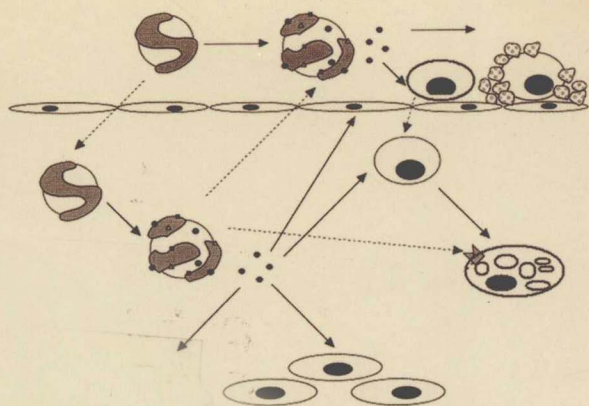


脑血管病

发病因素的相关性研究

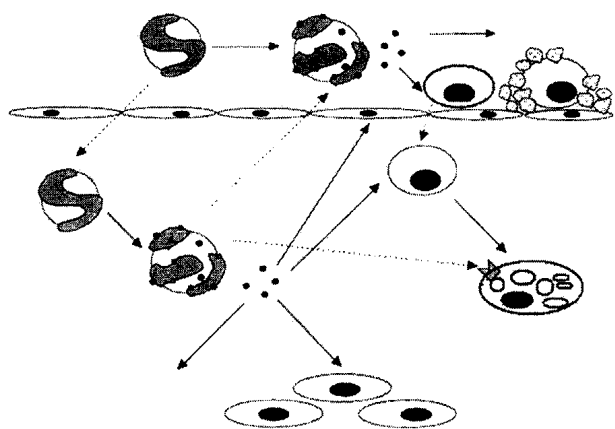
南京医科大学第一附属医院
王 峥 / 著



东南大学出版社
SOUTHEAST UNIVERSITY PRESS

脑血管病

发病因素的相关性研究



内 容 提 要

本书是在博士论文基础上修改而成。本书通过急性脑血管病患者 300 例的分组 (CI 组、TIA 组、CH 组) 检测、分析、比较, 探讨脑血管病的相关发病因素在脑血管疾病中的作用以及彼此之间的相关性, 以求更好地对脑血管病进行预防、治疗。

本书可供心脑血管科医生和研究人员学习、参考。

图书在版编目(CIP)数据

脑血管病发病因素的相关性研究/王峥著. —南京:
东南大学出版社, 2011. 9
ISBN 978-7-5641-2933-0

I. ①脑… II. ①王… III. ①脑血管疾病-致病因素-
研究 IV. ①R743.02

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 166753 号

书 名: 脑血管病发病因素的相关性研究

著 者: 王 峥

责任编辑: 孙惠玉 编辑邮箱: sunhy_6@yahoo.com.cn

出版发行: 东南大学出版社

社 址: 南京市四牌楼 2 号 邮 编: 210096

网 址: <http://www.seupress.com>

电子邮箱: press@seupress.com

出 版 人: 江建中

印 刷: 南京玉河印刷厂

开 本: 700 mm×1000 mm 1/16 印张: 8.75 字数: 203 千

版 次: 2011 年 9 月第 1 版 2011 年 9 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5641-2933-0

定 价: 26.00 元

经 销: 全国各地新华书店

发行热线: 025-83790519 83791830

* 版权所有, 侵权必究

* 凡购买东大版图书, 如有印装质量问题, 请直接与读者服务部
联系(电话或传真: 025-83792328)

前言

脑血管病(cerebral vascular disease, CVD)是各种病因使脑血管发生病变引起脑部疾病的总称。近年来,许多研究发现氧化型低密度脂蛋白(oxidized low lipoprotein, OxLDL)、脂蛋白[a lipoprotein(a), Lp(a)]、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)血症等与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、脑血管病有密切相关。从许多的研究中我们得知:血小板的活化在脑血管疾病,尤其是脑梗死的发生发展中起关键的作用;氧化型低密度脂蛋白一方面通过形成泡沫细胞,在动脉粥样硬化的发生发展中起关键的作用,从而促发脑血管病,另一方面可直接激活血小板,导致血栓形成;脂蛋白 a 也参与泡沫细胞的形成,对纤溶的干扰,促发动脉粥样硬化和血栓形成;高同型半胱氨酸能损伤血管内皮细胞,促进血管平滑肌细胞的增生,激活血小板,促进血小板聚集,促使低密度脂蛋白氧化,从而导致动脉粥样硬化、脑血管疾病。目前国内外对上述发病因素各自与脑血管病发病的研究报道较多,但这些因素彼此相关性的研究比较少。

本书通过对 300 例急性脑血管病患者的相关发病因素进行分析,以此进一步了解这些因素在急性脑血管病中的作用以及彼此之间的相关性。300 例患者中,脑梗死组 205 例、短暂性脑缺血发作组 70 例、脑出血组 25 例,分别测定血小板活化的指标[包括血栓素 B_2 (thromboxane B_2 , TXB_2)、OxLDL、Lp(a)、Hcy 的浓度],并对其中 25 例缺血性脑血管病患者用颈动脉彩超多普勒测定颈动脉的粥样斑块。探讨 TXB_2 、OxLDL、Lp(a)、Hcy 之间及与颈动脉的粥样斑块的相关性,更好地对该病进行预防、治疗。

目 录

前言	/1
1 脑血管疾病相关发病因素的研究进展	/1
1.1 血小板与 AS 及脑血管病	/3
1.1.1 血小板的概述	/3
1.1.2 血小板活化与 AS	/6
1.1.3 血小板与脑血管病	/8
1.2 氧化型低密度脂蛋白(OxLDL)与动脉粥样硬化及脑血管病	/9
1.2.1 OxLDL 的形成与分类	/9
1.2.2 OxLDL 与 AS	/10
1.2.3 OxLDL 与脑血管病	/14
1.3 脂蛋白(a)[Lp(a)]与动脉粥样硬化及脑血管病	/15
1.3.1 Lp(a)的概述	/15
1.3.2 Lp(a)与 AS	/16
1.3.3 Lp(a)与脑血管病	/17
1.4 同型半胱氨酸血症(Hcy)与 AS 及脑血管病	/18
1.4.1 Hcy 的概述	/18
1.4.2 Hcy 与 AS	/20
1.4.3 Hcy 与脑血管病	/21
1.5 血小板活化、OxLDL、Lp(a)、Hcy 四者各自与 AS、脑血管疾病的关系以及四者之间的相互关系	/23
1.6 展望	/25
2 脑血管病发病因素间相关性检测与分析	/27
2.1 临床资料	/29

目 录

2.1.1	病例组	/29
2.1.2	对照组	/29
2.2	主要试剂和仪器	/47
2.2.1	主要试剂	/47
2.2.2	主要仪器	/48
2.3	实验方法及检查步骤	/49
2.3.1	TXB ₂ 、6-keto-PGF _{1α} 、OxLDL、Lp(a)、 Hcy 的测定	/49
2.3.2	颈动脉血管彩色多普勒超声检查步骤	/52
2.4	结果计算	/53
2.4.1	TXB ₂ 、6-keto-PGF _{1α} 、OxLDL、Lp(a)	/53
2.4.2	Hcy	/53
2.4.3	T/6-k	/53
2.4.4	动脉粥样硬化斑块的诊断标准	/53
2.5	数据统计	/54
3	脑血管病发病因素间相关性研究结果的论述与结论	/55
3.1	临床实验结果	/57
3.2	统计结果	/60
3.2.1	发病 24 小时内、一周时、二周时的血浆 TXB ₂ 、6-keto-PGF _{1α} 、T/6-k 的含量 比较及动态观察	/60
3.2.2	发病 24 小时内的血浆 TXB ₂ 、T/6-k、 OxLDL、Lp(a)、Hcy 水平比较及相关 性分析	/62

目 录

3.3	300 例患者中 25 例(CI 组和 TIA 组)行颈动脉彩超检查	/66
3.3.1	颈动脉彩超检查结果显示	/66
3.3.2	斑块最大厚度、TXB ₂ 、OxLDL、Lp(a)、Hcy 的含量及与正常对照组的比较	/66
3.3.3	斑块最大厚度与血浆 TXB ₂ 、OxLDL、Lp(a)、Hcy 进行多元线性回归分析	/66
3.4	讨论	/67
3.4.1	血小板活化与脑血管病	/67
3.4.2	OxLDL、Lp(a)、Hcy 血症与脑血管疾病及 TXB ₂ 、OxLDL、Lp(a)、Hcy 水平的相关性分析	/70
3.4.3	颈动脉斑块与 TXB ₂ 、OxLDL、Lp(a)、Hcy 水平的相关性分析	/75
3.5	结论	/78

参考文献	/79
------	-----

附录	/97
----	-----

1) 英文缩写词汇	/97
-----------	-----

2) 检测数据	/99
---------	-----

致谢	/131
----	------

1

脑血管疾病相关发病因素的研究进展

脑血管疾病(CVD)是各种病因使脑血管发生病变引起脑部疾病的总称,是常见病、多发病,病死率与致残率均高。常见的原因有:① 血管壁的病变:动脉硬化所致的血管损害。② 心脏病和血流动力学改变。③ 血液成分和血液流变学的改变:血小板的活化,高凝状态。流行病学调查发现,许多因素与脑血管病发生和发展有密切关系,这些危险因素主要有:年龄、性别、种族、遗传、高血压、心脏病、糖尿病、高血脂、TIA、脑卒中史、吸烟和酗酒。以上发病因素中最常见是各种因素导致的动脉硬化(AS)所致的脑血管病^[1]。近年来,许多研究还发现氧化型低密度脂蛋白(OxLDL)、脂蛋白(a)Lp(a)、同型半胱氨酸(Hcy)血症等与 AS、脑血管病有相关性^[1,96],血小板活化与 AS 有相关性。但对这些发病因素彼此相关性的研究比较少,现将近年来上述相关发病因素的研究综述如下。

1.1 血小板与 AS 及脑血管病

血小板是在 19 世纪初被发现的,到 1881 年 Bizzozero^[2]首次报道血小板参与血栓形成和止血过程。

1.1.1 血小板的概述

1) 血小板的形态和结构

血小板在光镜下一般为椭圆形,直径 $3\ \mu\text{m}$,厚 $1\ \mu\text{m}$,是典型的双面膜结构,是由骨髓中成熟的巨核细胞裂解产生的。每个巨核细胞可生成 2 000—7 700 个血小板,平均寿命为 7—14 天,每天更新其中的 10% 左右,主要在脾脏和肝脏的单核吞噬细胞系统中破坏。血小板的结构有三个部分:① 外周区:主要是血小板膜及膜内外有关结构,细胞膜由磷脂组成,在其胞浆面是磷脂酰脂酸和磷脂酰丝氨酸端,它们是磷脂化反应的底物;通过磷脂化反应,内部固有的糖蛋白如糖膜蛋白(glucose protein, GP) I a/II b、GP I b、GP II b/III a、GP IV 等暴露,成为血小板活化或抑制反应的受体。② 凝胶区:是血小板细胞质的基架,由许多微细的丝状物

组成,含有大量的肌动蛋白,一些糖蛋白的胞浆端和血小板的内收缩系统相连,其形状变化和 GP I b - GP IV b、GP II b/III a 的构型变化有关。

③ 颗粒区:是细胞器所在的区域,包括 α 颗粒、致密体和线粒体等。其中 α 颗粒的数量最多,包含许多蛋白,如血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4)、 β -血小板球蛋白(β -thromboglobulin, β -TG)、血小板衍生因子、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)、血小板反应素、血管性假血友病因子(vonWillebrand factor, vWF)等;致密颗粒含有丰富的二磷酸酰苷(adenosine diphosphate, ADP)、 Ca^{2+} 、复合胺;线粒体内有血小板代谢需要的三磷酸酰苷(adenosine triphosphate, ATP)和氧化酶。血小板激活和聚集后, α -致密颗粒释放的物质对于损伤血管的聚集是很重要的^[3-6]。

2) 血小板的功能

在正常的循环血液中,血小板处于静息状态。在其本身内抑制和外在因素如一氧化氮(nitric monoxide, NO)的抑制下,静止的血小板并不黏附于内皮细胞形成聚集^[7]。在血管损伤暴露出血管内皮下胶原等结构时,血小板可直接通过血浆蛋白如 vWF、凝血酶和其他血小板诱导剂促使血小板形状变化、伪足形成、Ca 流动和细胞内磷酸化反应,从而使血小板在内皮细胞上黏附。血小板的黏附主要是 GP I b 介导^[3-8],这是血小板的基本生理功能之一。血小板与纤维蛋白原通过桥连作用,在多种激活剂包括 ADP、肾上腺素、血液中的复合胺、胶原、血管加压素、凝血酶、花生四烯酸(arachidonic acid, A - A)、血小板激活因子和免疫复合物的促使下,使血小板聚集。血小板的聚集主要是由 GP II b/III a 受体介导^[8]。血小板黏附和聚集导致多种细胞内信号途径激活和血小板内颗粒物质的分泌和释放,称为血小板的释放。血小板聚集和释放也都是血小板的基本生理功能,分泌和释放的血小板颗粒包括致密颗粒分泌的 ADP、5-羟色胺(5-histamin, 5-HT)、儿茶酚胺、血小板因子 4 (platelet factor, PF4)、 Ca^{2+} 、复合胺以及 α -颗粒分泌的黏附蛋白,后者作用于血管壁,使平滑肌细胞增殖,并诱导血管痉挛^[10]。血小板的黏附、聚集和释放

4 脑血管发病因素的相关性研究

统称为血小板的活化,活化的血小板为凝血反应提供了必需的磷脂表面,促使纤维蛋白原变为纤维蛋白,当止血过程完成后血小板释放出各种因子参与溶栓和组织修复过程。在病理情况下,血小板活化不可逆转,血小板和纤维蛋白原聚集成团,就会引起动脉血栓形成,堵死血管。活化的几个过程相辅相成,最初的黏附伸展是随后聚集和释放的前提,初始诱导剂如胶原、凝血酶诱导的血小板活化促使次级诱导剂 ADP、血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2) 的产生和释放,后者又可诱导未活化的血小板,使 ADP、 TXA_2 、凝血酶等诱导剂持续产生促使血小板进一步聚集^[11]。

3) 血小板前列腺素类物质的生成及其作用

(1) 血栓烷 A_2 (TXA_2)

在血小板的细胞膜的磷脂中含有花生四烯酸(A - A),血小板细胞中含有磷酸酯酶 A_2 。当血小板表面被激活时,磷酸酯酶 A_2 也被激活,在磷酸酯酶 A_2 的催化下,A - A 从质膜的磷脂中分离出来,游离的 A - A 在环氧化酶(cyclooxygenase, COX)的作用下,产生前列腺素环内过氧化物(prostaglandin G_2 即 PGG_2 和 prostaglandin H_2 即 PGH_2)。血小板中, PGH_2 通过血栓烷 A_2 (TXA_2) 合成酶转变为 TXA_2 (图 1 - 1), PGG_2 、 PGH_2 和 TXA_2 均能刺激血小板改变形状伸出伪足,促进血小板钙发生游离作用使相互粘连、聚集、血管收缩。 TXA_2 极不稳定,很快转变为无活性的稳定的降解产物 TXB_2 。

(2) 前列腺环素(prostaglandin I_2 , PGI_2)

在血管壁中, PGH_2 通过内皮细胞分泌的前列腺环素合成酶转变为 PGI_2 (图 1. 1), PGI_2 可使血管扩张,抑制血小板聚集, PGI_2 极不稳定,很快转变为无活性的稳定的降解产物 6 - k - $PGF_{1\alpha}$ 。^[12-15]

(3) TXA_2 - PGI_2

在正常情况下,血管壁合成的 PGI_2 和血小板合成的 TXA_2 处于平衡状态,这对维持正常的血管张力及脑血循环有重要意义^[16], TXA_2 与 PGI_2 性质都极其不稳定,不易检测,而其代谢产物 TXB_2 和 6 - keto - $PGF_{1\alpha}$ 则相当稳定,因此临床上常测定 TXB_2 和 6 - keto - $PGF_{1\alpha}$ 代表 TXA_2 与 PGI_2

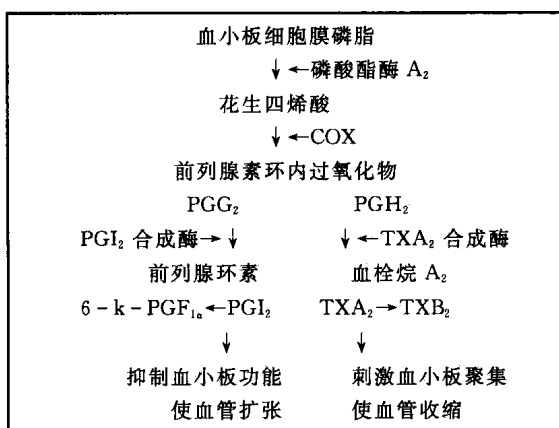


图 1 - 1 PGI₂ 和 TXA₂ 的合成途径

的含量。急性脑血管病发生时,脑组织损害和代谢紊乱,细胞内游离钙离子浓度增加,使 TXA₂ 的合成急剧增加,破坏了 TXA₂ - PGI₂ 的平衡,进一步促进血栓形成^[17]。在发生动脉粥样硬化时,由于内皮细胞损伤,内皮合成的前列环素合成酶减少或不能合成时,导致 TXA₂ 相对增多,易促发血栓形成^[18]。因此,测定 PGI₂ 和 TXA₂ 可以作为血小板被激活的标志,即根据 PGI₂ 和 TXA₂ 含量可一定程度上特异性反映血小板活化和破坏的程度^[19]。目前有研究表明即使 PGI₂ 和 TXA₂ 正常,但 TXA₂/PGI₂ 的比值失衡,即 TXA₂ 增高或 PGI₂ 减少,也可引起动脉粥样硬化斑块的形成和血栓形成。动物实验证明颅外动脉粥样硬化斑块的形成与 TXA₂/PGI₂ 的比值失衡有关,这也是导致动脉粥样硬化斑块的形成的的重要起始因素之一^[18]。

1.1.2 血小板活化与 AS

AS 是脑血管病最重要的病理基础^[20],它是一个多层次、多因素和各种细胞成分相互作用、相互影响的慢性、进行性的过程,主要包括血管内皮损伤、单核细胞聚集、泡沫细胞形成、脂质浸润、平滑肌细胞增殖和硬化斑块的形成^[21]。血小板在动脉硬化形成中起重要作用^[22]。

血管内膜和内皮细胞损伤是导致动脉粥样硬化形成的先决条件和其

发生的启动步骤,现已知道高血脂症、高半胱氨酸血症、高血压、糖尿病、心脏病、吸烟等多种因素均可导致内膜损伤,血管内膜损伤诱导损伤局部的血小板活化,血小板活化后释放许多炎症介质,主要包括 TXA_2 、5-羟色胺(5-HT)、二磷酸腺苷(ADP)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和转化生长因子(transform growth factor, TGF)、CD62 藻红蛋白(CD62-phycoerythrin, CD62P)、单核细胞趋化因子和 CD154 以及 FIB、凝血酶、vWF 等,这些物质的作用主要在以下三方面:

1) 促进血小板黏附和聚集

炎症介质 TXA_2 、5-羟色胺、二磷酸腺苷一方面进一步促使血小板黏附聚集,引发凝血的瀑布发应,导致血栓形成,造成内皮细胞的供血、供氧进一步的减少,甚至导致内皮细胞的死亡;另一方面还可引起血管收缩和血管通透性增加,促使低密度脂蛋白、纤维蛋白原和免疫球蛋白等沉积在血管壁内膜下,被巨噬细胞吞噬后,形成泡沫细胞并堆积形成动脉粥样硬化早期的改变,形成脂质条纹^[23]。

2) 促进血小板与白细胞黏附并激活后者,促使后者与内皮细胞黏附以及向血管内膜迁移

血小板激活后通过释放细胞黏附分子 CD62P 促进血小板和内皮细胞的黏附,血小板和白细胞的黏附形成聚集体,并激活白细胞和内皮细胞的黏附,造成血小板和白细胞在损伤部位聚集和黏附,并迁移到血管壁上,形成动脉硬化和血栓^[24]。活化的白细胞可激活单核细胞,同时血小板亦能诱导单核细胞表达和分泌单核细胞趋化分子 1、白细胞介素 8 和多种炎症因子(如肿瘤坏死因子和白介素 1 以及金属蛋白酶系列)进一步促进炎症反应,加速动脉粥样硬化的进展和斑块的不稳定^[24]。

3) 诱导血管平滑肌细胞的迁移和增生

CD62P、PFIB、凝血酶、vWF 刺激血管平滑肌的增生,增强纤维细胞从基底向血管壁内膜的游走。CD62P 介导的血小板和单核细胞、中性粒细胞的反应,促使血小板与内皮细胞黏附,促使血小板释放 PDGF、TGF。

PDGF 是一种促有丝分裂的因子,它可刺激平滑肌细胞和纤维网的增殖,同时促进动脉中膜的平滑肌细胞向内膜迁移,从而导致内皮下层的过度增殖和动脉硬化的发展^[24]。

用高脂饮食的动物实验证明在最初的动脉硬化中,没有血小板的活化,3 个月后含有脂质的泡沫细胞浸透到内膜上,破坏内皮细胞的完整性,此时出现血小板的活化^[25]。Pasternak^[26]曾用光电显微镜在动脉损伤的内皮细胞上发现附着的小血小板,动脉硬化斑块增长时斑块上可发现更多的血小板。Ramsis^[27]对血小板膜糖蛋白与颈动脉粥样硬化程度进行了研究,发现颈动脉内膜-中膜厚度 $>1.1\text{ mm}$ 较 $<1.1\text{ mm}$ 的血小板活化增高。

1.1.3 血小板与脑血管病

在动脉硬化斑块的基础上,血管内皮细胞的损伤,促使血小板的活化,形成血小板-纤维蛋白原血栓,堵住血管造成脑梗死。因此,脑梗死发生与血小板活化密切相关^[28-29]。血小板激活后释放 TXA_2 , TXA_2 能使储存在血小板致密颗粒内的 Ca^{2+} 进入胞浆,收缩微小丝肌动球蛋白系统引发释放作用,同时又能抑制腺苷酸环化酶(cAMP)的活性,降低血小板内的 cAMP 水平,而 cAMP 能抑制血小板黏附、聚集和释放。因此, TXA_2 具有强烈的缩血管作用,并进一步活化周围血小板,促使血小板黏附、聚集,形成恶性循环,加重血栓形成^[17]。此外, TXA_2 在合成过程中产生大量的自由基,可促使血小板进一步的活化,促使 TXA_2 的进一步的增高^[17,30]。 PGI_2 是 TXA_2 的拮抗物,能增强 cAMP 的活性。以往研究表明血栓形成 TXA_2 水平显著增高,而 PGI_2 水平降低又使 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ 的比值升高,现已发现,血栓早期 PGI_2 是升高的,这可能与 $\text{TXA}_2-\text{PGI}_2$ 的平衡失调使反应性血管内皮细胞合成 PGI_2 增强有关,但是 $\text{TXA}_2-\text{PGI}_2$ 的比值仍是升高^[31]。随着血栓的形成, PGI_2 水平降低,随着脑的侧支循环的形成,新生的血管内皮细胞合成 PGI_2 , PGI_2 水平增高, TXA_2 水平降低^[32],并且 TXA_2 的增高与病情严重程度相关,病情越重 TXA_2 增高

越高^[32]。

以往 TXA_2 和 PGI_2 在脑梗死方面的研究较多^[31,32]。Saloheimo^[33] 等测定了 43 例脑出血的 TXB_2 和 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 含量发现, TXB_2 和 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 也均增高, 分析原因有可能为: 在卒中时都有血管损害, 激活血小板活化, 导致 TXB_2 增高, 反应性 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 增高; 另外在脑出血发作之前, 也许 TXB_2 、6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ 已增高^[143]。Rluta^[34] 等在全脑缺血动物模型上, 用电镜观察到大小不等的血小板, 在脑实质内的动静脉血管中聚集的不同时期的血小板裂解, 黏附在内皮细胞表面的血小板多数已脱落, 并有伪足, 表明存在血小板活化。Okada^[35] 等用大脑中动脉缺血再灌注模型证实了脑缺血时血小板活化, 再灌注 4—24 小时内梗死部位 GP II b/III a, TXB_2 增高。

1.2 氧化型低密度脂蛋白(OxLDL)与动脉粥样硬化及脑血管病

AS 是发生在中等以上动脉壁的慢性炎症, 它是化学修饰后的脂质、单核细胞来源的巨噬细胞、T 细胞以及血管壁多种正常细胞相互作用的结果^[36]。近年来的研究发现, OxLDL 是一种致动脉粥样硬化因子, 它在泡沫细胞形成过程中起重要作用^[37]。

1.2.1 OxLDL 的形成与分类

低密度脂蛋白(low lipoprotein, LDL)在体内氧化修饰的具体机制还不清楚, 可能是动脉硬化发生的刺激物, 在血管内皮细胞微环境中产生过量的反应活性氧, 破坏血管内环境稳定, 引起内皮细胞的功能紊乱, 造成血管壁的通透性的增加。血浆蛋白和脂蛋白渗入内皮下间隙, 脂蛋白进入间隙后, 被巨噬细胞等分泌的多种酶催化生成 OxLDL(脂蛋白 + apoB)。OxLDL 的氧化修饰有三种方式: ① 细胞介导的 LDL 氧化修饰: 研究发现内皮细胞与 LDL 孵育后, LDL 发生氧化变构, 在基质中发现硫

代巴比妥酸反应物(thiobarbituric acid reactive substances, TBARS)等脂质;后来发现巨噬细胞、血管平滑肌细胞、单核细胞都可以氧化修饰 LDL。② 过渡金属离子介导的 LDL 氧化修饰:过渡金属离子 Ca^{2+} 、 Fe^{2+} 等在体外与 LDL 孵育一段时间后,LDL 发生氧化变构。③ 其他形式的氧化修饰:紫外线、钴 60 都可以对 LDL 进行氧化修饰^[38-40]。

体内存在的 OxLDL 按氧化程度分为两种:① 微 OxLDL:LDL 虽经过氧化修饰,但仍能被 LDL 受体识别,它是血浆中 OxLDL 存在的主要形式,在诱导血管内皮细胞凋亡,促进动脉硬化发生中起一定作用。② 广泛 OxLDL:LDL 中 apoB(apolipoprotein B)被降解,赖氨酸残基被过氧化的脂质裂解物共价修饰。目前认为这种广泛氧化的 OxLDL 在动脉硬化中起主要作用,主要存在血管壁中,不能被 LDL 受体识别,但能被在巨噬细胞表面表达的受体识别,如清道夫受体 SR - A(scavenger receptor class A, SR - A)和 SR - B(scavenger receptor class B, SR - B),OxLDL 和这些非 LDL 受体结合并大量进入巨噬细胞,由于缺乏负反馈调节机制,进入巨噬细胞的 OxLDL 越来越多,最终形成泡沫细胞^[41]。

OxLDL 主要存在血管壁中,尤其动脉硬化的斑块中浓度最高,在循环中 OxLDL 的浓度较低,但是还是可以检测到^[42],临床上一般用 ELISA 双抗体夹心法测定。Holvoet^[43]在冠脉造影的病人中发现,有冠状动脉粥样硬化的病人血浆中 OxLDL 是未发现病变的人的 2 倍。

1.2.2 OxLDL 与 AS

OxLDL 导致动脉粥样硬化的确切机制目前尚未明了,目前的研究表明和以下方面有关。

1) OxLDL 诱导血管内皮细胞凋亡

正常血管内皮细胞为覆盖在血管腔内表面的单层细胞,它不仅在血液和血管壁内膜下层之间起重要的屏蔽作用,同时分泌各种生物活性物质,调节血管张力和血管通透性,防止血栓形成,抑制炎症反应。内皮细