

动脉粥样硬化——血管壁的慢性炎症

冯宗忱

二十世纪八十年代氧化 LDL在动脉粥样硬化 (atherosclerosis AS)发病过程中的作用被广泛接受,九十年代起越来越多的证据表明 AS是血管壁的慢性炎症,二种假说相辅相成,基本阐明了 AS发生、发展的过程。

一、不断发展的慢性炎症假说

AS是血管壁的慢性炎症,是对血管壁损害的反应和修复过程。高胆固醇血症、高血压、糖尿病、吸烟等冠心病主要危险因素都能损伤血管内皮,内皮受损后 LDL渗入并积聚于内皮下腔(高胆固醇血症时更甚),被血管壁细胞的脂氧合酶及反应性氧基团(各种氧自由基)氧化为氧化 LDL。氧化 LDL分子中的某些脂类,如溶血磷脂、氧固醇、血小板活化因子样磷脂等作为信号分子,与细胞的受体结合后可激活基因表达,生成许多促进炎症的细胞因子。如内皮细胞表达许多粘附分子使血流中的单核细胞, T淋巴细胞粘附于受损内皮区表面,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)使单核细胞迁移入内皮下。 T淋巴细胞也有其相应的趋化诱导因子。单核细胞在巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)作用下分化成巨噬细胞。单核巨噬细胞及 T淋巴细胞是主要的炎症细胞,这个阶段是急性炎症阶段。给大鼠注射人 LDL后 4 h LDL即出现、积聚于主动脉内。6~12 h可检出氧化 LDL,12~24 h内皮细胞表达粘附分子。

巨噬细胞浸润至内皮下,可能是为了清除积聚在血管内皮下的氧化 LDL。如果危险因素未消除,清除毒性脂蛋白失败,经历许多年后,血管壁转入慢性炎症阶段。炎症是修复的主要信号而纤维化是修复的主要结果。巨噬细胞分泌的 PDGF使平滑肌细胞迁移至血管表面, FGF β 及 TNF α 、EGF等则使平滑肌细胞转变为成纤维细胞表型,然后分泌各种纤维,在脂类核心表面构成纤维帽。AS发展为进展型或成熟斑块,这种慢性炎症可延续很多年而不出现临床症状。

大多数心血管事件是由斑块破裂、血栓形成引起。炎症又是诱发斑块破裂的主要原因之一。破裂处常有活化的炎症细胞浸润,巨噬细胞能诱导平滑肌细胞凋亡、分泌各种基质金属蛋白酶(MMP)降解纤维帽。 T淋巴细胞通过分泌 TNF α 直接抑制平滑肌细胞合成胶原蛋白,并刺激巨噬细胞表达 MMP结果纤维帽变薄,终于发生破裂。

慢性炎症假说还在不断发展,研究主要集中在炎症细胞、各种细胞因子及免疫机制在 AS发生发展中的作用及相互关系。巨噬细胞在 AS发病中起关键作用。它们在不同信号作用下,可以有不同的表型。例如, IFN γ 可激活巨噬细胞,使其分泌 IL-6、TNF α 、IL-1等,上述因子介导急性炎症反应; IL-4、IL-13活化巨噬细胞后则伴有组织修复反应。晚期 AS损害中, IL-4、IL-13含量丰富。在氧化 LDL作用下巨噬细胞表达 CD36及清道夫受体,摄取脂蛋白而转变成泡沫细胞,同时失去抗原递呈能力。可见巨噬细胞在 AS的各个阶段发挥重要而不尽相同的作用。细胞因子中近来发现 CD40配体可诱导内皮细胞表达粘附分子,激活内皮细胞的 Caspase-1,后者可使许多无活性的细胞因子成熟,发挥促炎作用。淋巴细胞分泌的 IL-10则抑制促炎细胞因子合成、巨噬细胞活化。不同细胞因子构成了复杂的网络。

血管壁细胞都表达 PPAR γ PPAR在 AS形成中的作用亦日益受到重视, PPAR γ 、PPAR α 与配体结合后,与视黄酸 X受体构成二聚体,然后调控许多基因的表达,如抑制 TNF α 、IL-6、MMP9表达。此外,抑制 MCP-1的趋化作用,抑制 PDGF对平滑肌细胞的迁移作用等。大多数研究结果表明 PPAR激活剂有抗炎作用,给 apo E-/-小鼠或 LDL-/-小鼠以 PPAR激动剂 AS病变减轻。

二、慢性炎症假说与临床实践

1.炎症标志物与冠心病:炎症在 AS的各个时期都是突出的变化,而受累的动脉数量又多,可以导致全身性炎症活性增强,表现为血浆中的炎症标志物较高。这些炎症标志物中研究得最多的是高敏感

C反应蛋白 (hsCRP)。至今已有十几个研究表明 hsCRP是无冠心病的人群以后发生首次心血管事件的独立预测因子。由于半数的心肌梗死及卒中患者血浆胆固醇水平并不高,因此,hsCRP可以判别出一些通常认为并无冠心病人群的风险性。

CRP可以诱导补体生成、调节内皮细胞 NOS的表达、参与 LDL氧化及上调粘附分子基因的表达。因而,降低血浆 hsCRP水平可能有利于减少心血管事件的发生。CARE试验中亚组分析,基线 CRP水平高者,心血管事件可减少 54%,低者仅减少 25%。AFCAPS/TEXCAPS试验的亚组分析中突出的发现是洛伐他 能有效地减少 LDL<均数、CRP>均数的人群发生冠状动脉事件。Physicians' Health Study亚组分析基线 CRP水平>2.1 mg/L者阿司匹林治疗可降低将来心肌梗死发生率达 60%,而 CRP<0.55 mg/L者仅为 14%。当前倍受关注的是:是否应将 hsCRP设定为目标水平?观察降低 hsCRP是否可减少心血管事件的大规模临床试验可提供关键性结论。今年发表的 PROVE IT-TIMI22 及 REVERSAL试验报道应用他汀后 CRP水平降低与 ACS患者再发心肌梗死或心血管病死亡率降低相关;REVERSAL试验中冠状动脉病变进展与 CRP水平降低呈独立、显著的相关性;而他汀降低 CRP水平与 LDL水平降低无关。JUPITER试验研究 rosuvastatin 20 mg对 15 000 名无冠心病史、LDL<130 mg CRP>2 mg/L的人群发生心肌梗死、卒中、心血管病死亡率等复合终点的影响,其结果对是否应将 hsCRP设定为目标水平有重要作用。

其他受关注的血浆中的炎性标志物有 IL-6、CD40 配体等。

2 抗炎治疗。

他汀类:心肌梗死后血胆固醇水平降低,1~2 个月才恢复至原来水平,因而 4S LIPID等临床试验都在发生心肌梗死后 2~6 个月才开始给予他汀,以观察降低 LDL的效果。以后发现他汀类有抗炎作用。他汀类能改善内皮功能从而减少粘附分子的表达、减少斑块内的炎性细胞浸润,从而减少 MMP 稳定斑块。此外他汀还能抑制巨噬细胞表达组织因子,抑制血小板聚集。因此早期应用他汀成为关注的热点。MIRACL、PROVE IT等针对急性冠脉综合征 (ACS)的临床试验结果均表明早期应用他汀可有效降低主要终点发生率。ATPII 建议 ACS入院当时或发病后 24 h内即开始给予他汀。AHA及 ACC的

指南建议 24~96 h内即可开始。由于早期应用他汀时,还未出现降脂作用,而应用他汀后血浆 CRP降低,故目前一般认为主要是由于他汀的降脂外作用。

至于 ACS以外的临床试验中他汀类降低心血管事件是降低 LDL还是降脂外作用所引起还难以判断。给 AS模型猴或兔以他汀,通过减少对对照动物喂饲的胆固醇量,使二组血脂相近。他汀组的 AS病变明显小,炎性巨噬细胞少而胶原增加。但人类无法排除继发于降低 LDL的可能性。Semb等报告他汀能降低家族性高胆固醇血症患者血 CD40 配体,而且与胆固醇水平无关,上述 PROVE IT-TIMI22 等试验亦间接证明他汀在人的抗炎症作用。

抗生素:粥样斑块中常发现有肺炎衣原体、巨细胞病毒等,但是没有证据表明这些病原微生物可引起 AS。本期发表的以肺炎衣原体感染 C57BL/6 J小鼠,也未引起 AS。但有报导,在已发生 AS的基础上,肺炎衣原体等感染可能会加重 AS的炎症反应,导致斑块不稳定。但是 WIZARD、AZACS等临床试验中应用抗肺炎衣原体的 azithromycin 治疗并不能降低心血管事件。

阿司匹林:阿司匹林由于其抗血小板聚集作用在冠心病治疗中已有肯定的地位。阿斯匹林能抑制 COX及 NF- κ B。冠心病患者用阿司匹林治疗后血中 IL-6、CRP、CSF降低。Ridker给“健康人”以阿司匹林,随访中心肌梗死发生率降低,而且与 CRP降低有关。可能阿司匹林的抗炎作用亦有一定作用。

PPAR γ 激动剂:AS与糖尿病是多种因素引起的疾病,糖尿病患者大多死于心血管疾病,而炎症可能是这二种疾病的起因之一,或者在糖尿病伴发心血管疾病中起一定作用。罗格列酮等临床上原用以提高胰岛素敏感性、治疗糖尿病。现在作为 PPAR γ 激动剂,有抑制炎症及 AS功能,对糖尿病治疗更为有利。而且这类药物并不引起低血糖,随着对 PPAR γ 的研究进展,很有可能用于糖尿病以外的 AS患者。有待临床试验验证。

AS慢性炎症假说不仅在理论上阐明 AS发病机制,而且为 AS防治提供了新的思路、线索。敲除 MCP-1、粘附分子基因小鼠,注射 CD40 配体抗体小鼠,其 AS病变显著减轻,目前已开发出 MCP-1 抑制剂,在实验阶段。相信今后会有更多的防治 AS的药物出现。

(收稿日期:2005-03-29)

(本文编辑:徐静)