

IMAGING DIAGNOSIS OF  
ATHEROSCLEROTIC DISEASES

# 动脉粥样硬化疾病的 影像诊断

主 编 / 陈步星 洪 楠  
高培毅 何 文



北京大学医学出版社

# 动脉粥样硬化疾病的影像诊断

## Imaging diagnosis of atherosclerotic diseases

主 编 陈步星 洪 楠 高培毅 何 文

主 审 胡大一

编 者 (按姓名汉语拼音排序)

陈步星 (首都医科大学附属北京天坛医院)

陈 雷 (北京大学人民医院)

段凤霞 (首都医科大学附属北京天坛医院)

付 强 (首都医科大学附属北京天坛医院)

高培毅 (首都医科大学附属北京天坛医院)

谷村哲明 (日本艾哈特株式会社)

郭彩霞 (首都医科大学附属北京天坛医院)

何 文 (首都医科大学附属北京天坛医院)

洪 楠 (北京大学人民医院)

黄文燕 (首都医科大学附属北京天坛医院)

荆利娜 (首都医科大学附属北京天坛医院)

赖云耀 (北京大学人民医院)

李 梅 (首都医科大学附属北京安贞医院  
北京市心肺血管疾病研究所)

刘 健 (北京大学人民医院)

刘 恋 (首都医科大学附属北京天坛医院)

刘晓怡 (北京大学人民医院)

刘 雅 (首都医科大学附属北京安贞医院  
北京市心肺血管疾病研究所)

马 宁 (首都医科大学附属北京天坛医院)

米宏志 (首都医科大学附属北京安贞医院)

缪中荣 (首都医科大学附属北京天坛医院)

时传迎 (首都医科大学附属北京天坛医院)

隋滨滨 (首都医科大学附属北京天坛医院)

王立淑 (首都医科大学附属北京天坛医院)

隗冬梅 (首都医科大学附属北京天坛医院)

温绍君 (首都医科大学附属北京安贞医院  
北京市心肺血管疾病研究所)

徐晨阳 (美国圣犹达医疗用品有限公司)

杨 松 (首都医科大学附属北京天坛医院)

张红霞 (首都医科大学附属北京天坛医院)

DONGMAI ZHOUYANG YINGHUA JIBING DE YINGXIANG ZHENDUAN

图书在版编目 (CIP) 数据

动脉粥样硬化疾病的影像诊断/陈步星等主编.

—北京: 北京大学医学出版社, 2014. 7

ISBN 978-7-5659-0871-2

I. ①动… II. ①陈… III. ①动脉粥样硬化—影像诊断 IV. ①R543.504

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 123230 号

---

动脉粥样硬化疾病的影像诊断

主 编: 陈步星 洪 楠 高培毅 何 文

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部: 010-82802230; 图书邮购: 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: [booksale@bjmu.edu.cn](mailto:booksale@bjmu.edu.cn)

印 刷: 北京圣彩虹制版印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 高 瑾 责任校对: 金彤文 责任印制: 罗德刚

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 17.5 字数: 538 千字

版 次: 2014 年 7 月第 1 版 2014 年 7 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0871-2

定 价: 138.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

# 序

动脉粥样硬化性疾病是全身性疾病，可累及全身所有大中动脉血管，粥样硬化所致的这些血管的狭窄或闭塞可引起急性冠状动脉事件、卒中和下肢缺血或坏死。随着社会的环境变化和不健康生活方式的盛行，动脉粥样硬化性疾病已经成为临床上最常见的致死和致残原因。然而，动脉粥样硬化性疾病可防可治，早预防、早诊断和早治疗可大幅度降低动脉粥样硬化性心血管事件的发生。

随着科学技术进步，医学影像技术迅速发展，已成为临床诊断疾病的最重要手段。在众多医学影像检测技术中，既有临床十分普及的超声诊断技术，又有不断更新的计算机化断层显像（CT）、磁共振成像（MRI）和核医学等高级非侵入性检查，同时还有经导管途径血管造影的侵入性检查，包括数字减影血管造影、选择性冠状动脉造影、血管内超声成像技术和光学相干断层成像技术（OCT）等。面对众多医学影像诊断技术，传统分科方法将不同部

位动脉粥样硬化性疾病的诊断和治疗放在不同科室进行，而不同科室之间缺乏沟通，显然不利于整体提高动脉粥样硬化疾病的防治水平。

本书作者第一次在国内组织不同领域动脉粥样硬化疾病影像诊断专家编写了这本参考书，对临床常见动脉粥样硬化性疾病，如颅内动脉、颈动脉、冠状动脉、肾动脉和下肢动脉的动脉粥样硬化性疾病的各种不同影像诊断方法进行了详细介绍和对比，对动脉粥样硬化疾病的影像诊断方法进行了全新的展示。本书编排新颖，内容简明扼要，图文并茂，结合临床实际，易读，易懂。相信本书的出版对于提高广大心血管内科医师、全科医师和基层医师诊治全身动脉粥样硬化性疾病的水平将有所帮助。

胡大一

2014年4月

# 前言

动脉粥样硬化疾病作为慢性非传染性疾病的重要组成部分，已经成为临床上最常见的致死和致残原因。其主要危险因素如血脂异常、高血压、糖尿病和吸烟等通过不同机制使血管内皮细胞功能紊乱，血液中的脂质侵入动脉壁，单核细胞从血液中迁移至内膜下转化为巨噬细胞，巨噬细胞吞噬了大量脂质后成为泡沫细胞。随着动脉粥样硬化病变进展，血管壁局部平滑肌细胞、巨噬细胞及T淋巴细胞聚集，胶原、弹力纤维及蛋白多糖等结缔组织和平滑肌细胞增生，以及脂质积聚、胆固醇结晶和钙化，血管壁出现局部或弥漫性粥样硬化斑块，引起动脉血管弹性减低、血管腔狭窄或闭塞，导致动脉供血区域组织或器官缺血或坏死，引起一系列临床症状和体征。

动脉粥样硬化疾病主要发生在全身大中动脉血管，包括主动脉及其主要分支、颅内动脉、颈动脉、冠状动脉、肾动脉和下肢动脉等。不同部位的动脉粥样硬化斑块程度可能不一样，其临床结果也是不一样的。随着医学影像技术的不断进步，对动脉粥样硬化疾病的临床诊断水平不断提高。当前诊断动脉粥样硬化疾病的影像技术包括超声、计算机化断层显像(CT)、磁共振成像(MRI)和核医学等非侵入性检查和经导管途径血管造影的侵入性检查；各种侵入性检查技术又包括数字减影血管造影术、选择性冠状动脉造影术、血管内超声成像技术和光

学相干断层成像技术等。由于动脉粥样硬化疾病是全身性疾病，可以发生在全身不同部位的大中动脉，而目前对全身不同部位动脉粥样硬化疾病的诊断和治疗是在不同科室中进行的，不同科室之间缺乏沟通，因而对那些患有多发性动脉粥样硬化疾病的患者而言，如何选择恰当的检查方法，进而选择最佳治疗模式，就显得尤为重要。鉴于目前国内尚无动脉粥样硬化疾病影像诊断的临床专著，作者组织了国内不同领域动脉粥样硬化疾病影像诊断专家编写了本书，分别对颅内动脉、颈动脉、冠状动脉、肾动脉和下肢动脉的动脉粥样硬化疾病的各种不同影像诊断方法进行详细介绍，既包含在临床已经十分普及的超声诊断技术，同时也有64层及64层以上的多层螺旋CT诊断和MRI等先进非侵入性检查技术，还有与经导管途径血管造影侵入性检查相关的高分辨率血管内成像技术如血管内超声成像和光学相干断层成像等。期待本书的出版对不断提高我国动脉粥样硬化疾病的诊治水平能有所帮助。

由于经验不足，作者来自不同领域，本书难免会有不少缺点和不足，敬请医学影像诊断学专家及广大临床医生批评指正。

编者

2014年5月

# 目 录

## 第一篇 动脉粥样硬化疾病的发生机制

|                           |   |
|---------------------------|---|
| 第 1 章 动脉粥样硬化疾病的发生机制 ..... | 1 |
|---------------------------|---|

## 第二篇 动脉粥样硬化疾病的 影像诊断技术

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 第 2 章 动脉粥样硬化疾病的非侵入性影像诊断<br>技术 ..... | 13 |
| 第 3 章 动脉粥样硬化疾病的侵入性影像诊断<br>技术 .....  | 18 |

## 第三篇 颅内动脉粥样硬化疾病的 影像诊断

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| 第 4 章 颅内动脉粥样硬化疾病的超声诊断 ..                  | 25 |
| 第一节 颅内动脉粥样硬化疾病的经颅多普勒<br>超声诊断 .....        | 25 |
| 第二节 颅内动脉粥样硬化疾病的经颅彩色<br>多普勒超声及超声造影技术 ..... | 30 |
| 第 5 章 颅内动脉粥样硬化疾病的 CT 血管造影<br>诊断 .....     | 38 |
| 第 6 章 颅内动脉粥样硬化疾病的磁共振成像<br>诊断 .....        | 48 |
| 第 7 章 颅内动脉粥样硬化疾病的数字减影血管<br>造影诊断 .....     | 59 |

## 第四篇 颈部动脉粥样硬化疾病的 影像诊断

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 第 8 章 颈部动脉粥样硬化疾病的超声<br>诊断 .....     | 69 |
| 第一节 颈动脉粥样硬化的超声诊断 .....              | 69 |
| 第二节 椎动脉粥样硬化的超声诊断 .....              | 74 |
| 第三节 锁骨下动脉粥样硬化的超声诊断 .....            | 77 |
| 第 9 章 颈部动脉粥样硬化疾病的 CT 诊断 ..          | 83 |
| 第 10 章 颈部动脉粥样硬化疾病的磁共振<br>成像诊断 ..... | 87 |

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 第 11 章 颈动脉狭窄的数字减影血管造影<br>诊断 ..... | 91 |
|-----------------------------------|----|

## 第五篇 冠状动脉粥样硬化性心脏病的 影像诊断

|                                            |     |
|--------------------------------------------|-----|
| 第 12 章 冠状动脉粥样硬化性心脏病的超声<br>心动图诊断 .....      | 95  |
| 第 13 章 冠状动脉粥样硬化性心脏病的冠状<br>动脉造影术 .....      | 103 |
| 第 14 章 冠状动脉粥样硬化性心脏病的多层<br>螺旋 CT 成像检查 ..... | 114 |
| 第一节 冠状动脉多层螺旋 CT 成像技术 ..                    | 114 |
| 第二节 多层螺旋 CT 冠状动脉成像与选择性<br>冠状动脉造影 .....     | 133 |
| 第三节 多层螺旋 CT 冠状动脉成像与冠状动脉<br>钙化 .....        | 137 |
| 第四节 冠状动脉多层螺旋 CT 与急性冠状<br>动脉综合征 .....       | 140 |
| 第五节 多层螺旋 CT 冠状动脉成像与冠状动脉<br>血运重建治疗 .....    | 145 |
| 第六节 多层螺旋 CT 冠状动脉成像与冠状动脉<br>变异 .....        | 152 |
| 第 15 章 冠状动脉粥样硬化性心脏病的血管内<br>超声成像技术 .....    | 160 |
| 第 16 章 冠状动脉粥样硬化性心脏病的光学<br>相干断层成像技术 .....   | 170 |
| 第一节 光学相干断层成像的基本技术 .....                    | 170 |
| 第二节 冠状动脉内光学相干断层图像与<br>组织学对照 .....          | 172 |
| 第三节 冠状动脉粥样硬化斑块的光学相干断层<br>图像特征 .....        | 180 |
| 第四节 冠状动脉支架置入术后光学相干断层<br>图像特征 .....         | 183 |
| 第五节 光学相干断层成像与急性冠状动脉<br>综合征 .....           | 197 |
| 第 17 章 冠状动脉粥样硬化性心脏病的核医学<br>检查 .....        | 203 |



|        |                                                  |     |
|--------|--------------------------------------------------|-----|
| 第一节    | 心肌灌注显像 .....                                     | 203 |
| 第二节    | 氟代脱氧葡萄糖( <sup>18</sup> F-FDG)心肌葡萄糖<br>代谢显像 ..... | 211 |
| 第三节    | 平衡法核素心室显像 .....                                  | 213 |
| 第 18 章 | 冠状动脉粥样硬化性心脏病的血管镜<br>成像技术 .....                   | 216 |

## 第六篇 主动脉粥样硬化疾病的影像诊断

|        |                                |     |
|--------|--------------------------------|-----|
| 第 19 章 | 主动脉粥样硬化疾病的超声诊断 ...             | 223 |
| 第 20 章 | 主动脉粥样硬化疾病的 CT 诊断 ...           | 225 |
| 第 21 章 | 主动脉粥样硬化疾病的磁共振<br>成像诊断 .....    | 233 |
| 第 22 章 | 主动脉粥样硬化疾病的数字减影<br>血管造影诊断 ..... | 235 |

## 第七篇 肾动脉粥样硬化疾病的影像诊断

|        |                    |     |
|--------|--------------------|-----|
| 第 23 章 | 肾动脉粥样硬化疾病的超声诊断 ... | 237 |
|--------|--------------------|-----|

|        |                                   |     |
|--------|-----------------------------------|-----|
| 第 24 章 | 肾动脉粥样硬化疾病的 CT 血管造影<br>诊断 .....    | 241 |
| 第 25 章 | 肾动脉粥样硬化疾病的磁共振成像<br>诊断 .....       | 249 |
| 第 26 章 | 肾动脉粥样硬化疾病的数字减影血管<br>造影技术及诊断 ..... | 252 |

## 第八篇 下肢动脉粥样硬化疾病的影像诊断

|               |                                 |     |
|---------------|---------------------------------|-----|
| 第 27 章        | 下肢动脉粥样硬化疾病的超声<br>诊断 .....       | 253 |
| 第 28 章        | 下肢动脉粥样硬化疾病的 CT 血管造影<br>诊断 ..... | 257 |
| 第 29 章        | 下肢动脉粥样硬化疾病的磁共振成像<br>诊断 .....    | 264 |
| 第 30 章        | 下肢动脉粥样硬化疾病的数字减影<br>血管造影诊断 ..... | 268 |
| 中英文对照索引 ..... |                                 | 271 |

## 动脉粥样硬化疾病的发生机制

### 第1章 动脉粥样硬化疾病的发生机制

动脉粥样硬化是一种累及全身大、中型弹性和肌性动脉，由多种因素共同参与的动脉血管的慢性进行性病变，其病理特点是血管内膜损伤、进行性脂质浸润、血管壁慢性炎症、纤维组织增生及血栓形成。动脉粥样硬化的形成机制十分复杂，多年来一直是重要的医学课题，人们对动脉粥样硬化的发病机制进行了大量的研究，并提出了多种发病学说，现简要介绍如下。

#### 一、血栓形成学说和血小板学说

血栓形成学说最早由澳大利亚病理学家 Rokitansky 通过大量尸检资料的汇总于 1841 年提出，认为动脉粥样硬化病变是血栓形成的结果。1949 年 Duguid 提出血小板可以在内皮细胞表面形成微血栓并机化，释放活性物质导致局部血管内膜增厚而形成斑块，丰富了血栓形成学说，指出血小板在动脉粥样硬化发生过程中起着重要作用。

血栓形成学说认为动脉粥样硬化斑块是由动脉内壁附壁血栓嵌入血管壁后演变而成的。其演变过程大致如下：血管内血栓形成后堵塞管腔，若血栓再通形成新通道，部分循环可恢复；内膜覆盖新通道形成新的管腔，被内膜覆盖的血栓成为血管壁的一部分，随后血栓机化、纤维组织形成，引起内膜增生，被包埋的血栓软化降解释放脂质，形成粥样斑块。附壁血栓可以多处同时或反复出现，故斑块病变呈散在灶状分布。

很多研究已经证明，附壁血栓能够引起动脉管壁纤维蛋白的沉积，Valenzuela 等<sup>[1]</sup>报告在动脉粥样斑块脂质池中通常能检测到血小板和大量纤维蛋白，而在斑块周围相对正常的动脉部位却只含有大

量的纤维蛋白原。人为诱导动物动脉内皮损伤，可见损伤处血小板血栓形成，产生与动脉粥样硬化类似的病变。对动脉粥样硬化动物模型进行显微镜活检发现，血小板能够在内皮细胞无损伤的情况下黏附于动脉血管壁。Massberg 等<sup>[2]</sup>研究显示在载脂蛋白 E 缺陷小鼠发生动脉粥样硬化之前，血小板即黏附于颈动脉血管内皮组织上。

尽管血栓形成学说得到上述研究支持，但是该学说仍存在很多不能解释的问题。例如，血栓及血小板中崩解的成分和颗粒可以释放一些脂质，但不论是量还是组成成分都还不能充分解释粥样斑块中出现的大量脂质及其构成；迄今为止还没有实验证据能充分证明血栓可直接发展成粥样硬化斑块；静脉内也有血栓形成、机化，但静脉内一般不发生粥样硬化病变等等。因此，动脉粥样硬化发病是一个十分复杂、有多种机制参与的病理过程。

血栓形成学说的提出，拓展了动脉粥样硬化发病机制的研究领域，随着血栓形成学说研究的深入，促进了对血小板的重视，大量有关血小板的研究确立了血小板在动脉粥样硬化发生、发展中的重要地位，业已证明，血小板激活释放的多种生物活性分子在动脉粥样硬化发生的许多环节中发挥作用，例如，血栓烷 A<sub>2</sub> 促进血小板聚集和血管收缩；血小板源性生长因子刺激平滑肌细胞增殖，并向内膜内迁移<sup>[3]</sup>；5-羟色胺和成纤维细胞生长因子刺激成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞增生；血小板激活后可以释放炎症因子，促进白细胞向内膜下迁移，加强血管壁内的炎症反应，促进动脉粥样硬化的发生<sup>[4]</sup>等等。特别是血小板和受损的内皮细胞的相互作用进一步促进了动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[5]</sup>，

随着血小板研究的不断积累,逐渐形成了动脉粥样硬化的血小板学说,进一步发展了动脉粥样硬化的发病机制研究。

## 二、脂质浸润学说

1863年,德国病理学家 Virchow 提出脂质浸润学说,认为动脉粥样硬化病变主要是由血浆脂质水平增高所引起,后来有学者描述了富含胆固醇的食物与实验性动脉粥样硬化的关系。直到 1913 年 Nikolai N. Anichkov 用给兔喂食肉类食物导致其死亡的经典实验证实了胆固醇能单独导致血管壁粥样病变<sup>[6]</sup>,并描述了循环中胆固醇水平与动脉粥样硬化之间的重要关系,进一步丰富了脂质浸润学说。

脂质浸润学说认为:正常的动脉血管内皮是阻止含有脂质的脂蛋白颗粒进入动脉内膜的屏障,当血脂过高或内皮功能障碍时,大量脂质尤其是胆固醇进入动脉壁,并在局部沉积;沉积的胆固醇引发单核/巨噬细胞和平滑肌细胞在血管壁下局部聚集并释放细胞外基质,巨噬细胞吞噬脂质后形成泡沫细胞,平滑肌细胞外基质合成增多,血管内膜增厚,导致动脉粥样硬化斑块病变形成<sup>[7]</sup>。

目前脂质浸润学说已得到大部分学者普遍认同和接受,有很多研究证据支持该学说:①流行病学资料显示,血脂水平与动脉粥样硬化发病率呈正相关,大型降脂治疗临床试验数据提示降低血浆胆固醇浓度可明显减少冠状动脉粥样硬化患病率和严重程度;②放射性核素标记研究证实动脉壁内的脂质来自于血液;③动脉粥样斑块内存在大量脂质,泡沫细胞中的主要成分是胆固醇;④高脂、高胆固醇饲料喂养动物可以引起与人类似的动脉粥样硬化病变;⑤家族性高胆固醇血症患者由于细胞表面低密度脂蛋白受体功能缺陷,导致血浆胆固醇水平极度升高,使得很多患者早年就发生动脉粥样硬化,更加有力地证明了高脂血症在动脉粥样硬化发病中的重要地位。

与动脉粥样硬化发生相关的血浆脂质成分主要是低密度脂蛋白(LDL)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和脂蛋白(a)[Lp(a)]。

大量证据表明血浆 LDL 水平与动脉粥样硬化发生之间存在因果关系,血浆 LDL 浓度越高、沉积速度越快,越容易诱发动脉粥样硬化。此外,动物实验显示,如果  $LDL < 2.07 \text{ mmol/L}$  ( $80 \text{ mg/dl}$ ) 则较难引起动脉粥样硬化的发生<sup>[8]</sup>。而近年来研究发现 LDL 经氧化修饰形成的氧化型低密度脂蛋白(ox-

LDL)与动脉粥样硬化发生关系更加密切。正常情况下 LDL 经 LDL 受体进入细胞内,分解产生的游离胆固醇可以负反馈调节 LDL 受体的量,不会引起细胞内胆固醇聚集,而 ox-LDL 主要经细胞膜上的清道夫受体进入细胞,由这条途径摄入胞内的胆固醇缺乏负反馈调节机制,促使 ox-LDL 不断进入胞内,脂质大量积聚,导致泡沫细胞形成<sup>[9]</sup>。ox-LDL 除了可以促进泡沫细胞的形成外,还可以刺激巨噬细胞以及泡沫细胞合成和分泌致炎因子,如单核细胞趋化蛋白-1、肿瘤坏死因子、干扰素- $\gamma$  等,启动和促进动脉粥样硬化血管局部免疫和炎症反应<sup>[10]</sup>;此外,ox-LDL 可以损伤内皮细胞、促进平滑肌细胞增殖以及与血小板凝血酶等相互作用促进动脉粥样硬化的发生<sup>[11]</sup>。

三酰甘油与动脉粥样硬化之间也存在一定的关联,组织学研究发现人的动脉粥样斑块内含有富含三酰甘油的脂蛋白,动物实验已经证实富含三酰甘油的脂蛋白具有潜在的致动脉粥样硬化的作用。例如,富含三酰甘油的脂蛋白可以被动脉壁内的巨噬细胞摄入,促使巨噬细胞形成泡沫细胞,此外,其致动脉粥样硬化的作用还表现在对其他脂蛋白成分的影响,三酰甘油浓度升高可以导致小而致密的 LDL 形成和 HDL 水平下降,促进动脉粥样硬化的发生<sup>[12]</sup>。

许多临床和流行病学资料表明,血浆 HDL 与冠心病、脑卒中等心血管疾病的发生成负相关,具有抗动脉粥样硬化的作用。近年来国内外研究显示,HDL 亦能被氧化修饰形成氧化型高密度脂蛋白(ox-HDL),而 HDL 一旦被氧化,其抗动脉粥样硬化的作用就减弱或消失,甚至出现致动脉粥样硬化的作用<sup>[13-14]</sup>。

近年来研究表明 Lp(a) 可以作为动脉粥样硬化的一个独立危险因素<sup>[15]</sup>,关于 Lp(a) 致动脉粥样硬化的机制目前还不是十分明确。

尽管脂质浸润学说得到很多研究结果的支持和多数学者的认同,并且降脂治疗对于动脉粥样硬化性疾病的预防和治疗起到很重要的作用,然而动脉粥样硬化病变好发部位和分布特点却是该学说所不能解释的,并且临床研究也显示冠心病病变的严重程度与血脂水平升高程度缺乏平行关系等。

早期对动脉粥样硬化发生的研究主要集中于血液成分的变化,随着实验技术的提高以及人们对动脉粥样硬化血管壁局部的进一步认识,有学者发现胆固醇喂养家兔主动脉粥样硬化斑块细胞内有大量肌丝,并证明是平滑肌细胞,还发现平滑肌细胞荷

载脂质后形成泡沫细胞,由平滑肌细胞分泌大量结缔组织而形成病灶,因此,动脉粥样硬化的发生机制转向:①中膜平滑肌细胞是怎样迁移至内膜的?②这些平滑肌细胞为什么在内膜内增生?由这两个思路形成两个学说:平滑肌单克隆学说和损伤-反应学说。

### 三、平滑肌单克隆学说

1973年 Benditt EP 和 Beddit JM 教授提出动脉粥样硬化的平滑肌单克隆假说,该学说认为动脉粥样硬化的每一个斑块是由一个突变的平滑肌细胞分裂增殖演变而成的,而且认为每一个病变都是一个良性肿瘤。

单克隆学说是基于遗传学中的 Lyon 理论提出的,胚胎早期 X 染色体的失活是随机的,可以是来自母系 X 染色体,也可以是父系 X 染色体。有研究显示,皮肤烧伤等造成多种细胞损害的损伤部位细胞内呈现一种混合的 X 染色体失活,相反,由于单个细胞增殖造成的损伤细胞内只有一条 X 染色体失活<sup>[16]</sup>。针对这一发现有学者进行了后续的实验,在检查杂合子黑人妇女的主动脉粥样斑块及其周围正常组织时发现,正常动脉壁组织所含的平滑肌细胞可以检测到混有 A 型和 B 型两种表型的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose 6-phosphatedehydrogenase, G6PD);而动脉粥样斑块中的平滑肌细胞只能检测到一种 G6PD 表型,即每个斑块中只含有一种 G6PD 同工酶, A 型或 B 型;但不同粥样斑块病灶平滑肌细胞群所含有 G6PD 同工酶表型可以不相同<sup>[17]</sup>。基于此 Benditt EP 和 Beddit JM 教授设想每个动脉粥样硬化病灶的细胞可能分别由一个突变的平滑肌细胞衍生而来,继而不正常地过度增生,最终引起动脉粥样硬化斑块的形成。

Benditt 依照单克隆学说将动脉粥样硬化斑块的形成分为三个阶段:①开始阶段,平滑肌细胞受到病毒或某些化学物质等诱变剂的作用而发生突变,这些突变的细胞处于“阈下肿瘤状态”可存在数年不致发展,例如:胆固醇产生的氧化衍生物和香烟燃烧时产生的苯芘,都可能作为诱变剂;②发展阶段,某些因素促使这个突变的细胞继续增生,使得病变逐渐发展,例如:血小板释放的一些增殖因子、高脂血症、胰岛素等;③并发症阶段,增殖的细胞变性、坏死、钙化、出血和血栓形成。

继 Benditt 之后, Murray 和 Schwartz 等<sup>[18]</sup>对动脉粥样硬化病灶的单克隆性进行了一系列研究,

并得出如下结论:①病灶内单克隆性质的细胞由平滑肌细胞组成;②增厚的内膜中的平滑肌细胞也具有单克隆性;③粥样斑块的单克隆性来源于原来已经存在的细胞的克隆增殖。这些结果表明动脉粥样硬化斑块中平滑肌细胞增殖的单克隆性不能用血管壁的损伤反应来解释,进一步支持动脉粥样病灶由突变的平滑肌细胞衍生增殖而形成。

单克隆学说在提出的当时和现在都没有得到大多数学者的普遍认同,该学说虽然强调了病灶中平滑肌细胞的生物学特性,在一定程度上能解释纤维斑块的性质,但不能解释动脉粥样硬化病变发生过程中的其他复杂现象,例如:脂质的沉积、炎症细胞的聚集等。单克隆学说首次将肿瘤细胞生物学引进动脉粥样硬化研究领域,具有重要的开拓性意义,所得的相关资料促进了对动脉粥样硬化病变性质的认识。

### 四、损伤-反应学说

1976年, Ross<sup>[19]</sup>提出动脉粥样硬化的损伤-反应学说,强调各种危险因素造成的动脉内膜损伤是动脉粥样硬化病变发生的始动环节,粥样斑块的形成是动脉对内膜损伤作出反应的结果。

血管内皮细胞是一层覆盖血管内皮表面的单层扁平细胞,为血液流动提供光滑的表面,维持全身血液循环的正常进行。同时血管内皮作为血液与血管壁之间的屏障,可以促进血管内外物质的交换,血管内皮除了屏障功能外,还具有其他重要的作用,例如:①分泌血管活性物质,包括一氧化氮 (NO)、前列环素 (PGI<sub>2</sub>)、内皮素 (ET) 和血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 等,调节血管的收缩与舒张;②抗凝血功能,内皮细胞可以分泌 NO 和 PGI<sub>2</sub>,发挥抗血小板聚集和抗凝血活性,同时可以促使凝血酶和多种凝血因子的灭活;③调节血管平滑肌的生长,维持血管壁的增殖平衡,例如 ET 可以促进血管平滑肌细胞的增殖,而 PGI<sub>2</sub> 和 NO 抑制其增殖;④分泌多种黏附分子,促进血细胞与内皮细胞之间的黏附,调节炎症和免疫反应;⑤合成和分泌一些生长因子和细胞因子;⑥修饰脂蛋白<sup>[20]</sup>。

损伤-反应学说概括起来为:在多种病理因素包括机械因素和化学因素等的反复刺激下,内皮细胞遭受严重损伤,甚至出现内皮剥脱,破坏内膜的完整性,出现通透性和分泌功能障碍,促进血液中的脂质进入动脉壁。进入动脉壁的脂质沉积于内膜,趋化血液中的单核细胞进入内膜,并引发中膜平滑

肌细胞向内膜迁移和增殖,进入内膜的单核细胞分化为巨噬细胞,巨噬细胞和平滑肌细胞吞噬大量的脂质形成泡沫细胞。与此同时,内皮损伤处引发大量的血小板迅速黏附、聚集和激活,激活的血小板释放多种血管活性物质和生长因子促进细胞增殖以及平滑肌细胞由收缩型向合成型的转变,合成型平滑肌细胞可迅速合成和分泌大量胶原等细胞外基质,最终促进动脉粥样硬化斑块形成。同时 Ross 认为,如果动脉内皮只是单次轻微短暂的损伤,内皮细胞可通过再生,恢复其完整性,不会引起平滑肌细胞的增殖及随后一系列变化;若是持续、反复、多次的慢性内皮损伤(如高胆固醇血症、高血压、吸烟等),将引发一系列复杂的连锁反应和恶性循环而促成动脉粥样硬化病变的发生和发展。

损伤-反应学说经过 Ross 的多次修正,为他后来提出的动脉粥样硬化的炎症学说打下坚实的基础。某种程度上讲,损伤-反应学说描述的动脉粥样硬化发生过程可以看成对血管损伤的炎症反应。不论 Ross 教授最初提出的损伤导致内皮剥脱还是后期提出的损伤导致内皮功能损伤,总体来讲“损伤-反应”作为动脉粥样硬化发病始动环节的地位不变。

最初认为各种危险因素导致内皮细胞分离或剥脱而引发一系列的后续反应,随着对内皮损伤的进一步研究,指出内皮损伤包含了非剥脱和剥脱两种形式,且多数情况下并没有形态学的改变,后来人们开始重视内皮细胞功能的损伤,近年来对血管内皮功能与动脉粥样硬化关系的认识有很大的进展。研究显示,动脉粥样硬化的各个阶段均伴有血管内皮功能障碍,且很多冠状动脉事件的发生与冠状动脉血管内皮功能障碍密切相关<sup>[21]</sup>;也有研究证实,存在危险因素者在形成可以检测到的动脉粥样硬化之前就已存在血管内皮功能障碍,另一方面,控制各种危险因素均能改善内皮功能。

## 五、干细胞学说

随着细胞和分子生物学的快速发展,近年来出现了动脉粥样硬化的干细胞学说,对动脉粥样硬化的发病机制提出了新的观点。干细胞学说实际上是损伤-反应学说的扩展,尽管都认为血管内皮损伤是动脉粥样硬化发生的关键环节,但不同的是,损伤-反应学说认为血管内皮细胞损伤的修复是由受损部位邻近成熟内皮细胞迁移增殖而实现的,当各种危险因素持续作用于动脉壁时,血管内皮的损伤无法修复而引起动脉粥样硬化,而干细胞学说认为

内皮细胞损伤的修复主要由体内存在的干细胞如内皮祖细胞所完成,动脉粥样硬化病变是由于各种危险因素引起内皮祖细胞的各种功能障碍,以致内皮细胞损伤无法修复而形成。

自 1997 年 Asahara 等首次报道人外周血中 CD34<sup>+</sup> 细胞能够在体外分化为血管内皮细胞以来,随后的研究表明人外周血中这些细胞有增殖和分化为成熟内皮细胞的潜能,故被命名为内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)。后有研究<sup>[22]</sup>表明,EPC 在体内可对多种调节信号产生反应,从骨髓或其他外周组织中激活并归巢到血管受损部位,在多种分子的共同作用下分化为成熟内皮细胞而发挥作用。由于体内成熟的内皮细胞是终末分化细胞,其增殖潜能以及修复受损内皮的能力有限,而 EPC 具有高度的增殖能力,在内皮细胞损伤修复过程中起重要作用,如果 EPC 的数量、存活时间和功能异常,将影响受损血管内皮的修复过程,可能促进动脉粥样硬化的发生。

目前已经有大量的证据表明,动脉粥样硬化的发生与 EPC 的数量、存活和生长分化紊乱有关:①冠心病患者外周血 EPC 的数量较正常人明显下降,迁移功能明显受损,且循环血中 EPC 的数量与冠心病的发病率呈负相关;②动物实验研究显示,给高脂饮食饲养的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠定期注射骨髓来源的 EPC,其动脉粥样硬化负荷较对照组明显降低<sup>[23]</sup>;③各种心血管危险因素如高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、高龄等以及氧化型低密度脂蛋白都会降低 EPC 的数量及其功能,促进动脉粥样硬化的发生<sup>[24]</sup>;④研究表明运动、他汀类药物、阿司匹林、雌激素等抗动脉粥样硬化的措施可增加 EPC 数量,增强其功能。这些研究结果表明各种危险因素在导致内皮细胞受损的同时还影响 EPC 修复内皮的能力,内皮细胞受损与 EPC 修复能力失衡必然引起动脉粥样硬化的形成。

干细胞学说认为动脉粥样硬化的发生过程中对内皮损伤的反应是以动员干细胞的方式起始的,提出 EPC 数量减少以及功能障碍以致受损内皮不能很好地修复是动脉粥样硬化发生、发展过程的中心环节。有学者<sup>[25]</sup>提出 EPC 水平可以代表血管功能及各种心血管危险因素的累积情况。尽管干细胞学说仍存在很多疑问,但却为动脉粥样硬化性疾病的诊断和防治提供新的思路。例如:恢复骨髓产生内皮祖细胞的能力或补充外源性 EPC 修复受损的血管;开发促进骨髓干细胞修复损伤内皮细胞和定向分化

为内皮祖细胞的药物等。

动脉粥样硬化干细胞学说的另一个研究方向是有关动脉粥样硬化病变的内膜内平滑肌细胞的来源问题的探究。损伤-反应学说认为内膜病灶中的平滑肌细胞主要由中层平滑肌细胞迁移增殖而来。最近几年的新资料表明,内膜中的平滑肌细胞可能存在其他来源,可能来自于循环或组织中的平滑肌祖细胞<sup>[26]</sup>。

EPC在动脉粥样硬化的发生、发展中的作用仍存在争议。一方面EPC可以分化形成完整的内皮而抑制斑块的形成;另一方面EPC可以促使斑块内新生血管的形成,影响斑块的稳定性。

由于干细胞学说在理论上还不是很完善,关于内皮祖细胞的来源以及鉴定还存在争议,将其运用到临床实践还存在着很多的问题,例如,分离得到相对较纯的EPC并保持体外增殖比较困难。所以,在这一领域的一系列基础研究还很必要。但相信随着很多细节问题的解决,干细胞治疗最终将会走入临床。

## 六、炎症学说

炎症学说也是早期形成的动脉粥样硬化发病学理论。早在1856年德国病理学家Virchow就认为动脉粥样硬化是一些物质渗入动脉壁引发的变形性动脉内膜炎,提示动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,但当时并未引起人们的注意。随着动脉粥样硬化病变研究的不断深入,以及越来越多的炎症相关因子相继被发现,Ross教授结合新的证据在自己的损伤-反应应答学说基础上,于1999年明确提出“动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病”。

慢性炎症学说认为,高脂血症、高血压、糖尿病、肥胖、高同型半胱氨酸血症、感染以及氧化型低密度脂蛋白等各种危险因素作为慢性促炎症因素作用于血管壁<sup>[27-28]</sup>,使原来扁平的、相互重叠的内皮细胞变成团块状细胞,细胞间出现裂隙,通透性增加,脂蛋白和炎症细胞进入内皮下,通过炎性介质的分泌,炎性细胞进一步活化,并且同各种炎症因子相互作用形成恶性循环,促使动脉粥样硬化病变形成。

血管壁内的炎症反应贯穿于动脉粥样硬化的早期触发、斑块形成和发展以及稳定斑块向不稳定斑块的演变,甚至急性斑块破裂临床事件的发生等整个过程<sup>[29]</sup>。慢性炎症学说的研究主要集中在炎症细胞、细胞因子、炎症反应与免疫机制的交互作用以

及各种动脉粥样硬化危险因素如何触发炎症反应等方面。

参与动脉粥样硬化炎症过程的组成部分包括直接与炎症反应有关的细胞(如单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞)、间接与炎症反应有关的细胞(如血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、血小板)、促炎症因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、血管紧张素-II、 $\gamma$ -干扰素、内皮细胞黏附因子-1、细胞间黏附因子-1等)和炎症标志物(C-反应蛋白,CRP)。下面简要介绍几种炎症因子在动脉粥样硬化发病中的作用。

1. 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )主要由单核细胞和巨噬细胞产生,具有广泛的生物学活性:①诱导脂类代谢异常,使极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)过量生成,降低高密度脂蛋白的水平;②诱导胰岛素抵抗及糖代谢异常;③抑制一氧化氮合酶的生成,诱导内皮细胞的凋亡,刺激内皮细胞表达黏附分子等;④刺激炎症因子生成,直接发挥促炎症作用,加速动脉粥样硬化的形成和发展<sup>[30-31]</sup>。

2. 胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)在动脉粥样硬化中的作用是动态和复杂的。它一方面具有抗氧化应激和细胞修复作用,抑制细胞凋亡相关基因和血管平滑肌细胞凋亡,并促进细胞基质合成及纤维帽和新生血管形成,从而对组织起到保护作用;另一方面,它又可以促进平滑肌细胞分裂和迁移而加速动脉粥样硬化的发展。实际上参与动脉粥样硬化形成和发展的炎症因子数量众多,这些炎症因子之间具有交互作用,且同一炎症因子可以作用于不同的细胞,具有复杂的生物学效应,认识炎症因子在动脉粥样硬化病变炎症反应中的作用,有助于我们更好的理解动脉粥样硬化的发生机制。

近年来的研究显示,动脉粥样硬化炎症的循环标志物不仅是心血管疾病进一步发展的预示,也是炎症发展过程中的致病因素。例如:CRP不仅作为心血管疾病的独立危险因素,还通过多种机制参与了促动脉粥样硬化的过程<sup>[32]</sup>。

炎症反应参与动脉粥样硬化病变的形成和发展的过程主要分为几个阶段<sup>[33]</sup>:①炎症与早期动脉粥样硬化:目前认为慢性炎症刺激是内皮功能紊乱的一个重要原因。正常血管内膜通常不出现白细胞的黏附,但是当内皮功能受损时,各种黏附分子表达增加,促进白细胞向内膜下迁移发挥作用。例如,单核细胞迁移入内膜下活化为巨噬细胞,进而吞噬

大量的脂质形成泡沫细胞；巨噬细胞分泌的炎症因子可以促使中膜的平滑肌细胞穿过内弹力板进入内膜并在内膜下增殖，在这一阶段，如果炎症反应不能中和外来的损伤因素，可导致血管壁内膜增厚，进一步形成不可逆病变。②炎症与进展期斑块形成：炎症细胞一旦进入动脉壁，即参与斑块局部的炎症反应。持续的炎症反应会导致巨噬细胞及淋巴细胞的不断聚集以及各种炎症因子的释放增加。这些因子又可以反过来激活炎症细胞和内皮细胞，平滑肌细胞可以合成胶原等细胞外基质，促使斑块的外层包上一层纤维帽，形成纤维斑块。③炎症与动脉粥样硬化并发症：动脉粥样硬化的并发症包括斑块破裂、斑块内出血、血栓形成、动脉瘤形成以及钙化等。例如，炎症细胞可以分泌基质金属蛋白酶（matrix metallo proteinases, MMP），降解细胞外基质，削弱纤维帽。另外，炎症细胞分泌的细胞因子可以抑制平滑肌细胞增生、促进平滑肌细胞凋亡，共同使稳定斑块向不稳定斑块进展；炎症细胞分泌的细胞因子还可以诱导病变中新生血管的形成，由于新生血管发育不成熟，细胞间连接不紧密，极易导致斑块内出血。

总之，动脉粥样硬化的整个过程都有炎症反应的参与。炎症学说重视各种危险因素的致炎作用，强调炎症细胞和炎症介质在动脉粥样硬化各发病环节中的作用。自1979年Minick等发现marek病毒感染鸡可诱发其产生与人类相似的动脉粥样硬化病变以来，很多学者开始关注和研究病原体与动脉粥样硬化发生的关系。并且，这种探索得到了一定的重视，发现了一些其他可能致病的病原体，例如肺炎衣原体、疱疹病毒、巨细胞病毒等<sup>[31]</sup>。然而，目前还不能确定病原体单独致病的事实。而且，动物实验和临床试验观察均提示抗生素干预对于动脉粥样硬化性疾病的防治没有明显的效果，有待大规模临床抗感染试验去验证这一学说的合理性。鉴于炎症反应在动脉粥样硬化发病过程中的作用，进一步深入研究炎症反应所涉及的细胞以及细胞因子在动脉粥样硬化不同发病阶段中的作用将为动脉粥样硬化的预防和治疗提供更加充分的理论依据，具有十分重要的地位。

## 七、免疫学说

1999年美国免疫学家Janeway提出动脉粥样硬化的免疫学说。2001年，Hansson对免疫反应在动脉粥样硬化发生过程中的作用进行了总结评述。他

认为免疫反应贯穿动脉粥样硬化的整个过程，各种抗原和免疫细胞启动血管壁的免疫反应，最终促使动脉粥样硬化病变的形成<sup>[45]</sup>。免疫学说实际上是炎症学说的补充和完善，但由于该学说可以将脂质代谢紊乱与炎症反应联系起来，近年来颇受研究者的关注。

动脉粥样硬化的免疫学说强调动脉粥样硬化始于动脉内膜脂质聚集及其修饰产物所诱发的天然免疫反应，它认为动脉粥样硬化病变的发生是由于内膜内氧化修饰LDL形成的ox-LDL作为病原相关分子作用于血管壁进而启动天然免疫反应，天然免疫被激活后可以通过抗原提呈细胞激活获得性免疫反应，最终诱发血管炎性损伤，导致动脉粥样硬化病变形成。

研究发现<sup>[36-37]</sup>，关于与动脉粥样硬化发病相关的病原分子相关模式（pathogenic molecules related patterns, PAMP），除外源性病原体外，ox-LDL和热休克蛋白也具有PAMP的生物学特性，可被模式识别受体所识别而启动免疫反应。模式识别受体大多属于Toll样受体（TLRs）家族，ox-LDL可以上调单核巨噬细胞和树突状细胞表面的TLRs，PAMP与TLRs结合后形成二聚体，通过依赖MyD88和（或）不依赖MyD88两条信号转导途径激活细胞，进而促进动脉粥样硬化病变的发生。

免疫学说得到许多研究资料的支持：①实验证实ox-LDL和热休克蛋白具有免疫原性，其降解产物可以活化免疫细胞，引起免疫应答，进而促进内皮细胞释放黏附分子；②粥样斑块内存在大量免疫细胞，包括单核/巨噬细胞、淋巴细胞和树突状细胞等，这些细胞释放的细胞因子如白介素-1（IL-1）、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）等可以促进炎症反应，促进粥样病变的发展；③ox-LDL可以上调巨噬细胞表面的TLR-4、TLR-2表达，促进泡沫细胞形成，单克隆抗体阻断TLR-4、TLR-2后，泡沫细胞形成受抑制；④用ox-LDL免疫兔的动脉粥样硬化病变可明显减轻；⑤临床资料显示，动脉粥样硬化患者血清和斑块内均可检测到ox-LDL抗体。

免疫学说确定了动脉粥样硬化的免疫学性质，尤其是探索天然免疫在动脉粥样硬化早期的作用，为动脉粥样硬化的防治提供了新思路，将来可以通过接种ox-LDL等抗原刺激机体的保护性应答反应。然而，动脉粥样硬化的免疫机制十分复杂，尤其对于触发免疫反应的抗原以及启动免疫反应后所引发的生物学效应等重要的问题还有待进一步研究。

## 八、氧化应激学说

近年来很多学者研究了氧化应激与动脉粥样硬化发病的关系,发现氧化应激与动脉粥样硬化的发病密切相关,并且提出了动脉粥样硬化的氧化应激学说。现已证明,活性氧除了能直接发挥细胞毒性作用外,还能通过信号转导途径调控某些基因的表达,促进动脉粥样硬化的发生,有些学者甚至提出活性氧是动脉粥样硬化炎症发生的始动因素。

氧化应激是指机体在遭受各种内外环境有害刺激时,体内或细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成速度大于其清除速度,使得ROS在体内大量蓄积,进而导致组织和细胞损伤<sup>[38]</sup>。生理情况下,由于体内存在着抗氧化系统,大多数ROS处于较低水平。小剂量ROS可以作为细胞内第二信使发挥作用,对于维持机体组织细胞的正常功能起着重要作用。在某些病理情况下,如高血压、高脂血症、糖尿病和吸烟等,体内ROS生成与抗氧化系统之间失去平衡,产生大量的ROS,使机体处于氧化应激状态,导致细胞和组织损伤。此外,ROS本身及其修饰的靶分子可以将细胞外信号传入胞内,上调动脉粥样硬化相关的基因表达,促进炎症因子、黏附分子等的表达。后者又可通过信号转导途径刺激某些分子的表达,从而形成一个正反馈环,不断加强局部的炎症反应,促进动脉粥样硬化的发生。

虽然氧化应激与动脉粥样硬化的确切机制尚未明确,但是现有的研究<sup>[39]</sup>表明氧化应激可以从多角度、多方位促进动脉粥样硬化的发生和发展:①氧化应激对脂质的损害:活性氧可以氧化修饰LDL,早在1997年Peter Libby针对氧化应激的问题明确提出,LDL经氧化修饰的氧化型低密度脂蛋白与动脉粥样硬化的发生较之原型LDL相关性更强,进一步研究发现ox-LDL可以上调单核巨噬细胞表面的清道夫受体,促进泡沫细胞的形成。近年来研究发现,ox-LDL还可以通过其他途径促进动脉粥样硬化的发生、发展。例如,促进单核细胞黏附于内皮并向内皮下趋化;促进血小板黏附、聚集及血栓形成;刺激巨噬细胞以及泡沫细胞合成和分泌炎症因子等。②氧化应激对血管内皮功能的损害:损伤内皮依赖性血管舒张;诱导内皮细胞凋亡,导致内皮细胞丧失,促进血浆脂质及白细胞进入血管壁内,同时可以促进血小板的黏附以及血栓的形成;诱导内皮细胞黏附分子表达,包括活性氧依赖的血管细胞黏附

分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达,促进炎症细胞的黏附等。

③活性氧诱导动脉粥样硬化炎症反应的发生:活性氧可以通过NF- $\kappa$ B途径诱导促炎症细胞因子的表达,促炎症细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-1又可以通过活性氧激活NF- $\kappa$ B,诱导包括自身在内的促炎症细胞因子基因的表达,活性氧和促炎症细胞因子通过NF- $\kappa$ B形成恶性循环,不断地促使炎症细胞激活、炎症因子释放,以恶性循环的方式使炎症反应放大和持续存在,促进动脉粥样硬化的发生。

尽管大量研究支持氧化应激在动脉粥样硬化发生中的作用,但是动物实验<sup>[40]</sup>表明抗氧化剂干预并没有明显抑制动脉粥样硬化的发展。此外,大多数来自临床研究的抗氧化治疗并未取得减缓动脉粥样硬化发展的效果,今后我们应注重氧化应激与动脉粥样硬化的机制的进一步研究以及探索可能的治疗靶蛋白等。

## 九、剪切应力学说

在众多复杂的动脉粥样硬化发病环节中,血流动力学因素始终占据着重要环节。Poher和Cotran总结了大量有关血流动力学与动脉粥样硬化关系的研究成果,提出了动脉粥样硬化发病的剪切应力学说。该学说认为血流剪切应力异常是促使动脉粥样硬化病变发生的重要原因。

临床及人体尸检研究结果表明:动脉粥样硬化好发于人体动脉系统的某些局部部位,如动脉血管的分叉处、弯曲处、血管狭窄处这样一些血管几何形状发生急剧变化的部位,这些部位均存在血流剪切应力降低的血流动力学特点<sup>[41]</sup>,这说明除了高脂血症、吸烟、糖尿病等生物化学物质为促使动脉粥样硬化的危险因素外,局部的血流动力学特性等物理因素在动脉粥样硬化的形成过程中也发挥了重要作用。

血流剪切应力是指血流与血管内皮之间产生的与血流方向一致的摩擦力,其与血液特性、血流速度以及血管形态均密切相关。血流动力学形式不同,产生的剪切应力不同,层流的剪切应力多均匀稳定变化,而湍流的剪切应力变化较快。越来越多的实验证据表明,内皮细胞上的感受器能感受血流剪切应力的变化,并能够将机械刺激转化为生物信号。目前已经发现多种膜感受器分子,包括整合素家族分子、受体酪氨酸激酶、G蛋白、离子通道等都具

有感受器的功能。血流剪切应力通过内皮膜上的感受器分子信号的转化以及信号通路的传导影响一系列转录因子的表达,进而引起与动脉粥样硬化相关的生物学效应。

目前发现与血流剪切应力相关的信号通路有:  
①MAPK 信号通路,是一组可以被多种细胞外信号激活的丝/苏氨酸激酶,主要参与生长因子、激素、细胞因子、应激等各种刺激下的细胞反应。研究发现<sup>[42]</sup>,剪切应力可以作用于内皮细胞,迅速通过 Ras/ERK 和 JNK 通路上调单核细胞趋化分子(MCP-1)等靶蛋白的表达,说明血流剪切应力可以通过感受器启动 MAPK 通路,调控内皮细胞的功能。②NF- $\kappa$ B 信号通路,静息状态下,NF- $\kappa$ B 与它的抑制因子 I $\kappa$ B 结合,以复合物的形式存在于细胞质中,不发挥生理作用。当受到有效刺激时,I $\kappa$ B 被磷酸化、泛素化进而被降解,解离的 NF- $\kappa$ B 进入细胞核,与相应的靶序列结合,调节基因的表达。湍流部位的低震荡剪切应力不仅能激活内皮细胞中的 NF- $\kappa$ B,也能激活血管平滑肌细胞中的 NF- $\kappa$ B,进而调节细胞的增殖和凋亡。③其他信号通路,如 PI3-Akt 信号通路以及 PKC $\zeta$  信号通路等。

血流剪切应力是调节动脉内皮结构和功能的重要因素,血流变化等机械信号通过内皮上的感受器分子转化为生物信号并激活特定的信号通路,调节细胞的结构和功能<sup>[43]</sup>。不同的血流形式对内皮细胞的影响是不同的,例如:稳定的层流能够抑制细胞的增殖和凋亡,减少炎症因子的产生和白细胞的黏附,减少内皮细胞对脂质的摄取,有利于减少脂质在内皮下的聚集以及单核细胞的募集,具有抗动脉粥样硬化的作用。相反,湍流能够促进细胞的增殖和凋亡,增加炎症反应和内皮细胞对脂质的摄取,使得脂质和单核细胞在内皮下大量聚集,具有致动脉粥样硬化的作用。从机制上讲,层流和湍流影响的信号转导通路不同,引起不同的生物学效应,即便是同一信号通路其作用方式也有所不同,例如:层流对 NF- $\kappa$ B 信号通路的调节作用短暂,而湍流对其作用较为持久,这些不同作用可能决定了它们在动脉粥样硬化发生、发展过程中作用的不同。

剪切应力正是通过剪切应力-内皮细胞信号通路将生物力学信号转换成生物学信号发挥作用,并与脂质浸润、炎症反应等相互影响、相互作用,共同参与和促进了动脉粥样硬化的发生和发展。

虽然动脉粥样硬化病变的灶性分布已在实验动物和人体得到证实,有力地说明了剪切应力与动脉

粥样硬化病变发生部位的紧密关系,但目前尚缺乏直接证据支持血流剪切应力在动脉粥样硬化病变发生、发展中的独立作用。

## 十、精氨酸学说

Cooke 于 2001 年提出动脉粥样硬化的精氨酸学说,认为左旋精氨酸(L-精氨酸)的缺乏继发二甲基精氨酸水平升高是动脉粥样硬化病变形成的主要原因。该学说强调了一氧化氮在动脉粥样硬化病形成中的作用。

一氧化氮是由内皮细胞在一氧化氮合成酶催化下,以 L-精氨酸和分子氧为底物生成的,是重要的生物信使分子和效应分子。一氧化氮能对抗去甲肾上腺素、血管紧张素 II、内皮素的缩血管作用,调节血流量及血压,抑制血小板聚集,降低白细胞的黏附,抑制血管内皮细胞的炎症反应,发挥抗动脉粥样硬化的作用。另外,一氧化氮还具有抑制血管平滑肌细胞增生,减少氧化应激反应,进而保护内皮细胞的作用。

二甲基精氨酸是一种内源性一氧化氮合成酶抑制剂,血浆二甲基精氨酸水平升高可以抑制一氧化氮的合成,导致血管内皮功能紊乱。一项随机对照双盲试验<sup>[44]</sup>发现,高胆固醇血症的成年患者血清二甲基精氨酸水平是对照组的 2 倍,同时该组患者的血管内皮舒张功能显著降低,尿液中硝酸盐排泄量亦降低。若向高胆固醇血症患者体内静脉输入 L-精氨酸,其血管内皮功能异常可以被纠正。这项研究提示高胆固醇血症通过增加血浆二甲基精氨酸水平引起血管内皮功能障碍。

高同型半胱氨酸血症是新近确立的动脉粥样硬化的重要危险因素之一。研究发现,高同型半胱氨酸血症患者的体内二甲基精氨酸蓄积,氧化应激增强。在高同型半胱氨酸血症的动物模型中发现,血浆同型半胱氨酸、二甲基精氨酸水平升高,并且二者之间存在强的正相关性,而同型半胱氨酸与颈动脉对乙酰胆碱的舒张反应呈强的负相关性。给正常人一次性口服大剂量蛋氨酸,可引起血浆同型半胱氨酸、二甲基精氨酸水平升高,使内皮依赖的舒张功能减弱,且二甲基精氨酸水平与内皮依赖的血管舒张呈负相关。

有研究<sup>[45]</sup>发现,二甲基精氨酸可以通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路诱导单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)分泌增多,从而促进单核细胞对内皮细胞的黏附作用。二甲基精氨

酸还可通过 NF- $\kappa$ B 信号通路诱导巨噬细胞表面的植物凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 的表达, 从而促进氧化型低密度脂蛋白的摄取, 导致泡沫细胞的形成。此外, 二甲基精氨酸对血小板和平滑肌细胞也有一定的作用。研究表明, 二甲基精氨酸可以抑制血小板中 L-精氨酸的转运, 导致血小板源性一氧化氮生成, 促进血小板的聚集, 加速动脉粥样硬化的发生; 当二甲基精氨酸与平滑肌细胞共孵育时可显著引起平滑肌细胞增殖, 并且呈时间和剂量依赖性。由于一氧化氮具有抑制平滑肌细胞增殖的作用, 推测其可能的机制是通过影响一氧化氮的生成而发挥作用。

研究<sup>[16]</sup>表明, 在携带有高胆固醇血症、高半胱氨酸血症、高血压、糖尿病及肥胖等动脉粥样硬化危险因素的患者中, 血浆二甲基精氨酸水平明显增高, 发生冠心病的概率增加, 这提示二甲基精氨酸可能是多种危险因素导致动脉粥样硬化的一个共同的作用环节, 对二甲基精氨酸与各种危险因素的相互作用及其后续参与的促动脉粥样硬化反应的进一步探索将具有很重要的意义。

## 十一、遗传

遗传因素在动脉粥样硬化性疾病的发病机制中具有十分重要的意义。有研究表明, 尽管已经筛选出许多动脉粥样硬化的危险因素, 仍有一半冠心病患者的发病不能用这些危险因素来解释。流行病学调查、双胞胎及家系研究也表明动脉粥样硬化性心血管疾病的发生有明显的遗传倾向; 高血压、血脂异常、糖尿病等危险因素也具有遗传背景。此外, 不同地域人群对各种危险因素的易感性明显不同也体现了遗传因素在动脉粥样硬化性疾病发生过程中的作用。近年来分子生物学技术和遗传流行病学方法的应用大大促进了动脉粥样硬化性疾病遗传易感性分子水平的研究, 发现了一些可能的易感基因, 现在简单介绍如下。

### 1. 脂代谢相关基因

(1) 枯草溶菌素转化酶 (PCSK9) 基因: 野生型 PCSK9 具有减少 LDL 受体蛋白、抑制血浆胆固醇清除的功能, PCSK9 获得性突变可导致此功能增强<sup>[17]</sup>。在日本人群中, PCSK9 的第 9 外显子 PI474V 基因多态性与血浆总胆固醇、LDL 水平存在显著的相关性。国内的研究也显示 PCSK9 的 R306S 错义突变可能与早发性动脉粥样硬化性疾病有关。

(2) ATP 结合盒基因: 目前关于 ATP 结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 与动脉粥样硬化的关系研究较多的是关于 ABCA1 和 ABCC6。ABCA1 突变不仅影响脂质代谢, 而且可以直接影响血管壁, 增加动脉粥样硬化性疾病的易感性。ABCA1 基因启动子区 G-191C、A-1096G 多态性不影响血脂水平, 但却与动脉粥样硬化严重程度增加有关, 这提示 ABCA1 基因变异可能是动脉粥样硬化一个重要的易感基因, 但发挥这种效应的机制不一定通过改变血脂水平而致病。早发冠心病人群研究发现 ABCC6 基因中的 R1141X 突变在冠状动脉粥样硬化心脏病患者中较健康对照者高, 提示 R1141X 突变与早发冠心病相关。

(3) 载脂蛋白基因: 载脂蛋白构成并稳定脂蛋白的结构, 修饰并影响与脂蛋白代谢有关的酶的活性, 在脂蛋白代谢中具有重要的生理功能。各种载脂蛋白的基因变异可以影响载脂蛋白的水平, 进而影响动脉粥样硬化的易感性。例如: apoA II 基因和 apoA I / C III / A IV 基因群变异与 HDL 减低密切相关, 可能 apoA 是通过影响 HDL 参与动脉粥样硬化的形成; apoB 基因信号肽 I/D 多态性研究显示 I/I 基因型者三酰甘油水平增高程度比 D/D 基因型更显著, 高三酰甘油血症可使血液凝固性增高, 促进动脉粥样硬化的形成。研究显示 apoE $\epsilon$ 4 等位基因及启动子 219G/T 多态性与早发冠状动脉粥样硬化性心脏病有关, 是年轻成年人急性心肌梗死的很强的独立危险预测因子。

### 2. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因

Sayed Tabatabaei 等<sup>[18]</sup>在 5321 例人群中对血管紧张素转化酶 (ACE) I/D 基因多态性和吸烟对颈动脉内膜-中膜厚度 (IMT) 的影响进行了研究, 结果显示 I/D 基因和吸烟主要影响 ACE 活性, 与携带 D 等位基因的不吸烟者和戒烟者相比, 正在吸烟且同时携带 D 等位基因者其 IMT 明显增高。而当仅存在一个危险因素 (吸烟或 D 等位基因) 时 IMT 无明显差异, 提示颈动脉粥样硬化的形成是遗传因素和环境因素共同作用的结果。此外, 血管紧张素原 (angiotensinogen, AGT) 和血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AGTR1) 基因多态性也与动脉粥样硬化性疾病发病风险相关。

### 3. 凝血纤溶系统基因

(1) 血小板膜糖蛋白 II b/III a (GP-II b/III a) 复合物是纤维蛋白原和血管性假血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 的受体, 此受体与纤维蛋

白原和 vWF 的结合对血小板聚集起重要作用。GP IIb 基因 HPA-3 多态性可能影响血小板与胶原蛋白的结合能力。

(2) 纤维蛋白原基因：国内研究发现，年轻心肌梗死患者的纤维蛋白原基因  $\beta$ G455A 多态性中 A 等位基因携带者与血浆纤维蛋白原之间存在明显正相关，可能是早发冠心病的遗传因素之一。

(3) 纤溶酶原激活物抑制剂 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 基因：PAI-1 能与组织型纤溶酶原激活物、尿激酶型纤溶酶原激活物结合而使组织型纤溶酶原激活物失活，使纤溶活性降低。PAI-1 基因 4G/5G 多态性不但影响血浆 PAI-1 的水平，而且影响冠状动脉粥样硬化性疾病的进程。

4. 其他可能与动脉粥样硬化发生相关的易感基因

(1) 肌细胞增强因子-2A 基因：肌细胞增强因子-2A (MEF2A) 基因是位于 15 号染色体 q26 区域、独立于脂质代谢紊乱的冠状动脉疾病和心肌梗死致病基因。研究<sup>[49]</sup>发现未亡的患病个体外显子 11 存在 21bp 缺失，该缺失导致 MEF2A 基因  $\Delta$ 7aa 缺失，进一步的功能研究发现发生  $\Delta$ 7aa 缺失的 MEF2A 基因只有野生型基因转录活性的 1/3，导致形成不正常或有缺损的血管内皮细胞，影响动脉粥样硬化的发生。

(2) 基质金属蛋白酶基因：金属蛋白酶 3 (MMP3) 基因存在一种常见的突变，即转录起始点上游 600bp 位点的一个等位基因有 6 个腺嘌呤核苷酸 (6A)，6A 纯合子基因转录较少，动脉壁 MMP3 浓度较低，有利于细胞外基质沉积，从而导致动脉粥样硬化斑块的迅速形成。

(3) 内皮型一氧化氮合酶基因，内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 基因多态性与 eNOS 活性降低有关，而 eNOS 是决定 NO 基础水平的关键酶。研究发现 eNOS 基因的第 7 外显子 Asp298 纯合子组人群颈动脉粥样硬化斑块的发病率约为 Glu298 纯合子组的 3 倍，提示 Asp298 纯合子是颈动脉粥样硬化斑块形成的独立危险因素。

目前有关动脉粥样硬化遗传方面的研究多集中在单基因位点与疾病相关性的研究。考虑到动脉粥样硬化是由环境因素和遗传因素共同作用所导致的多基因、多因素的复杂病变，其具有多基因决定性、多基因微效性、共显性、复杂性、异质性及环境影响等诸多特点。尽管目前已经鉴别出许多动脉粥样硬化的易感基因<sup>[50]</sup>，但尚未明确其主效基因。近年

来关于基因-基因与基因-环境之间相互作用的研究还正在进行中，相信未来关于这方面的研究，将可以为我们预测携带不同环境危险因素人群的发病风险，对于更早期地干预与治疗具有十分重要的意义。

在我们对动脉粥样硬化发病机制的探索和研究过程中，必须注意到其发病机制的网络性和动态性。

①网络观：在动脉粥样硬化病变形成过程中，氧化应激和炎症反应扮演着很重要的角色，活性氧可以通过 NF- $\kappa$ B 信号通路诱导促炎症细胞因子基因的表达。相反，促炎症细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 通过活性氧激活 NF- $\kappa$ B 信号通路诱导包括自身在内的促炎症细胞因子的表达。活性氧和促炎症细胞因子间通过 NF- $\kappa$ B 信号通路形成恶性循环，不断地刺激炎症细胞和促炎症因子的表达，引发炎症反应的不断放大和持续存在。②动态性：在动脉粥样硬化发病的长期过程中，某种作用机制可能仅在某个时期起作用，而在另外一个发展时期不再发挥作用，甚至起相反的作用。例如：血管壁细胞在动脉粥样硬化发病中起到了“双刃剑”的作用，在斑块形成早期，血管内膜增厚是病变，而在斑块形成晚期，内膜的增厚有助于粥样斑块的稳定。同样，早期血管平滑肌细胞的迁移和增殖可以促进粥样斑块的形成，但晚期血管平滑肌细胞的迁移和增殖却能增厚纤维帽，防止粥样斑块的破裂。另外，巨噬细胞可以吞噬内皮下脂质，缩小斑块体积，但巨噬细胞的聚集同时可加重斑块内炎症反应等。

## 十二、总结

从以上简要介绍的几个重要学说可以看出，人们对动脉粥样硬化的发病机制正在逐渐深入。尽管由于研究方法的差异，每个学说都有所侧重，阐明了动脉粥样硬化发病机制的一些环节，然而每种学说也都有其局限性，并不十分完善，但这也是因为动脉粥样硬化是一种多因素参与、发病机制极其复杂的疾病。由于目前发现的动脉粥样硬化的各种危险因素都或多或少与生活方式有关，而且不同地区、不同民族人群的生活方式可能不同，诱发动脉粥样硬化的病因及其发病机制可能有所差异。未来有关动脉粥样硬化发病机制的相关研究应该注重不同人群发病机制的特殊性，而不是一味追求某种共同的发病学理论。同样，在治疗动脉粥样硬化性疾病时，医生也应该针对具体的患者情况，从降压、降糖、降脂、抗血小板、抑制平滑肌细胞增殖等多方面联合用药，从不同角度干预动脉粥样硬化的发生和发