



博士后文库

中国博士后科学基金资助出版

动脉粥样硬化基础与 临床新编

贾连群 王俊岩 主编



科学出版社



博士后文库

中国博士后科学基金资助出版

动脉粥样硬化基础与 临床新编

贾连群 王俊岩 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书从基础与临床两方面阐述了动脉粥样硬化的研究新进展与常见病的治疗。首先在概述部分介绍了动脉粥样硬化病因学、分子生物学基础、病理基础及流行病学;在基础部分,分别从炎症损伤、氧化应激、细胞凋亡、自噬等方面结合国内国际最新研究进展深入阐释了相关机制,并且详细介绍了动脉粥样硬化动物模型及实验方法;在临床部分,介绍了不同部位动脉粥样硬化的病理特征,并针对其导致的常见病如冠心病、脑卒中等分别从发病机制、临床表现、诊断、治疗等方面做了系统深入的阐述。

本书有较强的实用性和针对性,可供基础医学及临床医学等专业人员查阅和参考。

图书在版编目(CIP)数据

动脉粥样硬化基础与临床新编/贾连群,王俊岩主编.—北京:
科学出版社,2016.6

(博士后文库)

ISBN 978-7-03-048327-0

I. ①动… II. ①贾… ②王… III. ①动脉粥样硬化—诊疗—研究 IV. ①R543.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第109628号

责任编辑:鲍 燕 黄 敏/责任校对:张凤琴
责任印制:张 伟/封面设计:陈 敬

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京厚诚则铭印刷科技有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016年6月第 一 版 开本:720×1000 B5

2016年6月第一次印刷 印张:14 1/2

字数:260 000

POD定价:78.00元
(如有印装质量问题,我社负责调换)

《博士后文库》

编委会

主 任 陈宜瑜

副主任 詹文龙 李 扬

秘书长 邱春雷

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

傅伯杰	付小兵	郭坤宇	胡 滨	贾国柱
刘 伟	卢秉恒	毛大立	权良柱	任南琪
万国华	王光谦	吴硕贤	杨宝峰	印遇龙
喻树迅	张文栋	赵 路	赵晓哲	钟登华
周宪梁				

《动脉粥样硬化基础与临床新编》

编委会

主 编 贾连群 王俊岩

副主编 王志丹 张 妮 马艺鑫

编 委 (按姓氏笔画排序)

于 丹 马艺鑫 王志丹 王俊岩

张 妮 赵秋宇 贾连群 曹 媛

甄毕贤

《博士后文库》序言

博士后制度已有一百多年的历史。世界上普遍认为，博士后研究经历不仅是博士们在取得博士学位后找到理想工作前的过渡阶段，而且也被看成是未来科学家职业生涯中必要的准备阶段。中国的博士后制度虽然起步晚，但已形成独具特色和相对独立、完善的人才培养和使用机制，成为造就高水平人才的重要途径，它已经并将继续为推进中国的科技教育事业和经济发展发挥越来越重要的作用。

中国博士后制度实施之初，国家就设立了博士后科学基金，专门资助博士后研究人员开展创新探索。与其他基金主要资助“项目”不同，博士后科学基金的资助目标是“人”，也就是通过评价博士后研究人员的创新能力给予基金资助。博士后科学基金针对博士后研究人员处于科研创新“黄金时期”的成长特点，通过竞争申请、独立使用基金，使博士后研究人员树立科研自信心，塑造独立科研人格。经过 30 年的发展，截至 2015 年年底，博士后科学基金资助总额约 26.5 亿元人民币，资助博士后研究人员 5 万 3 千余人，约占博士后招收人数的 1/3。截至 2014 年年底，在我国具有博士后经历的院士中，博士后科学基金资助获得者占 72.5%。博士后科学基金已成为激发博士后研究人员成才的一颗“金种子”。

在博士后科学基金的资助下，博士后研究人员取得了众多前沿的科研成果。将这些科研成果出版成书，既是对博士后研究人员创新能力的肯定，也可以激发在站博士后研究人员开展创新研究的热情，同时也可以使博士后科研成果在更广范围内传播，更好地为社会所利用，进一步提高博士后科学基金的资助效益。

中国博士后科学基金会从 2013 年起实施博士后优秀学术专著出版资助工作。经专家评审，评选出博士后优秀学术著作，中国博士后科学基金会资助出版费用。专著由科学出版社出版，统一命名为《博士后文库》。

资助出版工作是中国博士后科学基金会“十二五”期间进行基金资助改革

的一项重要举措，虽然刚刚起步，但是我们对它寄予厚望。希望通过这项工作，使博士后研究人员的创新成果能够更好地服务于国家创新驱动发展战略，服务于创新型国家的建设，也希望更多的博士后研究人员借助这颗“金种子”迅速成长为国家需要的创新型、复合型、战略型人才。

陈宝海

中国博士后科学基金会理事长

前 言

动脉粥样硬化是危害人类健康的重要病理改变和基础疾病，近年来，本病已成为我国乃至世界范围内危害人们健康的“重要杀手”。因此，本书从动脉粥样硬化的基础、临床与科研分别阐述动脉粥样硬化的研究新进展，以期动脉粥样硬化的基础与临床发展提供新的视野，发挥其潜在的指导意义。

动脉粥样硬化是近百年来基础研究的热点问题，从动脉粥样硬化的“炎症损伤学说”、“自身免疫学说”到“氧化应激与凋亡”、“胆固醇逆向转运”及近年基础研究的热点课题“自噬”，动脉粥样硬化已走过了一百多年的进程，直到现今形成各家学说相互影响、纵横交错的网络结构。本书综合以上相关研究进展对动脉粥样硬化的基础研究概况做一简要系统的阐述，为动脉粥样硬化的理论研究奠定基础。

流行病学调查显示人类从出生开始即伴随着动脉粥样硬化的发生，其病理改变逐渐进展，加之人们对其预防意识较低，最终导致重要组织器官疾病的发生。人们普遍存在“重视终末期疾病的发生，忽视起始病变的预防”，造成了临床心脑血管事件的频频发生。动脉粥样硬化引发的高发病率、高死亡率疾病，主要为：动脉粥样硬化性心脏病、动脉粥样硬化性高血压、动脉粥样硬化性脑血管病、动脉粥样硬化性糖尿病、动脉粥样硬化性下肢动脉疾病、动脉粥样硬化性肾病等。本书就以上常见疾病从病因、发病机制、诊断、鉴别诊断及治疗方面对其进行纵向的系统阐述，从动脉粥样硬化的发生发展、诊断及防治等方面对此类疾病进行横向的概述。

作为基础研究的热点疾病，本书针对动脉粥样硬化中常用的动物及细胞模型等进行简要的梳理，对动脉粥样硬化基础实验中常用的技术、方法等进行系统整理，为动脉粥样硬化的科研领域奠定基础。

本书虽然几经修改，但基于编者的水平有限和编写时间仓促，尽管在编写过程中丝毫不敢懈怠，但书中不足之处仍然在所难免，恳请各位读者批评指正。

著 者

2015年9月

目 录

《博士后文库》序言

前言

第一章 动脉粥样硬化概述	1
第一节 动脉粥样硬化病因学	1
第二节 动脉粥样硬化分子生物学基础	3
第三节 动脉粥样硬化病理基础	7
第四节 动脉粥样硬化流行病学	11

基 础 篇

第二章 动脉粥样硬化与炎症损伤	17
第一节 炎症学说的研究历史	17
第二节 动脉粥样硬化各期与炎症反应	20
第三节 动脉粥样硬化与炎症细胞	22
第四节 动脉粥样硬化与炎症介质	25
第三章 动脉粥样硬化与免疫反应	30
第一节 动脉粥样硬化与免疫细胞	30
第二节 动脉粥样硬化与相关抗原	35
第三节 参与动脉粥样硬化的抗体	37
第四章 动脉粥样硬化与氧化应激	39
第一节 氧化应激的生物学研究	39
第二节 氧化应激的生理及病理作用	42
第三节 动脉粥样硬化氧化应激的分子机制	47

第五章 动脉粥样硬化与细胞凋亡	49
第一节 细胞凋亡的生物学研究	49
第二节 动脉粥样硬化与细胞凋亡	52
第六章 动脉粥样硬化与自噬	56
第一节 自噬的生物学研究	56
第二节 动脉粥样硬化与自噬细胞	60
第三节 自噬在动脉粥样硬化中的作用	65
第七章 动脉粥样硬化与胆固醇逆向转运	67
第一节 胆固醇逆向转运体系	67
第二节 胆固醇逆向转运影响动脉粥样硬化的分子机制	72
第八章 动脉粥样硬化动物模型	78
第一节 概述	78
第二节 家兔 AS 模型	80
第三节 大鼠 AS 模型	83
第四节 小型猪 AS 模型	85
第五节 鹌鹑、鸽 AS 模型	87
第六节 小鼠 AS 模型	88
第七节 免疫缺陷及转基因动物模型	88
第八节 其他	89
第九章 常用实验技术	90
第一节 聚合酶链反应技术	90
第二节 蛋白质印迹法	95
第三节 免疫组化法	100
第四节 细胞培养技术	108

临 床 篇

第十章 不同部位动脉粥样硬化的病理特征	115
第十一章 动脉粥样硬化与冠心病	121
第一节 动脉粥样硬化与稳定型心绞痛	122

第二节 动脉粥样硬化与急性 ST 段抬高型心肌梗死	129
第十二章 动脉粥样硬化与高血压	137
第十三章 动脉粥样硬化与脑卒中	148
第一节 动脉粥样硬化与短暂性脑缺血发作	148
第二节 动脉粥样硬化与脑梗死	152
第三节 动脉粥样硬化与脑出血	163
第四节 蛛网膜下隙出血	169
第十四章 动脉粥样硬化与糖尿病	176
第一节 糖尿病并发大血管动脉粥样硬化	179
第二节 糖尿病并发微血管病变	185
第十五章 动脉粥样硬化与下肢动脉疾病	192
第十六章 动脉粥样硬化与肾病	201
参考文献	214
编后记	217

第一章 动脉粥样硬化概述

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种进行性血管疾病, 动脉管壁逐渐增厚变硬、失去弹性及管腔缩小是各种类型动脉硬化的共同病理生理改变特征。AS 的特征性表现为受累动脉从内膜开始发生相应的病理改变, 并逐渐合并多种病变同时存在, 包括有局部脂质和复合糖类的积聚、纤维组织的增生及钙质沉着形成斑块等, 并有动脉中层的逐渐退行性病理改变, 且尚可发生斑块内出血、斑块破裂及局部血栓形成等继发性病理改变。因在该病的病变过程中, 动脉内膜积聚的脂质呈黄色粥样外观, 因此称为动脉粥样硬化。

AS 是西方发达国家的主要死亡原因, 近年来该病在我国亦成为危害人们健康的重要因素。动脉粥样硬化的病因学、病理生理学、发病学说及临床诊断治疗学等的研究已经历了一百多年研究历史, 至今为止仍是基础与临床研究关注的热点问题, 但到目前为止有关动脉粥样硬化的相关研究仍比较局限, 本书将从动脉粥样硬化的基础、临床及科研分别阐述 AS 的研究新进展。

第一节 动脉粥样硬化病因学

该病病因尚未完全确定, 目前认为, 动脉粥样硬化是由多种因素分别作用于不同病理生理环节所致的疾病, 这些因素即为危险因素。目前研究发现的动脉粥样硬化危险因素已有 300 多个。最早被公认的重要危险因素主要为吸烟、高脂血症、高血压和糖尿病等, 较次要的危险因素为遗传、年龄、肥胖、社会心理因素、内分泌等。近几十年来随着对这些传统危险因素研究的逐渐深入, 进一步证实血中三酰甘油 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 及纤维蛋白原水平的改变与动脉粥样硬化的发生密切相关; 由于代谢综合征同时存在了多种危险因素, 其在动脉粥样硬化中的致病作用也越来越受到重视。此外, 目前的研究尚发现了一些新的危险因素, 如血液高凝状态、高同型半胱氨酸血症、

高胰岛素抵抗状态、血中高纤维蛋白原水平、病毒及衣原体感染，以及炎症相关分子标志物、氧化应激、凋亡等。目前，按照危险因素致病的独立性、实验室和临床研究的证据及流行病学等将其分为三大类。

（一）主要危险因素

1. 年龄、性别

该病多发生于 40 岁以上的中老年人，50 岁以后进展相对较快，但病变是从年轻时就已开始的，且近年研究发现动脉粥样硬化有逐渐趋于年轻化的趋势。

该病男性多于女性，但女性在更年期后发病率会有所上升，女性发病年龄较男性晚 10 年，生育年龄的女性冠心病发病率较男性低，男女比例约为 2 : 1。绝经后的女性发病率有所升高，甚至高于男性，主要是由于绝经后女性体内内分泌水平的改变，尤其是雌激素水平下降，血中 HDL 减少。

2. 吸烟

吸烟是动脉粥样硬化的主要危险因素。流行病学结果显示，吸烟者较不吸烟者该病的发病率和死亡率均提高 2~6 倍，且病情严重程度与每日的吸烟量呈正比例相关。且被动吸烟也是重要的危险因素。有研究表明，燃烧烟草产生的气体和焦油微粒毒素引起炎症反应、氧化应激反应、血管内皮功能紊乱、脂质代谢紊乱及血栓形成，进而导致动脉粥样硬化的形成，且这一过程受遗传因素的影响。

3. 血脂异常

脂质代谢紊乱是 AS 形成和发展的最重要危险因素。总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG) 和低密度脂蛋白及相应的载脂蛋白 B (apolipoprotein B, apoB) 的增高，以及高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 和载脂蛋白 A (apolipoprotein A, apoA) 的降低均可视为 AS 的危险因素。此外，脂蛋白 (a) 升高也可能是该病发生发展的独立危险因素。

4. 高血压

高血压与 AS 的发生关系非常密切，是促进 AS 发生发展的重要危险因子，高血压患者该病的发病率高达血压正常者的 3~4 倍。在病理学改变中发现，当血压升高时血流冲击血管壁内膜，引起管壁细胞增生，管壁增厚，管腔狭窄，导致血液对血管壁的侧压力升高，促使血管内膜易受到牵拉，管壁内膜受损后，促使脂质及 TC 等沉积形成 AS。

5. 糖尿病及糖耐量异常

糖尿病患者较非糖尿病患者 AS 的发生率高出数倍, 且病变进展迅速。高血糖水平可以促使 LDL 糖基化及高甘油三酯血症的发生, 产生小而密的 LDL 颗粒, 这种小而密的 LDL 颗粒较易发生氧化, 修饰的 LDL 可以促进血中单核细胞迁入血管内膜, 形成泡沫细胞。此外, 糖尿病患者血浆 HDL 水平下降, 进一步加重动脉粥样硬化的发生发展。

(二) 次要危险因素

次要危险因素主要包括: ①超标准体重的肥胖者。②脑力活动紧张, 经常处于紧张焦虑状态, 且体力活动相对较少者。③遗传因素, 常见的如家族性脂蛋白脂酶缺乏、家族性高胆固醇血症、家族性高甘油三酯血症、家族性混合型高脂血症、家族性高乳糜微粒血症等。④其他因素: 性情急躁, 进取心和竞争性强的 A 型性格者; 存在低氧、抗原-抗体复合物、维生素 C 缺乏; 动脉壁内酶活性降低等能增加血管通透性的因素。

(三) 新显现的危险因素

近年来新发现的危险因素主要包括: ①病毒、支原体及衣原体的感染; ②高同型半胱氨酸血症; ③胰岛素抵抗状态; ④血中某些纤维蛋白原及凝血因子高水平; ⑤血清低胆红素水平; ⑥体内储存铁增多; ⑦血管紧张素转换酶基因表达过高; ⑧高尿酸水平; ⑨睾酮减少; ⑩饮食中缺少抗氧化剂等。

第二节 动脉粥样硬化分子生物学基础

动脉粥样硬化的分子生物学基础是目前研究的热点问题之一, 经过一百多年的研究探索, 已取得了许多令人欣喜的新进展。其中, 炎症、氧化应激、凋亡、自噬、胆固醇逆向转运、自身免疫等是近年基础研究中逐渐深入开展的动脉粥样硬化的重要分子生物学基础。

(一) 炎症反应

人类对 AS 的研究已经过百年历史, 在此期间众多发病假说被先后提出,

但有关 AS 的确切病因和系统的发病机制至今尚未完全阐明。德国病理学家 Virchow 于 1856 年曾提出 AS 是动脉内膜炎症反应的病理产物, 但该观点一直未得到人们的普遍接受。随着 AS 相关研究的不断深入, 发现其病变过程中的各种改变可认为是慢性炎症的不同反应阶段, 各种细胞反应与炎症过程相似。其病理变化存在变质、渗出和增生等炎症的基本过程; 在其病变发生发展过程中, 无论是脂质条纹到纤维斑块、粥样斑块, 甚至是不稳定斑块的生成、破裂和血栓形成, 整个过程都存在各种炎症细胞和炎症介质的参与。

AS 斑块存在多种炎症反应特性, 如内皮细胞激活, 单核细胞进入血管壁内并被激活, 细胞因子和趋化因子等促炎症介质水平的上调。其中单核细胞进入血管壁是 AS 发生发展的关键, 在 NADPH 氧化酶的作用下被激活的单核细胞将会产生大量的超氧阴离子。而超氧阴离子则是单核细胞介导的 LDL 氧化中所必需的, 可诱导细胞功能的改变, 出现黏附、增殖等细胞炎症反应, 最终促使病灶的形成。其中, 激活炎症反应的氧化脂质可以是氧化型 LDL 的组成成分; 也可是经脂氧酶和环氧合酶 (cyclooxygenase) 途径下的亚油酸或花生四烯酸的代谢产物。这些氧化脂质对单核细胞、内皮细胞及血管平滑肌细胞等均具有激活、促进生长和趋化等促炎作用。有研究发现冠状 AS 斑块内尤其是在不稳定型心绞痛即不稳定斑块内含大量巨噬细胞和激活的 T 淋巴细胞, 且此类细胞多于其在稳定型心绞痛稳定斑块内的含量。由巨噬细胞表达的组织因子和基质金属蛋白酶, 可促使纤维帽消化和斑块破裂。在急性冠状动脉综合征中, 炎症反应尚可越过血管床扩散, 使全身循环中白细胞激活, C 反应蛋白、IL-6 等炎症标志物水平增高。大量研究证实, 黏附分子、趋化因子、促炎因子及抗炎因子等在炎症病灶发生发展中发挥着重要的作用。

(二) 自身免疫

在 AS 的发生发展中, 自身免疫调节作用得到人们越来越多的关注, 各种参与自身免疫反应的细胞和分子构成了错综复杂的免疫调节网络机制。在 AS 形成和发展过程中, 各种免疫分子和大量相关的免疫反应细胞参与并构成 AS 的免疫反应, 相互协同参与 AS 的病理过程。其中, 参与的细胞主要为单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞, 此外还有内皮细胞、平滑肌细胞及一些占较小比例的其他相关细胞。在 AS 形成过程中, 参与体液免疫的主要成分为免疫球蛋白 (Ig) 和补体, 目前研究发现参与的 Ig 主要为 IgG 和 IgM, 补体主要为 C₃、C₄、C₈、C₅₆₋₅₉ 等。与 AS 相关的主要抗原为 ox-LDL、 β_2 糖蛋白 I、热休克蛋白、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、衣原体、幽门螺杆菌等。参与 AS 形成的免疫介

质为干扰素- γ 、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1等。此外,亦有许多血管内皮黏附分子参与AS形成过程中的细胞免疫和体液免疫反应,如血管细胞黏附分子、内皮淋巴细胞黏附分子1、细胞内黏附分子及细胞间黏附分子等。由此可以看出在AS的病理过程中,自身免疫反应参与其各个环节,发挥着重要作用。

(三) 氧化应激

早在20世纪80年代初就有很多学者开始探索AS与活性氧之间的关系,并初步提出了AS发生的活性氧机制。随着自由基生物学和自由基医学的相关研究发现,在AS和急性冠状动脉综合征等相关的心血管疾病的发生发展中,氧化应激发挥着关键的作用。氧化应激反应是内源性清除活性氧的抗氧化系统与体内过量的活性氧失衡的表现。活性氧对不同细胞表现为不同的作用功能,在AS中主要表现为血管性病理改变。在血管细胞的病理改变中,最重要的活性氧是由单价还原氧生成的超氧阴离子自由基。虽然超氧阴离子自由基对血管本身并无作用,但由其所生成的其他活性氧则发挥着主要作用。例如,由超氧化物歧化酶歧化超氧阴离子自由基所生成的较稳定的活性氧 H_2O_2 ,后者能够与还原性过渡金属反应生成具有较高活性的羟自由基,且还能被髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)代谢生成活性氧次氯酸HOCl。研究证明所有的血管细胞都能产生超氧阴离子自由基和 H_2O_2 。由血管壁细胞生成的活性氧酶包括NADPH氧化酶家族、NO合酶、黄嘌呤氧化酶。受内皮细胞释放的趋化因子作用,单核/巨噬细胞在血管内膜下积聚,其中,单核/巨噬细胞的吞噬型还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶的呼吸爆发生成的活性氧也参与造成血管壁的损伤之中,特别是斑块的形成、破裂及血栓的形成。

(四) 细胞凋亡

近年来,在AS的形成和发展中有关细胞凋亡的研究已成为热点问题,斑块破裂伴血栓形成是造成AS发生临床急性症状的主要原因,而在此过程中大量的细胞凋亡可直接导致斑块的不稳定性,过度的凋亡则是不稳定斑块的明显特征。

内皮细胞、平滑肌细胞及免疫细胞等的凋亡在AS斑块形成过程中会明显增加。分布于病变血管处的内皮细胞促凋亡蛋白如Fas和Bax的表达上调,抗凋亡因子水平下降。许多促AS因素,包括炎性细胞因子、氧化修饰的氧化低

密度脂蛋白、氧化应激和血管紧张素等能诱导血管内皮细胞凋亡。细胞凋亡和细胞增殖在 AS 病灶中同时存在且具有同等的重要性,平滑肌细胞的增殖和凋亡失衡则是决定 AS 发生和发展的关键因素。巨噬细胞的凋亡贯穿整个 AS 过程,在成熟病变中,大多数凋亡细胞是紧邻脂核的巨噬细胞。激活的巨噬细胞虽然尚具有一些保护作用,但总的作用则表现为促进 AS 损伤的启动和发展,巨噬细胞凋亡对斑块破裂及血栓的形成有重要影响。

(五) 自噬

自噬现象是近几年来生物学基础研究的新热点话题,该现象广泛存在于 AS 发生发展过程中的内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞中。AS 形成和发展的始动环节是血管内皮细胞的功能障碍,因此血管内皮细胞自噬不足和过度都将直接影响着 AS 病理改变的过程。ox-LDL 能够通过促进脂质蓄积及炎症反应等多种途径促进 AS 的形成和发展,亦是导致 AS 形成和发展的重要独立危险因素。相关研究发现,ox-LDL 能够诱导血管内皮细胞自噬的发生,促使微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 和 B 细胞淋巴瘤/白血病-1(B cell lymphoma/leukemia-1, Bcl-1) 的表达增加。平滑肌细胞作为维持 AS 斑块稳定的重要因素,当其自噬异常时可以降低胶原合成水平,致使 AS 斑块易于破裂。过量的 TC 是诱导 AS 斑块进展的重要危险因素,也是诱导主动脉平滑肌细胞自噬的潜在因素。在 TC 过量的情况下,LC3 II 蛋白表达明显上调,大量自噬泡聚集,自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤(3-methyladenine, 3-MA) 能够明显抑制由 TC 过量所导致的自噬现象。然而,当用西罗莫司预处理后将激活 mTOR 自噬信号通路,促进自噬现象。而在成熟稳定的 AS 斑块中,巨噬细胞自噬异常可导致斑块脂核的形成和扩大,影响斑块的稳定性,促进血栓的形成。在巨噬细胞源性泡沫细胞中,胆固醇酯(cholesteryl ester, CE) 主要以脂滴(lipid droplet, LD) 的形式存在。LD 通过相关自噬途径被运输至溶酶体,在溶酶体酸性酯酶(lysosomal acid lipase, LAL) 的作用下,水解 CE,产生游离性 TC,最后经过 ATP 结合盒转运子 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 途径流出。

(六) 胆固醇逆向转运

血脂异常是 AS 形成的重要危险因素。大量的流行病学调查和临床资料研究显示,AS 的发生与血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 水平呈明显的负相关。相关基础研究发现,HDL 的抗 AS 作用最主要的作用机制在于其参与 TC 的逆