

炎症与动脉粥样硬化

程翔 廖玉华

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发病机制的研究已经经历了一个多世纪,主要围绕 4 种学说:脂肪浸润学说、血小板聚集和血栓形成学说、平滑肌细胞克隆学说和损伤反应学说。近年来研究者发现,动脉粥样硬化的病理表现具有炎症病理的基本表现形式:变质、渗出和增生。其形成过程中也会出现类似类风湿性关节炎、慢性胰腺炎和肝硬化等慢性炎症性疾病的细胞间相互作用。随着炎症细胞和炎症介质的不断检出,动脉粥样硬化不再被认为是单纯的动脉壁脂质堆积的疾病,而是进展性炎症反应,符合炎症表现的普遍规律。因此, Ross 教授在其损伤反应学说的基础上,明确提出“动脉粥样硬化是一种炎症性疾病”。

一、动脉粥样硬化过程中炎症的触发机制

动脉粥样硬化斑块中有大量炎症细胞浸润,以血管壁积聚大量的单核细胞和淋巴细胞为特征,其中的触发机制主要包括感染、氧化修饰的低密度脂蛋白(LDL)堆积、血流动力学异常和性激素水平等因素刺激内皮细胞产生促炎因子,包括黏附分子和生长因子等。

1. 感染:自 20 世纪 70 年代 Minick 等最早报道疱疹病毒感染可能与动脉粥样硬化有关以来,人们就病原体感染与动脉粥样硬化的关系进行了大量的研究。研究工作涉及到的微生物包括肺炎衣原体、巨细胞病毒、幽门螺杆菌、肠道病毒、EB 病毒、麻疹病毒、人类免疫缺陷病毒等。生物化学、组织病理学、临床和流行病学的研究提供了慢性感染可能对动脉粥样硬化起促进作用的证据,然而对其真正的病因学作用尚未达成一致意见。目前的研究认为,病原微生物可以通过释放内毒素和热休克蛋白作用于血管内皮细胞和血管平滑肌细胞产生前炎症反应,并可以影响血液的凝集状态及脂类代谢的改变,造成各类促炎因子和急性时相蛋白的升高,从而触发炎症反应。

2. 脂质代谢紊乱:进入内膜的 LDL 常常被氧化修饰成氧化低密度脂蛋白(Ox-LDL)。Ox-LDL 可以诱导巨噬细胞和血管内皮细胞表达黏附分子、趋化性细胞因子、促炎因子及其他炎症反应中介物。此外, Ox-LDL 也可引起全身和局部的免疫应答,而免疫过程一直被认为是炎症反应的标志之一。极低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白(IDL)同样可以被氧化修饰,激活炎症反应并促进动脉粥样硬化的发生。相反,高密度脂蛋白(HDL)可以转运抗氧化酶从而终止脂质氧化及其致炎效应。此外,载脂蛋白也可以被氧化修饰,使其具有抗原性,从而激活淋巴细胞介导免疫应答。

3. 高同型半胱氨酸血症:高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化和冠心病的独立危险因素。研究证实,高同型半胱氨酸可以通过引起内皮细胞功能紊乱、损伤凝血系统、诱导平滑肌细胞增殖和 Ox-LDL 生成促进动脉粥样硬化发展。近年来的研究发现,同型半胱氨酸可以激活血管平滑肌细胞的核因子 NF- κ B 信号通路,从而促进炎症和动脉粥样硬化的发展。

4. 高血压:越来越多的证据表明,高血压可以通过炎症反应促进动脉粥样硬化的发展,炎症反应已成为动脉粥样硬化与高血压这两种疾病的“桥梁”。血管紧张素 II(Ang II)除了引起血管收缩外,也可以激活炎症反应。Ang II 可以诱发血管内皮细胞和血管平滑肌细胞产生超氧阴离子,直接损伤血管壁。Ang II 还可诱发血管内皮细胞和平滑肌细胞表达白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、血管间黏附分子-1(VCAM-1)及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等炎症因子,促进炎症和动脉粥样硬化的发生发展。

5. 糖尿病:糖尿病是动脉粥样硬化的又一重要危险因素。高血糖状态可以引起生物大分子糖基化修饰,形成高级糖化终产物(AGE)。AGE 与血管内皮细胞表面的高级糖化终产物受体(RAGE)结合,可以促进血管内皮细胞产生炎症细胞因子及其他致炎途径的激活。

6. 肥胖:研究发现白细胞和单核细胞计数与体重指数(BMI)明显相关。肥胖有利于形成致动脉粥样硬化的异常脂蛋白血症。脂肪组织本身就是致炎因子的来源,可以产生 IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)等促炎因子。同时,肥胖者体内 C 反应蛋白(CRP)浓度增高,减轻体重可以降低 CRP。

二、炎症致动脉粥样硬化的作用机制

炎症参与动脉粥样硬化过程的可能机制至今尚不十分清楚。现有的研究表明,炎症可以通过多种途径和一系列病理生理变化促进动脉粥样硬化的发生和发展。

1. 细胞免疫与动脉粥样硬化:动脉粥样硬化病灶内存在内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等主要细胞成分。其中巨噬细胞和淋巴细胞是典型的免疫活性细胞,内皮细胞和平滑肌细胞也具有产生某些免疫介质的功能。

已知动脉粥样硬化病灶内的巨噬细胞来源于循环中的单核细胞,入侵过程与黏附分子和趋化因子有关,并可能涉及免疫机制。进入内膜后的巨噬细胞增殖分化为巨噬泡沫细胞,该过程由巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)调控。巨噬细胞能够产生氧自由基、蛋白酶,并通过清道夫受体摄取脂蛋白介导非特异性免疫反应。另外,巨噬细胞还能够将外源性抗原提呈给 T 淋巴细胞,启动特异性免疫应答。这些活

性在动脉粥样硬化发生中都具有重要意义。

T 淋巴细胞广泛存在于动脉粥样硬化斑块处,其邻近的平滑肌细胞常表达 II 型主要组织相容性抗原(MHC II),提示这些 T 细胞处于激活状态。晚期动脉粥样硬化斑块中的 T 细胞以 CD4⁺ T 细胞为主,其中辅助性 T 细胞亚型 1(Th1)居多。Th1 细胞可以分泌干扰素 γ (IFN- γ)、IL-2 和 TNF- α 等,激活巨噬细胞并促进炎症的发生。IFN- γ 作为重要的免疫激活细胞因子,促进巨噬细胞活化和炎症反应。IFN- γ 可以诱导分泌型磷脂酶 A2 的表达,后者可以引起炎症性脂质介质如花生四烯酸和血小板活化因子的产生。体内研究证实,IFN- γ 可以抑制血管平滑肌细胞的反应性增殖和胶原合成,激活巨噬细胞引起胶原蛋白和弹力蛋白降解,因而削弱斑块纤维帽而影响其稳定性。TNF- α 和 IL-1 β 与 IFN- γ 相似在血管局部炎症中起重要的诱发作用。它们还能够抑制蛋白脂酶的作用,导致 VLDL 水平升高和高甘油三酯血症。Th2 型细胞因子如 IL-4 和 IL-10 在晚期斑块中含量较低。IL-4 和 IL-10 可以抑制炎症反应如环氧化酶 2 和诱生型一氧化氮合酶的产生,因此对动脉粥样硬化有保护作用。

内皮细胞损伤是动脉粥样硬化发生的启动步骤,其功能降低主要表现为正常的抗凝、抗细胞黏附和抗氧化机能减弱。平滑肌细胞增殖是动脉粥样硬化形成的重要环节。内皮细胞和平滑肌细胞并非免疫细胞,但在发病过程中对免疫介质有反应,甚至可以产生一些免疫介质。两者均能表达 IL-1 和 IL-6,这些介质对淋巴细胞的激活有明显放大效应。此外,在 IFN- γ 诱导下表达 MHC II 的内皮细胞也可以作为“免疫呈递细胞”在免疫反应初期代替巨噬细胞,在局部免疫反应的启动和发展上均具有重要意义。同时,内皮细胞和平滑肌细胞可以产生 MCP-1。动脉粥样硬化斑块中 MCP-1 高度表达是内膜单核-巨噬细胞募集和泡沫细胞形成的主要因素。

2. 体液免疫与动脉粥样硬化: 体液免疫也参与了动脉粥样硬化形成的机制。在人和实验动物动脉粥样硬化斑块中已检测到免疫球蛋白和终末性的 C5b-9 补体复合物或补体受体,表明沉积于组织的 IgG 可能导致斑块内局部的补体激活。另外,非抗体物质也可以通过 C3 旁路途径诱导血管壁内补体活化。胆固醇沉积早期即可发生补体激活,提示脂质可能是激活补体的因素。补体活化后可以趋化单核细胞,诱导巨噬细胞产生 IL-1,诱导内皮细胞表达黏附分子,并使巨噬细胞转化为泡沫细胞。

综上所述,动脉粥样硬化可以理解成一种慢性炎症病理过程。这一过程中,内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞构成病灶的三要素。三者通过细胞因子、生长因子等相互作用,构成复杂的网络,促进动脉粥样硬化的发生发展。淋巴细胞作为重要的免疫细胞,引起病灶内的免疫反应,加重了这一网络的复杂性。

三、炎症与急性冠状动脉综合征(ACS)

ACS 中的不稳定心绞痛(UA)和急性心肌梗死(AMI)绝

大多数是因为粥样硬化斑块破裂或裂隙伴随血栓形成造成血管堵塞所致。从病理生理学角度可以将动脉粥样硬化斑块分成稳定性和不稳定性。严重临床事件的发生是由于病变斑块由稳定性转变为不稳定性而造成的,急性炎症反应在此过程中起了关键性的作用。

与稳定的斑块相比,易损斑块在病理组织细胞水平上具有以下特征: 偏心性管腔分布,较大的脂质池(> 40%),较薄的纤维帽,局部巨噬细胞、活化的淋巴细胞、肥大细胞及新生血管增多,而平滑肌细胞因凋亡减少,内皮细胞功能紊乱。分子学特征为炎症标志物增加、基质金属蛋白酶(MMPs)表达、细胞内核因子 NF- κ B 活化和热休克蛋白表达。炎症细胞集中于斑块的肩部,该部位张力较高,是破裂最常发生的部位。

研究发现,不稳定斑块内存在异常炎症反应。斑块内的泡沫细胞、巨噬细胞、淋巴细胞和肥大细胞等炎症细胞聚集,释放各种酶降解基质引起斑块不稳定。ACS 患者斑块破裂部位可见大量 HLA-DR II 类抗原在炎症细胞和相邻的平滑肌细胞上表达,斑块内 IL-2 受体(CD25)阳性的 T 细胞比例明显高于稳定性心绞痛患者。活化的 T 细胞合成并释放 IFN- γ ,后者抑制平滑肌细胞增殖和胶原合成,协同炎症因子诱导斑块内的平滑肌细胞凋亡,调节巨噬细胞合成 MMPs,降解基质增加,从而削弱粥样斑块的稳定性。同时在 ACS 中检出 NF- κ B 高表达,提示活化 NF- κ B 介导斑块内的炎症反应是 ACS 的主要病理机制。

ACS 患者全身性炎症反应也日益受到学者的重视。研究者发现 UA 患者 CD11b/CD18 异二聚体受体在单核细胞和粒细胞表面高表达,促进活化的白细胞与血小板黏附于内皮细胞,导致内皮细胞功能紊乱。此外,ACS 患者外周血 T 细胞 HLA-DR 抗原表达增加,Th 亚群功能紊乱等均反应炎症机制参与 ACS 的发病。大规模临床研究还发现 ACS 患者 CRP 明显升高,与心血管并发症如猝死和 AMI 有很强的正相关性,并证实 CRP 不仅仅是炎症标记物,而且可能参与冠状动脉粥样硬化的发生和发展过程。

局部和全身性炎症反应在 ACS 中有致病作用,炎症标志物是心血管事件的重要预测因素,表明了炎症反应的强度影响着 ACS 的临床结果。

四、抗炎疗法防治动脉粥样硬化

炎症反应在动脉粥样硬化过程中起到关键的作用,且与疾病的预后有关。随后的讨论焦点是,调节炎症/免疫状态能否延缓动脉粥样硬化的发生和发展。

感染在动脉粥样硬化发病中可能起到促进作用,抗感染治疗曾被寄予很大希望。然而近期的抗生素实验并未显示抗感染治疗对心血管终点产生明显益处。多数研究认为即使在动脉损伤处证实有病原体的存在,仍不能肯定其是“因”还是“果”。因此,对动脉粥样硬化中的感染/炎症因素尚需更深入的研究。

促炎途径在动脉粥样硬化发生中起重要作用,阻断促炎因子,促进抗炎因子的免疫调节疗法具有较好的治疗前景。

目前临床用于预防和治疗冠心病的一些药物已被证实具有抑制炎症和调节免疫的作用。(1)调脂类药物:调脂类药物除了可以调节血脂代谢紊乱,尚可以通过其抗炎作用延缓动脉粥样硬化的发展。研究显示,贝特类药物能够降低 CRP 水平,并能与过氧化物脂质体增殖因子活化受体(PPAR)- α 结合,抑制 T 细胞分泌炎症性细胞因子;他汀类药物可以减少血管壁上的 MHC II 类抗原和黏附分子的表达,抑制淋巴细胞的激活并调节 T 细胞亚群功能。(2)抗血小板聚集药物:有学者发现,阿司匹林降低 CRP 水平,在基础 CRP 水平较高的患者中,阿司匹林具有更有效的保护作用。氯匹格雷是比阿司匹林更强的抗血栓药,研究发现此药可以减少 ADP 诱发的 CD40 表达,具有抗炎作用。(3)其他药物:如降压药物中的血管紧张素转换酶抑制剂和 Ang II 受体阻断剂被证实具有直接抗炎作用,降糖药物中的噻唑烷二酮类药物是 PPAR- γ 的激动剂,可以抑制 T 细胞活化和炎症细胞因子分泌。

随着对病变环节的认识不断增多,很多新的疗法正处于实验阶段。如免疫接种疗法、抗黏附治疗、CD40-CD40L 阻

断剂、IFN 拮抗剂、NF- κ B 抑制剂以及 IL-10 等均具有潜在应用价值。

总之,炎症在动脉粥样硬化的发生发展全过程中起到重要作用。局部或非局部的炎症都能促进动脉粥样硬化的发生发展,并参与急性事件的发生。积极控制动脉粥样硬化过程中的炎症反应对动脉粥样硬化的防治具有重要的意义。

思考多选题

1. 在病理组织细胞水平上,不稳定斑块具有的特征为:

A. 偏心性管腔分布; B. 较大的脂质池(> 40%); C. 较薄的纤维帽; D. 局部巨噬细胞、活化的淋巴细胞、肥大细胞及新生血管增多,平滑肌细胞因凋亡减少,内皮细胞功能紊乱。

2. 目前临床用于防治冠心病的药物中已被证实具有调节免疫作用的包括:

A. 阿司匹林; B. 贝特类药物; C. 他汀类药物; D. 氯匹格雷。

(收稿日期: 2004-04-10)

(本文编辑: 宁田海)



本栏目由辉瑞制药有限公司赞助

·读者·作者·编者·

答读者关于继续教育园地学分、电子邮件投稿和广告等问题

问: 参加贵刊继续教育园地答题后, 继续教育学分是如何计算的?

答: 本刊每期有两个不同专题的继续教育讲座, 每个讲座有一个答题卡。应该每期答对两个答题卡后算作一个学分, 每人每年最多可获 12 分。很多读者并未每期将两个答题卡全部寄来, 还有的读者未固定专题进行答题。为公平起见又能鼓励大家的参与积极性, 以每一专题答卷最多的期数为准授予继续教育学分, 每期一个学分。

问: 作为读者来信, 可否除纸质投稿外, 另用电子邮件方式传送?

答: 可以。请在纸质投稿上注明已经电子邮件邮寄。但目前电子邮件方式传送仅对读者来信的投稿有效。待今后实现网络审稿后, 可以从网上投学术类稿件。

问: 我对你们刊登了较多的广告有很大意见。我不想署名。

答: 首先, 感谢对本刊的关心。就您的意见说明如下: 第一, 杂志的发展需要经济上的支持做基础, 单纯靠发行的收入已经入不敷出。第二, 我刊刊登的所有广告均经过了国家严格的审批, 广告的内容对广大的临床医师也是一种有价值的信息。第三, 广告版面不占用杂志的正常版面, 以保护读者的利益。此外, 我刊的定价也相对较其他科技期刊便宜。最后要说明, 我们十分重视保证杂志的论文质量, 不会受经济利益的左右。另外, 如果读者想得到直接反馈意见, 请尽量署名, 以便准确回复来信。

中华心血管病杂志编辑部