

心臟血管疾病預防之最新觀念

林廷燦

營新醫院 內科部 高雄聯合門診中心

摘 要

心臟血管疾病是世界上最嚴重的健康問題之一，然而隨著分子醫學之日益進展以及一氧化氮機轉之發現，我們對於心臟血管疾病之基本機制及動脈硬化進展更加瞭解，對於自由基理論，內皮受傷理論，以及血管生理病理學更成為眾多研究的焦點。有關疾病下血管內皮、血管中層和動脈外膜之研究，我們確信血管不只是導管而已，在血流之調節和功能方面，也扮演相當重要的角色。目前的新觀念是：全身血管的內皮細胞暨功能將成為治療和預防病理過程之標的。因為它們漸漸地被認為和心臟血管疾病有關。對於血管內皮多重角色之瞭解，導致血管健康觀念之形成。我們認為：恢復血管內皮細胞之正常、將可預防臨床心臟血管疾病之進展。到目前為止，改變生活習慣如戒煙和運動、飲食習慣之調理包括新的健康飲料（葡萄原汁）加上規律性有氧運動習慣之養成。藥物治療如 HMG-COA 還原西每抑制劑和血管收縮素轉化媒抑制劑、雌激素補充療法、補充飲食中之抗氧化物、以及 L-精胺酸、葉酸、包括體內重金屬之祛除或清除身體過多之自由基之觀念、以及荷爾蒙療法，皆可改善血管內皮細胞之功能，進而預防動脈硬化癥惡化、因此我們將目前最新文獻暨臨床經驗整理於后，提供醫界同仁做參考。

關鍵詞：動脈硬化（Atherosclerosis）
自由基理論（Free radical theory）
內皮受傷（Endothelial injury）
腎素-血管收縮素系統（Renin-angiotensin system）
精胺酸（L-arginine）

前言

造成心臟血管疾病最重要的因素是動脈硬化粥瘤疾病。血中膽固醇過高，高脂飲食、高血壓、糖尿病、同胱胺酸過高等皆是動脈瘤硬化之致病因素 1,2。而自由基理論、血管分子生理學的長足進步，血管內皮受損理論，以及動脈硬化之相關性，它的神秘面紗，已逐漸被醫學界所瞭解 2-5。目前我們已經知道這些疾病和其他危險因子；諸如吸煙、高脂飲食等，皆會損害血管內皮細胞功能，破壞許多內皮細胞功能間之微妙平衡，例如血管擴張和收縮、平滑肌細胞之生長抑制和促進、抗栓塞和前栓塞、抗發炎和前發炎，抗氧化和前氧化，這種不平衡會導致血管內皮病理狀態 6-8。自由基病理學以及內皮受傷理論乃是人類動脈粥瘤硬化疾病發生及病理進展過程當中，扮演相當重要之角色 7-9。事實上，（食療即藥療）如何補充食物中天然抗氧化劑、葉酸、精胺酸 9-12；如何吃得健康、營養均衡、規律有氧運動、減緩動

脈硬化之負擔，將是二十一世紀國人面臨人口老化必需考慮的課題 9-12。首先我們要介紹的是：（一）血管功能和血管內皮功能異常，（二）其次是動脈粥瘤與內皮受傷理論相關病理過程，（三）氧化壓力與血管內皮功能之關係，（四）介紹目前營養食品對於心血管保護作用，（五）荷爾蒙療法，（六）食療，（七）結論：希望本篇論文能將最新血管內皮系統功能、精胺酸、一氧化氮系統功能以及動脈硬化之相關致病因子，以及預防保健之道 - 包括抗氧化、荷爾蒙暨食療方式做一詳盡的闡述，提供國人參考。

(一) 血管的功能和血管內皮功能異常 (Vascular Function and Endothelium Dysfunction)

(血管的放鬆必須完整的內皮功能) 是瞭解人類血管系統對於血流需求改變反應具有重大影響之第一步 3,7。

正常情況下，血管內皮會提供一個平滑的，不會造成栓塞之表面，並且作為滲透的屏障。甚而內皮會合成及釋放許多影響血管功能之物質 3,7,11。這些物質可以調節血管平滑肌之功能及構造。(表一) 3。完全正常之血流圖譜見於圖一。輕度的內皮層肥厚亦可導致功能性血流量輕度受損 (圖二) 6-7。鈣化斑形成對於血流之影響可見於圖三至圖八。

1. 血管的放鬆功能

整個人體血管內皮系統約有六個網球場面積那麼大，構成人體最綿密的交通系統。血管分泌物中最引人注意的就是內皮衍生之鬆弛因子，這是最有效的內源性血管擴張劑，也就是所謂一氧化氮 (NO) 3,11。正常血管在接受體依賴型促進劑如徐緩蛋白 (bradykinin) 和乙醯膽鹼 (acetylcholine) 或物理因素如切磨力時，則血管內皮衍生的一氧化氮會釋放出來 6,12,13。事實上在臨床及基礎醫學研究當中，內皮釋放一氧化氮的能力通常是用來檢查血管內皮功能之指標 14-16。(表二)

血管功能正常的內皮系統會持續釋放少許的一氧化氮，使血管保持某種程度之擴張 3，除此之外，一氧化氮也有下列保護血管的功能諸如：(1) 擴張血管經由鬆弛血管平滑肌細胞，(2) 抑制平滑肌細胞、內皮細胞和單核細胞增生。(3) 抑制血小板凝集，以及 (4) 抑制內皮和血小板相互作用 3,4,6。(表三)

事實上，體內血管擴張劑如徐緩蛋白，透過內皮進行的生理過程中具有下列重要功能：(1) 活化 L-精胺酸-一氧化氮路徑，促進擴張，抑制平滑肌細胞增生，(2) 活化前列腺環素和內皮衍生之過極化因子釋放、抑制血小板的凝集和血管平滑肌收縮，以及 (3) 造成組織型胞漿溯源活化劑 (t-PA) 活性增加，促進纖維蛋白分解 3,4,6。(表三) 前列腺環素是因應血流之切應力和內源的介體如徐緩蛋白所產生之一種局部性血管擴張劑 3,11,13。前列腺環素經由內皮細胞釋放後，可使血管中層之平滑肌鬆弛 3。接著，前列腺環素進入血管腔中，預防血小板黏附於內皮上。前列腺環素抑制生長因素釋放可預防動脈內壁加厚 3。

2. 血管的收縮功能

血管內皮生成物質，屬於血管收縮劑方面如血管收縮素 II 和內皮素 (endothelin) 3,17。血管收縮素 II 是一種強烈的血管收縮及生長促進物質，它是由血管收縮素 I 經過血管收縮轉換媒 (ACE) 作用形成的 3,18。ACE 主要位於血管內皮表面，血管收縮素 II 會刺激內皮素釋

放 3,18。到目前為止，內皮素是所有已知血管收縮素中效力最強之一種 3,17,18。

高血壓病人、心肌梗塞、冠心病以及任何形式之心衰竭病人，血管中內皮素含量上升 18-22。研究資料顯示內皮素快速增加高血壓之活性 18-22。相反的，前列腺環素和一氧化氮會抑制 18-20。使用 ACE 抑制劑，亦可改變組織腎素 - 血管加壓素系統之活性，從而使心臟暨血管再造 (remodeling)。生理上，內皮藉著一氧化氮的合成及釋放使血管擴張，而收縮因子，維持血管的張力和構造 18,20。然而，就疾病生理病理情況下，因為血管收縮物質如血管收縮素 II 佔優勢，因此造成血管收縮 18,20。

已發生動脈硬化之冠狀動脈，注射乙醯膽鹼會產生收縮反應 23-25。因此血管擴張功能受損程度和早期至晚期的動脈粥瘤硬化程度 (包括解剖上狹窄程度) 是息息相關的 23-25，根據推論，它和冠狀血管痙攣相關 23-26。事實上，國內外著名醫學中心所作研究及我們的觀察皆以指陳：動脈硬化之治療是以血管內皮健康為依歸。而血管內皮系統的健康與維護將是預防性標的 23-25。因為它是動脈硬化最先期的指標。(表二、表三)

內皮依賴型血管收縮或內皮功能異常，出現於早期動脈血管硬化過程中。此時只有心臟血管疾病的致病因素，而沒有立即明顯之疾病症狀。例如患有飲食誘發的血膽固醇過高的動脈，雖然它們的動脈壁沒有結構上之改變，但是血管內皮功能受損。人類同樣會發生此種情形：具有心血管疾病之致病因素，如抽煙、高膽固醇血症，其冠狀動脈血管攝影 (coronary angiography) 正常，但心外膜動脈對於乙醯膽鹼之一般性血管擴張反應反而轉變成血管收縮反應，而非正常性擴張反應，這些機轉與內皮衍生的一氧化氮釋放量減少以及血管受體依賴型產物 (血管擴張物質) 減少息息相關。(表二、表三)

(二) 血管內皮功能異常與動脈粥瘤硬化斑形成與血流之相關影響：動脈硬化理論基礎 (表二、表三)

正常血管內皮會持續釋放一氧化氮除了調節血管張力外，本身也具有抗粥瘤形成之功用，平衡代謝過程中由氧衍生自由基所產生之影響 3,4。目前公認一氧化氮具抗粥瘤之作用如下 3,4,16：(1) 抑制血小板的凝集，(2) 改善內皮和白血球之相互作用，(3) 抑制單核球發炎處遷移。如果一氧化氮的活性降低，這些作用會喪失，而由氧衍生之自由基如過氧化物陰離子會取得優勢。當血管內皮受到傷害時 (包括內外因性：諸如高脂、高膽固醇飲食，有毒蛋白質過多 (血液中同胱胺酸過高)，高血壓、糖尿病、抽煙、缺乏雌激素，血管內皮系統發生發炎反應，造成過氧化物陰離子之增加 2-7。來自動脈壁之氧化產物會開始氧化 LDL (低密度脂蛋白膽固醇) 而氧化的 LDL 會誘導內皮細胞製造黏著分子 3,27,28：例如血管細胞黏著分子 (VCAM) 或細胞內黏著分子 (ICAM)，它們會促進白血球黏著到內皮上；還有單核白血球活化劑，如單核白血球化學性誘發蛋白質 -I (MCP-1)，它可幫忙單核白血球的遷移 3,27,28,29。單核白血球黏附在內皮細胞後，形成巨噬細胞，繼續進行氧化過程，同時製造一種平滑肌細胞之生長因子及一種由血小板衍生之生長因子 3,27,28,29。負責吞噬過氧化 LDL 之巨噬細胞，稱之為泡沫細胞 (foam cell)，這是最早期動脈粥瘤硬化損害 27-29。泡沫細胞逐漸裝滿膽固醇，形成脂肪層 27-29。然後，進一步發展成動脈粥瘤硬化。基本上血管內皮會釋放某些物質，維持血管內皮層生長抑制和生長促進之間之平衡 3。血管內皮功能正常時，生長抑制因子通常比生長促進因子還重要，血管壁沒有平滑肌細胞增生之現象 3。然而當內

皮功能異常時候，生長促進因子較佔優勢 5,6。生長促進因子佔優勢可能導致血管之重新改造，或是血管構造之改造 (vascular remodeling) 5,6。而血管的重新改造與許多心臟血管疾病息息相關 5,6,28。舉例來說，高血壓的血管中層加厚，管徑縮小，細胞外基質增加，這些改變和血管功能異常有關，包括會加重動脈硬化之形成 5,6,28,29。(如圖 五至八) 特別是受損的內皮依賴型鬆弛功能。其他還有生長因子，局部影響血管物質，基質中蛋白質和蛋白分解媒表現提高 5,6,28,29。高血壓病人血管結構改變，因此使他們易罹犯動脈粥瘤硬化，心肌局部缺血，中風和腎臟衰竭以及肢體跛行等諸多後遺症。待會兒，我們會以實證來說明 (圖九、十)。在正常情況下，纖維蛋白分解系統會保持穩定的平衡，因此人體可自動預防血管內的栓塞 6,30。這個平衡大部分是內胞漿素原活化劑 (主要為組織型胞漿素原活化劑 (t-PA) 和胞漿素原活化劑抑制劑 (plasminogen activator inhibitor: PAI)，而最主要者為 PAI-I 6,30-33。後者和心肌再梗塞有關 6,33。

t-PA and PAI-I

這兩種因子都是由內皮細胞和平滑肌細胞所合成的 30-33。人體中當氧化的低密度脂蛋白 (LDL) 存在時，它會破壞纖維蛋白分解平衡，因而促進栓塞形成 30-33。特別是內皮細胞接觸到氧化之 LDL 時，PAI 的含量會增加，甚至血管內皮細胞和單核白血球會釋放大量的促凝劑 30-33。血管內皮在正常情況下，這些促凝劑會出現於動脈內腔 33。一旦血小板破裂後，血液接觸到高濃度之促凝劑組織因子 (coagulant tissue factor)，造成血塊凝集，因而導致急性冠心症暨中風之後續反應 33,34。當然不穩定性之動脈硬化癥也是主要扮演角色 28,33。尤其在氧化壓力下 (oxidative stress) 下誘發血管痙攣造成血栓和栓塞 6,33。特別是氧化的 LDL 會引發內皮素增加，並且抑制一氧化氮合成媒之表現 3,6,28,33。內皮衍生之一氧化氮被認為可以抑制血小板之聚集 3,6,28,33。所以過多的氧化的 LDL 會妨礙血管擴張反應，並且容許血小板的聚集和凝集，這些均會加速動脈硬化癥形成及進展甚至破裂 3,6,28,33

(三) 腎素—血管收縮素系統對於血管內皮之影響

腎素—血管收縮素系統 (RAS) 長久以來一直是腎性高血壓之主要機制 26,35。但它對於正常心臟血管功能之維持非常重要 26,35。此系統亦和冠心病之病理息息相關 26,35。目前已經知道腎素—血管收縮素系統有兩種。第一種是循環型腎素—血管收縮素系統，從腎臟將腎素釋放到血漿中開始 26,35。腎素將血管收縮素原轉化成血管收縮素 I，血管收縮素 I 再由循環的血管收縮素轉化酵素 (ACE) 轉化成血管收縮素 II 35。另一種是"組織型局部型"系統 26,35。循環的或局部製造的血管收縮素 I 經過局部的 ACE 轉化成為血管收縮素 II 26,35。內皮細胞包含釋出 ACE，而血管收縮素 II 之合成部份是在血管壁。體內少於 10% 的 ACE 會存於血漿中循環，其餘 90% 位於組織內 26。醫學界相信循環型血管收縮素 II 之合成，對於急性或短期之心臟血管恆定非常重要 35。

(五) 氧化壓力與血管內皮功能系統之關係 (表四)

對於阻抗較大之小血管 (Resistance Vessel)，內皮功能異常會限制及降低器官的灌注。對於口徑較大之引流大血管 (Conduit Vessel) 內皮功能異常會限制這些血管內血流量，加重左心室的負擔、削弱左心室的射出能力以及收縮舒張功能 3,6,34。事實上，血管擴張和收縮的平衡，主要是由內皮合成一氧化氮和 RAS 構成要素能力所決定 3,4。循環型的 RAS 以及局部

組織 RAS 和內皮所產生能夠影響血管的物質，有密切之相互作用 26。當內皮受到破壞時會發生不平衡現象，引起血管收縮，造成前栓塞、發炎、生長和氧化之因子居於優勢之地位 26。血管內皮的 ACE 會影響局部型徐緩蛋白的活性，分解並減除這種內皮依賴型血管擴張素活性，結果使徐緩蛋白 (bradykinin) 喪失活化 L-精胺酸 - 一氧化氮途徑之能力 35。因此 ACE 和栓塞、纖維蛋白分解以及血管張力平衡維持間，有著錯綜複雜之關係 3,6,30-35。在生理上，低含量的組織型血管收縮素 II 有助於維持血管的構造和張力。而在病生理方面，高血壓、血膽固醇過高，抽煙或糖尿病引起的組織血管收縮素 II 含量上升，它會產生不良的影響 36。

它們可能會破壞生長抑制因子，促進平滑肌細胞收縮及增生。血管收縮素 II 也會誘發內皮素表現，增強腎上腺素和血管收縮素 II 產生之內皮素收縮反應 35,36。在試管實驗中，血管收縮素 II 可以刺激內皮細胞之胞漿素原活化劑抑制劑-I (PAI-I)，顯然它對人體至少也會產生相關的效應 35,36。血管壁組織 (局部) 血管收縮素 II 會促進過氧化物陰離子的產生，過氧化物陰離子是一種會分解一氧化氮之自由基。當血管的平滑肌細胞暴露於生理含量之血管收縮素 II 4 到 6 小時，會讓細胞內過氧化物陰離子之生成量增加 2 至 7 倍 37。過氧化物因為血管內壁氧化媒被活化後造成的 (NADH 和 NADPH)。因此：組織 (局部) 血管收縮素 II，特別會活化能夠促進局部過氧化物生成的酵素系統 37。

氧化壓力之增加與所有心血管疾病之致病因子均有關聯 6。因應這些致病因素，體內會產生自由基 (reactive oxygen species)，如過氧化物陰離子 6。除了吞噬細胞和潛入之單核白血球細胞中發現有自由基外，內皮和平滑肌細胞也會產生自由基 36,37。NADH/NADPH 氧化媒是一個會製造大量自由基之酵素系統 35-37。其活性受到血管收縮素 II 之調節。血管收縮素 II 增加會提高血管內氧化系統的活性 35-37。

自由基如過氧化物，對於細胞功能具多種影響，包括：(1) 減低一氧化氮之活性，生長的誘導激媒 (kinase) 活性之調節，和脂肪的過氧化 35-37。這些途徑在血管平滑肌細胞肥大和增生之長期反應上，扮演次級信使的功能 3,6,35-37。(2) 在血膽固醇過高的情況下，活化和發炎有關的基因，導致動脈粥瘤的形成 3,6,33-37。(3) 高血壓和血管再狹窄情形，血管平滑肌細胞增生，導致血管重新改造和肥大 10,35-37。

總之：心臟血管致病因素引發之一連串事件，皆肇因於氧化壓力之增加，導致內皮功能之異常 3,6,34-37。功能異常之內皮中，一氧化氮活性降低，而 ACE、血管收縮素 II 和其他局部調節者活性增加，因此進一步擴大氧化壓力 34-37。內皮衍生因素之間之不平衡，讓有害之物質如胞漿素活化劑抑制劑-I (PAI-I)、黏著分子如血管細胞黏著分子 (VCAM) 或細胞內黏著分子 (ICAM) 以及強力血管收縮內皮素形成優勢 30-32。造成血管內壁發炎、血管收縮、血小管破壞、以及血管重新改造和栓塞 30-32,34-37。這些生理病理之變化導致臨床後遺症諸如急慢性冠心病症候群以及腦部暫時性缺血症狀/中風和末梢循環疾病血流之病理轉機 30-32,34-38。(表一至表三)

(六) 心血管保護作用之相關醫用營養食品 (表五) 12,39

維他命 E (Vitamin E)

脂相抗氧化物維他命 E 可保護組織脂質不受氧化自由基攻擊 12,40。已被廣泛研究之維他命證實發現它會增加脂質過氧化之阻抗性，且會改善內皮血管擴張功能，並且降低血小板之凝集。許多大型研究業已證實補充維他命 E 之好處諸如：

- (1) 膽固醇降低 (CLAS) 之研究- 男性每天補充維他命 E ≥ 100 國際單位者比服用低於 100 國際單位較少冠心病之進展 41。
- (2) 動脈硬化危險度社區研究 (ARIC) - 使用維他命 E 可減緩動脈硬化之進展，尤其是減少頸動脈內中膜厚度，男性仍不具明顯意義 ($p=0.13$)，女性具明顯意義 ($p=0.03$) 42。
- (3) 劍橋大學心臟抗氧化物研究 (CHAOS)，使用劑量 400 至 800 國際單位可減輕冠狀動脈硬化者，降低非致命性心肌梗塞危險率達 77% 42。
- (4) 使用維他命 E 600 國際單位可明顯改善抽煙病人血管內皮功能 40。

維他命 C (Vitamin C)

水相抗氧化物維他命 C 可捕捉自由基，尤其在脂質過氧化之前 12，維他命 C 可增強維他命 E 之活性 12,43。可改善內皮的功能尤其是慢性心衰竭病人 44。藉由增加一氧化氮之血管擴張活性維他命 C 可明顯改善內皮細胞功能尤其是高血壓、高膽固醇血症以及糖尿病病人 45,46。再 ARIC 之研究裡維他命 C 可減緩大於 55 歲男女性動脈硬化之進展 47。但 CLAS 之研究高量攝取維他命 C，統計上仍無法顯示其心血管益處 41。這些不一致性，包括病人之取樣以及服用劑量之不同，如何各種抗氧化劑搭配服用，避免副作用而達成其療效，仍是目前醫界有待整合之課題 39。

輔媒(CoQ10) (Coenzyme Q10)

脂相抗氧化物 CoQ10 是自由基之清除者可再生維他命 E 12，它可抑制低密度脂蛋白氧化 12。在動物暨人類的實驗輔媒 (CoQ10) 可保護在心室功能避免缺血性再灌注的傷害 48。特別是經由抗氧化能力之作用 12。

胡蘿蔔素(Carotenoids)

目前大約有 600 種以上天然的胡蘿蔔素存於大自然界，這些脂溶性的食物色素提供許多水果及蔬菜鮮豔的顏色 12,39,43。他們藉由體內脂蛋白來轉移至全身，胡蘿蔔素對於自由基之嵌制作用可用來預防脂質之過氧化 12,39,43。

β 胡蘿蔔素-最獨特且受最完整的研究非 β 胡蘿蔔素莫屬，它是維他命 A 的前身 12,39，它存在於許多黃色，橘黃色吸收深綠色蔬菜及水果中，在健康專業人員追蹤研究中，男性攝取胡蘿蔔素高者其罹犯冠心病之比率明顯偏低 43。另一份護士健康研究認為高量攝取者較低量攝取者其冠心病危險度可降低 22%。但高攝取者，尤其是抽煙病人其肺癌率較高 49。截至目前，從自然界攝取，飲食均衡，仍是胡蘿蔔素主要攝取方式 12,39。

蕃茄素(Lycopene)

它使蕃茄呈現紅色 12。此種物質較胡蘿蔔素更具抗氧化能力 12。關於歐洲區域多家醫學中心共同研究主題：心肌梗塞暨乳癌 50。發現高組織濃度之蕃茄素伴有低危險度心肌梗塞發生率 50。蕃茄素同時具有前列腺及腸胃道保護作用，可預防及降低癌症之發生率 12。相對的，低度攝取蕃茄素會伴有眼球黃斑退化病變 39。

黃酮素(flavonoids)

目前自然界大約有四千種以上之黃酮素存在於水果、蔬菜、紅酒、茶葉當中，提供蔬菜中天

然的顏色，結構及味道 12,39。黃酮素本身是自由基清除者，提昇血管之放鬆作用及幫忙預防動脈硬化 12,39,51。不同種類之黃酮素具有抗高血壓、抗心率不整、抗發炎及抗過敏之特性 12,39。一項荷蘭高齡人口之研究發現：攝取不同類的黃酮素與冠心病具反向關係 51。其心血管的死亡率可降低 50% 51。相同的結果亦可見於芬蘭的二年追蹤研究 52。在美國醫護人員的研究亦有相似的結果出現。一般而言，持續有四種不同黃酮素蔬果服用，會提供心血管保護作用 12,39。

黃豆製品 (Soy bean products)

豆類製品富含黃酮素，最主要成份為 genistein 可抑制栓塞之形成 12,39,54。黃豆製品可替代動物性蛋白質減低整體膽固醇暨低密度脂蛋白膽固醇 54。而此種效果機轉仍未闡述明白 12,39。

紅酒(Red Wine)

Quercetin 是食物黃酮類中最常見之物質，常見於紅酒當中 54。適量的紅酒具有心血管的保護作用 12,39,54，以及低密度脂蛋白過氧化。後兩者皆發生於動脈硬化之過程 12,39,54,55。

藍莓(Blue berries)

藍莓水相萃取物質富於抗氧化能力，比維他命 C 更強 39，對於低密度之蛋白過氧化具有保護作用 2,39。

甘草根(Licorice root)

中國人認為它是醫用植物已達數千年之久。事實上它具有抗氧化能力，抗凝集、抗發炎及對抗病毒之效用 12。但是高量服用，會造成低血鉀及礦物類固醇分泌過量，後者會導致鈉離子儲留，鉀離子耗損，水腫及高血壓 12。

葡萄汁(Purple grape juice)

葡萄原汁內含黃酮素亦是相當強的抗氧化劑 55。根據史坦因等人在威斯康辛大學所做的研究報告顯示，對於冠心病病人每天喝 7.7 ± 1.2 cc /每公斤新鮮葡萄原汁可增加血管擴張達 $6.4 \pm 4.7\%$ ($p=0.003$) 去除年齡、血管大小，以及降低脂質及抗氧化劑等因子。葡萄原汁效果仍可達 $4.2 \pm 4.4\%$ ($p<0.001$) 統計深具意義，而低密度膽固醇過氧化速率可減緩 34.5% ($p=0.015$) 55。因此短期攝取紫色葡萄原汁可改善冠心病病人內皮細胞之功能並且預防低密度脂蛋白過氧化對於心血管疾病之預防期當有助益 55。

L-精胺酸(L-arginine)

目前有許多證據顯示精胺酸對於心血管病人相當有助益 6,12。尤其是它的代謝產物一氧化氮 6,12。一氧化氮是最強的內因性血管擴張劑，一氧化氮可抑制動脈硬化的進展 6,12。尤其是抑制血小板的凝集，單核球的粘黏及浸潤，血管平滑肌細胞的增生，以及氧化酵素之活性抑制 6,12。

對於動脈硬化疾病一氧化氮形成路徑通常是受損的，後者部分是因為內因性一氧化氮形成抑制劑增加所致-亦即 ADMA 非對稱性=甲醇精胺酸 6,12。它是一氧化氮合成媒競爭性拮抗劑

6,12。而此種效應可經由口服或注射補充精胺酸得到緩解 6,39。使用 L- 精胺酸可改善冠狀動脈及末梢血流 6,12,56。根據梅約臨床試驗，每天可服 9 克精胺酸可改善乙醯膽鹼對前臂血流反應 150% 57。而且明顯減低心絞痛發作次數 57。而我們搭配飲食療法，行為療法和各種抗氧化物及胺基酸療法亦呈現此種療效，可減緩動脈硬化之進展。此外，目前有更多的文獻支持，精胺酸療法，諸如它可改善心絞痛病人之運動耐量，以及膽固醇過高引發之內皮功能異常等 58-60。另外心絞痛病人但冠狀攝影正常病人服用精胺酸亦可改善血管內皮功能 60。甚至注射精胺酸療法可以減低心肌梗塞之大小 61。此外精胺酸療法亦可減輕內皮層增生，改善動脈硬化之進展 56-61。

L- 精胺酸是一氧化氮的前身物質 3,6,12。經由一氧化氮合成作用產生一氧化氮 3,6,12，許多實驗和臨床研究都在病生理狀態下施加 L-精胺酸 3,6,12。因為諸多學者及研究人員發現在這些情況下，人體及實驗動物皆相當缺乏 L- 精胺酸，L- 精胺酸可以改善血膽固醇過高患者之冠狀動脈和末梢循環內皮功能異常現象，也可以改善任何心血管疾病誘發血管內皮功能異常 56-61。此外，實驗資料顯示 L-精胺酸在動脈粥瘤硬化之過程中，具血管內皮保護作用 56-61。單核白血球黏附到內皮上，是形成早期動脈粥瘤主要之步驟 61,62。試管研究顯示 L- 精胺酸能夠影響這個過程 62。此外，人類內皮細胞培養在含有 L- 精胺酸培養基中，可以減少單核白血球黏附到內皮細胞層，和缺乏 L- 精胺酸培養皿做比較，含有豐富 L-精胺酸培養 24 小時才會發生，這表示此種機制會影響內皮細胞，而不是單核白血球 62。另外 L-精胺酸也會減少人類血小板的聚集 63。

人體試驗中，連續四週給予血膽固醇過高患者 L-精胺酸，可以恢復內皮依賴型擴張，而此種效應在明顯動脈粥瘤硬化病人也會發生 64-66。另外跛行病人對於運動耐量之改善亦有明顯療效 58,65。另外，在一項隨機雙盲試驗當中，口服補充 L-精胺酸，對於患有中度到重度心衰竭病人，口服 L- 精胺酸 (6 克 ~ 12 克/每天) 六週後，可以改善前臂運動時之前臂血流，其他試驗亦可證實內皮功能也獲得明顯改善 67-70。其他補充口服 L- 精胺酸之好處包括改善動脈之順應性以及血管內皮功能，並且明顯降低循環性內皮素的含量 12,65-70。

葉酸(Folic acid)

吾人深知整體半胱胺酸是獨立性心血管疾病之危險因子之一 1,2,7,29,71,72，過高會影響血管內皮細胞之功能 7,71,72。使用葉酸每天 5 毫克(第一星期)其餘每天 10 毫克 (第二至六星期)，六星期後發現可減低半胱胺酸 4.4% ($p < 0.001$)，對於乙醯膽鹼擴張反應可增加 20% ($p < 0.05$)，一氧化氮濃度可增加從 $12.1 \mu\text{mol/l}$ 增加至 $18.0 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.05$) 7。而凝血因子 VWF 可減低，從 84% 減至 67% ($p < 0.05$) 7。因此補充葉酸可改善血管內皮功能 7,73，而高半胱胺酸血症是造成動脈硬化部份原因降低內皮功能，補充葉酸正可改善內皮功能 7,71-74。香港中文大學經過多年之研究認為每天 10mg 葉酸長期服用一年，則可明顯降低半胱胺酸從 0 ± 1.6 至 $7.9 \pm 2.0 \text{ mol/l}$ ($p < 0.01$)，而血漿葉酸濃度可從 23.9 ± 4.7 至 $40.4 \pm 4.8 \text{ n mol/l}$ ($p < 0.001$)。而前臂血流量可明顯改善從 $5.9 \pm 1.4\%$ 至 $8.4\% \pm 1.4\%$ ($p < 0.0001$) 7,74，而其他研究人員之經驗是每天 5 毫克至 10 毫克服用，加上抗氧化劑胺基酸等治療，亦可明顯降低半胱胺酸程度，暨改善前臂血流量 5 至 30% 不等，動脈硬化程度明顯改善 74-77，因此，預防心血管疾病應從食療做起，"You are what you eat" "You are what you absorbed" 誠哉斯言。

事實上，葉酸是維他命 B 群中成員，藉著誘發代謝蛋氨酸 (methionine) 酵素，降低血液半

胱胺酸含量 29,75-77。血液中半胱胺酸過高，與血管內皮功能異常有關 71-77。補充葉酸應可改善內皮功能異常，包括改善肱動脈內皮依賴型擴張 71-77，因為血管半胱胺酸過高是血管動脈粥瘤致病因子之一 1,2,7,29,71-77。因此，補充葉酸除了改善內皮功能外，在對抗動脈粥瘤硬化，具有正面之影響。

抗氧化劑/自由基綜論(Anti-oxidant and free radical concepts)

如果缺乏抗氧化劑，人體便會產生活潑的氧，進一步產生自由基，造成無法控制的連鎖反應 2,7。維他命 E, β 胡蘿蔔素和蕃茄素 (lycopene) 是天然的抗氧化劑，能夠捕捉自由基，因此可預防連鎖反應的發生 3,7，根據糖尿病實驗模式，由氧衍生之自由基對於血管反應性不正常之重要性，僅次於內皮異常 3-5,78-80。因此，給予抗氧化劑應是合理之治療方法 3-5,78-80，事實上，每天口服 2 克維他命 C 或注射維他命 C (24mg/kg) 都可以改善冠心病和糖尿病患者之血管內皮功能 7,81,82。研究顯示維他命 C 對於抽煙者和慢性心衰竭患者，也有類似效果。這些研究皆支持 (自由基之增加會導致血管反應性不正常) 之假說 3,4,7,81,82。其中之機制包括：由氧衍生之自由基會降低一氧化氮合成及釋放，或者是自由基會減弱或解除一氧化氮的活性 3,4,7,81,82。

維他命 C 影響不僅是超越內皮依賴型鬆弛之改善 81-84。補充維他命 C 對於年輕、健康男性抽煙者之影響如下 81-84：抽煙者單核白血球附著到內皮細胞數目增加，而且血漿中維他命 C 含量降低，經過十天補充維他命 C 後，增加了血漿中維他命 C 之含量，因而降低了白血球的黏著 81-84。對於抽煙者而言，單核白血球的黏附和可以受維他命 C 保護之關係 81-84，國外專家很有信心的指陳：自由基之增加和單核白血球及黏著性增加有關，而且自由基可藉由維他命 C 清除掉 81-84。另外，心臟衰竭病人涉及自由基形成，而這些自由基可以減弱一氧化氮的活性，並且破壞內皮之功能 3-5。實驗顯示：靜脈注射維他命 C 可以立刻恢復血流依賴型擴張；甚至四個月內之口服療法也有相同療效 80-84。這種效果和一氧化氮有關之血流依賴型擴張特別強烈 80-84。一般看法是：維他命 C 藉著一氧化氮之含量，改善慢性心衰竭患者之血流依賴型擴張 80-84。目前的經驗是：抗氧化劑合併葉酸、胺基酸療法長期使用 (包括口服暨靜脈注射) 會改善血管內皮功能。

(七) 荷爾蒙補充療法 (Hormone replacement therapy)

再五十歲的時候、女性冠心病發生率為男性的一半，但是到了六十歲，女性的發生率和男性相當 85。此外，雌激素的補充計劃和停經後女性罹犯冠心病機率降低有關 7,85,86，這表示雌激素列於停經前婦女，具有心臟保護作用 86。補充荷爾蒙之好處當中，只有 25 至 50% 與脂肪有關，另外機制包括雌激素對於血管功能的影響 86。

一系列研究顯示雌激素補充對於血管內皮功能之正面影響 87-89，每天補充 1 毫克雌二酮 (estradiol) 停經婦女，和安慰劑對照組相比，他們的內皮依賴型血管擴張反應較強 (雌二酮 13.5%；安慰劑 6.8%， $p<0.05$) 87。尤有進者，接受雌激素療法至少兩年的停經女性，和從未接受雌激素療法之停經婦女相比。他們的血流依賴型擴張反應較佳 ($6.2\pm 3.3\%$: $4.4\pm 3.4\%$; $p=0.01$) 87。這顯示雌激素補充療法對於內皮功能具保護作用 7,87-89。服用雌激素對於血流依賴型擴張的影響，和同時服用雌激素 (estrogen) 與黃體脂酮 (progesterone) 所產生的影響很類似 7,87-89。事實上，對於健康的停經女性而言，雌激素補充療法，改善前臂小血管內皮依賴型擴張 7,87-89。這表示雌激素對於微循環的好處與保護心臟之作用有關

7,87-89。

施行冠狀血管氣球擴張術（PTCA）之後之死亡率和心肌梗塞之發生率，在男性和女性是相當的 7,90。因為雌激素對於停經女性之潛在益處，使得服用雌激素之停經女性，在 PTCA 後發生再狹窄情形減少 7,90。一些大型回顧型研究指出：接受赫爾蒙治療後，因心肌梗塞死亡，非致命性之心肌梗塞、中風等發生率明顯減低 91。因此在冠心病或動脈硬化相關疾病下，雌激素補充計劃對於心血管的益處仍然存在。

(八) 食療(Food as one of the therapeutic interventions for improving endothelial dysfunction)

中國人非常注重食療，古語有云：（食療即藥療），因此：均衡飲食（Zone diet）是保護心血管健康之第一步 9,28,29,92-100。因此我們提出此項概念作為日常生活改善心血管功能之入門 7,28,29,92-100。關於魚油（fish oil）富含 Omega-3 脂肪酸可以改善高膽固醇血症病人之內皮系統功能，並且降低三酸甘油脂，許多研究皆已證實飲食中好的脂肪酸包括 Omega 3,6,9 對於心血管病人幫助極大 92-100。因此，經由營養專家與醫師建議從國人日常生活健康飲食做起，將是預防心血管疾病之不二法門。（詳見表六）

結論

總之，心臟血管疾病的預防應從日常生活暨飲食習慣做起，吾人已知：動脈硬化與血管內皮功能息息相關，如何減少氧化壓力暨減輕內皮功能異常，改善精胺酸 - 一氧化氮血管內分泌系統防止自由基之侵襲，減少組織腎素收縮素系統活性，減緩人類動脈粥瘤硬化所產生心肌梗塞、中風、猝死的惡夢，有賴於醫界同仁共同努力。由於自由基暨內皮受損，精胺酸——一氧化氮理論之風行，我們更知了解心血管疾病之致病生理病理機轉，亦更能有效預防它的進展。將來基因解碼，人類終將處於（未病先知）之時代。我們相信：預防勝於治療，如何正確使用心血管預防醫學知識及療法，將使我們握有更大的能力來解決心血管疾病之基本病因，血管內皮的健康將是預防心臟血管疾病之終極治療目標，誠哉斯言！

參考文獻

1. Ross R. Factors influencing atherogenesis. In : Alexander RN, Schlant RC, Fuster V, eds. Hurst's the heart arteries and veins, 9th ed, vol. 1. New York: McGraw-Hill, 1998:1139-59.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. Nature 1993; 362:801-9.
3. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. Clin Cardiol 1997; 20 (Suppl. II): 2-10.
4. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. Nature 1998; 333:664-6.
5. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: report from the Committee on Vascular Lesions of the Councils on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995; 92: 1355-74.
6. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. Clin Cardiol 1997; 20(Suppl II): 11-7.
7. Cooke JP. Therapeutic interventions in endothelial dysfunction: endothelium as a target organ.

- Clin Cardiol 1997; 20(Suppl II): 45-59.
8. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, Frei B, Selwyn AP, Ganz P. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-93.
 9. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338:1546-50.
 10. Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Effect of increased availability of endothelium-derived nitric oxide precursor on endothelium-dependent vascular relaxation in normal subjects and in patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87:1475-81.
 11. Cooke JP, Dzau VJ. Derangements of nitric oxide synthase pathway, L-arginine, and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96:379-82.
 12. Cooke JP. Nutraceuticals for cardiovascular health. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A): 43S-5.
 13. Uematsu M, Obara Y, Navas JP, et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress. *Am J Physiol(Cell physiol)* 1995;269: C1371-8.
 14. Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, et al. effects of oral L-arginine on endothelium-dependent vasodilation and markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:271-6.
 15. Leffroy DC, Crahe T, Clren NG, Davies GJ, Maseri A. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on epicardial coronary artery caliber and coronary blood flow in humans. *Circulation* 1993; 88:43-54.
 16. Adams MR, Mc Credie R, Jessup W, Robinson J, Sulliran D, Celermajer DS. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation and reduces monocyte adhesion to endothelial cells in young men with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129: 264-9.
 17. Luscher TF, Oemar BS, Boulanger CM, Hahn AW. Molecular and cellular biology of endothelin and its receptor, part 1. *J Hypertens* 1993; 22: 7-11.
 18. Gibbons GH. Vasculoprotective and cardioprotective mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibition: the homeostatic balance between angiotensin II and nitric oxide. *Clin Cardiol* 1997; 20(suppl. II): 18-25.
 19. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
 20. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22(suppl 4): 1-14.
 21. Panza JA. Endothelial dysfunction in essential hypertension. *Clin Cardiol* 1997; 20(suppl II): 26-33.
 22. Drexler H. Hypertension, heart failure, and endothelial function. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A): 20S-2.
 23. Quyyumi AA, Dakak A, Andrews NP, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation: impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95: 1747-55.
 24. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with

- quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258-65.
25. Schlaifer JD, Wargovich TJ, O'Neil BJ, et al. Effects of quinapril on coronary blood flow in coronary artery disease patients with endothelial dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1594-7.
26. Cannon III RO. Potential mechanisms for the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on endothelial dysfunction: the role of nitric oxide. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A): 8S-10.
27. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. Lewis A. Conner Memorial Lecture (review). *Circulation* 1997; 95: 1062-71.
28. Gotto A, Pownall H. Evolution of lesions. In: Gotto A, Pownall H, eds. *Manuals of lipid disorders-reducing the risk for coronary artery disease*, 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: chap6: 67-83.
29. Gotto A, Pownall H. Atherosclerosis: overview and histologic classification of lesions. In: Gotto A, Pownall H, eds. *Manuals of lipid disorders-reducing the risk for coronary artery disease*, 2nd ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: chap 5: 56-66.
30. Shah PK. Plaque disruption and coronary thrombosis: new insights into pathogenesis and prevention. *Clin Cardiol* 1997; 20(suppl II): 38-44.
31. Stiko-Rohm A, Wimun B, Hamsten A, Nilsson J. Secretion of plasminogen activator inhibitor-I from cultured human umbilical vein endothelial cells is induced by very low density lipoprotein. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 1067-73.
32. O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; 92: 945-51.
33. Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1997; 95: 594-9.
34. Oavies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 1990; 82(suppl II): 38-46.
35. Berkenboom G. Bradykinin and the therapeutic actions of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A): 11S-3.
36. Pitt B, Konstam MA. Overview of angiotensin II-receptor antagonists. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A): 47S-9.
37. Vaughan DE. Endothelial function, fibrinolysis, angiotensin-converting enzyme inhibition. *Clin Cardiol* 1997; 20(suppl II): 34-7.
38. Gould KL. Focus for the new millennium-diffuse coronary artery disease and new paradigms in cardiovascular medicine. *ACC Cur J Rev* 2000; 9: 10-6.
39. Barry S. The zone and your heart. In: Barry Sears, Bill Lawren. Eds. *The Zone-A Dietary Road Map*. Harpers Collins Publishers, Inc, New York, NY10022. 1995; 135-63.
40. Neunteufl T, Priglinger U, Heher S, et al. Effects of Vitamin E on chronic and acute endothelial dysfunction in smokers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 277-83.
41. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. Serial angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA* 1995; 273: 1849-54.

42. Stephens NG, Parsons A, Schofield PM, et al. Randomized trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS). *Lancet* 1996; 347: 781-6.
43. Sies H, Stahl W. Vitamin E and C, β -carotene, and other carotenoids as antioxidants. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(suppl): 1315S-21.
44. Hornig B, Arakawa N, Kohler C, Drexler H. Vitamin C improves endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 97: 363-8.
45. Solzbach U, Just H, Jeserich M, Hornig B. Vitamin C improves endothelial dysfunction of epicardial coronary arteries in hypertensive patients. *Circulation* 1991; 96: 1513-8.
46. Ting HH, Creager MA, Ganz P, Roddy MA, Haley EA, Timimi Fk. Vitamin C improves endothelium dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans with hypercholesterolemia. *Circulation* 1997; 95: 2617-22.
47. Kritchevsky SB, Shimakawo T, Tell GS, et al. Dietary antioxidants and carotid artery wall thickness: the ARIC study. *Circulation* 1995; 92: 2142-50.
48. Yokoyama H, Lingle DM, Crestanello JA, et al. Coenzyme Q10 protects coronary endothelial function from ischemia reperfusion injury via an antioxidant effect. *Surgery* 1996; 120: 189-96.
49. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1550-9.
50. Kohlmeier L, kark JD, Gomez-Garcia E, et al. Lycopene and myocardial infarction risk in the EURAMIC study. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 618-26.
51. Hertog MGL, Feskens EJM, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly study. *Lancet* 1993; 342: 1007-1.
52. Knekt P, Reunanen A, Jarvinen R, Seppanen R, Heliovaara M, Aromaa A. Antioxidant vitamin intake and coronary mortality in a longitudinal population study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1180-9.
53. Hollman PCH, Katan MB. Absorption, metabolism, and health effects of dietary flavonoids in man. *Biomed Pharmacol Ther* 1997; 51: 305-10.
54. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol* 1995; 33: 1061-89.
55. Stein JH, Keevil JG, Wiebe DA, Aeschlimann S, Folts JD. Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999; 100: 1050-5.
56. Boger RH, Bode-Boger SM, Thiele W, JunKor W, Alexander K, Frolich JC. Biochemical evidence of impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95: 2068-74.
57. Lerman A, Burnett JC Jr, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR Tr. Long-term L-arginine supplementation improves small -vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998; 97: 2123-8.
58. Ceremuzynski L, Chamiec T, Herbaczynska-cedro K. Effect of supplemental oral L-arginine on

- exercise capacity in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 331-3.
59. Maxwell AJ, Anderson BA. Improvement in walking distance and quality of life in peripheral arterial disease by a nutritional product or enhance nitric oxide activity. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 277A.
60. Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, et al. Effect of oral L-arginine on endothelium-dependent vasodilation and markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 271-276.
61. Nakanishi K, Vinten-Johansen J, Lefer DJ. Intracoronary L-arginine during reperfusion improves endothelial function and reduces infarct size. *Am J Physiol* 1992; 263: H1650-8.
62. Theilmeier G, Chan JR, Alpour C. Adhesiveness of mononuclear cells in hypercholesteronemic humans is normalized by dietary L-arginine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(12): 3557-64.
63. Marietta M, Faochinetti F, Neri I, Piccinini F, Volpe A, Torelli G. L-arginine infusion decreases platelet aggregation through an intraplatelet nitric oxide release. *Thromb Res* 1997; 88(2): 229-35.
64. Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet* 1991; 338: 1546-50.
65. Charbonneau F, Anderson TJ. Effects of antihypertensive agents on endothelial dysfunction: rationale for the brachial artery normalization of forearm function study. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A): 34S-6.
66. Stecoart PJ. Impact of endothelin-1 on vascular structure and function. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A): 14S-6.
67. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 706-13.
68. Kubo SH, Rector TC, Williams RE. Endothelium dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589-96.
69. Hirooka Y, Imaizumi T, Tagawa T. Effects of L-arginine on impaired acetylcholine-induced and ischemic vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 658-68.
70. Schmidt H, Walter U. NO at work. *Cell* 1994; 78: 918-25.
71. Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyper homocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1149-55.
72. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
73. Hanaratty CG, McAuley DF, McGurk C, Young IS, Johnston GD. Homocysteine and endothelial vascular function. *Lancet* 1998; 351: 1288-9.
74. Weeks, McCrobon JA, Chook P, et al. Chinese adults are less susceptible than whites to age-related endothelial dysfunction. *Jam Coll Cardiol* 1997; 30: 113-8.
75. Chao CL, Kuo TL, Lee YT. Effects of methionine-induced hyper homocysteinemia on

- endothelium-dependent vasodilation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000; 101: 485-90.
76. Celermajer DS, Sorenesn K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocysteinemia but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 32: 854-8.
77. Bostom A, Breaulieu AJ, Gohh RY, et al. Enhanced reduction of fasting total homocysteine levels with supra physiological versus standard multivitamin dose folic acid supplementation in renal transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(2)(suppl A): 238A(1023-43: poster).
78. Andrew PR, Skyrme-Jones BSc, O'Brien RC, Luo M, Meredith IT. Endothelial vasodilator function is related to low-density lipoprotein particle size and low-density lipoprotein vitamin E content in Type 1 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 292-9.
79. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellites. *Circulation* 1993; 88: 2510-6.
80. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721-724.
81. Gilligan DM, Sack MN, Guetta. Effect of antioxidant vitamins on low-density lipoprotein oxidation and impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1611-7.
82. Levine GN, Frei B, Koulouris SN. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 1107-13.
83. Heitzer T, Just H, Munzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996; 94: 6-9.
84. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. *Am J Physiol* 1997; 273: H1644-1650.
85. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and the risk of coronary heart di-sease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-10.
86. Espeland MA. Cardioprotective effects of postmenopausal hormone treatment. *Am J Cardiol* 1998; 82(10A): 37S-9.
87. Lieberman EH, Gerhard MD, Uebata A, et al. Estrogen improves endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1994; 121: 936-41.
88. Kim-Schulze S, Mc Gowan KA, Hubehak SC, et al. Expression of an estrogen receptor by human coronary artery and umbilical vein endothelial cells. *Circulation* 1996; 94: 1402-7.
89. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, et al. Effect of postmenopausal Hormone therapy on lipoprotein (a) concentration. *Circulation* 1998; 97: 979-86.
90. Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and non contraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinical Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 756: 1102-9.
91. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.

92. Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJH, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 265-270.
93. Shimo Kawa H, Lam JYT, Chesbro JH, Bowie EJW, Vanhoutte PM. Effects of dietary supplementation with cod-liver oil on endothelium-dependent responses in porcine coronary arteries. *Circulation* 1987; 76: 898-905.
94. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevention Trial. Gruppo 2 taliano per lo studio della Sopravvivenza nell' Infarcto Miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
95. Goode GK, Garcia S, Heagerty AM. Dietary supplementation with marine fish oil improves in vitro small artery endothelial function in hypercholesterolemic patients: a double-blind placebo-controlled study. *Circulation* 1997; 96: 2802-7.
96. Chin JPF, Dart AM. Therapeutic restoration of endothelial function in hypercholesterolemic subjects: effect of fish oils. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 29: 749-55.
97. Barr ML, Fehily AM, Gilbert JF. Effects of changes in fruit, fish, and fiber intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 75-6.
98. Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci Willett WC. Dietary intake of marine omega-3 fatty acids, fish intake and the risk of coronary disease among men. *N Engl J Med* 1995; 332: 977-82.
99. Curb JD, Reed DM. Fish consumption and mortality from coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 821-22.
100. Harris WS. Fish oils and plasma lipids and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 1989; 30: 785-807.

New Preventive Concepts of Cardiovascular Disease

Mike Lin

Department of Medicine, Ying-Shing GH, SY City, Tainan, and GECC-Kaohsiung

Cardiovascular disease is one of the most important health problems all over the world. Its molecular and physiological secrets are step by step being discovered. Although their manifestations diversified, new novel therapeutic strategies will gradually take over and attack new target. In the last decade, significant advances have occurred in our understanding of the presence and nature of endothelial dysfunction in a number of cardiovascular conditions including atherosclerosis and hypertension. Regarding free radical concept and endothelial injury concept as well as rennin-angiotensin system (RAS), endothelium-derived nitric oxide (NO) is now recognized

as an important mediator of endothelium-dependent vascular relaxation, and a defect in the NO system-decreased synthesis and /or release of NO by endothelial cells-is currently known to be the basic mechanisms for all cardiovascular disorders. Considering endothelium, medial layer, and adventitial layer in the diseased status, we believed that blood vessel is not to be conduit only. On the contrary, endothelial system plays the very important roles not only in the regulation of blood flow but also in the maintenance of normal vascular homeostatic status. Continued research targeted at the identification of the precise mechanisms responsible for endothelial dysfunction will lead to the development of novel therapeutic approach to reduce the vascular complications associated with the atherosclerotic process. Currently, life style modification such as smoking cessation and regular exercise, together with high fiber and low fat balanced diet will enhance and maintain vascular health. Lipid-lower agents and angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II blocker also improved endothelium function. Moreover, antioxidant supplements together with L-arginine, folic acid and hormone therapy will enhance vascular endothelial function by way of combating free radical and endothelial injury to prevent atherosclerotic progression. Thus, we raised new vascular preventive strategies to maintain vascular health based on our experiences and recent literatures reviews. We hope that this review article will help us to understand update strategies in the field of preventive cardiology and vascular biology. (J Intern Med Taiwan 2001;12: 62-78)

表一 . 血管內皮系統功能以及相關物質³

(I)內皮分泌系統

(1)血管擴張劑

- 一氧化氮 (NO)
- 徐緩蛋白 (bradykinin)
- 前列腺環素 (prostacyclin)
- 內皮衍生過極化因子 (EDHF)
- endothelium derived hyperpolarizing factor

(2)血管收縮劑

- 血管收縮素 II(angiotensinII)
- 內皮素 (endothelin)
- 前列腺凝素 A2 (thromboxane A2)
- 過氧化物陰離子 (superoxide anion)

(II)維持血管內相對狀平衡狀態

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 血管擴張 (vasodilatation) • 平滑肌細胞生長抑制 (smooth muscle cell growth inhibition) • 纖維蛋白分解/前纖維蛋白分解 (fibrinolysis/profibrinolysis) • 抗發炎(anti-inflammation) • 抗氧化(anti-oxidation) | <ul style="list-style-type: none"> • 血管收縮 (vasoconstriction) • 平滑肌細胞生長促進(smooth muscle cell growth promotion) • 栓塞 (thrombosis) • 纖維蛋白凝集(fibrinogen aggregation) • 前發炎/發炎 (proinflammation/inflammation) • 前氧化/過氧化 (prooxidation/perioxidation) |
|---|---|

表二 . 人類各階段動脈硬化暨血管內皮功能一覽表^{1,3,5-8}

專有名詞/組織學變化	最早徵候	主要生長機制	血管內皮分泌系統	臨床相關性
開始的損害 • 組織學正常 • 巨噬細胞潛入 • 孤立泡沫細胞			正常反應	無臨床症狀

脂肪痕 主要是細胞內脂肪堆積(過氧化之低密度膽固醇)	十歲以內	脂肪累積 · 包括血管內皮增生/肥厚(包括低脂密度蛋白過氧化) · 自由基理論 · 內皮受傷理論	· 乙醯膽鹼會增加血管管徑 · 交感神經興奮仍會增加血流量	
中期損害 脂肪痕改變形成許多小型細胞外脂肪堆積	十~二十歲		· 選擇性內皮功能失全 · 乙醯膽鹼反而會使血管收縮	
動脈粥瘤 脂肪痕改變，形成脂質堆積核心(lipid core)	三十歲	· 血管內皮增生/增後持續 · 脂質核心增加 · 血管平滑肌細胞和膠原迅速增加(中壁肥厚) · 鈣化形成	· 交感神經興奮血流增加 · 血流量依賴型擴張效應仍正常 · 但乙醯膽鹼、交感神經興奮:無擴張反應	有或無(功能性血流量已受損)臨床症狀 · 早期缺血症狀 · 血管在氧化壓力下誘發內皮功能失常及痙攣 · 心絞痛/四肢酸麻/頭暈、胸痛等缺血
纖維動脈粥瘤 脂肪核心和纖維層或多層的脂肪核心和纖維層。硬化斑為大部份纖維化或鈣化	四十歲		· 血管內皮擴張功能(一氧化氮依賴型)明顯受損	
併發損害 表面缺陷、裂開、分割形成血塊/血腫或栓塞形成	四十歲或以上視硬化斑穩定/狹窄程度而定	栓塞/血腫/粥瘤破裂/剝離 · 粥狀斑血管 · 新生血管形成不穩定性斑(不規則，裂痕，易栓塞性)	· 僅存血流量依賴型擴張效應，但已受損。(視狹窄程度而定) · 血管內皮擴張功能喪失 · 對於乙醯膽鹼，交感神經刺激反而收縮	症狀出現: · 急/慢性冠心病候群 · 腦部缺血性發作 · 末梢循環不良 · 器官梗塞(心肌梗塞、中風、猝死)

表三 · 血管內皮系統釋出物質暨相關生理功能^{3,4,6-11}

生長抑制因子	生長促進因子
徐緩蛋白(bradykinin)	血管收縮素 II(angiotensinII)
肝素(heparan sulfate)	基本纖維母細胞生長因子
一氧化氮(nitric oxide)	內皮素(endothelin)
前列腺環素(prostacyclin)	類胰島素生長因子
轉化生長因子β	血小板衍生生長因子

過氧化物陰離子

<p>(一)一氧化氮功能</p> <ul style="list-style-type: none"> • 血管擴張劑(鬆弛平滑肌細胞) • 生長抑制劑(作用於平滑肌、內皮、單核細胞) • 血小板凝集抑制劑 • 內皮和白血球相互作用抑制劑 <p>(二)徐緩蛋白功能</p> <ul style="list-style-type: none"> • 活化 L-精氨酸-一氧化氮途徑 • 活化前列腺環素和內皮衍生過極化因子釋放(促進血管擴張、抑制細胞增殖) • 抑制血小板凝集和血管平滑肌收縮 • 組織型胞漿素原活化劑(t-pA)活性增加，促進纖維蛋白分解 	<p>(三)血管收縮素 II 功能</p> <ul style="list-style-type: none"> • 增加血管收縮效應 • 平滑肌細胞生長促進效應 • 前列腺凝素促進效應 • 誘發內皮素表現 • 前栓塞-刺激胞漿素原活化劑抑制劑-I 活性(PAI-I) • 促進氧化(影響血管氧化媒表現)
--	--

表四 · 目前醫學研究證實可改善血管內皮功能^{3,4,6,7}

藥理學上策略	例子
<ul style="list-style-type: none"> • 抗氧化物 • 增強一氧化氮合成 • 荷爾蒙 • 細胞保護製劑 • 降脂藥物 • 腎素-加壓素系統抑制劑 	<ul style="list-style-type: none"> • 維他命 C/E, β 胡蘿蔔素 • 葉酸、精氨酸 • 動情激素等 • 過氧分子分解媒(Superoxide dismutase) • HMG-CoA 還原媒抑制劑 • 血管加壓素轉換媒抑制劑，血管加壓素(II) 接受體拮抗劑 • Verapamil, Aminodipine 等 • 硝酸類血管擴張劑，血管環素物質
<ul style="list-style-type: none"> • 食療(深海魚類、酪梨等:高品質的蛋白質 暨不飽合脂肪酸暨高纖低糖飲食(Zone Diet) 	<ul style="list-style-type: none"> • 富含 Omega-3,6,9 不飽和脂肪酸，低膽固醇，低鹽、低脂、均衡飲食
澱粉:(糖類):蛋白質:脂肪=4:3:3(比例均衡)	

表五 · 醫學文獻證實食物對於心臟血管之保護作用^{12,39}

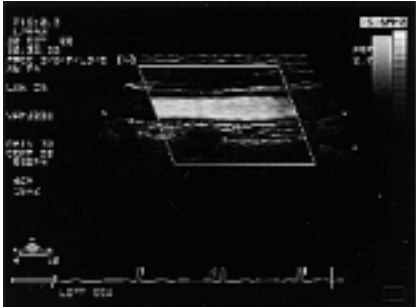
項目	優點/注意事項
維他命 E	降低男性冠心病暨動脈硬化狹窄之進展(CLAS) 降低男/女性(>55 歲)動脈硬化之進展(ARIC) 降低非致命性心肌梗塞之危險(CHAOS) 改善阻力血管內皮系統的功能，降低血小板凝集
維他命 C	降低男/女性(>55 歲)動脈硬化之進展(ARIC) 改善血管內皮系統功能(吸煙暨高膽固醇血症)
輔媒酵素(CoQ10)	預防缺血性灌注傷害，保護左心室功能 注意: 使用 HMG-CoA 還原媒抑制劑會壓抑其合成
胡蘿蔔素	降低冠心病之危險性

	抽煙病人會增加罹犯肺癌之危險性(CARET, ATBC)
蕃茄素	降低心肌梗塞之危險性(EURAMIC)
黃酮素	降低冠心病之死亡率(ZES) 降低男性冠心病死亡者死亡率(HPS) 改善血管內皮功能，降低低密度膽固醇過氧化
黃豆製品	Genistein 抑制血栓形成
新鮮紫色(連皮/子)葡萄原汁	改善冠心病血管內皮功能，降低脂質過氧化
紅酒	Quercetin 心血管保護作用
藍莓	對於低密度脂蛋白具保護作用
甘草根	抗氧化劑之一種，過量攝取產生低血鉀，暨礦物類固醇荷爾蒙過量
精氨酸	增加冠狀動脈及末梢循環血流量 降低心絞痛、缺血性發作次數以及改善跛行患者運動耐量，它並具抗微血栓以及降低肺高壓暨全身血壓之效用 注意：與食物混食會減低精氨酸吸收

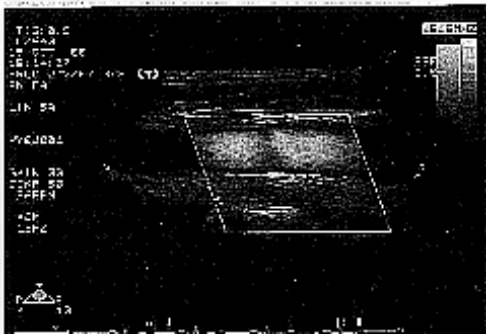
表六 · 食療中常用元素材料暨均衡飲食觀念³⁹

高品質的脂肪(30%)	
天然、未經加工，富含必需氨基酸: 9卡/公克	
(1) 酪梨	
(2) 深海魚: 鮭魚、鮪魚、鯖魚	
(3) 堅果及瓜子: 胡桃、花生仁、杏仁	
(4) 蔬菜油: 橄欖油、亞麻子油、芝麻油、葵花子油	
高品質的蛋白質(40%)	
(低脂、低纖維、易消化)	
· 低脂軟乾乳酪	
· 蛋及蛋白	
· 魚	
· 瘦肉(少吃紅肉，如牛肉、豬肉)	
· 豆腐	
· 去皮的雞肉、火雞肉	
· 豆漿	
高品質的碳水化合物(30%)	
(高纖維、低澱粉、低糖)	
· 水果 蘋果、杏、櫻桃、葡萄柚、柑橘、桃子、李子、木瓜、蕃茄、瓜果	
· 蔬菜 胡蘿蔔、蘆筍、綠色蔬菜、十字花科蔬菜	
· 穀類 燕麥、裸麥、糙米、胚芽米	

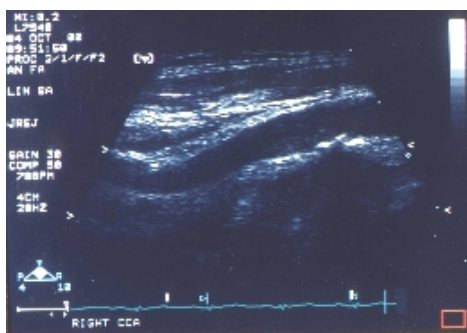
-
- 豆類 腰果、豌豆、黑豆、扁豆、綠豆、黃豆
 - 澱粉 甜蕃薯、山芋、馬鈴薯
-



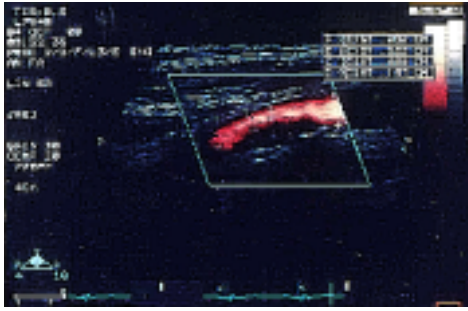
(一)左總頸動脈圖譜: 無內皮肥厚, 無脂肪痕亦無動脈硬化癥形成。顯示完全正常平順(laminar)之血流圖譜。



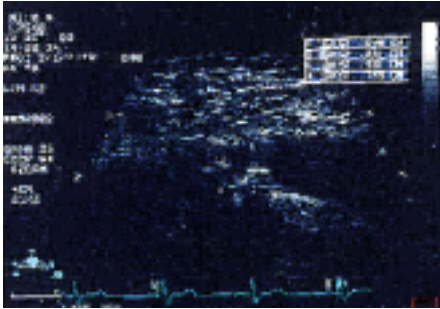
(二)左總頸動脈圖譜: 輕度局限性內皮層肥厚, 但無動脈硬化癥形成, 顯示出功能性血流量微輕度受損情形。



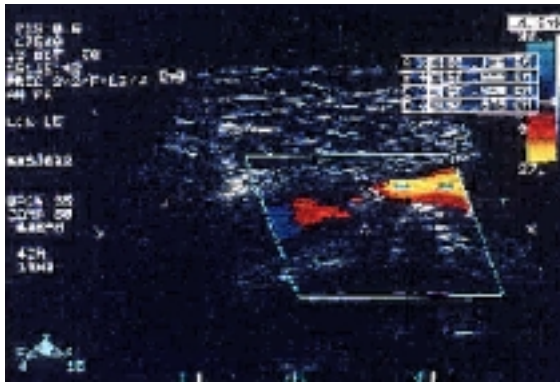
圖三：右總頸動脈圖譜，頸動脈竇下緣明顯鈣化斑清晰可見



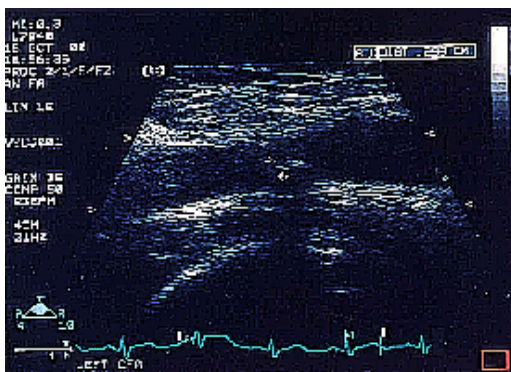
圖四：右總頸動脈圖譜：進入內頸動脈分叉處有一明顯動脈硬化斑形成，造成血流成彎月型。



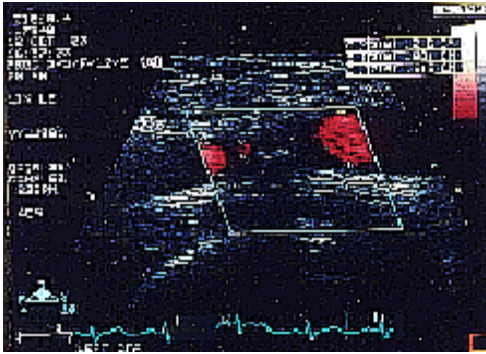
圖五：左總股骨動脈分叉圖譜(表淺及深股動脈匯流處)：可見兩處獨立，又融合之動脈鈣化斑形成，病人有明顯下肢跛行及麻木感。



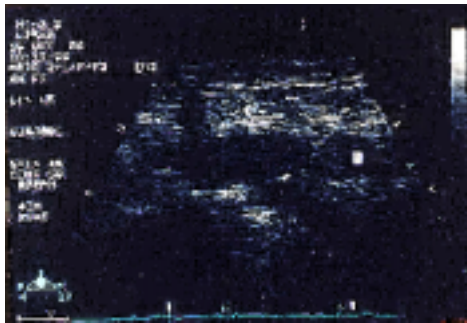
圖六：左總股骨動脈(於腹股溝處)彩色血流圖譜：明顯狹窄(約 80%)處，可見動脈鈣化斑形成，血流量明顯斷流暨渦流、激流、返流形成。



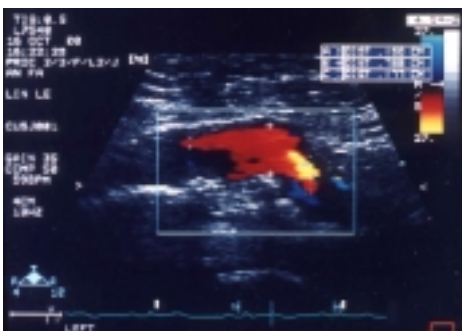
圖七：左總股骨動脈圖譜：可見-3.0 公分明顯之鈣化斑棋跨於血管腔中間。其前後壁內中膜層明顯肥厚。



圖八：左總股骨動脈血流圖：明顯動脈硬化斑又加上前後壁內中膜層肥厚(脂肪痕形成)會造成多處血流斷流情況(Blood flow out-off sign)。



圖九：左側總股骨動脈分叉處圖譜：(AP)為動脈硬化斑有顯著鈣化，近交叉處下緣於深股動脈入口處，總計有二處明顯鈣化斑。病人總股骨動脈上下緣內中膜層肥厚伴有脂肪痕病變。



圖十：同左之彩色血流圖譜：可見 Mosaic color 鑲嵌色形成。分叉處無明顯分隔區(seperation zone)。可見在多發性動脈硬化斑及分叉處，血流易形成滑流、激流(以及返流)。前進血流量 (forward blood flow)明顯減少。