

国家级继续医学教育培训教材

动脉硬化与心脑血管病 诊疗进展

主 编/安 毅 陈纪君 吕 勇

DONGMAI YINGHUA YU
XINNAO XUEGUAN BING
ZHENLIAO JINZHAN



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

图书在版编目(CIP)数据

动脉硬化与心脑血管病诊疗进展/安毅,陈纪君,吕勇主编. —北京:人民军医出版社, 2010. 10

国家级继续医学教育培训教材

ISBN 978-7-5091-3786-4

I. ①动… II. ①安…②陈…③吕… III. ①动脉硬化—诊疗—教材②心脏血管疾病—诊疗—教材③脑血管疾病—诊疗—教材 IV. ①R543.5②R54③R743

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 191292 号

策划编辑:郝文娜 文字编辑:傅保娣 责任审读:吴然

出版人:石虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8724

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京天宇星印刷厂 装订:京兰装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:15.25 字数:369千字

版、印次:2010年10月第1版第1次印刷

印数:0001~3000

定价:39.00元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内 容 提 要

本书全面阐述了动脉硬化的病理生理基础、动脉粥样硬化症的血管生物学进展及临床意义、动脉粥样硬化早期诊断与治疗进展、心脑血管病诊疗新进展,重点介绍了动脉硬化性疾病的研究近况、动脉粥样硬化早期诊断及预测、中心动脉压在高血压防治中的应用价值、动脉粥样硬化综合防治进展和急性冠状动脉综合征发病机制及治疗的现代概念、急性心肌梗死治疗的最新进展及脑血管病治疗新进展。本书内容新颖,涵盖了心血管学科的新理论、新知识、新技术,实用性强,适合各级医院心血管医生、实习生及相关科室医师学习参考。

前 言

动脉硬化是一组以动脉血管管壁增厚、变硬、失去弹性和管腔缩小为特征的疾病,这组疾病包括冠心病、心肌梗死、脑血管病、外周血管病等,发病率、病死率、致残率均较高,严重影响着广大民众的身体健康。防治动脉硬化是摆在医务人员及广大民众面前的重要课题,需要我们深入研究,并对广大群众进行教育,以降低动脉硬化的发病率、病死率和致残率。为此,我们申报了国家级继续医学教育项目——动脉硬化防治进展,并组织全国有关专家编写了本书。

本书系国家级继续医学教育项目——“动脉硬化防治进展”培训班教材,内容分以下三部分。

第一部分为动脉硬化的病理生理基础,分8章介绍了动脉粥样硬化性疾病的研究近况、动脉粥样硬化症的血管生物学进展及临床意义、血管内皮细胞功能与动脉粥样硬化关系的研究进展、动脉粥样硬化危险因素的研究进展、血管内皮功能减退的检测、血管老化的研究进展、炎症介质与动脉粥样硬化和心血管疾病,以及代谢综合征。

第二部分为动脉粥样硬化早期诊断与治疗进展,分7章介绍了动脉粥样硬化早期诊断及预测;24h动态血压监测的临床应用;中心动脉压在高血压防治中的应用价值;检测血管结构与功能,监测高血压疾病进程;抗动脉硬化治疗的重要手段——调脂治疗;动脉粥样硬化检测仪的临床应用和动脉粥样硬化综合防治进展。

第三部分为心脑血管病诊疗最新进展,分10章介绍了急性冠脉综合征发病机制及治疗的现代概念、急性心肌梗死治疗的最新进展、冠心病药物治疗进展和展望、老年高血压治疗进展、心力衰竭诊断和治疗的现代概念、恶性心律失常的急诊药物治疗、宽QRS波群心动过速的鉴别诊断、病理性与功能性室性期前收缩的鉴别诊断、预测心源性猝死的新指标、脑血管病治疗新进展。

在本书的编写和出版过程中,青岛大学医学院附属医院、汕头大学医学院第一附属医院、中国人民解放军总医院、上海交通大学附属瑞金医院及人民军医出版社给予了热情的支持和帮助,在此谨向各位领导及同行表示衷心地感谢!本书引用了大量的参考文献,在此向有关参考文献的作者表示衷心地感谢!

本书除作为动脉硬化防治进展培训班教学之外,也可作为各级医院心血管医生、各科临床医生、研究生、实习生学习及工作中的参考用书。

由于编者水平有限,书中错误之处,敬请读者批评指正。谢谢!

陈清启

2009年12月18日于青岛

目 录

第一篇 动脉硬化的病理生理基础

第 1 章 动脉粥样硬化性疾病的研究近况	3
第一节 病因	3
第二节 发病机制	5
第三节 病理解剖及病理生理	7
第四节 实验室检查及血流动力学变化	10
第 2 章 动脉粥样硬化症的血管生物学进展及临床意义	14
第一节 易损血液与动脉粥样硬化症	14
第二节 血管壁生物学改变与动脉粥样硬化症	17
第三节 炎症与动脉粥样硬化症	19
第四节 细胞因子、体液因子与动脉粥样硬化症	20
第五节 氧化应激及动脉硬化化学基础与动脉粥样硬化	22
第六节 动脉粥样硬化斑块消退的研究进展	24
第 3 章 血管内皮细胞功能与动脉粥样硬化关系的研究进展	27
第一节 血管内皮功能	27
第二节 动脉硬化和血管内皮细胞相关因素	28
第 4 章 动脉粥样硬化危险因素的研究进展	32
第一节 AS 主要危险因素	32
第二节 新近发现的危险因素	35
第 5 章 血管内皮功能减退的检测	39
第 6 章 血管老化的研究进展	43
第一节 血管老化的表现	43
第二节 血管老化的机制及防治	45
第 7 章 炎症介质与动脉粥样硬化和心血管疾病	51
第一节 AS 中炎症的触发机制及炎症致 AS 的作用机制	51
第二节 炎症与急性冠脉综合征及动脉粥样硬化的抗炎疗法	54
第 8 章 代谢综合征	58
第一节 代谢综合征的诊断及发病机制	58
第二节 代谢综合征的治疗	59

第二篇 动脉粥样硬化早期诊断与治疗进展

第9章 动脉粥样硬化早期诊断及预测	65
第10章 24h 动态血压监测的临床应用	74
第一节 ABPM 的基本概念	74
第二节 ABPM 的临床应用	77
第11章 中心动脉压 in 高血压防治中的应用价值	81
第12章 检测血管结构与功能,监测高血压疾病进程	85
第13章 抗动脉硬化治疗的重要手段——调脂治疗	89
第一节 血脂异常与动脉粥样硬化	89
第二节 特殊患者的血脂异常治疗	96
第14章 动脉粥样硬化检测仪的临床应用	100
第一节 动脉粥样硬化检测仪操作方法	100
第二节 动脉粥样硬化检测仪的临床应用	112
第15章 动脉粥样硬化综合防治进展	115
第一节 动脉粥样硬化的预防	115
第二节 动脉粥样硬化的治疗	116

第三篇 心脑血管病诊疗最新进展

第16章 急性冠状动脉综合征发病机制及治疗的现代概念	125
第一节 急性冠状动脉综合征发病机制	125
第二节 ACS 的治疗策略	127
第17章 急性心肌梗死治疗的最新进展	134
第一节 概述	134
第二节 治疗措施	136
第18章 冠心病药物治疗进展和展望	149
第一节 调脂治疗	149
第二节 抗血小板和抗凝治疗	151
第三节 其他药物治疗	154
第19章 老年高血压治疗进展	158
第一节 概述	158
第二节 老年高血压的治疗	159
第20章 心力衰竭诊断和治疗的现代概念	168
第一节 心力衰竭的诊断	168
第二节 心力衰竭的治疗	170
第21章 恶性心律失常的急诊药物治疗	178
第一节 概述	178

第二节	恶性心律失常的急诊治疗·····	180
第 22 章	宽 QRS 波群心动过速的鉴别诊断 ·····	186
第一节	概述·····	186
第二节	宽 QRS 心动过速鉴别诊断步骤和方法 ·····	187
第三节	特殊类型的室性心动过速·····	192
第 23 章	病理性与功能性室性期前收缩的鉴别诊断 ·····	197
第 24 章	预测心源性猝死的新指标 ·····	205
第一节	心室复极异常引起的心电图改变·····	205
第二节	其他预测心源性猝死的新指标·····	213
第 25 章	脑血管病治疗新进展 ·····	217
第一节	脑的血液循环及调节·····	217
第二节	脑血管病的病因、危险因素、分类及病理生理·····	219
第三节	脑血管疾病的影像学·····	224
第四节	脑血管病的治疗·····	227

第一篇

动脉硬化的病理生理基础

第二节 发病机制

动脉粥样硬化的发病机制至今尚未完全明了,研究者在动脉粥样硬化发病机制方面提出如下一些学说。

一、动脉粥样硬化脂质浸润学说

脂肪浸润学说最早提出主要针对外因,此学说基于高脂血症与本病的因果关系。此学说认为血中增高的脂质以低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白或其残片的形式侵入动脉壁,堆积在平滑肌细胞、胶质和弹性纤维之间,引起平滑肌细胞增生。后者与来自血液的单核细胞一样吞噬大量脂质成为泡沫细胞。脂蛋白降解而释出胆固醇、胆固醇酯、三酰甘油和其他脂质,LDL还和动脉壁的蛋白多糖结合产生不溶性沉淀,都能刺激纤维组织增生,所有这些合在一起就形成粥样斑块。动脉粥样硬化脂质浸润学说的提出是因为研究者看到斑块中的脂质沉积,认为这是血液中脂质水平增高而渗透到血管壁内所致。有关他汀类药物临床试验中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平与冠心病事件的关系研究支持了脂质浸润学说。该研究采用他汀类药物对高危患者进行一级和二级预防,使得发生冠心病事件的比率直线下降,说明血脂水平增高确实是冠心病发病的重要危险因素,两者呈直线相关关系。

二、致突变学说

致突变学说由 Benditt 和 Benditt(1973)提出,认为动脉粥样硬化斑块内的平滑肌细胞为单克隆性,即由一个突变的 SMC 产生子代细胞,迁移入内膜,分裂增生而形成斑块,犹如平滑肌瘤一般。引起突变的原因可能是化学致突变物或病毒,其根据是,若女性的二倍体细胞核中 X 染色体的任一个基因是杂合子,机体将由两种不同等位基因型的细胞混合组成(镶嵌性)。目前以 6-磷酸葡萄糖脱氢酶(G-6-PD)作为检测这 2 个等位基因的标记物。

三、血小板聚集和血栓形成学说以及平滑肌细胞克隆学说

其后又提出血小板聚集和血栓形成学说以及平滑肌细胞克隆学说。前者强调血小板活化因子(PAF)增多,使血小板黏附和聚集在内膜上,释出血栓素 A_2 (TXA₂)、血小板源生长因子、成纤维细胞生长因子、第 8 因子、血小板第 4 因子(PF₄)、纤溶酶原激活剂抑制物(PAI)等,促使内皮细胞损伤和增生、LDL 侵入、单核细胞聚集、平滑肌细胞增生和游移、成纤维细胞增生、血管收缩、溶栓机制受抑制等,都有利于粥样硬化形成,后者强调平滑肌细胞的单克隆性繁殖使之不断增生并吞噬脂质,形成动脉粥样硬化。

四、受体缺失学说

Brown 和 Goldstein(1973)首先发现人成纤维细胞有 LDL 受体。该受体广泛分布于肝、动脉壁等全身各种组织细胞膜表面。血浆 LDL 与 LDL 受体结合后聚集成簇,被内吞入细胞,并与溶酶体融合。在溶酶体酶的作用下,LDL 中的 apo B₁₀₀ 被水解为氨基酸,胆固醇酯被水解为游离胆固醇及脂肪酸,前者通过以下途径调节细胞的胆固醇代谢:①抑制内质网的 HMG-CoA 还原酶而抑制细胞本身胆固醇合成;②在转录水平上抑制细胞 LDL 受体蛋白质的合成;

皮下间隙,并被内皮细胞及 SMC 释放的氧自由基氧化修饰,产生氧化 LDL(ox-LDL)及氧化 Lp(a)[ox-Lp(a)]。

在动脉分叉、分支开口处以及变曲动脉凸面的血流剪应力减低,并可出现涡流,这使单核细胞易离开轴流与内皮接触。已知内皮细胞能分泌几种黏附分子,例如细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)及血管黏附分子(vascular adhesion molecule-1, VCAM-1)。ICAM-1 可与白细胞表面的受体 β_2 整合素(β_2 integrin, 包括 LFA-1 及 MAC-1)结合, VCAM-1 可与白细胞的受体(VLA-4)结合,从而使单核细胞黏附于内皮表面。

单核细胞迁入内皮下间隙受多种因素影响。其中,最重要的是 SMC 分泌的单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1),对单核细胞有很强的趋化活性。此外,动脉壁细胞产生的生长因子(如 PDGF)及 ox-LDL 等对单核细胞亦有趋化活性。迁入内皮下间隙的单核细胞被激活并分化成巨噬细胞。

ox-LDL、ox-Lp(a)可与巨噬细胞表面的受体结合而被摄取。这些受体对胆固醇无下调作用,因而被巨噬细胞摄取的脂质愈来愈多,直至形成泡沫细胞。

大量泡沫细胞聚集即形成脂纹,内皮隆起及变形。电镜下,巨噬细胞源性泡沫细胞表面富有突起,形成丝状伪足;细胞质内含有大量较小的脂质空泡和溶酶体,有时还见到胆固醇结晶;核卵圆或略呈肾形,异染色质常呈块状紧靠核膜,偶见 1~2 个核仁。内皮细胞、巨噬细胞及 SMC 均可分泌生长因子如 PDGF、纤维母细胞生长因子(FGF)、表皮生长因子(EGF)等,在其作用下,原已存在于内膜的 SMC 增生;中膜 SMC 发生表型转变(phenotypic modulation),由收缩型(胞质内含大量肌丝及致密体)转变为合成型(含大量粗面内质网、核蛋白体及线粒体);同时,SMC 穿过内弹力板窗孔迁移入内皮下间隙并增生。SMC 表面有 LDL 受体,可结合、摄取 LDL 及 VLDL 而成为泡沫细胞(肌源性泡沫细胞)。电镜下,肌源性泡沫细胞多呈长形或有突起,部分保持 SMC 的特点,细胞质内可见肌丝和致密体,脂质空泡多少不定,一般稍大,有时能见到基底膜。

病变的进展:已知 ox-LDL 具有细胞毒性,当大量 ox-LDL 被巨噬细胞摄取,超过了其清除能力时可引起泡沫细胞的坏死,导致细胞外脂质核心形成。加之,SMC 大量增生,穿插于巨噬细胞源性泡沫细胞之间,产生胶原、弹性纤维及蛋白多糖,使病变演变为纤维斑块。

二、纤维斑块

肉眼观纤维斑块(fibrous plaque)为隆起于内膜表面的灰黄色斑块。随着斑块表层的胶原纤维不断增加及玻璃样变,脂质被埋于深层,斑块乃逐渐变为瓷白色。镜下见斑块表面为一层纤维帽,乃由多量 SMC 及大量细胞外基质(胶原、弹性纤维、蛋白聚糖及细胞外脂质)组成。纤维帽之下有不等量的增生的 SMC、巨噬细胞及两种泡沫细胞以及细胞外脂质及基质。

ox-LDL 的细胞毒性作用,以及内皮细胞及 SMC 产生的氧自由基的作用,可引起斑块内细胞损伤及坏死。比较脆弱的巨噬细胞源性泡沫细胞坏死后,其细胞质内的脂质被释放出来,成为富含胆固醇酯的脂质池。泡沫细胞坏死崩解,释放出许多溶酶体酶,促进其他细胞坏死崩解。随着这些病理过程的发展,纤维斑块逐渐演变为粥样斑块。

此外,各种生物标记物如血同型半胱氨酸、脂蛋白 a[LP(a)]、tPA、PAI-1、纤维蛋白原、微量白蛋白尿和 C 反应蛋白(CRP)等和内皮功能的检测,也有助于诊断动脉血管结构和功能病变。

二、血流动力学变化

高血压与心血管疾病(CVD)事件呈独立连续线性相关。有资料显示,血压为 115~185/75~115mmHg(1mmHg=0.133kPa)的 40—70 岁个体,收缩压每增加 20mmHg 或舒张压每增加 10mmHg,CVD 危险将倍增。血压异常与 CVD 事件关系如此密切的关键在于血流对血管壁产生的异常机械力。

(一)维持血管细胞结构和功能离不开血流机械力

血液流经血管主要产生两种机械力——剪切应力和牵张应力。前者与血管长轴平行,作用于血管内皮细胞(EC),后者是垂直于血管壁的环形张力,作用于血管壁所有细胞,包括内膜 EC、中膜平滑肌细胞(SMC)和外膜成纤维细胞。

正常血压产生的机械力对血管发育、细胞表型维持以及 SMC 收缩、舒张、增殖、分化等是必需的。在胚胎发育最早期,心脏搏动驱使血液向血管内流动,并将胚体内血管连接成网,心脏血液输入、输出压力不同导致动、静脉形成。成年后,正常剪切应力刺激 EC 释放多种生物活性物质,如一氧化氮(NO)和内皮素(ET)等。NO 可引起 SMC 舒张松弛,而 ET 则使之收缩,两者相互作用能使血管张力保持在一定的范围内。NO 还可抑制血小板黏附,抑制 EC 过度合成生长因子,防止 SMC 增殖。正常牵张应力除维持 EC 释放 NO 和 ET 外,还可直接激活 SMC 内钙通道,使 SMC 收缩,同时启动 SMC 自分泌或旁分泌系统,释放多种血管活性物质,调节血管张力。

(二)低剪切应力的促 AS 作用

剪切应力的高低取决于血管直径、血液黏度和血流速度。长期高血压患者动脉内径增大,流速降低,剪切应力减低。研究发现,低剪切应力动脉区域 EC 抗动脉粥样硬化(AS)基因表达受抑,而促 AS 基因表达明显增加,从而加速 AS 形成。

低剪切应力状态下,EC 释放 NO 减少,NO 依赖的抗 AS 作用受破坏。固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)活化,促进 EC 摄取和合成低密度脂蛋白(LDL),同时 EC 内活性氧酶活性增加,加速 LDL 氧化,促进氧化应激。EC 内核因子 kappa B 激活,使一系列与炎性细胞浸润有关的分子表达增加。EC 内 NO、纤溶酶原激活物抑制剂、转化生长因子 β 等抑制细胞增殖的因子表达下调,同时 ET、血管紧张素 II、血小板源生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子等表达上调,促进了 SMC 迁移、分化和增殖。EC 表达基质金属蛋白酶(MMP)增加,可降解血管壁和斑块纤维帽中的细胞外基质,破坏斑块稳定性,同时一氧化氮合酶、前列环素和组织型纤溶酶原激活物表达受抑,促进斑块血栓形成。

(三)高牵张应力引起 AS 的分子机制

高血压使管壁牵张应力明显增加,直接损伤内皮,并促进中膜平滑肌细胞迁移、增殖、凋亡、分化及炎症发生。

高牵张应力可直接激活体外培养的 SMC 内与细胞增殖或凋亡相关的信号通路,如 PDGF 受体-ras/rac-MAPKs 通路,引起细胞过度增殖;激活 SMC 内与细胞迁移相关的信号通路,导致 SMC 迁移到内膜下层;诱导胚胎干细胞、骨髓基质干细胞及外膜血管祖细胞等分化为 SMC

和 EC,参与 AS 斑块新生内膜的形成;促进 SMC 内多种炎症因子表达,引起 SMC 炎症反应。

我们研究发现,牵张应力可直接激活细胞膜 PDGF 受体,并启动细胞内经典的生长因子信号通路,从而导致细胞的病理改变,还可非特异性激活更多的细胞膜受体,并据此提出细胞膜受体、离子通道、离子泵等作为机械力感受器(mechanoreceptor)而被非特异性激活的假设。该假设对高血压治疗提出了新问题:需要采用什么策略以防止和逆转异常机械力引起的细胞多信号通道同步激活而导致的心脑血管病变?

(安 毅 李 丹 陈清启 杜 娟)

参 考 文 献

- [1] 张钧华. 血管内皮功能障碍与冠状动脉疾病[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2002, 4(1): 3.
- [2] Towbin JA. The role of cytoskeletal proteins in cardiomyopathies[J]. Opin Cell Biol, 1998, 10(1): 131-139.
- [3] Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice[J]. Am J Pathol, 1997, 150(5): 1687-1699.
- [4] Wang J, Wang S, Lu Y, et al. GM-CSF and M-CSF expression is associated with macrophage proliferation in progressing and regressing rabbit atherosclerotic lesions[J]. Exp Mol Pathol, 1994, 61(2): 109-118.
- [5] Mozes G, Mohacs F, Glovizki P, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of macrophage colony-stimulating factor to the arterial wall in vivo[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998, 18(7): 1157-1163.
- [6] Simonnet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin; a novel secreted protein involved in the regulation of bone density[J]. Cell, 1997, 89(2): 309-319.
- [7] Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification[J]. Genes & Dev, 1998, 12(9): 1260-1268.
- [8] Min H, Morony S, Sarosi I, et al. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis[J]. J Exp Med, 2000, 192(4): 463.
- [9] Hvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 1998, 137(Suppl): 33-38.
- [10] Vlad M, Caseanu E, Uza G, et al. Concentration of copper, zinc, chromium, iron and nickel in the abdominal aorta of patients deceased with coronary heart disease[J]. J Trace Elem Electrolytes Health Dis, 1994, 8(2): 111-114.
- [11] 罗 敏. 胰岛素抵抗与动脉粥样硬化[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(9): 636.
- [12] 崔翰斌, 崔长琮. 肺炎衣原体感染致动脉粥样硬化病理机制的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(4): 281.
- [13] Braunwald E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium; triumphs, concerns, and opportunities[J]. N Engl J Med, 1997, 337(19): 1360-1369.
- [14] Lusis AJ. Atherosclerosis[J]. Nature, 2000, 407(6801): 233-241.
- [15] Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead[J]. Cell, 2001, 104(14): 503-516.
- [16] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(14): 1387-1397.
- [17] Topol EJ. Textbook of cardiovascular medicine[M]. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams &

Wilkins,2003;1210.

- [18] Ross R. Atherosclerosis——an inflammatory disease[J]. New Engl J Med,1999,340(2):115-126.
- [19] Witztum JL,Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis [J]. Clin Immunol,1999,90(2):153-156.
- [20] Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis[J]. ATVB,2001(21):1876.
- [21] Zwaka TP,Hombach V,Torzewki J. Creactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages implications for atherosclerosis[J]. Circulation,2001,103(9):1194-1197.
- [22] 陈立伟,蔺洁. 高胆固醇血症和炎症共同作用导致动脉粥样硬化形成[J]. 中国动脉硬化杂志,2004,12(3):253.
- [23] Yusuf S,Hawken S,Ounpuu S,et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries(the interheart study):case-control study[J]. Lancet,2004,364(9438):937-952.
- [24] Todd SP,Richard TL. Smoking, metalloproteinase, and vascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2006,262(2):250-256.
- [25] Rosenberg L,Kaufman DW,Helmrich SP,et al. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age[J]. N Engl J Med,1985,313(24):1511-1514.
- [26] Lightwood JM,Glantz SA. Short-term economics and health benefits of smoking cessation:myocardial infarction and stroke[J]. Circulation,Perlstein Richard,1997,96(4):1089-1096.

第2章 动脉粥样硬化症的血管生物学进展及临床意义

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是常见的一种血管病变,是基础和临床研究的焦点。动脉粥样硬化是弥散的多系统全身慢性炎症,不仅累及血管,还影响免疫系统、代谢系统。人类对它的研究由最初的血脂变化逐步发展到管壁细胞学、免疫反应、代谢综合征等多个方面。

临床上,具有相同特点的斑块可能有不同的预后,这可能源于血液特性或者心肌在缺血或应激情况下是否易于发生致命性心律失常的个体差异。因此,临床评价易损患者的易损负荷时,应全面评估动脉粥样硬化负荷、冠脉斑块易损性以及各种血液和心肌易损因子的综合风险,这有利于全面评估心血管病患者不良事件风险和制定个体化治疗方案。相应的 AS 治疗靶点的研究也从脂质代谢过程发展到内皮保护、血栓形成、炎症、免疫、代谢等多领域的受体、生物大分子及关键酶等,这也是未来临床研究的重点方向。本章就动脉粥样硬化症血管生物学进展及其临床意义进行介绍。

第一节 易损血液与动脉粥样硬化症

一、致动脉粥样硬化脂蛋白与动脉粥样硬化症

(一)低密度脂蛋白

高脂血症是动脉粥样硬化的主要危险因素。脂蛋白是人体血浆中脂类的主要存在方式,其中低密度脂蛋白(LDL)被视为 AS 的主要危险因素。LDL 是参与动脉粥样硬化的细胞(如血管平滑肌细胞)的有效生长因子。另外,LDL 还调节参与动脉粥样硬化的各种生长因子和生长因子受体。LDL 通过血管内皮进入血管壁内,内皮下的 LDL 被修饰成氧化型 LDL(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), ox-LDL 是导致血管内皮损伤的主要原因,一方面, ox-LDL 可直接损伤内皮细胞表面,导致内皮细胞黏附能力增强,血液中的单核细胞易于黏附于内皮细胞表面,诱导血管内皮细胞及单核巨噬细胞表达黏附分子、趋化因子、促炎因子等,介导白细胞的滚动作用,将其定于内皮细胞表面;另一方面, ox-LDL 可与植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 结合,后者在高血压、糖尿病及脂代谢紊乱时高度表达于血管壁。植物血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体-1 摄取 ox-LDL 后,可以产生多种效应:趋化单核细胞进入血管壁内促使其转化为巨噬细胞,后者在吞噬 ox-LDL 后,可以进一步转化为泡沫细胞; ox-LDL 也能直接损伤内皮细胞及泡沫细胞,引发溶酶体释放多种酶,进一步加速局部粥样斑块的形成。

临床上常见冠心病患者尤其是中国人群低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平正常,而 TG 水平升高,研究发现 LDL 亚组的颗粒大小同血浆 TG 水平呈显著负相关,体外模拟实验成功将大颗粒疏松的 LDL 在高 TG 条件下,经胆固醇转运蛋白(CTP)、脂蛋白脂酶(LPL)的作用,转化成为小颗粒致密 LDL,故认为体内高 TG 可引起体内大颗粒 LDL 向小颗粒 LDL 转化。

大颗粒 LDL 又称为 A 型 LDL, 小颗粒致密型 LDL 又称为 B 型 LDL。A、B 两型 LDL 的氧化易感性不同, B 型抗氧化性低, 较 A 型易氧化。LDL 氧化程度(氧化型 LDL/LDL) 比值同 LDL 脂质组成(三酰甘油与胆固醇比值) 相关, 血浆 ox-LDL 同小颗粒致密 LDL 氧化易感性相关, 同小颗粒致密 LDL 蛋白浓度亦有相关趋势。因此, 认为冠心病患者体内存在的高水平氧化型 ox-LDL 主要来源于氧化的 B 型 LDL。LDL 升高及氧化的 B 型 LDL 形成被认为是动脉粥样硬化发生发展的关键步骤, 有研究进一步证实, 循环中的 ox-LDL 独立于其他因素与无症状的动脉粥样硬化进展相关。

流行病学资料提示, LDL-C 水平每增加 1%, 冠状动脉事件的危险性增加 2%~3%。药物干预试验证实, 降低 LDL-C 的水平可以显著减少高胆固醇血症患者心血管疾病的危险, 甚至也能使 LDL-C 水平正常的患者获益。有研究表明, 冠心病患者将 LDL-C 降得越低越好。

(二) 极低密度脂蛋白及乳糜微粒

极低密度脂蛋白(VLDL)及乳糜微粒(CM)也与动脉粥样硬化关系密切。两者的残体可转化为 LDL 而能被巨噬细胞摄取, 沉积于粥样斑块内。最近成年人血脂防治指南指出, TG 升高是冠心病的独立危险因素, 一些富含 TG 的脂蛋白(脂蛋白残粒), 有促动脉粥样硬化形成的作用。大量研究证实, 在 2 型糖尿病患者中, 发生冠心病(CAD)的严重程度与血浆中富含 TG 的颗粒数呈正相关。循环中含 apo B 的脂蛋白升高, 如 LDL 和 VLDL, 已经被认为是引起动脉粥样硬化发生发展的重要物质。

(三) 羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA) 还原酶

HMG-CoA 还原酶是细胞内胆固醇合成早期过程的限速酶。目前临床上普遍使用的他汀类药物就是通过抑制 HMG-CoA 还原酶活性, 继而上调细胞表面 LDL 受体, 加速血浆 LDL 的分解代谢, 此外还可抑制极低密度脂蛋白(VLDL) 合成, 显著降低总胆固醇(TC)、LDL-C、载脂蛋白 B(apo B), 同时也降低 TG 水平和轻度升高 HDL-C。近 20 年来, 临床研究证实他汀类是当前防治高胆固醇血症和 AS 的重要药物。此外, 他汀类还可能具有抗炎、保护血管内皮功能等作用, 这些可能与降低冠脉事件有关。与此相似, AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)可以通过磷酸化修饰来降低 HMG-CoA 还原酶的活性, 减少脂蛋白生成, 降低 LDL 水平, 显示出较好的抗动脉硬化作用。AMPK 还可以调节其他多种酶的活性、抑制细胞的异常增殖等, 有望成为 AS 新的治疗靶点。

(四) 酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶(ACAT)

关于酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶(ACAT)与 AS 的研究也逐渐增多。在 ACAT 中 ACAT₁ 功能复杂, 它能将胞内过多的胆固醇转化为胆固醇酯, 对细胞生存产生重要的意义, 还可维持必要的游离胆固醇水平, 以保证胞膜的正常功能。而 ACAT₂ 只在肝细胞和肠上皮细胞中表达, 作用相对单一, 即酯化胆固醇。进入肝细胞和肠上皮细胞的胆固醇被 ACAT₂ 酯化, 装配入乳糜微粒, 最终形成脂蛋白。由于体内胆固醇代谢有多种旁路, 抑制 ACAT₂ 则可以有效降低细胞内胆固醇酯的含量, 而又不会影响动物的正常生理功能。因此, 选择性抑制 ACAT₂ 同时保留 ACAT₁ 以维持胞膜功能是降脂治疗的良好选择。

近年来, 日益增加的研究已专注于低密度脂蛋白颗粒的不同成分, 包括 ox-LDL、A 型 LDL、B 型 LDL 以及其他致动脉粥样硬化脂蛋白和载脂蛋白, 如脂蛋白(a)、apo B 和所有含 apo B 的脂蛋白(低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白和中间密度脂蛋白), 它们均趋向于促进动脉粥样硬化。对预后评估和临床干预的意义有待进一步明确。

(五) 高密度脂蛋白

高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低水平是心血管疾病的一个重要危险因素,而高密度脂蛋白胆固醇的抗AS作用机制包括:①将泡沫细胞中的胆固醇带出来,转运给肝脏进行分解代谢,促进胆固醇的逆转运减少胆固醇在外周组织和血管沉积;②抑制LDL的氧化,参与氧化型LDL的逆向转运,降低氧化型LDL引起的损伤,从而减少泡沫细胞的形成;③降低黏附分子和巨噬细胞趋化蛋白的活性,抑制单核细胞黏附和迁移到血管内膜,从而抑制慢性炎症;④刺激内皮细胞修复和增殖抑制生长因子诱导的血管平滑肌细胞的增生;⑤减少脂蛋白的停留;⑥抗炎、抗氧化和保护血管内皮功能。

流行病学资料发现HDL水平每升高15mg/dl,冠脉疾病的危险降低2%~3%,低HDL水平与心血管疾病的相关性在老年人和女性群体中表现更为显著。虽然一些临床试验表明,提高高密度脂蛋白水平可降低心血管的危险,但在美国国家胆固醇教育计划指南中,并没有把高密度脂蛋白胆固醇作为治疗的主要目标,HDL还不能单独作为治疗靶点,因此仍需要进一步对其研究,然而在决定治疗策略时,高密度脂蛋白胆固醇仍应为确定患者危险因子的一部分。

二、血栓形成与动脉粥样硬化症

AS与血栓形成之间存在复杂的相互关系。血流动力学异常、内皮损伤、高血脂、炎症等因素激活血小板和凝血系统,诱导血栓,而血栓形成过程中血小板的活化、递质释放、血小板与血液和血管壁的作用又会促进AS的发展。

在动脉粥样斑块早期泡沫细胞和SMC中可以发现PPARs;PPARs拮抗药可通过抑制多种促进斑块发展和生长的促炎因子的激活来减小斑块的炎症反应,也可抑制黏附分子和细胞因子表达,还可通过降低纤维酶原活化因子抑制剂1和纤维蛋白素原的浓度,从而促进纤维蛋白溶解减小血栓形成能力。这些体外研究表明,PPARs拮抗药具有诱导斑块复原和稳定所必需的潜在的多种效应。最近研究表明,抑郁与AS的不稳定性有关,抑郁患者与多种促进斑块不稳定性的物质的释放有关,如IL-6、5-羟色胺和血小板球蛋白等。

1/3的急性冠状动脉疾病患者,尤其是突发性冠状动脉疾病的死亡患者,并未发现富含脂质斑块的破裂,而仅有明显狭窄和纤维性斑块的表面溃烂。这种病例的血栓形成可能依赖于一种全身性因素触发的高血栓形成状态,这种血液可以称作“易损伤性血液”。全身性因素包括增高的低密度脂蛋白胆固醇、吸烟、高脂血症、糖尿病等,均与血液的血栓形成能力增加有关。

在临床领域,抗凝和溶栓疗法在AS的治疗方面有着广泛的使用。动物实验发现,在apoE^{-/-}和LDLR^{-/-}小鼠体内,由食物引起的血栓形成能促进AS的进展。也有报道关于纳米技术的抗血栓疗效以及对AS病理进程的抑制作用。组织因子(TF)又称为促凝血酶原激酶,是凝血级联反应的关键起始因子,它与动脉硬化及多种心血管疾病的关系也备受关注。目前,以此为靶点的TF抑制药——rTFPI已经出现,TF作为动脉硬化以及心血管系统疾病治疗的切入点也有很好的前景。

三、高血糖、高血压、代谢综合征与动脉粥样硬化症

高血糖也是AS的风险因子之一。临床资料显示,糖尿病患者中3/4病例都有较高程度

AS。高血糖、脂代谢障碍、氧化应激和血管功能障碍共同出现并相互推动,构成了代谢异常患者的重要病理特征。Saely 等的最新影像学研究也显示,糖耐量异常和糖尿病患者的 AS 发生率显著高于正常人群。糖尿病患者由于高血糖促使生物大分子糖基化,形成糖基化终末产物(AGEs)。AGEs 可在细胞外发生交联,改变细胞外基质的结构,增加血管硬化的程度。AGEs 与其主要作用受体 RAGEs 结合后,激活多种信号转导过程,如 NADPH 氧化酶系统、P21RAS 系统和丝裂原激活蛋白酶系统(MAPKs)等,促使核转录因子 κ B(NF- κ B)表达,进而增加 VCAM-1、细胞间黏附分子(ICAM-1)、E-选择素、组织因子、血栓调节素以及致炎症因子如 IL-1 α 、IL-6、TNF- α 等的基因表达。此外,AGEs 可使内皮型一氧化氮合酶(eNOS)转录 RNA 活性降低,缩短 eNOS 半衰期,交联的 AGEs 还使得 eNOS 丝氨酸残基磷酸化,从而降低 eNOS 活性,减少 NO 合成,加速动脉粥样硬化进展。

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)因其与代谢异常及 AS 的密切关联而成为近年来研究的热点。PPAR β/δ 被认为是 AS 中调节泡沫细胞形成和巨噬细胞活化的潜在治疗靶点。PPAR γ 在脂肪分化和血压调节中有重要作用。PPAR 在与 AS 和代谢综合征血管病变中发挥关键的调节作用,有可能成为代谢综合征和 AS 的潜在治疗靶点。近年来对 PPAR 的研究逐渐从基础拓展到应用领域。选择性激活 PPAR 可以抑制内皮细胞黏附分子的表达,降低 AS 和心血管病变的风险。尽管 PPAR 激动药应用不当可能带来一定的副作用,但这类药物在糖尿病和 AS 治疗方面依然有着很好的潜力。

肥胖不仅与胰岛素抵抗、脂代谢异常等因素有关,脂肪组织具有合成炎症因子,如 TNF- α 、IL-6 的功能,因此肥胖也能够促进动脉粥样硬化的进展。另外临床研究显示,吸烟能增加患者心血管疾病死亡率 50%,心血管死亡的奉献与吸烟量直接相关,吸烟量与血栓形成、斑块不稳定及心律失常相关。

高血压患者血清高血管紧张素 II 水平不仅能够诱导平滑肌细胞释放炎症因子,如 IL-6、MCP-1 等,也促使内皮细胞表达 VCAM-1 从而介导炎症效应,另外还能促使血管内皮细胞和平滑肌细胞产生更多的超氧化阴离子,从而与 NO 中和,降低内皮依赖的舒张功能。

第二节 血管壁生物学改变与动脉粥样硬化症

一、内皮细胞功能失调与动脉粥样硬化症

内皮细胞具有重要血管保护作用,如舒张血管、抑制平滑肌细胞生长、抑制炎症反应,这些作用多数是由血管扩张剂 NO 来调节。有研究表明,内皮细胞功能失调是动脉粥样硬化症的早期标志,内皮失去完整性促成早期 AS 病变形成,而内皮细胞凋亡可能是内皮功能异常、动脉粥样硬化形成最重要的一步。内皮功能受损后 NO 合成的减少可以使得内皮表面表达更多黏附分子和炎症因子,从而加速炎性细胞的聚集和致动脉粥样硬化作用的产生,在血管壁结构改变之前可通过血管造影和超声检测而发现。

周围成熟内皮细胞的迁移和增殖可发生内皮的重建,但是成熟内皮细胞是终末分化型细胞,增殖潜能低,替代损伤内皮的能力有限。循环中的内皮祖细胞可能在死亡的内皮细胞部位形成细胞通路从而修复损伤的内皮,同时也可能是替代功能异常的内皮、修复 AS 损伤的细胞