

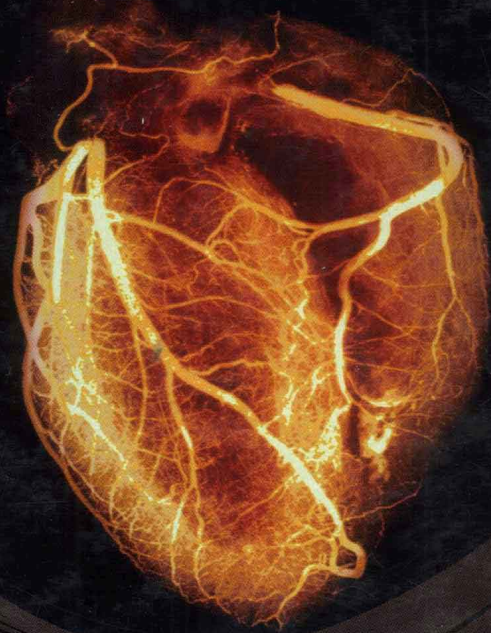
新闻出版总署“十一五”国家重点图书



Modern Cardiology

现代心脏病学

主编 葛均波



 复旦大学出版社

新闻出版总署“十一五”国家重点图书
国家科学技术学术著作出版基金资助出版

Modern Cardiology

现代心脏病学

主 编 葛均波
副主编 曹克将 吴宗贵 王春生

图书在版编目(CIP)数据

现代心脏病学/葛均波主编. —上海:复旦大学出版社,2011.1

ISBN 978-7-309-07724-7

I. 现… II. 葛… III. 心脏病学 IV. R541

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 231506 号

现代心脏病学

葛均波 主编

责任编辑/王晓萍

复旦大学出版社有限公司出版发行

上海市国权路 579 号 邮编:200433

网址:fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853

外埠邮购:86-21-65109143

上海锦佳印刷有限公司

开本 787×1092 1/16 印张 58.75 字数 1690 千

2011 年 8 月第 1 版第 2 次印刷

ISBN 978-7-309-07724-7/R·1177

定价:550.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。

版权所有 侵权必究

主 编 葛均波
副主编 曹克将 吴宗贵 王春生
主编助理 刘学波

编写者 (按姓氏拼音排列)

柏 瑾	卜丽萍	曹克将	程 宽	程蕾蕾
陈瑞珍	陈允钦	戴宇翔	丁仲如	樊 冰
方 宏	方唯一	符伟国	管丽华	高平进
葛 雷	葛均波	过常发	胡 予	黄浙勇
姜 红	金 航	蒯 铮	李晨光	李高平
李 静	李 清	李毅刚	李 勇	李占全
梁 春	林佳雄	林靖宇	林贻梅	刘焕波
刘少稳	刘学波	陆 浩	马剑英	牛文全
钱菊英	秦 晴	秦胜梅	秦永文	曲新凯
沈伟利	施海明	石洪成	石蕴琦	舒先红
宿燕岗	孙爱军	唐 斌	王春生	王 静
王乐民	王齐兵	王 蔚	王张生	王 箴
魏 盟	吴宗贵	西 雁	颜 彦	杨 兵
杨英珍	姚 康	姚志峰	曾蒙苏	张 峰
张抒杨	张 怡	赵 强	钟久昌	周达新
周京敏	诸骏仁	朱鼎良	朱文青	邹云增

学术秘书 王 箴

主编简介



葛均波，教授、博士生导师。1993年毕业于德国美因兹大学，获医学博士学位。现任复旦大学附属中山医院心内科主任，上海市心血管病研究所所长，复旦大学干细胞和组织工程中心主任；中华医学会心血管病分会副主任委员，美国心血管造影和介入学会理事会理事，美国心脏病学会国际顾问。

长期从事心血管疾病的临床和科研工作，研究方向为冠心病的发病机制、早期诊断和治疗方案优化。1999年归国至今，作为项目负责人，先后承担了17项国家和省部级科研项目，包括国家“863”计划（相关项目首席科学家）、国家“973”计划子项目（2项）、国家“十一五”科技支撑计划、国家自然科学基金和国家杰出青年基金、“211”工程重点学科建设项目、卫生部临床学科重点项目等。共发表 SCI-E 收录论文152篇（第一作者及通讯作者66篇），论文被 SCI 杂志引用2015次，他引1460次。主编英文专著1部、中文专著3部。作为第一完成人获得国家科技进步二等奖、教育部国家科技进步一等奖、中华医学科技二等奖（2项）、上海市科技进步一等奖等十余项。

内容提要

本书系统介绍了当前心血管病诊治领域的最新理论和技术。全书共分9篇74章，内容新颖。特点在于将心血管病的基本理论与诊治技术相结合，重点介绍相关领域的最新进展和现代观念。本书循序渐进地对心血管病这一学科内容进行了较为全面的阐述。首先，在预防心血管病学篇中详述了动脉粥样硬化及其相关的各种心血管病的危险因素，关注女性和冠心病之间的特殊关系，并介绍了易损斑块和易受损患者的概念。近年来，心血管影像学技术进展迅速，使心血管病的诊断手段发生了根本的变化。第二篇详细介绍了无创的影像学技术，包括超声心动图、核素心脏显像、心脏MRI、多排螺旋CT造影等基本知识和技术进展，同时还介绍了有创的血管腔内影像学技术，包括血管内超声、光学相干断层扫描方面的进展。第三篇主要介绍 β 受体阻滞剂、肾素-血管紧张素系统阻滞剂、抗栓药物、抗心律失常药物以及调脂药物等重要心血管药物的应用和进展；针对心血管病老年患者多的特点，专列了介绍高龄患者心血管药物应用注意事项的章节。第四篇主要介绍心力衰竭的流行病学、病理生理、生物标记物，以及急、慢性心力衰竭的诊治新视点；其中左心室射血分数正常的心力衰竭是近年来的研究热点。第五篇心电生理和心律失常主要涉及心律失常、心源性猝死和心肺复苏，包括各种心律失常的电生理机制、药物和电学治疗，其中离子通道疾病和房颤射频消融治疗均有最新的内容。第六篇临床心血管病学也是重中之重，阐述冠心病、高血压、心脏瓣膜病和心肌病，并包括心肌炎、感染性心内膜炎，心包病、先天性心脏病、肺栓塞和肺动脉高压等的诊治进展。第七篇主要介绍介入和外科治疗方面器械和技术的进展，包括经皮冠状动脉介入治疗、心电生理检查和射频消融治疗、心脏起搏和再同步化治疗、抗心律失常设备，以及冠状动脉旁路搭桥术、心脏移植和机械性循环支持等非药物治疗的最新进展。第八篇主要介绍大动脉、外周血管疾病与静脉血栓栓塞。本书的最后篇章介绍了心血管病的分子和细胞生物学原理，以及基因和干细胞治疗在心血管病中的研究现状和展望。

本书可供广大临床心血管科、血管外科等专业医师、进修医师、研究生及相关医学研究人员参考。

FOREWORD 序

自 20 世纪下半叶以来,在工业发达国家心血管病逐渐成为常见病和最主要的死因。自 20 世纪末以来,在发展中国家心血管病也越来越多见。我国作为最大的发展中国家,随着经济的发展、社会稳定、人民生活条件改善和期望寿命延长,心血管病已超过恶性肿瘤成为主要死因。

建国以来我国医学界与国际同步地将心血管病列为重点防治研究的疾病,使心脏病学成为我国临床医学中一个活跃的领域,取得瞩目的成果和显著的进展。这一方面是由于基础医学研究发展到细胞和分子水平,遗传学被从分子水平认识,分子心脏病学和遗传工程学研究的进展,使一些病因和发病机制都不甚清楚,以致治疗棘手的心血管病,在细胞和分子水平上逐渐得到阐明,因而在诊断、预防和治疗等方面采取针对性的措施成为可能。另一方面由于高新科学技术的发展,使在心血管病诊断中得以应用这些技术。如计算机 X 线体层显像,计算机磁共振体层显像,计算机核素体层显像,数字减影法心血管造影,超声二维和三维显像、超声经食管和心血管腔内显像、多普勒彩色血流显像、心脏和心肌超声造影等显像技术,心脏导管检查、选择性心血管造影、心脏电生理检查、心血管纤维内镜检查等介入性诊断技术,以及越来越多的血液心脏标记物测定等应用于临床,因而使诊断心血管病的水平显著提高,并使早期准确诊断成为可能。又如经皮血管内介入治疗包括狭窄瓣膜和血管的球囊扩张,人造瓣膜或支架安置,心律失常的经心内膜射频、激光、超声、冷冻等的消融和起搏、复律、除颤、心室再同步化等治疗,通过基因重组技术生产的生物化学药物应用,遵照循证医学原则判定临床治疗试验的结果等,都使心血管病的治疗效果显著提高。

自 20 世纪 60 年代末以来,我国出版了多部心脏病学专著。如 1962 年第一版、2007 年第四版,先后由董承珉、陶寿洪和陈灏珠教授等主编的《实用心脏病学》;1980 年由高浴教授等主编的《心血管疾病》;1994 年第一版、2002 年第二版,由陈国伟、郑宗镔教授等主编的《现代心脏内科学》;1995 年第一版、2001 年第二版,由毛焕元、杨心田、曹林生教授等主编的《心脏病学》;2000 年由都本洁教授等主编的《实用心血管病学》,2000 年由冯建章等主编的《当代心脏病学》。这些书均以传统专著的形式,系统地阐述心脏病领域的成就和新进展,都是很好的参考书。此外,还有一些不按传统专著形式编写的著作,如 1982 年由陈灏珠教授主编的《中国医学百科全书——心脏病学》是按条目进行编写,1992 年第一版、2009 年第二版由江时森教授编著的《经典心脏病学》是按医学发展的历史进行编写,这些书都各具自己的特色。

由复旦大学附属中山医院、上海市心血管病研究所葛均波教授组织国内 80 位专家编写的这部《现代心脏病学》也是一本不按传统形式编写的专著。专家们参考现有心血管病著作、国内外诊治



指南和大量临床研究报告,结合自己的研究成果进行编写。本书内容涵盖心血管基础疾病和最新诊疗技术,而重点突出后者。它密切关注当前心血管病诊治中的疑难点及其发展方向,增添一些有特色和有意义以及对有关问题展望其前景的章节。它既反映出心血管病诊治方面的普遍规律,也强调需加以注意的特殊规律;疾病处理既要遵循常规,也强调要根据不同临床情况选择最佳的诊治方案。

遵主编之嘱,我纵览全书,深觉其内容丰富、涉及面广、信息量大,是一部理论与实践相结合的专著。读者阅读后不仅会学到诊治心血管病的具体方法,还会掌握诊治疾病的临床思维过程。故乐为作序并向读者推荐。

复旦大学附属中山医院
上海市心血管病研究所
中国工程院院士

陈灏珠

2010年12月

PREFACE 前 言

循环系统疾病已成为影响我国人民健康的重要疾病,其所导致的死亡数占有死因的首位,提高心血管疾病的预防和诊治水平已为全社会关注。

近年来,有关心血管病学的基础、临床研究发展迅速,不断出现新的理论和技术。为使广大心血管病工作者及时了解、把握该领域发展的前沿动态,我们希望能在总结现有心血管病学著作、最新临床研究成果和国内外诊治指南的基础上,力求为广大读者提供一部能涵盖心血管领域现代诊疗技术和进展的参考书籍。本书除了密切关注当前心血管疾病诊治的新技术,如心血管影像学、结构性心脏病的经导管治疗、快速心律失常的经射频消融和电治疗,以及心力衰竭的再同步疗法治疗等方面的进展外,还关注心血管疾病的药物治疗以及传统危险因素,如高血压、脂质代谢紊乱和糖尿病等方面的最近研究进展,并重视分子心血管病学等基础研究领域的最新发现。本书增加了某些具有特色和意义的新章节,如舒张性心力衰竭、干细胞治疗的临床应用和展望等。为尽可能给读者提供更多有益的参考内容,本书编写并不拘泥于既往的格式和内容。在简要阐述疾病基本诊治的基础上,编者根据自己的临床经验和思路,重点突出最新诊治技巧、临床疑难点和研究热点,希望本书能成为新颖的、具有极强临床指导价值的高级心血管内科学参考书籍。

由于心血管病学的发展日新月异,加之编写人员分散,能力和经验有限,撰稿时间较短,本书编写人员虽已尽了最大努力,书中仍难免存在疏漏和不足之处,望广大读者不吝指正,以便我们在再版时加以改正。在本书编写过程中,得到了众多专家和同道的鼎力支持和鼓励,在此谨向他们表示由衷的感谢!同时感谢本书所有编者的热情支持,正是他们无私的奉献,才保证了本书的如期出版。

复旦大学附属中山医院
上海市心血管病研究所



2010年11月

CONTENTS 目 录

第一篇 预防心血管病学

1 动脉粥样硬化	3
2 代谢综合征和糖尿病	32
3 血脂概述及其风险评估	38
4 高血压病的流行现状	50
5 吸烟、饮食和心血管疾病	57
6 女性和冠心病	66
7 易损斑块和易受损患者	76

第二篇 心血管影像学技术

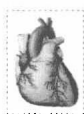
8 超声心动图的临床应用	89
9 超声心动图新技术的研究进展及临床应用	99
10 核素心脏成像	114
11 心脏 CT 检查	132
12 心脏磁共振成像	141
13 血管腔内显像技术	145

第三篇 心血管药物应用

14 β 肾上腺素能受体阻滞剂在心血管疾病中的应用	161
15 肾素-血管紧张素系统和利尿剂	168
16 抗血小板药物	181
17 抗凝药物	192
18 抗心律失常药物的现状和展望	204
19 调脂类药物的疗效和安全性	212
20 高龄患者心血管药物应用注意事项	219

第四篇 心力衰竭

21 心力衰竭的流行病学、病理生理学和预防	229
-----------------------------	-----



22	心力衰竭的生化标记物	232
23	急性心力衰竭诊治的进展	236
24	慢性心力衰竭的新视点和诊治进展	242
25	左心室射血分数正常的心力衰竭	254

第五篇 心电生理和心律失常

26	心律失常的发生机制	261
27	心电图及动态心电图的若干进展	269
28	心动过缓	283
29	心房颤动诊治的现代观点	289
30	室性心律失常与离子通道疾病	308
31	心脏性猝死和 ICD	319
32	心肺复苏的再认识	332

第六篇 临床心血管病学

33	冠状动脉的血栓形成和溶解	341
34	冠状动脉血流和心肌缺血	350
35	心肌梗死的新定义	358
36	稳定型心绞痛的规范化治疗	365
37	不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死	374
38	急性 ST 段抬高型心肌梗死	404
39	高血压病发病机制的研究进展	411
40	继发性高血压的诊断思路	423
41	高血压的诊断和治疗策略	438
42	顽固性高血压的处理策略	450
43	心脏瓣膜病的内科观点	459
44	心肌病	478
45	继发性心肌病的诊治进展	498
46	心肌炎的诊治进展	502
47	感染性心内膜炎的诊断、治疗和并发症处理	511
48	心包疾病	524
49	肺动脉栓塞症	546
50	肺动脉高压	569
51	成人先天性心脏病诊治的内科观点	588
52	晕厥及其评估流程和处理	603
53	心脏与其他系统疾病	614
54	合并心血管疾病者行非心脏手术的围术期评估	650

第七篇 介入心脏病学和外科治疗

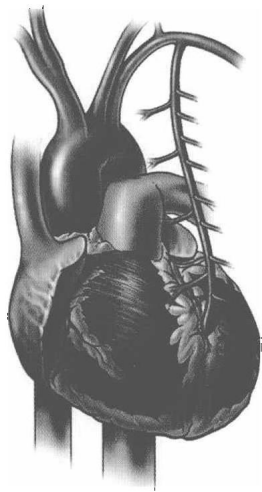
55	右心导管术和血流动力学意义	659
56	经皮冠状动脉介入治疗的进展	665
57	先天性心脏病介入治疗	675
58	经导管心脏瓣膜病的治疗及进展	699
59	心电生理学检查和射频消融治疗	712
60	心脏起搏治疗	737
61	心脏再同步化治疗	762
62	室间隔化学消融术	776
63	冠状动脉旁路移植术的现状和展望	784
64	无保护左主干病变治疗策略	794
65	心脏移植的现状和展望	803
66	心功能不全的机械性循环支持	813

第八篇 大动脉、外周血管病变与静脉血栓栓塞

67	主动脉病变	835
68	肾动脉狭窄	856
69	外周血管病变	866
70	静脉血栓栓塞症	884

第九篇 分子心脏病学和基因及细胞治疗

71	分子心脏病学技术	895
72	基因治疗	900
73	心脏信号传导途径	910
74	干细胞治疗的临床应用和展望	922



预防心血管病学

· 现 代 心 脏 病 学 ·

Di Yi Pian

第一篇

- 1 动脉粥样硬化
- 2 代谢综合征和糖尿病
- 3 血脂概述及其风险评估
- 4 高血压病的流行现状
- 5 吸烟、饮食和心血管疾病
- 6 女性和冠心病
- 7 易损斑块和易受损患者



动脉粥样硬化

- 1.1 动脉粥样硬化炎症学说
 - 1.1.1 动脉粥样硬化的病理生理
 - 1.1.2 参与动脉粥样硬化发生的炎症细胞和介质
 - 1.1.3 触发动脉粥样硬化炎症的因素
 - 1.1.4 动脉粥样硬化炎症反应的本质
- 1.2 炎症、斑块稳定性与急性冠状动脉综合征
 - 1.2.1 急性冠状动脉综合征的发病机制
 - 1.2.2 影响斑块不稳定和破裂的因素
 - 1.2.3 炎症反应与斑块的稳定性
 - 1.2.4 如何发现不稳定斑块
- 1.3 动脉粥样硬化与其他炎性疾病的关系
- 1.4 动脉粥样硬化炎症反应的调节和干预措施
 - 1.4.1 核转录因子 κ B(NF- κ B)
 - 1.4.2 CD40-CD40L
 - 1.4.3 过氧化物酶增殖体激活受体
 - 1.4.4 环氧合酶-2(COX-2)
- 1.5 炎症标记物在临床上的应用
 - 1.5.1 C反应蛋白
 - 1.5.2 基质金属蛋白酶
 - 1.5.3 白细胞介素-6
 - 1.5.4 sCD40L
 - 1.5.5 髓过氧化物酶
- 1.6 动脉粥样硬化的诊断和治疗
 - 1.6.1 动脉粥样硬化的早期诊断
 - 1.6.2 如何识别高危患者
 - 1.6.3 动脉粥样硬化的治疗
- 1.7 小结

动脉粥样硬化(atherosclerosis)是一种进展缓慢的疾病,从最初脂肪条纹形成发展到晚期复杂斑块病灶的动脉粥样硬化的各个阶段要经历几十年的时间。动脉粥样硬化病变主要发生于大或中等的弹性及肌性动脉。动脉粥样硬化可发生于人的一生,可以造成心脏、脑、四肢靶器官的缺血,最后发生梗死及纤维化。

过去认为动脉粥样硬化过程主要是脂质积聚于动脉壁,事实上远不止于此。虽然改变生活方式,调脂药物广泛应用于临床,心血管疾病仍然是美国、欧洲和亚洲许多地区的主要死亡原因。在美国,约1 600万人患有冠状动脉粥样硬化性心脏病,每年有约80万人初次发生急性心肌梗死、约43万人再发

心肌梗死,每年用于心血管疾病预防和治疗产生的费用达到4 000亿美元。现已明了动脉粥样硬化不是一个简单的无法避免的血管老化的退行性后果,而是一种慢性炎症状态,是分子和细胞间的一系列免疫炎症反应,该反应参与脂质条纹形成发展到晚期复杂斑块病灶的动脉粥样硬化各个阶段。本文从动脉粥样硬化炎症反应的病理生理、发病机制出发,以炎症为靶点阐述动脉粥样硬化临床诊治的现状和未来。

1.1 动脉粥样硬化炎症学说

动脉粥样硬化的发病机制非常复杂,针对它的



研究已历经了 100 年,先后出现过“脂质浸润”、“内皮损伤”和“血栓形成”等多个假说,目前认为其病因是多种复杂因素相互作用的结果。从 1993 年始, Ross 的动脉粥样硬化炎症学说逐渐成为当前的主要学说。近年来有学者提出动脉粥样硬化在某种程度上是一种自身免疫性疾病,固有免疫和获得性免疫参与其中,炎症与免疫两者密不可分。

炎症是机体的免疫系统对病毒、细菌、有害化学物质或物理性因素等对其细胞或有血管的组织造成损伤时的回应。炎症虽然有损伤,却是一个愈合反应。其实早在 1856 年,德国著名病理学家魏尔啸 (Virchow) 就曾提出动脉粥样硬化为动脉内膜炎 (endarteritis)。Leary 在检查了 40 例尸检的 40 万张病理切片后,因为发现动脉粥样斑块上有白细胞浸润,故称其为“脓肿”,提示它是个炎症过程。一个世纪后, Ross 在其损伤-反应假说的基础上提出,动脉粥样硬化与其他风湿性关节炎及肾小球性肾炎等慢性炎症疾病并无不同,是一种慢性炎症性疾病。这一学说转变了人们的观念,革新了对动脉粥样硬化病理生理的认识,开辟了动脉粥样硬化研究的新纪元。此学说的要点主要有:①动脉粥样硬化是个脂质沉积于动脉壁的局部斑块的过程,此过程经由炎症反应介导。②此炎症反应的特征是:出现单核-巨噬细胞、活化 T 细胞和纤维化,这些改变尤其多见于血管分支及流出口;抗体及细胞免疫应答两者都参与调控炎症及动脉粥样硬化。③动脉粥样斑块的破裂造成血栓,出现包括心肌梗死在内的急性心血管病变的临床表现。

研究显示,虽然循环的细胞因子和生长因子能够导致加速损伤血管壁的炎症反应,其中部分信号可以通过生物中转后放大,但这些分子并不一定都是有害的,损伤的动脉壁能促进增强血管修复的一系列分子和细胞瀑布样事件在内的复杂的全身反应。这些反应包括细胞因子和生长因子的产生,骨髓和其他器官起源祖细胞的释放和循环,祖细胞在动脉壁的锚定,祖细胞与更新内皮的整合,补充的祖细胞和修复内皮对动脉壁的自分泌、旁分泌和内分泌调节。这个现象导致了“构建性”(constructive,自我限制性,在一定程度上可促进组织修复)和“破坏性”(destructive,进一步促进组织损伤)炎症的概念。依据周围组织修复动脉局部和整体能力的不同,“构建性”炎症是指针对生长因子和细胞因子快速成功修复血管壁时产生的生理范围的炎症反应;而“破坏

性”炎症是指针对炎症信号发生的动脉血管修复失败而产生的正反馈加重的血管损伤,并由此进一步促进动脉粥样硬化形成。

近年来,免疫因素在动脉粥样硬化中的致病作用得到了越来越多证据的支持。在斑块部位存在以氧化低密度脂蛋白 (oxLDL)、热休克蛋白 60/65 (Hsp60/65) 为代表的自身抗原, T 细胞、树突细胞、巨噬细胞等免疫细胞,以及由它们介导的免疫应答反应。与炎症反应一样,免疫反应起初是有益的,而且炎症反应与免疫反应密不可分。当然,不能忽视代谢和血流动力学等因素的作用,但是更可能的是它们可以作为刺激因素引起并加重炎症免疫反应。

1.1.1 动脉粥样硬化的病理生理

正常动脉在组织学上都明显地分为 3 层,即内膜(内皮细胞,紧靠管腔)、中层(由平滑肌细胞和结缔组织构成)和外膜(疏松的结缔组织基质,由胶原和黏蛋白组成,此外还有成纤维细胞和平滑肌细胞)。动脉壁的血供来自于外膜表面的滋养血管。

动脉粥样硬化形成时动脉壁的病理变化是由正常的内稳态失调引起的,动脉壁动态平衡主要依赖正常血管壁各类细胞的功能。正常情况下,血管内皮与平滑肌间的密切协调及复杂的相互作用在血管的内稳态中起重要作用。血管内皮不仅是循环血液和血管壁之间的一道屏障,而且也是蛋白合成及旁分泌器官。生理状态下,血管内皮主要通过以下几种功能对血管壁起保护作用:①维持光滑的血管内皮不形成血栓;②通过分泌血管活性物质(如 NO、前列腺素和内皮素)维持血管张力;③维持光滑的血管内皮,防止白细胞和血小板的黏附;④调节细胞因子和生长因子的生成;⑤阻止低密度脂蛋白 (LDL) 向内皮渗透。内皮受损及功能不良是动脉粥样硬化的始动因素。可通过上调黏附分子如血管内皮细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1),使白细胞黏附、迁移到血管内膜下;可激活白细胞和平滑肌细胞,产生细胞因子、生长因子和趋化因子;可使内皮由抗血栓状态转为促血栓状态,而内皮介质平衡的变化可加重血管痉挛。这些功能紊乱可引发和促进动脉粥样硬化的发展。一些动脉粥样硬化危险因子(吸烟、高血脂、高血压、肥胖、糖尿病、感染或炎症等)与内皮功能紊乱有很明显的相关性。

血管内皮功能紊乱多发生于血流倒转产生涡流

以及低剪切力的血管分叉处。如果内皮屏障不能持续地发挥保护作用,循环血液中的单核细胞和血浆脂蛋白就会进入到血管壁。发生功能紊乱的内皮细胞则可通过表达趋化蛋白和黏附分子来促进单核细胞的迁移和血管平滑肌细胞的增殖。这些脂质聚集和连接组织合成的增加,整合在一起就形成了动脉粥样硬化斑块。然而,一些动脉粥样硬化斑块迅速地进展,是由斑块破裂继发血栓形成、机化而引起的。

应该强调的是,在动脉粥样硬化形成过程中,细胞和分子的每一步反应都是炎症反应的过程。血管内皮功能紊乱改变了内皮正常的自我平衡状态,因而启动炎症细胞的激活。持续炎症导致大量淋巴细胞和巨噬细胞从血液迁移到病灶中,这些细胞的激活又进一步释放水解酶、细胞因子、趋化因子和生长因子,使斑块增长并最终导致斑块中细胞的坏死。虽然早期血管重建使血管代偿扩张,但却不能总是如此维持代偿,最终病灶会凸出于管腔而影响血流。

LDL 是内皮和平滑肌损伤的主要原因,如被氧化或糖基化修饰(糖尿病时)以及与免疫复合物结合后损伤作用将进一步加强。当其被巨噬细胞吞噬形成脂质过氧化物,将加速胆固醇酯在胞内的积聚,最终导致泡沫细胞的形成。将修饰的 LDL 隔离清除是巨噬细胞对炎症反应产生的早期保护作用的重要步骤,这能减轻修饰的 LDL 对内皮和平滑肌细胞的损伤。这一最初由单核-巨噬细胞介导的炎症反应会进一步释放肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介

素-1(IL-1)和巨噬细胞刺激因子(M44CSF)等炎症介质,反过来加强 LDL 与内皮及平滑肌细胞的结合。所以,当脂质一旦出现,炎症将会在动脉内维持这一恶性循环。如果炎症反应不能中和这些有害物质,那么斑块形成及破裂就会不可避免地永不停止地进行下去。

1.1.2 参与动脉粥样硬化发生的炎症细胞和介质

正常血管壁内膜较薄,无白细胞。血管壁细胞(内皮细胞和中层的平滑肌细胞)通常也不表达高水平的与炎症反应有关的黏附分子和细胞因子,只有少量肥大细胞停留于正常的外膜。与急性坏死性血管炎常有血管壁中性粒细胞浸润不同,巨噬细胞源性泡沫细胞和 T 细胞是动脉粥样硬化病变中最常见的炎症细胞,这代表了一种典型的慢性炎症,有免疫反应成分的参与。炎症细胞浸润可见于从脂纹形成到晚期复杂斑块形成、斑块破裂和血栓形成的动脉粥样硬化各个阶段。动脉粥样硬化疾病的各个阶段的炎症反应均由来自单核-巨噬细胞和 T 细胞等炎症细胞的介导。炎症细胞不但生成细胞因子和生长因子,还生产大量水解酶,尤其是基质金属蛋白酶,刺激基质降解,可通过抑制平滑肌细胞功能或生存,产生组织因子促进血栓形成,将稳定斑块变为不稳定斑块,在促进斑块破裂中起关键作用。总之,炎症反应是动脉粥样硬化发生、进展和斑块破裂、血栓形成的共同通道(图 1-1)。

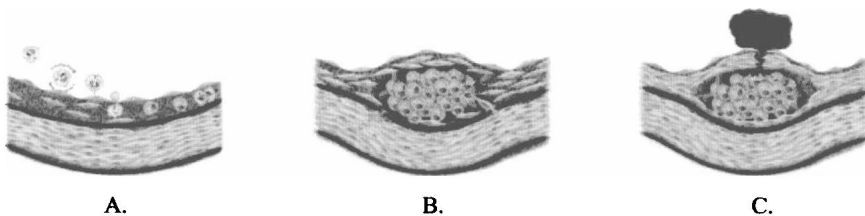


图 1-1 炎症参与动脉粥样硬化的全过程

A. 血液中的白细胞在黏附因子和趋化因子的作用下,黏附于内皮并向内皮下迁移聚集;B. 血管壁细胞和炎症细胞分泌促炎因子,促进平滑肌细胞增殖和迁移,以及胶原的沉积,使斑块进展;C. 斑块中的炎症细胞(泡沫细胞和 T 细胞)分泌基质金属蛋白酶降解细胞外基质,削弱纤维帽,使斑块破裂,通过高表达组织因子促进血栓形成

(1) 炎性细胞

1) 单核细胞和巨噬细胞:循环血液中的单核细胞是组织中巨噬细胞的前体细胞,可识别内皮并在其深部的内膜中定居,而后沿基底膜排列,离开血液后即可转变为巨噬细胞,并从缝隙连接处进入内皮

下层。单核细胞可分为不同的亚型,不同亚型的单核细胞在动脉粥样硬化过程中发挥不同的作用。CD14^{hi} CD16⁻单核细胞(在小鼠中对应为 Ly-6C^{hi} CCR2⁺ CX3CR1^{low})和 CD14^{low} CD16⁺单核细胞(在小鼠中对应为 Ly-6C^{low} CCR2⁻ CX3CR1^{hi})是外周