同胱胺酸濃度，因而增加心肌梗塞的發生率。

#### 四、帶回資料：

第八屆「國際冠狀動脈疾病研討會—從預防到治療」(8<sup>TH</sup> INTERNATIONAL CONGRESS ON CORONARY ARTERY DISEASE: From Prevention To Intervention; ICCAD 2009)會議資訊(光碟)

## 附錄

### **Mechanistic Basis of L5 as a Novel Treatment Target for Coronary Artery Disease**

Chu-Huang Chen, Jonathan Lu, Guei-Jane Wang, Richard A.F. Dixon,  
Chao-Yuh Yang, James T. Willerson

<sup>1</sup>*Medicine/Atherosclerosis, Baylor College of Medicine,* <sup>2</sup>*Molecular Cardiology Research Laboratories, Texas Heart Institute, Houston, TX, USA,* <sup>3</sup>*National Research Institute of Chinese Medicine, Taipei, Taiwan R.O.C.,* <sup>4</sup>*Texas Heart Institute, Houston, TX, USA*

**Background and Objective:** LDL-associated vascular changes are the main etiology of coronary artery disease (CAD). To identify a candidate species responsible for lipid-mediated atherosclerosis, we chromatographically divided plasma LDL from patients with CAD risks (hypercholesterolemia, type 2 diabetes, active smoking) into L1-L5, with L5 the most negatively charged. L5, irretrievable from risk-free subjects, was the only subfraction that exhibited atherogenic properties.

**Major Findings:** By suppressing fibroblast growth factor-2 autoregulation and Akt signaling, L5 induced endothelial cell (EC) apoptosis; by provoking EC release of adhesion molecules, it stimulated monocyte-EC adhesion. L5 disrupted the homeostasis between nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) by reducing NO and increasing ET-1 production. The resultant functional disequilibrium may contribute to both endothelial dysfunction and abnormal vascular wall remodeling, as ET-1 is a strong mitogen for smooth muscle cells (SMCs). This was evidenced by our finding that conditioned medium of L5-treated ECs promoted SMC proliferation, which was then attenuated by ET-1 receptor antagonists. By accelerating senescence, L5 inhibited endothelial progenitor cell (EPC) differentiation, thus restricting cellular capacities for reendothelialization and collateralization. Moreover, L5 activated

matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in mature EPCs by augmenting MAPK signaling. This may potentially accentuate matrix neovascularization and plaque instability. In a hamster model, diet-induced L5 accumulation was associated with atheroma formation and impairment of endothelium-dependent relaxation.

**Conclusions:** The mechanistic link between L5 and the pathogenesis of CAD strongly indicates that L5 plays a causative role and should be considered the primary target for the prevention and treatment of the disease.

全文完