

动脉硬化发病机制研究

吴玉小 杨仲英 苏日嘎拉图 虎山 邱亚萍
赤峰学院, 内蒙古 赤峰 024000

摘要: 动脉硬化 (atherosclerosis, AS) 是常见心脑血管疾病的潜在危险因素, 严重威胁着人们的生命健康, 其防治已经成为全球普遍关注的医学和社会问题。动脉硬化的发病机制到目前尚未明确。本文参考近期文献阐述了动脉硬化的发病机制, 期望对动脉硬化的防治有一定参考价值。

关键词: 动脉硬化; 发病机制; 研究进展

动脉硬化(atherosclerosis, AS) 是指动脉血液中的某些成分因子、动脉血管内膜的脂质在某些因素的作用下沉积及聚集, 导致动脉血管内膜损伤, 平滑肌细胞和胶原纤维细胞增生并向血管内膜移动, 并伴有钙化或坏死等不等程度血管病变的一种慢性病理过程^[1], 是心脑血管系统中发病率最高的常见病。近年来, 随着我国生活方式的改变, 动脉硬化的发病率越来越高, 已经成为导致患者死亡主要的原因, 严重影响人类的身体健康^[2-3]。本文参考近期文献阐述了动脉硬化的发病机制, 期望对动脉硬化的防治有一定参考价值。

1 脂质代谢紊乱学说

大量临床文献及实验数据研究表明: 导致动脉硬化的很多种的原因中高血压、高血脂是最重要原因之一^[4]。在血压、血脂指标比正常值高的情况下血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(Cho)在动脉血管的内壁上沉积及聚集, 从而浓度指标升高, 并通过淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞导致低密度脂蛋白受体(LDL-R)携带着胆固醇进入动脉血液细胞内^[5]。并同时动脉血液和血管的内膜皮下, 低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(Cho)、甘油三酯(TG), 通过氧化修饰后形成氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)、氧化型总胆固醇(Ox-Cho)、氧化型甘油三酯(Ox-TG), 其对单核细胞、巨噬细胞表面的受体: LOX-1、CD36、SR-A 等具有较强的亲和力, 导致氧化型低密度脂蛋白(Ox-LDL)被迅速的吞噬。然而氧化型低密度脂蛋白 Ox-LDL、氧化型甘油三酯 Ox-TG、氧化型总胆固醇 Ox-Cho 对单核细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞具有较强的毒害作用, 可以刺激 T 淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞的迅速增殖聚集沉积及退化, 然后凋亡形成脂质泡沫细胞, 这些大量的脂质泡沫细胞沉积聚集后引发了动脉硬化 As 的脂质斑块。此外, 氧化型低密度脂蛋白

(Ox-LDL)通过与动脉血管的内皮细胞、动脉血管血液的中性粒细胞和 LOX-1 结合引起动脉血管细胞内信号紊乱及动脉血管内皮细胞功能障碍而导致引发 AS 形成^[6]。Ox-LDL、氧化型甘油三酯、氧化型总胆固醇还能促进血管树突状细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞的不断增殖沉积并迁移在动脉内壁上形成斑块。从脂质代谢紊乱学说的 AS 形成过程中可以看出, 动脉血管内皮细胞功能损伤和氧化应激是动脉硬化 AS 发生的重要环节之一。同时对于建立动脉硬化 AS 动物模型, 当前国内外最多使用的方法是喂养高脂高胆固醇饲料促使脂质代谢紊乱。

2 炎症反应^[7-9]

动脉硬化的基本特征之一炎症反应, 也是引发动脉硬化的原因之一, 也是最初步因子。炎症因子能促进动脉血管内皮局部单核细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞的浸润, 促使脂质沉积聚集而引起动脉硬化的发生。炎症性细胞参与了引发动脉硬化的全过程。AS 是动脉血管内膜的一种炎症性慢性疾病。按导致炎症性反应和炎症物质的性质不同, 引发动脉硬化 AS 的炎症性反应可以分为损伤性、生物性、免疫性和化学性炎症。

2.1 生物性炎症

实验证明, 血管内皮细胞(VECs)、平滑肌细胞、单核细胞感染后可表达趋化因子、细胞因子、黏附分子, 参与动脉血管内壁炎症过程的发生, 动脉血管内膜通透性增加后动脉血液中的脂质蛋白渗入动脉血管内膜。平滑肌细胞、巨噬细胞感染后, 肿瘤坏死因子(TNF)、C-反应蛋白(CRP)、干扰素(INF)、生长因子、白介素(IL)等表达增多, 动脉血管内感染可导致热休克蛋白抗体产生, 加快免疫性反应, 血液 CRP、超敏 hs-CRP 的含量表达升高而引发血管炎症反应。AS 发生过程中主要表现为动脉血管内壁的炎症而导致。在动脉血管内壁感染后, 局部产

生的炎性细胞因子进入动脉血液循环中,参与AS发生发展。

2.2 免疫性炎症

大量文献研究及实验研究表明证明,单核细胞、中性粒细胞、白细胞、巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞、T细胞、平滑肌细胞参与动脉血管内壁的免疫性反应,导致AS病变的发生;细胞免疫、体液免疫及机体非特异性免疫反应可导致动脉内壁的慢性炎症而促使AS的形成过程。血管内皮细胞(VECs)和免疫细胞损伤,黏炎症介质增多,单核巨噬细胞、T细胞的浸润,附分子含量表达增加,从而促使动脉硬化AS的发生。

2.3 化学性炎症

最近文献研究说明,对心脑血管具有致炎性作用的化学物质主要有肾素、脂质、血管紧张素II、醛固酮、C-反应蛋白(CRP)、内皮素-1、纤维蛋白原、抵抗素等。发生化学性炎症涉及炎症介质、黏附分子、炎性细胞因子、趋化因子等。炎性细胞因子包括白介素(IL)、超敏C-反应蛋白、干扰素(INF)、INF- γ 、C-反应蛋白(CRP)、TNF- α 、肾素、Ang II、单核细胞、中性粒细胞集落刺激黏附分子、趋化因子等,趋化因子包括MCP-1、生长因子等,黏附分子包括ICAM、VCAM、整合素、选择素等等,炎症介质包括MMPs、前列腺素、白三烯(LT)、血小板活化因子等。炎性细胞因子是心脑血管疾病的危险性和预后的标志,更是实质性参与动脉硬化AS的发生。

导致AS的过程十分的复杂,有很多发病原因(包括饮食、起居不合理,引起炎症的很多因子)参与动脉硬化AS形成及发展,大量炎症因子能够促使炎症的发展与发生,但少量炎症因子有抗炎作用,又有抗动脉硬化的作用。如何对引发动脉硬化的这些炎症因子进行干预预防治疗以及抑制炎症、抗炎的功能、抗动脉硬化作用,值得我们进一步探索研究。

3 氧化应激^[10-14]

人们一直认为,血管内皮细胞损伤的原因是氧化应激造成的,动脉血管内皮细胞损伤是动脉硬化发生的基础因素之一。研究发现糖尿病患者中脂质的代谢产物(脂肪酸、氨基酸)也通过氧化应激加重而引发AS的发生发展。类淀粉样蛋白 β 也通过氧化应激对血管内皮细胞造成损伤,加重AS的形成。氧化应激反应而引起动脉血管内皮细胞的受损,并且引发AS的发病机制。研究说明,吃辣、吸烟、喝酒引发的动脉血管内皮细胞的受损而导致降低一氧化氮活性,并且加重引发AS的病变。血管紧张素转化酶

2基因可通过下调ICAM-1、LOX-1、P选择素蛋白的含量表达,抑制血管紧张素2-氧自由基-NF- κ B通路的激活而达到抗动脉硬化病变。有研究发现,饮食不恰当也引发AS的病变,例如饮酒具有强大的引发AS发生的作用,并且饮食不当而引发的尿酸指标增高、血脂指标增高对引发动脉硬化AS发生具有强大的作用。而且血清的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量指标与动脉硬化AS呈正相比关系,这表明低密度脂蛋白胆固醇通过氧化应激而加速AS的发生发展。

4 动脉血管内皮损伤学说

动脉血管内皮是调节血液与血管组织进行互换物质的重要屏障。由于多种发病因素:病毒、免疫性、机械性等,刺激动脉血管血管内皮细胞、单核细胞,引发严重动脉血管内皮损伤而导致引发动脉血管内皮功能的异常与脱落,并改变动脉血管内皮的通透性及完整性。动脉血液中的大量脂质细胞会沉积及聚集于血管内皮的受损处,促使单核细胞MC、T细胞、平滑肌细胞SMC进入动脉血管内膜并吞噬脂质细胞形成泡沫细胞,然后泡沫细胞沉积及聚集而引起动脉血管内斑块。同时动脉血管内皮细胞的凋亡和脱落,也能促进动脉血液中的血小板粘附和沉积聚集,功能紊乱的血管内皮细胞、巨噬细胞、单核细胞、血小板分泌大量的动脉血管生长因子和动脉血管活性物质而引起刺激动脉血管中膜平滑肌细胞、巨噬细胞和单核细胞增生并进入血管内膜,致血管壁收缩,导致AS病变的形成^[15]。

5 肾素-血管紧张素系统^[16]

高血压是动脉硬化、脑梗塞和脑出血的主要危险因素。肾素-血管紧张素系统引起高血压的重要发病机制。动脉硬化是脑梗塞的又一个重要危险因素。有越来越多的证据表明,RAAS,特别是Ang II、肾素、醛固酮与动脉硬化密切相关。Ang II、肾素促进血管氧化应激,是动脉血管内皮细胞功能障碍,脂质蛋白过氧化和动脉血管内皮细胞凋亡的重要物质。Ang II、肾素也诱导单核细胞粘附分子,趋化和促炎细胞因子,所有这些都参与引发动脉血管壁内膜的炎症反应。此外,Ang II、肾素诱发动脉血管平滑肌细胞、单核细胞、T细胞、淋巴细胞增殖和迁移及表型转化,从而导生长因子和细胞外基质的产生。所有这些影响导致动脉硬化病变的发展,同时Ang II、肾素、醛固酮也参与了动脉硬化的急性并发症,通过促进而发生斑块破裂和一个高血栓形成的状态,危及到生命。

总之,关于AS的发病机制经过漫长的观察与研究,

虽然提出了多种学说,但由于 AS 疾病的发病原因和发病机制的复杂性,以上学说不能单独全面解释 AS 的发生发展,其发病机制仍待进一步研究。

参考文献:

- [1] 邓天真.心脑血管疾病的中医辨证治疗[J].当代医学,2013,19(11):148-149.
- [2] 苏蓉,于德水.高脂血症的危害及防治[J].中国当代医药,2009,16(8):128-129.
- [3] Indra R. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism[J]. *Clinical Chemistry & Laboratory Medicine*, 2014, 52(12):1695-1727.
- [4] 苏蓉,于德水.高脂血症的危害及防治[J].中国当代医药,2009,16(8):128-129.
- [5] 于杨,冯玉梅,郭守东,等.过表达磷脂转运蛋白对小鼠脂蛋白上鞘氨醇-1-磷酸含量的影响[J].中国病理生理杂志,2014,30(8):1421-426.
- [6] Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(7): 1254-1274.
- [7] VALLÉE A. Arterial stiffness and the canonical WNT/ β -catenin pathway[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(11): 499-507.
- [8] PARA I, ALBU A, POROJAN M D. Adipokines and arterial stiffness in obesity[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(7).
- [9] LIBBY P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(13): 2525-2536.
- [10] 戴树人.动脉粥样硬化形成与发展中的自身免疫反应[J].心血管病学进展,2009,30(6):1040-1043.
- [11] 赵胜,刘伏元.特异性免疫与动脉粥样硬化[J].心血管康复医学杂志,2008,17(6):595-597.
- [12] 张小娟,任满意,曹晓青,等.趋化因子受体 6 基因敲除对载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块形成的影响[J].中国循环杂志,2014,29(4):300-303.
- [13] 陈亮,徐标,黄为,等.急性心肌梗死患者外周血单个核细胞 P66Shc mRNA 的表达及其与氧化应激的关系[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(2):159-162.
- [14] 张凤香,关宁,李晨光,等. microRNA-125a-5p 对巨噬细胞 THP-1 泡沫化过程的影响及其机制[J].中国生物制品学杂志,2014,27(1):67-71.
- [15] Lim LS, Ling LH, Cheung CM, et al. Relationship of systemic endothelial function and peripheral arterial stiffness with diabetic retinopathy[J]. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(6) : 837-841.
- [16] Ohshima K, Mogi M, Nakaoka H, et al. Possible role of angiotensin-converting enzyme 2 and activation of angiotensin II type 2 receptor by angiotensin-(1-7) in improvement of vascular remodeling by angiotensin II type 1 receptor blockade[J]. *Hypertension*, 2014, 63(3):53-59.

作者简介:吴玉小(1982—),女,蒙古族,博士,蒙医药现代化研究。