

主编：关怀敏 王显 韩跃刚

炎症

YANZHENG YU

与

GUANXIN BING

冠心病

上海中医药大学出版社

前 言

冠心病是严重危及病人身心健康的一种常见疾病。随着人们生活水平的提高和工作节奏的加快,其发病率有逐年增高的趋势。而动脉粥样硬化又是其基本的病理改变。动脉粥样硬化的发病机制至今仍不十分清楚。1976年Ross曾提出损伤应答学说,1986年又加以修改,认为动脉粥样硬化斑块形成至少有两种途径:①各种原因(机械性、LDL、高半胱氨酸、免疫性、毒素、病毒等)引起内皮损伤,使之分泌生长因子,并吸引单核细胞粘附于内皮。单核细胞迁移入内皮下间隙,摄取脂质,形成脂纹,并释放血小板源性生长因子(PDGF)。脂纹可直接演变成纤维斑块,或由于内皮细胞脱落而引起血小板粘附。这样,血小板、巨噬细胞及内皮细胞均可产生生长因子,刺激中膜血管平滑肌(SMC)增生。增生病灶内的SMC也可分泌PDGF样生长因子。②内皮细胞受损,但尚完整,内皮细胞更新增加,并产生生长因子,从而刺激中膜SMC迁移入内膜,SMC及受损内皮细胞均可产生PDGF样生长因子,这种相互作用导致纤维斑块形成,并继续发展。近年来,随现代分子生物技术的应用,证实了正常动脉壁和动脉粥样硬化中的细胞成分及其功能。内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、T细胞都具有免疫活性,并合成分泌细胞因子、生长因子,参与动脉粥样硬化的发生发展,明确了动脉粥样硬化病变中活化T细胞、免疫复合物、补体、Ⅱ类主要组织相容性抗原在动脉粥样硬化发病中的作用,从而使免疫机制参与动脉粥样硬化的发生发展得到了证实和明确。总之,损伤应答学说或免疫学说

实际上都是炎症观点。近几年随着研究工作的深入和认识的加深,动脉粥样硬化炎症学说又重新被强调。

人们对于炎症本身的认识也在进一步提高,尤其是对炎症介质不再局限于组织胺、5-羟色胺、缓激肽等物质,已证实许多物质均属于炎症物质大家族中的成员。两者的快速发展,起到了相互推动和促进的效果。这使我们对动脉粥样硬化及冠心病的发病机制有了深一层的认识和理解。

目前,炎症与动脉粥样硬化、心绞痛、心肌梗死、心肌缺血再灌注及经皮冠脉腔内成形术(PTCA)后再狭窄形成的关系越来越受到人们重视,但国内还缺乏这方面的专著,我们以自己的一点粗浅工作为基础,阅读了近年来的国内外有关文献,编写了这本《炎症与冠心病》,以期能为冠心病的防治工作尽一点微薄之力。

本书以基础理论、动物试验、临床应用等为顺序,共分四章论述。第一章为炎症的一般理论。第二章为炎症相关物质,主要涉及了白细胞、组织胺、5-羟色胺、花生四烯酸代谢产物(前列腺素和白三烯)、白细胞产物(氧自由基和溶酶体酶)、白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8、肿瘤坏死因子、血小板激活因子、P物质、激肽系统、补体系统、凝血系统及凝血酶、一氧化氮、腺苷、粘附分子、相关病毒、细菌和衣原体等,逐一介绍了它们的产生(或侵入)、代谢过程、生物学特点或致病作用。第三章论述了损伤的修复过程,因它常与炎症的痊愈相伴随,两者关系密切。第四章较详细地论述了上述各种炎症相关物质与动脉粥样硬化、心绞痛、心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤、PTCA后再狭窄的内在关系。

在本书编写过程中,尽管我们作了较大努力,但由于阅读

资料还不完整、不系统,加之这方面的研究进展较快,文献众多,恐难跟上科学研究的最新发展。当然也由于我们的学识和编写组织能力有限,错误之处在所难免。我们虚心接受各位同道们的批评指教。

在本书出版之际,我们还对本书所引资料的第一作者表示衷心感谢。

编 者

1999年5月20日

内 容 提 要

本书是系统介绍炎症与冠心病关系的专著。第一章介绍炎症的一般规律和病理学特点。第二章重点介绍了体内(或侵入体内)重要的炎性物质,既包括传统的白细胞、组织胺、5-羟色胺、前列腺素、白三烯、缓激肽、补体、溶酶体酶等炎症相关物质,又重点介绍了近几年发现的一些与炎症密切相关的新物质,如白细胞介素、肿瘤坏死因子、血小板激活因子、P物质、凝血酶、一氧化氮、腺苷、粘附分子等的理化特点、代谢过程、生物学作用以及心血管效应,并在此将与动脉粥样硬化发生发展有相关性的病原体也作了简单介绍。第三章简单介绍了损伤与修复,因为炎症与损伤共存,炎症好转的过程也是组织修复的过程。第四章重点介绍了这些炎症相关物质与动脉粥样硬化、不稳定心绞痛、心肌梗死、心肌缺血再灌注损伤及经皮冠脉球囊扩张成形术(PTCA)后再狭窄的临床关系。本书较全面地总结了近几年炎症相关物质的研究成果以及它们在动脉粥样硬化、冠心病、PTCA再狭窄形成中的地位、临床意义以及关于炎症相关物质的治疗效果。因此具有较强的理论性和实用性,可供高等院校学生、科研人员和心内科临床医师参考。

目 录

第一章 炎症	(1)
第一节 概述	(1)
第二节 急性炎症	(7)
第三节 慢性炎症	(15)
第四节 冠心病中的炎性病理改变	(18)
第二章 常见的炎性物质	(27)
第一节 白细胞	(27)
第二节 白细胞产物	(54)
第三节 组织胺	(68)
第四节 5-羟色胺	(79)
第五节 花生四烯酸代谢产物	(95)
第六节 白细胞介素-1	(113)
第七节 白细胞介素-6	(129)
第八节 白细胞介素-8	(137)
第九节 肿瘤坏死因子	(149)
第十节 血小板激活因子	(162)
第十一节 P 物质	(179)
第十二节 激肽系统	(189)
第十三节 补体系统	(202)
第十四节 凝血酶	(213)
第十五节 一氧化氮	(224)

第十六节	腺苷·····	(247)
第十七节	粘附分子·····	(265)
第十八节	动脉粥样硬化相关病原体·····	(282)
第三章	损伤与修复·····	(297)
第一节	再生·····	(297)
第二节	纤维性修复·····	(300)
第三节	创伤愈合·····	(303)
第四节	冠心病中的损伤与修复·····	(307)
第四章	炎性物质与冠心病·····	(312)
第一节	炎症与动脉粥样硬化·····	(312)
第二节	炎症与心绞痛·····	(370)
第三节	炎症与急性心肌梗死·····	(404)
第四节	炎症与心肌缺血再灌注损伤·····	(450)
第五节	炎症与经皮冠状动脉腔内成形术后再 狭窄·····	(500)

第一章 炎 症

炎症(Inflammation)是最常见的病理过程之一,是许多疾病的重要组成部分。炎症是机体对各种损伤所发生的、以防御为主的反应,这些反应包括血管、细胞、间质和神经一体液等的变化。炎症反应的范围取决于损伤因子的质和量以及机体的功能状态。

第一节 概 述

一、炎症的基本概念

(一)炎症的定义 具有血管系统的活体组织对损伤因子所发生的防御反应为炎症。血管反应是炎症过程的中心环节。在炎症过程中,一方面损伤因子直接和间接造成组织和细胞的破坏,另一方面通过炎症充血和渗出反应,以稀释、杀伤和包围损伤因子。同时通过实质和间质细胞的再生使受损伤的组织得以修复和愈合。因此说炎症是损伤和抗损伤的统一过程。

(二)炎症的局部表现和全身反应

1. 炎症的局部临床特征 是红、肿、热、痛和功能障碍。红、热是由于炎症局部血管扩张、血流加快所致;肿是由于局部炎症性充血、血液成分渗出所致;疼痛是由于渗出物压迫和某些炎症介质直接作用于神经末梢引起。炎症的部位、性质

和严重程度不同将引起不同程度的功能障碍。

2. 全身炎症反应综合征(SIRS) 局限性炎症是生理性保护反应的表现,一旦丧失局部控制或激发全身反应,即称之为SIRS,可由感染、创伤、自身免疫性反应、肝硬变和胰腺炎等引起。其发展过程可分为三期:第一期是对损伤的反应,局部环境生成细胞因子(IL-1、TNF等),从而激发炎症反应。第二期是少量细胞因子释放入血循环而增强局部反应,募集巨噬细胞和血小板,生成生长因子,激起急性期炎症反应,减少前炎症因子以及释放内源性拮抗剂。如这些调控机能丧失和内环境失调,即进入第三期,此时出现全身反应,细胞因子的主要作用是破坏而不是保护,大量炎性介质激起许多体液连锁反应,激活网状内皮系统,微循环完整性因之丧失而致各种远处器官受到损害。

在SIRS早期,大量白细胞粘附在激活的血管内皮细胞上,影响甚至阻断微循环血流。白细胞粘附部分地与内皮细胞粘附分子增多有关。肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-1和许多其他炎症介质激发内皮细胞表达新的或更多的粘附因子。激活的白细胞可损害邻近的内皮细胞和血管外组织。TNF- α 和IL-1既是原发性前炎症介质,又是激发继发性前炎症介质的趋化因子。激活的内皮细胞可表达组织因子、血小板-内皮细胞粘附分子和血栓素 A_2 (TXA $_2$)等许多因子。TNF- α 经外源性途径激活凝血级联反应、内毒素激发凝血和纤溶级联反应,因子XII对脓毒性休克的发生起重要作用,因子XII α 经内源性途径激活因子XI,激发内皮细胞和巨噬细胞生成组织因子。这些前凝血环境的改变以及内皮细胞的损害可诱发大量微血栓,进一步阻塞局部血流和加重器官功能不良。

局部反应中的周围血管扩张和血管渗透性增加,以及全身反应中的白细胞-内皮细胞激活和微血栓形成,使得惯用的容量补充疗法难以复苏这些已处于低血压的病人。

SIRS 是前炎症反应的一方面,另一方面是代偿性抗炎反应综合征(CARS)。任何损伤引起的局部反应,一旦丧失局部控制即发生全身反应。白细胞和内皮细胞的激活,释出内毒素和细胞因子等炎症介质(包括继发的),尤其是 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-1 ,参与 SIRS 的发生,降低单核细胞-巨噬细胞、B 细胞和 T 细胞功能,从而抑制免疫能力。此外,这些前炎症介质可抑制其本身的合成或增强其自然拮抗剂的合成,结果是身体企图重建内环境稳定,引起无反应性而易罹患感染。SIRS 伴有肯定的感染时即为脓毒症。在这一过程中,根据斗争力量的强弱可以表现为 SIRS、CARS 或中间型混合性炎症反应综合征(或称混合性拮抗剂反应综合征, MARS)。全身反应继续加剧必将引起心血管性休克、内环境稳定失衡、细胞凋亡、器官功能不全和免疫抑制,明显的也就是 MODS 的表现。

炎症所引起的全身反应是复杂而多样的,常见的有:

(1) 发热 是由于各种炎性损伤因子直接作用于体温中枢或刺激内源性致热源释放所致,现已明确内源性致热源主要是白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、干扰素(interferon, IFN)、白细胞介素-6(IL-6)以及巨噬细胞炎症蛋白-1(macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)。它们主要由白细胞产生,可直接作用于下丘脑体温调节中枢或通过增加前列腺素 E 释放使中枢调定点上移,它们一方面通过运动神经引起骨骼肌紧张度增加而使产热增加,另一方面刺激交感神经引起皮肤

血管收缩,散热降低而造成发热。

(2) 外周血中白细胞数目增多 内源性致热源除具有明显的致热活性外,也是造成外周血中白细胞升高的主要因素,尤其是 IL-1 能直接作用于骨髓,使骨髓白细胞向外周池的运转速度加快,趋化作用增强,并能调控白细胞在骨髓中的成熟过程,使骨髓中的白细胞储存库释放加速,而且相对不成熟的杆状核中性粒细胞所占的比例增加,这就是临床上所称的“核左移”。IL-1 还可刺激血管内皮细胞分泌粒/单细胞克隆刺激因子,通过后者间接作用于骨髓造血母细胞使之增殖,产生释放更多的白细胞,致使外周血中白细胞计数升高。

(3) 血沉加快 血沉速率主要取决于红细胞在血浆中的悬浮稳定状态,当某些因素的作用使红细胞在血浆中的悬浮稳定性下降时,红细胞将发生聚集,出现叠连现象。叠连起来的红细胞与血浆接触的总面积将减少,单位体积重量将增加,故血沉加快。至于促进红细胞叠连的因素,当前认为是纤维蛋白原含量增加和 α_2 -球蛋白比例增大所致,动物实验及临床资料均证实,炎症时血中纤维蛋白原含量增加,可能是由于 IL-1 直接促进肝脏生成纤维蛋白原或血中纤维蛋白原降解产物(FDP)有不同程度的促使肝脏生成纤维蛋白原的作用。

(4) 血中急性期反应物——C-反应蛋白增多 急性炎症时血中 C-反应蛋白明显增加,一般出现于炎症或组织损伤后 4~36 小时,1~2 天时达最高值,1~2 周内消失。C-反应蛋白是一种重要的急性期反应蛋白,主要产生于肝细胞。现已明确,IL-1 可刺激肝脏增加急性反应蛋白 mRNA 的表达。C-反应蛋白在炎症中参与了病原体和坏死组织的清除、金属离子的转运、组织修复和营养等重要功能,并且在调节炎症时机体

的免疫功能方面也起重要作用。

(5) 网状内皮系统机能亢进和细胞增生 炎症时网状内皮系统机能亢进和细胞增生,对于吞噬细菌和异物,清除局部坏死组织和崩解的细胞成分,以利于组织修复起着积极作用,它还能吞噬残存的致炎因子及崩解的嗜中性白细胞和炎症灶中的其他异物,并把它们中的大部分加以消化、处理,不能消化处理者可以形成泡沫细胞或残留、蓄积在细胞体内。

(三) 炎症反应的防御作用 以血管系统改变为中心的一系列局部反应,有利于清除、消灭致病因子。液体渗出可稀释毒素,吞噬搬运坏死组织以利于再生和修复,使致病因子局限在炎症部位而不致蔓延全身。因此,炎症是机体的防御反应,对机体通常是有利的,但炎症反应严重时对机体也有潜在的很大危害性,严重的过敏反应可危及生命;炎症发生在冠脉,病人可发生严重的心肌缺血,甚至发生“类梗死”样改变;肺毛细血管炎症可严重影响肺功能;喉头急性炎症水肿可导致窒息等等。因此在一定情况下应采取措施控制炎症反应。

二、炎症的原因

任何能够引起组织损伤的因素都可成为产生炎症的原因。致炎因子种类很多,可归纳为以下几类:

(一) 物理性因子 高温、低温、放射线及紫外线等。

(二) 化学性因子 外源性化学因子有强碱、强酸等腐蚀性物质等,内源性化学因子主要指机体内组织坏死分解产物及机体内蓄积的代谢产物如尿素等。

(三) 机械性因子 切割、撞击、挤压伤等。

(四) 生物性因子 细菌、病毒、支原体、真菌、螺旋体和寄生虫等为炎症的常见原因。它们通过产生、释放毒素直接导

致细胞和组织损伤,还可以通过其抗原性诱发变态反应而导致炎症。

(五) 变态反应 是机体对抗原的一种超敏反应,当机体受到某种抗原物质刺激后,体内产生相应抗体或致敏淋巴细胞,使机体处于致敏状态。当机体再次接触相同抗原时可导致机体的体液免疫反应或细胞免疫反应,由此造成组织损伤和生理功能障碍。各种变态反应均能造成组织和细胞损伤而导致炎症。

三、炎症的基本病理变化

炎症的基本病理变化包括局部组织变质(alteration)、渗出(exudation)和增生(proliferation)。炎症过程按一定顺序发生,一般早期以变质和渗出为主,后期以增生为主。

(一) 变质 炎症局部组织发生的变性和坏死称为变质。变质既可发生于实质细胞,也可见于间质细胞。实质细胞常出现的变质包括细胞水肿、脂肪变性、凝固性或液化性坏死等。间质结缔组织的变质可表现为粘液变性、纤维样变性或坏死。

(二) 渗出 炎症局部组织血管内的液体、蛋白质和血细胞通过血管壁进入间质、体腔、体表或粘膜表面的过程称为渗出。炎性渗出是由于局部组织通透性升高和白细胞主动游出所致。以血管反应为中心的渗出性病变是炎症的重要标志,在局部具有重要的防御作用。

(三) 增生 在致炎因子、组织崩解产物或某些理化因子的刺激下,炎症局部的巨噬细胞、内皮细胞和纤维细胞可增生。在某些情况下局部的上皮细胞或实质细胞也可增生。正是这种增生反应使组织损伤得以修复。

第二节 急性炎症

急性炎症起病急骤,持续时间短,以渗出病变为其特征,炎症细胞浸润以粒细胞为主,因为抗炎因子主要依靠白细胞和抗体,且后两种主要成分均靠血液运输,因而在急性炎症中血液动力学改变、血液通透性增高和白细胞渗出这三种改变十分明显。当炎症反应严重时还可伴有血栓形成和出血,它们共同组成了急性炎症过程。

一、急性炎症过程

(一) 炎症灶的血液动力学改变 组织受伤后微循环很快发生血液动力学改变,从流变学角度观察炎症灶的血管现象,可发生以下变化:

1. 高流动相 致炎物质作用于局部组织后,引起微动脉、中间微动脉的血管运动性减弱而发生扩张,导致毛细血管大量开放,血流加快,血流量增加,即发生动脉性充血而出现发红。

2. 低流动相 继高流动相之后由于血管通透性升高,血浆从微静脉外逸,引起血液浓缩、粘滞性增加、红细胞聚集而导致血流变慢。

3. 血液淤滞相 由于血浆不断外逸,血液粘稠性迅速增大,导致血流速度逐渐减慢,这称为淤滞前期;如果血管受损严重,则称之为血流淤滞。

4. 白细胞附壁 随血液淤滞的出现,微血管血液中的白细胞,主要是中性粒细胞开始边集并与内皮细胞粘附,这一现象称为白细胞附壁,随后白细胞借助阿米巴运动游出血管进

入组织间隙。

(二) 血管通透性升高 急性炎症的第一期以血管通透性升高为特点。血管通透性升高一般有第一相和第二相两个时相。

第一相是致炎物质作用后即发生,故又称为速发型血管通透性反应。呈一过性,不超过 30 分钟,血管通透性升高的程度轻微,主要原因是由于组胺和 5-羟色胺所致,发生在微静脉。

第二相是血管通透性升高显著、持续时间长,故又称为迟发型血管通透性反应,其原因不是胺类介质,而是其他化学介质。

引起炎症灶血管通透性升高的详细机制尚未阐明,但与微循环的完整性受到破坏有关,尤其是内皮细胞收缩,直接的内皮损伤、白细胞介导的内皮损伤以及新生毛细血管其内皮连接发育不成熟等病理基础在炎症反应过程中均起有重要作用。

(三) 白细胞的渗出和吞噬作用 炎症反应的最重要功能是将炎症细胞输送到炎症局部,白细胞的渗出是炎症反应最重要的特征。中性粒细胞和单核细胞渗出可吞噬和降解细菌、免疫复合物和坏死组织碎片,均为炎症反应的主要防御环节。白细胞也可通过释放酶、化学介质和毒性自由基等,引起组织损伤并可能延长炎症过程。白细胞的渗出过程是极其复杂的,经过附壁、粘着、游走和趋化作用等阶段到达炎症部位,在局部发挥重要的防御作用。

1. 附壁 随着血管扩张、血管通透性增加和血流缓慢,白细胞离开轴流,并经内皮滚动。此时内皮细胞表面衬覆一层滚动的白细胞,随后白细胞粘附于血管内皮细胞。

2. 粘附 内皮细胞和白细胞负电荷减少而相互排斥能力下降,二价阳离子桥接内皮细胞与白细胞均可促进粘着发生,但最主要的因素还是内皮细胞表面粘附分子表达增加。

(1)内皮细胞表面粘附分子的表达 高表达的细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)可促进中性粒细胞和淋巴细胞粘着;高表达的内皮细胞白细胞粘附分子-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1, E-LAM-1)可促进中性粒细胞粘着;血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecular-1, VCAM-1)可促进淋巴细胞和单核细胞粘着。在 IL-1 的作用下,内皮细胞可促进 ICAM-1 的表达,在 TNF 作用下内皮细胞可促进 ELAM-1 表达。

(2)白细胞粘附分子的表达 在补体 C_{5b} 作用下白细胞可增加白细胞分化抗原 CD_{11}/CD_{18} 复合物三种亚基 (LFA-1, MAC-1 和 P50-95) 的表达, LFA-1 和 MAC-1 在内皮细胞的配体即是 ICAM-1。

3. 游出和趋化作用 白细胞通过血管壁进入周围组织的过程称为游出 (emigration)。炎症的不同阶段,游出的白细胞也不同。在炎症早期,中性粒细胞首先游出,48 小时后组织内则以单核细胞浸润为主。趋化作用 (chemotaxis) 是指白细胞向着化学炎性因子所在部位作定向移动,这种化学炎性因子称为趋化因子。粒细胞和单核细胞对趋化因子的反应较显著,而淋巴细胞对趋化因子的反应较弱。常见的白细胞趋化因子包括可溶性细菌产物,补体成分 (特别是 C_{5b}) 和花生四烯酸经脂质加氧酶途径的代谢产物 (特别是白三烯 B_4) 等。单核细胞对中性粒细胞衍生物、致敏淋巴细胞所释放的因子及纤维粘连蛋白仅起趋化作用。

4. 白细胞在局部的作用 游出的白细胞在炎症灶局部发挥吞噬作用(phagocytosis)和免疫作用,能有效地杀伤病原微生物。

(1) 吞噬作用 是指白细胞游出到炎症部位,吞噬病原微生物以及组织碎片的过程,完成功能的细胞主要是中性粒细胞和巨噬细胞。吞噬过程包括识别和粘着、吞入及降解阶段。

(2) 免疫反应 需要淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞的协同作用。抗原进入机体后,巨噬细胞将其吞噬处理,再把抗原递呈给T细胞和B细胞,使其致敏。免疫活化的淋巴细胞分别产生淋巴因子和抗体,发挥其杀伤病原微生物的作用。淋巴细胞和浆细胞浸润常见于慢性炎症。

(3) 组织损伤 白细胞激活后可向细胞外间隙释放其产物,这些产物包括溶酶体酶,氧源性代谢产物和花生四烯酸代谢产物等。它们本身有强烈的介导细胞和组织损伤的作用及加重原始炎性刺激因子的损伤效能。

(四) 血栓形成 当机体受到严重损伤,如烫伤、细菌毒素、烈性化学物质损伤和抗原-抗体相互作用时,微静脉和小静脉内常见血小板或(和)血小板、白细胞聚集在一起,形成血栓(thrombosis)。开始时,血小板粘附于血管受损部位,很快形成折光性颗粒状物突入管腔内,当炎症发展时,常形成多数的微血栓,微血栓形成具有止血作用。其机制与一些炎性介质有关,尤其是蛋白水解酶和缓激肽均可引起损害血管的血小板聚集和血栓形成,当然严重的血管直接损伤亦可引起微血栓形成。

(五) 出血 较中度的小血管损伤,引起充血、血流变慢