

高胆固醇血症和炎症共同作用导致动脉粥样硬化形成

陈立伟¹ 摘译, 蔺洁² 审校

(首都医科大学附属安贞医院 1. 心内科; 2. 动脉粥样硬化研究室, 北京市 100029)

近年来,关于动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的研究日益集中到动脉壁和炎症的病理生理过程。如血胆固醇过多时血管的反应,As 其他潜在因素的作用,动脉壁固有细胞和侵入的单核细胞及 T 淋巴细胞(炎症进程中)相互作用等。

1 高胆固醇是引发心血管疾病的充分必要的因素

具有高胆固醇血症家庭史的未成年心血管病患者(最早发病于 5 岁)存在很高的血胆固醇水平,特别是高 LDL 胆固醇水平,但这些儿童没有吸烟、高血压、肥胖等危险因素。目前已经知道编码 LDL 受体(LDLR)的基因缺陷,可导致高胆固醇血症,从而导致 As。

动脉粥样硬化(As)时血胆固醇水平有相当大的变化。例如,患有家族性高胆固醇血症(FH)的同胞中一个 10 岁时死于心肌梗死而另一个可以活到 50 岁;但他们可以有完全相同的血胆固醇水平。显然存在其他因素决定并加速了疾病的进展。确实,As 是一种多因素引起的疾病,我们现在仅是开始对许多相关因素进行分类,特别是疾病的晚期。尽管如此,一定程度上的血胆固醇过多是临床引起 As 的一个必要的条件。因而,损害的形成主要由于血胆固醇过多(但不排除其它的因素),而其它局部或全身的危险因素通过影响或破坏脂蛋白的清除促进发病。

低血浆水平的 HDL 虽然是 As 的一个主要危险因素;但是,敲除载脂蛋白 A I 基因的小鼠,尽管从根本上降低了血 HDL 水平但并没有独立导致 As。在缺乏载脂蛋白 E 的小鼠,只有伴随 LDL 水平的升高,低水平 HDL 导致的 As 形成才开始出现。所以 As 形成的最重要启动因子仍然是高胆固醇血症。

2 高胆固醇参与动脉粥样硬化的发病机制

血胆固醇过多所引起的最早反应是位于主动脉内皮表面的血管细胞粘附分子 1 表达增加,它是单核细胞和 T 淋巴

细胞关键的粘连分子。通过基因剪切的小鼠模型研究证明,血管细胞粘附分子 1 是具有重要功能的粘附因子。含有 P 和 E 选择蛋白及细胞内粘连蛋白。高胆固醇血症还可以增加单核细胞趋化蛋白 1 的表达。在小鼠模型的基因靶目标研究中再一次很好的证明了 As 形成包含必需的单核细胞趋化蛋白 1 及其受体。反应的最终结果是单核细胞(包括随后的 T 淋巴细胞)渗出并聚集在损伤部位的血管内皮下。单核细胞经过表型修饰并吞噬 LDL 变为含有多种胆固醇酯类脂滴的泡沫细胞。

单核细胞、巨噬细胞和动脉平滑肌细胞本身不产生 LDL,但在很高的 LDL 浓度下,这些细胞通过下调自身 LDL 受体水平,抵抗超负荷的胆固醇进行自我保护。LDL 必须被某种修饰后才可以诱导泡沫细胞的形成。在体外,LDL 可被醋酐乙酰化处理后的乙酰化 LDL,乙酰化 LDL 可以快速地被巨噬细胞摄取并引起大量的胆固醇聚积。这种摄取被称为“乙酰化 LDL 受体”摄取。这种受体最近已被克隆出来并改名为清道夫受体 A(SR-A)。与 LDL 受体不同,清道夫受体 A 在细胞胆固醇含量增加时不下调,这在理论上可以解释为什么会形成泡沫细胞。然而,在体内,没有任何证据证明有乙酰化 LDL 的产生,因此寻找 LDL 的修饰形式还在继续进行。在总结了巨噬细胞处理脂蛋白的研究结果后,描述了多种可能解释泡沫细胞形成的 LDL 其它修饰形式。目前最好的可能是氧化修饰。尚不清楚巨噬细胞形成泡沫细胞,是由于快速摄取了由培养基内细胞产生的氧化型 LDL,还是通过铜作为催化剂诱导产生的氧化型 LDL。通过清道夫受体 A 途径可以部分摄取 LDL,但是更大幅度的摄取是由其它的清道夫受体,特别是 CD36。某些泡沫细胞也可由平滑肌细胞转变而来,因为这些细胞在适宜的刺激下可以表达清道夫受体。

(下转第 274 页)

(上接第 253 页)

据推测在动脉内膜氧化型 LDL 的产生与本身存在的 LDL 浓度有密切关系,并与血 LDL 浓度成正比。在损伤出现以前,在兔主动脉壁敏感的损伤部位的 LDL 浓度高于持久的损伤部位。而那些部位的内皮对 LDL 的通透性并未增加,因而 LDL 可能为某种原因的选择性滞留。其原因可能是由于 LDL 紧密粘连于动脉壁的蛋白多糖。LDL 与蛋白多糖的粘连更易于被氧化。因此,有理由认为在敏感部位被氧化的 LDL 可能是始动因素。

目前认为,氧化型 LDL 是构成清道夫受体的一个配基,通过磷脂的 sn-2 位的氧化作用使多不饱和脂肪酸广泛降解。此外,氧化型 LDL 和凋亡细胞竞争结合巨细胞的清道夫受体,表明凋亡细胞膜内氧化的磷脂与其结合巨噬细胞的清道夫受体有关。

缺乏芳香烷基磷酸酯酶(一种降解有机磷酸盐的酶)的小鼠对 As 更为敏感,这与氧化磷脂在发病机制中具有重要作用的观点相一致。某些酶的多态性与心血管疾病的危险度增加有关。

聚集的 LDL 比正常的 LDL 更加有效地被摄取,这显然是通过吞噬途径。当 LDL 离开血浆后可发生自身聚集在正常的动脉壁内。修饰的 LDL 也可聚集并更快地被摄取。LDL 的免疫复合物随着免疫球蛋白通过 Fc 受体途径进入巨噬细胞,这可以引起胆固醇聚积,特别是当与抗体相结合的 LDL 已经发生聚集的情况下。这些促进泡沫细胞形成的 LDL 选择修饰是否在体内起作用,应该得到进一步的研究。

3 动脉粥样硬化是一种炎症

在病变中所有主要的细胞类型都能产生各种各样的化学介质、细胞因子和生长因子。随着时间的推移,平滑肌细胞改变了表型,复制和分泌连接组织基质蛋白,吞饮脂质、凋亡和死亡。在随后阶段里,内皮细胞受到损害并脱落,导致形成血栓的病灶。最终,纤维帽变薄、破裂,以致血流与富含组织因子的病变内部接触,从而启动了血栓的病灶事件。这些过程并不一定是连续的,也不一定按时间顺序出现。最终形成了异质性的复合病变。在复合病变中,一些巨噬细胞位于内皮细胞下面,其他的接近坏死的脂质核心。这些细胞所

处的环境不同,在特定的病变中它们的基因表现形式不同。在 As 过程中,平滑肌细胞改变了其表型,因此在病变中有异质同源性。现在,希望通过一系列候补基因,确定哪是“元凶”,然后针对这个基因应用敲除或激动剂、拮抗剂试验,从而发现干预措施。在找候补基因时,基因陈列被广泛应用,小鼠基因敲除研究是确定罪犯基因的最为简洁有效的方法。下面提出了几个共有的最后通路,如核转录因子 κB 和核受体家庭(过氧化体增殖物激活型受体、甾体激素受体、肝 X 受体和视黄醇 X 受体)可能有此功能。

炎症代替了高胆固醇血症成为 As 中主要的致病因子。实际上,如前所述,目前研究的主要进展集中在病变发展中细胞因子和生长因子之间复杂的相互关系上。信号传导和基因表达调控机制的飞速发展使之成为研究的热点。然而,越来越多的证据表明氧化脂质,尤其是磷脂、氧化固醇,是病变发展中许多事件的触发点。这些生物活性物质的结构与氧化型 LDL 中的氧化脂质是相同或相似的,因此成为清道夫受体的配基。在完整的磷脂中,糖链 sn-2 位点上的多聚不饱和脂肪酸易被氧化降解,而 sn-1 位点上的饱和脂肪酸仍保持其完整性。然而,研究表明,部分或全部的生物活性实际上存在于少部分 LDL 磷脂的烷基而不是甲基上。

氧化型 LDL 及其产物,是动脉管壁损伤和细胞反应的激发因子。在动脉管壁中,炎症和氧化型 LDL 及其产物的相互作用是多种多样的。因此,脂质假说和损伤反应假说不仅是可能合并存在的,而且可能是一个过程的不同部分,共同参与了疾病的形成。

4 总结

动脉粥样硬化(As)的形成不再是老龄化不可避免的过程。毫无疑问他汀类药物可以逆转这一过程。虽然还有问题存在,但关于 As 的研究仍是热点所在。关于这一疾病最后形成阶段的机制的揭示归功于目前应用血管生物学和分子遗传学等工具进行的多学科多中心的研究。

[摘译自 DANIEL STEINBERG. Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med*. 2002, 8 (11): 1 249-259]

(此文编辑 胡必利)