

炎症与动脉粥样硬化

胥雪莲¹ 综述 何川² 审校

(1. 重庆医科大学附属大学城医院心血管内科, 重庆 401331; 2. 成都大学附属医院心血管内科, 四川 成都 610081)

Inflammation and Atherosclerosis

XU Xuelian¹, HE Chuan²

(1. *Department of Cardiology, University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China;*
2. *Department of Cardiology, Affiliated Hospital/Clinical Medical College of Chengdu University, Chengdu 610081, Sichuan, China*)

文章编号:1004-3934(2015)05-0634-04

中图分类号:R543.5

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.029

摘要: 动脉粥样硬化是严重危害人类健康的重大疾病。近年来,越来越多的学者形成共识,慢性炎症贯穿于动脉粥样硬化发生、发展的各个环节,动脉粥样硬化就是一种炎症性疾病。现就动脉粥样硬化发生、发展的炎症过程以及动脉粥样硬化相关分子的研究进展做一综述。

关键词: 炎症;动脉粥样硬化;炎症因子

Abstract: Atherosclerosis is a serious disease which is harmful to human health. Recent advances in basic science have established a fundamental role for inflammation in mediating all stages of this disease from initiation through progression and, ultimately, the thrombotic complications of atherosclerosis. Atherosclerosis is an inflammatory disease. This review provides important links between inflammation, inflammatory factors and the mechanisms of atherogenesis.

Key words: inflammation; atherosclerosis; inflammatory factors

动脉粥样硬化是严重危害人类健康的重大疾病。近年来,越来越多的学者形成共识,慢性炎症贯穿于动脉粥样硬化发生、发展的各个环节,动脉粥样硬化就是一种炎症性疾病。现就动脉粥样硬化发生、发展的炎症过程以及动脉粥样硬化相关分子的研究进展做一综述。

1 炎症在动脉粥样硬化发生的各个阶段的作用

正常的血管内膜能阻止淋巴细胞的黏附,而当各种危险因素,如高胆固醇血症、肥胖、胰岛素抵抗、高血压或吸烟等持续作用,造成内皮损伤,触发血管内皮表达黏附分子,如 P 选择素、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 等介导循环中的单核细胞和淋巴细胞的黏附^[1]。动脉粥样硬化多发生在血管分叉处,由于该处血管内皮受到血流切应力作用,导致局部一氧化氮 (NO) 等内皮保护因子的产生减少,VCAM-1 产生增

多^[2]。

白细胞一旦黏附到内皮,就会穿透内皮,而这一作用是由于单核细胞趋化因子-1 (MCP-1) 直接趋化单核细胞^[3];而 T 细胞趋化因子直接趋化淋巴细胞^[4]。当这些血循环中的炎细胞定位于血管壁,就参与和扩大了炎症反应。巨嗜细胞表达清道夫受体,大量摄取氧化修饰的低密度脂蛋白 (ox-LDL) 形成泡沫细胞。除了 MCP-1,巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 促进血中的单核细胞向巨噬细胞分化形成泡沫细胞^[5]。T 细胞也被激活,分泌细胞因子如 γ -干扰素、肿瘤坏死因子 (TNF)- α ,又可以刺激巨嗜细胞、血管内皮细胞和血管平滑肌细胞 (SMCs)^[6]。当这个炎症过程继续,活化的淋巴细胞、血管内皮和 SMCs 可以分泌成纤维介导因子,包括大量的蛋白肽生长因子,促进 SMCs 的增殖及动脉粥样斑块里周围基质的增生^[7]。

炎症过程不但加速动脉粥样硬化的发生和发展,并且也参与血栓形成和斑块破裂。大多数的冠状动脉血栓由于斑块的不稳定导致致死性急性心肌梗死的发生增加。斑块内活化的巨噬细胞增多产生大量的蛋白水解酶,降解斑块纤维帽的胶原使纤维帽变薄,更易于破裂。而斑块中由活化 T 细胞分泌的 γ -干扰素能抑制血管 SMCs 分泌胶原,导致斑块缺乏胶原的加固而易破裂^[8-9]。巨嗜细胞产生的组织因子是主要的促凝血因子,可触发血栓形成。炎症介质通过斑块中的巨嗜细胞调节组织因子的表达,说明炎症和血栓形成的内在联系^[10]。

2 ox-LDL 和动脉粥样硬化

近年来“脂质氧化修饰学说”在动脉粥样硬化发病过程中的作用被人们所接受。ox-LDL 由 NO、髓过氧化物酶及血浆铜蓝蛋白诱导产生^[11-12]。ox-LDL 可诱导巨噬细胞、血管 SMCs 表达黏附分子、趋化因子、前炎症因子和其他炎症介质,触发动脉粥样硬化的炎症反应。ox-LDL 也能上调内皮细胞黏附因子的表达,诱导巨噬细胞化学趋化因子 MCP-1、M-CSF 的表达^[13]。临床研究发现急性心肌梗死患者的 ox-LDL 水平高于心绞痛患者和正常对照,而不稳定型心绞痛患者的 ox-LDL 水平高于稳定型心绞痛患者^[14]。

然而仍有很多证据显示经典的“氧化修饰学说”并不能解释低密度脂蛋白(LDL)致动脉粥样硬化的全部。临床上几个大规模实验显示维生素 E、 β 胡萝卜素等抗氧化剂的单独或联合应用均不能降低冠心病的发病率和病死率^[15]。体外 ox-LDL 与人单核细胞来源的巨噬细胞共同孵育时,并未见到细胞内的脂质积聚^[16]。在小鼠上双敲除 A、B 两型清道夫受体,并不能降低高脂血症诱导的泡沫细胞形成和粥样斑块面积^[17]。

3 清道夫受体和动脉粥样硬化

在动脉粥样硬化发病机制中,巨噬细胞清道夫受体大量摄取 ox-LDL 形成泡沫细胞,是早期的病理学标志。在动脉粥样硬化中,主要的清道夫受体是清道夫受体 A(SR-A)和 CD36。

SR-A 与 ox-LDL 结合,是动脉粥样硬化发生的主要受体。转染 SR-A 的细胞同 ox-LDL 共孵育可加速脂质负荷细胞(类似动脉粥样硬化斑块中的泡沫细胞)形成^[18]。并且在动脉粥样硬化斑块中可检测到 SR-A 的表达^[19]。Suzuki 等^[20]研究显示与 SR-A 和载脂蛋白 E(ApoE)双敲除小鼠相比,ApoE 单敲除小鼠

动脉粥样硬化斑块减少 50%。

CD36 是清道夫受体 B 家族的一员,可结合 ox-LDL。CD36 和 SR-A 是主要的巨噬细胞结合和摄取 ox-LDL 的受体,有 75%~90% 的 ox-LDL 通过这两个受体摄取和降解^[21]。Febbraio 等^[22]研究显示 CD36 和 ApoE 双敲除小鼠比 ApoE 单敲除小鼠动脉粥样硬化斑块减少 76.5%,结合内化 ox-LDL 的能力下降 60%。

4 LDL 受体和动脉粥样硬化

LDL 受体在生理条件下调节胆固醇稳态平衡。有研究表明 LDL 受体在动脉粥样硬化斑块中高表达并且参与细胞脂质摄取。在外周细胞血浆中高 LDL 浓度抑制 LDL 受体活性,对维持细胞胆固醇稳态,防止发生动脉粥样硬化发挥重要作用。然而在肝细胞中引起减少 LDL 受体活性极为不利。例如在家族性高胆固醇血症患者,就是肝细胞通过 LDL 受体途径摄取和降解 LDL 缺陷,通常是由于 LDL 受体或载脂蛋白 B 的受体基因突变所致。家族性高胆固醇血症患者血浆中的胆固醇水平升高,导致组织中胆固醇过多积聚,引起动脉粥样硬化和增加心血管病的发病率^[23]。

LDL 受体途径在肝细胞和外周细胞的调节维持了血浆胆固醇的恒定水平。Ruan 等^[24]研究表明在炎症因子[TNF- α 、白介素(IL)-1 β]作用下,打破血管 SMCs 和人肾小球系膜细胞(HMCs)的 LDL 受体的负反馈调节导致泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化。Chen 等^[25]研究表明 HMCs 对炎症比肝脏来源细胞系(HepG2 细胞)更敏感是外周细胞在炎症刺激下更容易形成泡沫细胞的一个原因。

5 动脉粥样硬化的炎症标志物

C 反应蛋白(CRP)是预测心血管事件发生强有力的独立的预测因子。CRP 是一个早期急性期反应蛋白,主要是 IL-6 和 TNF- α 刺激肝细胞产生。有两个假说来解释 CRP 升高在动脉粥样硬化发病中的作用:一是由于 ox-LDL 刺激动脉壁炎症的发生,产生细胞因子诱导急性期反应蛋白,如 CRP 的产生;二是急性期反应物的慢性升高由于吸烟、慢性感染、年龄、肥胖、高脂血症或糖尿病引起,所有的这些原因都导致动脉粥样硬化的发展。最近的研究表明,CRP 不仅是发生心血管危险的预测因子,也是直接致动脉粥样硬化因子。Paul 等^[26]研究发现 CRP 加快了 ApoE^{-/-}敲除小鼠动脉粥样斑块形成的进展。越来越多的体外实验证实 CRP 介导了多种动脉粥样硬化因子的活化和表达,是致动脉粥样硬化因子。Hein 等^[27]研究发现 CRP 下

调内皮型一氧化氮合酶,减少 NO 的释放。Verma 等研究表明 CRP 刺激内皮细胞产生血管收缩因子内皮素-1 和炎症因子 IL-6。Pasceri 等研究表明 CRP 能增加 VCAM-1、ICAM-1、E-选择素和 MCP-1 的表达,促进白细胞的迁移^[28]。CRP 是潜在的巨噬细胞化学趋化因子,并促进巨噬细胞摄取 LDL^[29]。CRP 能通过上调核因子- κ B 刺激单核细胞产生组织因子和前炎症因子^[30]。在 SMCs,CRP 上调血管紧张素 1 型受体,刺激 SMCs 的增殖、迁移,新生内膜形成和反应性氧化物的产生。

IL-6 是一个血循环中的细胞因子,是预测冠状动脉粥样斑块的炎性标志物。在急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、经皮冠状动脉介入术和再狭窄的患者中,血浆中的 IL-6 水平升高。IL-6 可刺激血小板聚集,促进组织因子、巨嗜细胞 LDL 受体、CRP 和纤维蛋白素的表达。IL-6 同时也调节其他炎症因子的表达,如 IL-1 和 TNF- α ^[31]。

IL-1 家族由几个不同的与动脉粥样硬化相关的前炎症因子组成。IL-1 β 主要由单核细胞和巨噬细胞产生,其次由血管 SMCs、内皮细胞和活化的血小板产生。IL-1 β 和 IL-6、TNF- α 有许多相似的作用。IL-1 β 可以提高内皮黏附分子的表达,从而增加炎症细胞的活化和内皮细胞的黏附。同时 IL-1 β 和 TNF- α 刺激血管 SMCs 产生 IL-6,增加巨噬细胞表达集落刺激因子、血小板衍生生长因子和成纤维细胞生长因子,参与动脉粥样硬化的炎症过程^[32]。此外在冠心病患者中 IL-1 β 水平增高^[33]。

TNF- α 是另一个有多种生物学效应的多效炎症因子,在炎症反应级联中有重要作用,能刺激其他炎症因子的合成。TNF- α 由活化的巨噬细胞、内皮细胞和血管 SMCs 产生。有研究表明 TNF- α 也在脂肪细胞和骨骼肌细胞表达。脂肪细胞表达 TNF- α 与肥胖引起的胰岛素抵抗发病相关^[34]。临床研究显示 TNF- α 是再发心肌梗死和经皮冠状动脉介入术后再狭窄的一个独立标志物^[35]。

TNF- α 的细胞作用由 TNF 受体超家族介导。健康人群循环中的 TNF- α 常不能被检测到或变异很大。相反,可溶性的 TNF 受体是更稳定的蛋白,在血液循环中持续增高的时间长,是标志 TNF- α 系统活化比 TNF- α 本身更好的标志物^[36]。

6 结语

炎症过程贯穿于动脉粥样硬化的各个阶段。炎症标志物不仅可预测心血管疾病的危险程度,也促进

动脉粥样硬化的发生、发展。希望在不久的将来,抗炎治疗可成为临床治疗动脉粥样硬化新的靶点。

[参考文献]

- [1] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2002,105(9):1135-1143.
- [2] Krishnan SM, Dowling JK, Ling YH, et al. Inflammasome activity is essential for one kidney/deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, Jun 23 [Epub ahead of print].
- [3] Spinass E, Kritas SK, Saggini A, et al. Role of mast cells in atherosclerosis: a classical inflammatory disease [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2014, 27(4):517-521.
- [4] Arnaud C, Beguin PC, Lantuejoul S, et al. The inflammatory preatherosclerotic remodeling induced by intermittent hypoxia is attenuated by RANTES/CCL5 inhibition [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(6):724-731.
- [5] Barthwa MKI, Anzinger JJ, Xu Q, et al. Fluid-phase pinocytosis of native low density lipoprotein promotes murine M-CSF differentiated macrophage foam cell formation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58054.
- [6] Libby P, Hansson GK. Inflammation and immunity in diseases of the arterial tree: players and layers [J]. *Circ Res*, 2015, 116(2):307-311.
- [7] Medzhitov R, Shevach EM, Trinchieri G, et al. Highlights of 10 years of immunology in Nature Reviews Immunology [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(10):693-702.
- [8] Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. Local proliferation dominates lesion macrophage accumulation in atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(9):1166-1172.
- [9] Libby P. Collagenases and cracks in the plaque [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8):3201-3203.
- [10] Zamani P, Ganz P, Libby P, et al. Relationship of antihypertensive treatment to plasma markers of vascular inflammation and remodeling in the Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis study [J]. *Am Heart J*, 2012, 163(4):735-740.
- [11] Carr A, McCall MR, Frei B. Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20:1716-1723.
- [12] Bloodworth A, O'Donnell VB, Freeman BA. Nitric oxide regulation of free radical- and enzyme-mediated lipid and lipoprotein oxidation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20:1707-1715.
- [13] Badrnya S, Schrottmaier WC, Kral JB, et al. Platelets mediate oxidized low-density lipoprotein-induced monocyte extravasation and foam cell formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(3):571-580.
- [14] Ehara S, Naruko T, Shirai N, et al. Small coronary calcium deposits and elevated plasma levels of oxidized low density lipoprotein are characteristic of acute myocardial infarction [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2008, 15(2):75-81.
- [15] Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? [J]. *Circulation*, 2002, 105:2107-2111.
- [16] van den Eijnden MM, van Noort JT, Hollaar L, et al. Cholesterol or triglyceride loading of human monocyte-derived macrophages by incubation with modified lipoproteins does not induce tissue factor expression [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19:384-392.
- [17] Moore KJ, Kunjathoor VV, Koehn SL, et al. Loss of receptor-mediated lipid uptake via scavenger receptor A or CD36 pathways does not ameliorate atherosclerosis in hyperlipidemic mice [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115:2192-2201.
- [18] Bekkering S, Quintin J, Joosten LA, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via

epigenetic reprogramming of monocytes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014,34(8):1731-1738.

[19] Segers FM, Yu H, Molenaar TJ, et al. Design and validation of a specific scavenger receptor class AI binding peptide for targeting the inflammatory atherosclerotic plaque[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012,32(4):971-978.

[20] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection [J]. *Nature*, 1997, 386(6622):292-296.

[21] Kunjathoor VV, Febbraio M, Podrez EA, et al. Scavenger receptors class A-I/II 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.

[22] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice[J]. *J Clin Invest*, 2000,105(8):1049-1056.

[23] Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007,4(4):214-225.

[24] Ruan XZ, Moorhead JF, Tao JL, et al. Mechanisms of dysregulation of low-density lipoprotein receptor expression in vascular smooth muscle cells by inflammatory cytokines[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006,26(5):1150-1155.

[25] Chen Y, Ruan XZ, Li Q. Inflammatory cytokines disrupt LDL-receptor feedback regulation and cause statin resistance;a comparative study in human hepatic cells and mesangial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007,293(3):F680-687.

[26] Paul A, Ko KW, Li L, et al. C-reactive protein accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2004, 109(5):647-655.

[27] Hein TW, Singh U, Vasquez-Vivar J, et al. Human C-reactive protein induces endothelial dysfunction and uncoupling of eNOS in vivo [J]. *Atherosclerosis*, 2009,206(1):61-68.

[28] Cianfrocca C, Loricchio ML, Pelliccia F, et al. C-reactive protein and left atrial appendage velocity are independent determinants of the risk of thrombogenesis in patients with atrial fibrillation[J]. *Int J Cardiol*, 2010,142(1):22-28.

[29] Eisenhardt SU, Starke J, Thiele JR, et al. Pentameric CRP attenuates inflammatory effects of mmLDL by inhibiting mmLDL--monocyte interactions[J]. *Atherosclerosis*, 2012,224(2):384-393.

[30] Liu ML, Williams KJ. Microvesicles: potential markers and mediators of endothelial dysfunction[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012,19(2):121-127.

[31] Wang XH, Liu SQ, Wang YL, et al. Correlation of serum high-sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in patients with acute coronary syndrome [J]. *Genet Mol Res*, 2014,13(2):4260-4266.

[32] Armon Y, Itzhaky D, Mosseri M, et al. Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events;a comprehensive review[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2013, 45(2):236-247.

[33] Tajfard M, Latiff LA, Rahimi HR, et al. Serum inflammatory cytokines and depression in coronary artery disease[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2014,16(7):e17111.

[34] Danve AS, Kulkarni S. Do tumor necrosis factor (TNF) inhibitors improve the glycemic control in patients with rheumatoid arthritis and concomitant diabetes mellitus? [J]. *Am J Ther*, 2015, Jun 19 [Epub ahead of print].

[35] Kehmeier ES, Lepper W, Kropp M, et al. TNF- α , myocardial perfusion and function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and primary percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Res Cardiol*, 2012,101(10):815-827.

[36] Rosenson RS, Tangney CC, Levine DM, et al. Elevated soluble tumor necrosis factor receptor levels in non-obese adults with the atherogenic dyslipoproteinemia [J]. *Atherosclerosis*, 2004,177(1):77-81.

收稿日期:2015-07-13

炎症与心房颤动相关性的研究进展

夏平 综述 杨浩 审校
(皖南医学院附属弋矶山医院心血管内科,安徽 芜湖 241000)

Research Progress of Inflammation Associated with Atrial Fibrillation

XIA Ping, YANG Hao
(Cardiology Department, Yijishan Hospital Affiliated with Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China)
文章编号:1004-3934(2015)05-0637-05 中图分类号:R541.7 文献标志码:A
DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.030

摘要: 心房颤动(Af)是临床最常见的心律失常之一。目前对 Af 及其并发症(最重要是血栓形成)的有效治疗仍然是当前心律失常治疗中最薄弱的环节。Af 的发病机制尚不完全明确。近年来大量临床和基础研究均提示炎症参与了 Af 的发生和发展。炎症与各种病理过程有关,如氧化应激、细胞凋亡、纤维化和促进 Af 基质形成。炎症还与内皮功能障碍、血小板活化、凝血酶联激活相关,这些均参与血栓形成过程。现对炎性介质及抗炎药物在 Af 中可能的作用机制及与 Af 的相关性综述如下。

作者简介:夏平(1988—),硕士研究生,主要从事心血管内科研究。Email:462700815@qq.com
通信作者:杨浩(1966—),副教授,主任医师,主要从事电生理及射频消融研究。Email:yjxsnh@sina.com