

慢性炎症与动脉粥样硬化关系的研究进展 *

闫 凤¹ 陈压西² 赵长海^{1△}

(1 第四军医大学西京医院 陕西 西安 710032 2 重庆医科大学脂质研究中心 重庆 400016)

摘要 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发病机制非常复杂,对其研究经历了一个半世纪,直到1999年Ross提出“动脉粥样硬化是一种炎症性疾病”,各种炎症细胞和炎症因子参与动脉粥样硬化的发生和发展过程。已有众多的基础和临床研究都证实炎症在AS中的重要作用,但仍需要对AS发生发展的深入研究,使我们更准确认识和有效的防治AS。本文就近年来慢性炎症与动脉粥样硬化关系的研究进展作一综述。

关键词 炎症 动脉粥样硬化 炎症介质

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)20-3964-04

Progress of Chronic Systemic Inflammation and Atherosclerosis*

YAN Feng¹, CHEN Ya-xi², ZHAO Chang-hai^{1△}

(1 Xijing hospital, fourth military medical university Xi'an 710032 China;

2 Lipid Research Center of Chongqing Medical University Chongqing 400016 China)

ABSTRACT: The pathogenesis of atherosclerosis (AS) which has been researched more than one and half centuries is extremely complicated. Until 1999, Ross stated that "atherosclerosis is an inflammatory disease", various kinds of inflammatory cells and factors took part in the progression of occurrence and development. There are many basic and clinical researches have demonstrated the important role of inflammation in AS, but more lucubrations are needed for exactly recognition and effective prevention and treatment of AS. This review summarizes the new progression of the relation between chronic systemic inflammation and atherosclerosis.

Key words: Inflammation; atherosclerosis; inflammatory mediator

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)20-3964-04

随着我国人民生活水平提高和饮食习惯改变,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)已成为我国主要死亡原因。其发病机制非常复杂,目前仍在探索中。上世纪70年代至今提出的AS发病学说,如血栓形成学说、脂质浸润学说、单克隆学说、损伤反应学说、剪切应力学说、同型半胱氨酸学说、精氨酸学说、内皮功能紊乱学说、氧化应激学说等都不足以完全解释AS性疾病的发病基础^[1]。但在1999年,Ross教授在其损伤反应学说基础上明确提出“动脉粥样硬化是一种炎症性疾病”^[2],这一学说受到越来越多的重视。基础和临床研究都证实了炎症在动脉粥样硬化中的重要作用。AS具有慢性炎症的病理过程,其发生发展过程中始终伴随着炎症反应。本文就慢性炎症在AS发生发展中的作用作一综述。

1 AS危险因素与慢性炎症

1.1 高脂血症

高胆固醇血症是AS一个独立的重要的危险因素。流行病学调查证明,大多数AS患者的血浆胆固醇水平升高,且其严重程度和血浆低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)水平升高呈正相关。动物实验给予适当比例高胆固醇饮食可引起AS^[3,4]。

LDL被动脉壁细胞氧化修饰后[氧化LDL(OX-LDL)]能够促进AS的形成,是损伤内皮细胞和平滑肌细胞的主要因子。炎症可诱导LDL的氧化修饰,而氧化修饰的LDL又可反过来进一步导致动脉内膜的炎症过程^[5]。LDL能从血浆进入动脉壁,当其血浆浓度超过一定阈值时,即在动脉壁内蓄积,而蓄积的LDL等被氧化或修饰^[6],其中的脂质氧化产物特别是氧化的磷脂启动炎症反应,在动脉壁内引发一系列事件,最终导致AS^[7]。氧化修饰的LDL能够上调单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)及巨噬细胞刺激因子的基因表达,致使单核细胞进入动脉壁,并在OX-LDL的诱导下,进一步分化为巨噬细胞,表达清道夫受体。OX-LDL不能被正常的LDL受体识别,但能被巨噬细胞的清道夫受体识别而快速摄取,导致巨噬细胞内大量胆固醇脂质颗粒蓄积,最终形成泡沫细胞^[8]。此外,OX-LDL可诱导平滑肌细胞摄取OX-LDL,继而产生平滑肌源性泡沫细胞。同时促进巨噬细胞分泌多种细胞因子和生长因子,引起内皮细胞粘附蛋白的表达,从而导致炎症的进一步发展及促进AS的形成。近期,有研究表明高密度脂蛋白(HDL)在无炎症状态下起抗炎作用,而在炎症状态下可能促进炎症过程,并加重动脉粥样硬化^[9]。

1.2 高血压

* 基金项目 国家自然科学基金(No.30871159, 30971389, 30772295, 重点项目 No.30530360),

重庆市自然科学基金重点项目(CSTC 2008BA5016)

作者简介 闫凤(1983-),女,硕士,住院医师,主要研究方向 脂质代谢与器官损害。电话:029-84773452 E-mail: yanfyy@163.com.

△通讯作者 赵长海 E-mail: zlc300@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2011-03-10 接受日期:2011-03-31)

高血压为 AS 及与其相关过的心血管疾病发展的主要危险因子之一^[10],炎症可能是连接高血压和 AS 的桥梁,在高血压动物模型也发现,主动脉及肠系膜动脉等阻力动脉中炎症细胞浸润明显增多,炎症因子分泌增多,而炎症细胞在血管组织中的浸润和炎症反应中大量合成释放的炎症相关因子可导致血管内皮细胞功能损伤、血管僵硬增加、血管平滑肌细胞异常增殖等病理生理改变^[11-14]。高血压作用于内皮细胞,产生 IL-6;另外,高血压能引起胃肠道收缩,导致肠道缺血,并释放脂多糖进入肝门系统,刺激 Kuffer 细胞产生炎症因子,从而促进炎症的发展^[15]。此外,内皮素-1 也作为血管壁慢性炎症的又一重要介质的研究也取得了新进展,这意味着炎症机制是包括 AS 在内的高血压相关心血管疾病病理生理过程的重要参与者。

1.3 糖尿病

糖尿病和炎症通过包括自然免疫系统在内多种机制联系在一起^[16]。高血糖状态可引起生物大分子糖基化修饰,形成高级糖基化终产物(advanced glycosylation end product, AGE),其与血管内皮细胞表面的 AGE 受体结合后,可促进血管内皮细胞产生炎症细胞因子及其它致炎途径的激活。2002 年美国糖尿病学会年会认为,糖尿病与许多炎症因子有关。炎症过程中 LDL-C 被氧化,而在糖尿病患者中 LDL-C 被增生迁移的巨噬细胞和血管平滑肌细胞等吞噬,形成泡沫细胞,进一步促进炎症过程。

1.4 感染

人体内某些微生物感染可能参与 AS 的发生和发展,因感染可造成各类促炎症因子和急性时相蛋白的升高,从而改变内皮细胞的功能。流行病学调查显示,微生物感染(肺炎衣原体,巨细胞病毒,幽门螺旋杆菌等)与动脉粥样硬化的发生、发展有关^[17]。感染诱导机体的 TNF- α 、IL-1、IL-2 和 IL-6 等细胞因子具有多种作用,包括刺激成纤维细胞和平滑肌细胞增殖,诱导中性粒细胞产生自由基,从而使 LDL-C 氧化,使白细胞和血小板活化,以及趋化单核细胞和其他炎性细胞。细胞因子还可以通过诱导产生内源性组织纤溶酶原激活剂(t PA)和 t PA 的快作用型抑制剂,以及 PAI-1 等,促进血栓形成。此外,细菌的脂多糖(LPS)成分可以和血浆的 HDL-C 及 LDL-C 结合,使 LDL-C 具有免疫原性,同时结合后可以使之产生内皮毒性。总之,感染可以加重炎症刺激从而促进 AS 的形成。

1.5 同型半胱氨酸

临床和基础分子生物学研究发现,同型半胱氨酸是 AS 的独立危险因素^[18],降低血浆同型半胱氨酸可预防动脉粥样硬化性疾病(如心绞痛,心肌梗塞,脑中风等)的发生^[19]。同型半胱氨酸具有干扰谷胱甘肽的合成,产生超氧化物改变凝血因子的功能,增加脂质氧化和血小板聚集及促进血管平滑肌细胞的增殖等作用^[20],并能促进单核细胞释放 IL-6,诱导细胞内核转录因子 kB 的激活^[21],从而引起炎症反应,促使 AS 的形成和发展。有研究表明,炎症标志物水平与冠状动脉疾病风险呈正相关关系,此类高风险人群的同型半胱氨酸水平明显增高^[22]。

2 慢性炎症致动脉粥样硬化的作用

AS 的病理特征是病灶中只有慢性炎症细胞(单核细胞和

淋巴细胞)的浸润,而无中性粒细胞。关于炎症与 AS 的研究,主要集中在炎性细胞、各种炎症因子及免疫机制在 AS 发生发展中的作用和相互关系^[23]。

2.1 CRP 与 AS

CRP 是一种正性急性时相蛋白,也是慢性炎症状态最敏感和特异的指标^[24]。人类动脉粥样病变中 CRP 的沉积最初是从尸检患者的主动脉中发现的,随后发现人类早期冠状动脉粥样斑块中也有大量 CRP 沉积,以新生内膜近中膜处最明显,且泡沫细胞中也有 CRP 染色阳性,同时可见大量的补体终末反应蛋白 C5b-9 的沉积,据此认为,CRP 介导的补体激活在人类早期 AS 中具有重要作用。大量的临床病例对照研究与远期随访结果显示,血清 CRP 水平升高是冠心病(CHD)的独立危险因素,测定血清 CRP 水平可以预测心血管事件的发生率。Reza 等对 439 名腹部肥胖的中年男性进行研究,对其中 40 名男性进行前瞻性研究发现,CRP 水平与血管壁厚度有显著性正性关联^[25]。

2.2 白介素

在炎症的不同阶段,血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等都可产生白介素,作为炎症的指标,其升高水平和心血管事件显著相关^[26]。IL-6 可由多种细胞分泌,能够放大急性炎症并促使机体产生慢性炎症,并处于中心地位。Flavia 等人研究发现,IL-6 基因缺陷小鼠局部炎症反应受阻^[27]。它可通过诱导血小板源生长因子促进血管平滑肌增殖,从而促进 AS 进程。白介素-10 由 Th2 细胞和 B 细胞等分泌,具有抗炎和免疫调节等多重作用,我们新近发现 ACS 患者的血浆白介素-10 水平明显下降,他汀类药物可提高其水平,提示提高机体自身的抗炎能力可能是治疗 AS 性疾病的新途径。可见白介素在 AS 的发展过程中起到了助推的作用。

2.3 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与 AS

MCP-1 是 AS 形成、发展过程中重要的趋化因子^[28],MCP-1 源源不断的介导单核细胞聚集到血管损伤部位,并诱导单核细胞进入内皮,分化成巨噬细胞,启动及促进 AS 的形成。而平滑肌细胞增生和迁移形成平滑肌性泡沫细胞是该病较晚期病变。MCP-1 除趋化单核细胞外,对平滑肌细胞也有趋化增殖作用,并诱导组织因子表达,促进局部血栓形成^[29]。

2.4 CD40-CD40L 与 AS

CD40 主要表达于 B 淋巴细胞,也存在于血管 EC、表皮树突状细胞、单核巨噬细胞、胸腺上皮细胞及成纤维细胞上^[30-31]。CD40 配体(soluble CD40 ligands, CD40L)主要表达于成熟的活化 CD4⁺T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核巨噬细胞、自然杀伤细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞,属于 TNF 超家族。有研究发现,在正常组织中内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞无或者有少量的 CD40L 表达,而在 AS 病变部位,T 淋巴细胞、内皮细胞和平滑肌细胞都表达 CD40 和 CD40L,另外,巨噬细胞还表达 CD40L^[32]。CD40-CD40L 的相互作用所发挥的生物学功能远比人们认知的广泛得多。二者的相互作用除了炎症细胞之间的信号传递,诱导 AS 病变部位粘附因子、炎症因子分泌、基质金属蛋白酶、凝血激酶和化学增殖剂的表达,从而促进 AS 的进展^[33]外,还认为在动脉粥样斑块的破裂中起到关键的作用。应用抗

CD40-L 抗体可以降低斑块内巨噬细胞和 T 细胞数目,使斑块更稳定,还可以减少主动脉粥样硬化斑块的面积^[34]。

2.5 粘附因子与 AS

在动脉粥样硬化发生发展的过程中,粘附因子在其中发挥了极其重要的作用。在病变早期,粘附因子促使单核细胞向内皮粘附、迁移,在进展期,则促进已迁移入病灶的单核细胞移动、T 淋巴细胞激活,并增加其他细胞与细胞间的相互作用。随着病情进一步发展,粘附因子介导更多的细胞进入斑块,促使斑块发展,并影响其稳定性^[35]。目前血液中可检测到的可溶性粘附因子主要有 VCAM-1、ICAM-1、P 选择素和 E 选择素等。大量的研究表明上调 VCAM-1 的表达可增加泡沫细胞和脂质在动脉壁内的积聚,ICAM-1 在单核细胞从循环血液招募至血管内膜过程中发挥了主要作用^[36]。

3 小结

综上所述,炎症贯穿了 AS 发生、发展的全过程,从 AS 脂纹现象的出现到斑块形成乃至临床事件的各个阶段,都可以看作是血管对损伤的炎症作用。有基础研究发现,某些炎症因子的升高加重了 AS 的发展,而缺少某些炎症因子出现局部炎症反应不足,延缓 AS 的进程^[21]。在临床中,某些炎症标志物被用来评估 AS 患者药物治疗的临床效果。这些为临床治疗 AS 提供了理论依据以及新药研发提供了新思路。

虽然现在已经有很多研究反应炎症与 AS 形成的分子机制^[4,11-12, 17-18, 23-26, 28-29, 33, 37-39],但反应血管内炎症的特异性指标无尚缺乏,有待更多深入研究。相信在不久的将来,关于 AS 的研究会有所突破,进而指导临床诊治。

参考文献(Reference)

- [1] Li JJ, Feng CH. Atherosclerosis is a more rational term for the pathological entity currently known as atherosclerosis [J]. Med Hypotheses, 2004, 63(1): 100-102
- [2] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126
- [3] Andrew J, Minqin R, Reshmi R, et al. Zinc supplementation inhibits lipid peroxidation and the development of atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2007, 42(4):559-566
- [4] Ma KL, Ruan XZ, Stephen H. Powis, et al. Inflammatory Stress Exacerbates Lipid Accumulation in Hepatic Cells and Fatty Livers of Apolipoprotein E Knockout Mice [J]. Hepatology, 2008, 48 (3): 770-781
- [5] Memon RA, Stapraus L, Nor M. Infection and inflammation induce LDL oxidation in vivo [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20 (6): 536-542
- [6] Ooni K, Pentikainen MO, Ala-Korpel M, et al. Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions [J]. J Lipid Res, 2000, 41(11): 1703-1714
- [7] Furnkranz A, Schober A, Bochkov V N, et al. Oxidized phospholipids trigger atherogenic inflammation in murine arteries [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25 (3): 633-638
- [8] Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors

class A-I/ and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages[J]. J Biol Chem, 2002, 277(51): 49982-49988

- [9] Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, et al. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL-an evolving field [J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2006; 2(9):504-511
- [10] Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, et al. Isolated systolic hypertension and subclinical cardiovascular disease in the elderly: initial findings from the Cardiovascular Health Study [J]. J Am Med Assoc, 1992; 268(10): 1287-1291
- [11] 李建军. 炎症可能是联接高血压和动脉粥样硬化的桥梁[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2005, 5(1): 385-388
Li JJ. Inflammation may be the bridge of the binding between hypertension and atherosclerosis. Molecular Cardiology of China, 2005, (1): 385-388
- [12] Li JJ. Inflammation in hypertension: primary evidence [J]. Chin Med J(Engl), 2006, 119 (14): 1215-1221
- [13] Koea, Amiri F, Pandey N R, et al. Resistance artery remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertension is dependent on vascular inflammation: evidence from mCSF-deficient mice [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292 (4): H1789-H1795
- [14] Watson T, Goon P K, Lip G Y. Endothelial progenitor cells, endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in hypertension [J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10 (6): 1079-1088
- [15] Black PH. The inflammatory response is an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type II diabetes and metabolic syndrome X [J]. Brain Behav Immun, 2003, 17: 350-364
- [16] Garcia C, Feve B, Ferré P, et al. Diabetes and inflammation: Fundamental aspects and clinical implications [J]. Diabetes & Metabolism, 2010, 36(5): 327-338
- [17] Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease [J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 31 (6): 1217-1225
- [18] Pietrzik K. Homocysteine as a cardiovascular marker and risk factor [J]. Clin Res Cardiol, 95: Suppl6(4): 28-33
- [19] Toole FJ, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death. The vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial [J]. JAMA, 2004, 291 (5): 565-575
- [20] Eikelboom JW, Hankey GJ, von Hundelshausen PB, et al. Associations of homocysteine, C-reactive protein and cardiovascular disease in patients with renal disease [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001, 10(3): 377-383
- [21] Van Aken BE, Jansen J, van Deventer SJ, et al. Elevated levels of homocysteine increase IL-6 production in monocytic mono Mac 6 cells [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2000, 11(2): 159-164
- [22] Chan SP, Sang HI, Ki DY, et al. Relation Between C-Reactive Protein, Homocysteine Levels, Fibrinogen, and Lipoprotein Levels and Leukocyte and Platelet Counts, and 10-Year Risk for Cardiovascular Disease Among Healthy Adults in the USA [J]. Am J Cardiol, 2010,

- 105(9): 1284-1288
- [23] 冯宗忱. 动脉粥样硬化 - 血管壁的慢性炎症[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(5): 393-394
Feng ZZ. Atherosclerosis-the chronic inflammation of vessel [J]. Chin J Cardi, 2005, 33(5): 393-394
- [24] Bergstrom J, Lindholm B, Jr Lacson E, et al. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients [J]. Sem in Dial, 2000, 13(3): 163-175
- [25] Reza A D, Albert R, Ton J.R, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity [J]. Atherosclerosis, 2008, 200(2):417-423
- [26] Li JJ, Li YS, Hui RT, et al. Effects of simvastatin within two weeks on anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with unstable angina [J]. Heart, 2006, 92 (4): 529-530
- [27] Flavia S, Francesca M, Mariapaola M, et al. IL-6-deficient mice show impaired inflammatory response in a model of myosin induced experimental myositis [J]. Journal of Neuroimmunology, 2006, 176 (1-2): 9-15
- [28] Harrington J R. The role of MCP-1 in atherosclerosis [J]. Stem Cells, 2000, 18(1): 65-66
- [29] Deo R, Khera A, McGuire D K, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and sub clinical atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44 (9): 1812-1818
- [30] Lin R, Liu JT, Gan WJ, et al. C-Reactive Protein-Induced Expression of CD40-CD40L and the Effect of Lovastatin and Fenofibrate on It in Human Vascular Endothelial Cells [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2004, 27(10): 1537-1543
- [31] Cholette JM, Blumberg N, Phipps RP, et al. Developmental changes in soluble CD40 ligand [J]. J Pediatr, 2008, 152(1): 50-54
- [32] Zhu W, Mix E, Jin T, et al. B cells play a cooperative role via CD40L-CD40 interaction in T cell-mediated experimental autoimmune neuritis in Lewis rats [J]. Neurobiol Dis, 2007, 25 (3): 642-648
- [33] Valentina C, Daniel N, Barbara ND, et al. CD40-CD154 expression in calcified and non-calcified coronary lesions of patients with chronic renal failure [J]. Atherosclerosis, 2007, 190(1): 156-166
- [34] Xia M, Ling WH, Zhu HL, et al. Anthocyanin attenuates CD40-mediated endothelial cell activation and apoptosis by inhibiting CD40-induced MAPK activation [J]. Atherosclerosis, 2009, 202(1): 41-47
- [35] 何玉辉, 刘惠亮. 粘附分子与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2006, 5(2): 155-157
He YH, Liu HL. The progression of the relation between adhesion molecular and atherosclerosis [J]. Chin J Diffic and Camp1 Cas, 2006, 5(2): 115-157
- [36] Wu YQ, Zhang RJ, Zhou CH, et al. Enhanced expression of vascular cell adhesion molecule-1 by corticotrophin-releasing hormone contributes to progression of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J]. Atherosclerosis, 2009, 203(2):360-370
- [37] Ye Q, Chen YX, Lei H, et al. Inflammatory stress increases unmodified LDL uptake via LDL receptor: an alternative pathway for macrophage foam-cell formation [J]. Inflammation Research, 2009, 58(11): 809-818
- [38] Nada P, Athanassions V, Sang H L, et al. Increased atherosclerotic lesions and Th17 in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice fed high-fat diet [J]. Molecular Immunology, 2009, 47(1): 37-45
- [39] 闫凤, 黄爱龙, 徐珍娥, 等. 炎症干扰胆固醇调节元件结合蛋白 2 致 ApoE/SRA/CD36 三基因敲除小鼠肝脏脂质的异常积聚[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18(5): 366-370
Yan F, Huang AL, Xu ZE, et al. Inflammation enhances the accumulation of lipid in ApoE/SRA/CD36 KO mice liver [J]. Chin J Hepatol, 2010, 18(5):366-370