

吸烟与动脉粥样硬化的关系

冯民综述; 张梅, 张运审校

(教育部和卫生部心血管重构和功能研究重点实验室 山东大学齐鲁医院心内科, 山东省济南市 250012)

[关键词] 病理学与病理生理学; 吸烟; 综述; 动脉粥样硬化; 炎症反应

[摘要] 吸烟是动脉粥样硬化的主要危险因素。大量证据显示, 燃烧的烟草产生的气体和焦油微粒毒素引起血管内皮功能紊乱、炎症反应、氧化应激反应、脂质代谢紊乱、基质金属蛋白酶活性改变以及血栓形成, 从而导致动脉粥样硬化的形成, 且这一过程受遗传因素的影响。对烟草产生动脉粥样硬化的机制进行阐述, 有利于动脉粥样硬化的防治。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

吸烟是动脉粥样硬化的主要危险因素, 对于人类在心血管方面的危害超过了吸烟导致的肺癌。我国是世界上烟草消耗最大的国家, 国人 60% 男性和 3% 女性吸烟, 吸烟者大约有 3.5 亿人, 高于美国本土的全部人口。吸烟对人类健康的危害是巨大的, 2000 年世界上有 169 万人因吸烟死于心血管疾病, 占全球心血管疾病死亡人数的 11%^[1], 2002 年有 500 万人的死亡是由吸烟引起的^[2], 而我国每年有 120 万人因吸烟导致死亡。2004 年欧洲心脏病学会年会上报告, 吸烟和血脂比例异常可以预测 2/3 的心肌梗死发病危险。吸烟能独立地增加冠状动脉粥样硬化性疾病的危险。在最近召开的第一届急性心肌梗死的多国疾病控制研究中, 吸烟占危险因素的 36%, 且急性心肌梗死的危险与吸烟数量呈线性关系^[3]。在包括 300 多万人的 10 个研究分析中, 观察到了吸烟与心血管疾病的关系, 并涉及到被动吸烟, 在不吸烟的患者中被动吸烟使患者死于缺血性心脏病的数量较不接触烟草烟雾者增加 1/4^[4]。戒烟明显减弱这种风险, 在 13 年内呈指数下降, 接近以前吸烟且 5 年内戒烟的人的风险^[5, 6]。最近资料提示戒烟后急性冠状动脉综合征的发病率立即减少。在美国 Helena, Montana 城市公共场所禁止吸烟 6 个月, 急性心肌梗死发生率在禁烟期减少 60%。

目前认为燃烧的烟草产生气体和焦油微粒毒素, 由主动吸烟者和被动吸烟者吸入, 均可对心血管系统造成严重后果。吸烟产生的心血管疾病包括心绞痛、心肌梗死、猝死和中风, 且主动脉和周围动脉粥样硬化增加, 导致腹主动脉瘤和间歇性跛行。吸烟可以影响从血管内皮功能紊乱到急性临床事件发生的各个阶段, 但吸烟导致心血管疾病的作用机

制尚需进一步研究。本文对烟草产生动脉粥样硬化的机制进行简要的概述。

1 血管内皮功能紊乱

血管内皮舒张功能损害是动脉粥样硬化最早期的改变。在动物和人的模型中, 研究证实主动和被动吸烟均可引起血管舒张功能降低。在人类, 烟草损害内皮依赖性的血管舒张功能可发生在大、中动脉及微血管。应用烟草提取物或类尼古丁物质在体外的多个研究表明烟草对血管内皮舒张功能的抑制作用与一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成减少及 NO 活性降低有关。Barua 等^[7, 8]在体外建立一个更接近生理状态的模型, 证明接触吸烟者血浆的人脐静脉内皮细胞和人冠状动脉内皮细胞的 NO 作用减弱, 主要与内皮细胞 NO 合成酶的表达和活性降低有关。体内研究也间接地表明与吸烟有关的内皮依赖性血管舒张功能的减弱是由 NO 的作用减弱所引起的。NO 不仅是一个调节分子, 它还有助于调节炎症、白细胞粘附、血小板激活和血栓等。因此, NO 生物合成的减少及 NO 生物活性的降低对动脉粥样硬化的发生和发展及对血栓事件起主要的作用。

2 炎症反应

炎症反应是动脉粥样硬化发生和发展中的一个重要过程。研究表明, 烟草导致外周血白细胞计数增加 20%-25%^[9]。在男女吸烟者的体内, 吸烟与多个炎症标志物有关, 这些标志物包括 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子 α 等。在动脉粥样硬化的早期, 各种促炎细胞素的升高引起白细胞在内皮细胞表面聚集。可溶性血管细胞粘附分子 1、细胞间粘附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 和 E-选择蛋白的水平在吸烟者中较高^[10, 11]。吸烟导致促动脉粥样硬化分子的活化, 这种促动脉粥样硬化分子导致细胞与细胞间相互作用的改变。由于单核细胞和人脐静脉内皮细胞表面粘附分子表达增加, 烟草提取物使培养基中单核细胞和人脐静脉内皮细胞间的粘附性增长 70%~90%, 使单核细胞穿过内皮细胞迁移的速率增长 200%。吸烟者中分离出

[收稿日期] 2006-09-19 [修回日期] 2006-11-30

[作者简介] 冯民, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化基础与临床和冠心病的介入治疗, 联系电话为 0531-88380443, E-mail 为 fengmin_puma@126.com。张梅, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化基础与临床和心脏超声的研究, 联系电话为 0531-82169429, E-mail 为 daixh@vip.sina.com。张运, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 中国工程院院士, 主要从事动脉粥样硬化基础与临床和心脏超声的研究, 联系电话为 0531-82169429, E-mail 为 yurr.zhang@163.com。

来的单核细胞增加整合素 CD116/CD18 的表达,从而进一步增加单核细胞粘附到人脐静脉内皮细胞的能力。Adams 等将人的单核细胞和人脐静脉内皮细胞暴露于吸烟者的血浆中,发现在这些细胞之间的粘附性明显增加,这与人脐静脉内皮细胞 ICAM-1 的表达增加有关。

3 氧化应激反应

8-epi 前列腺素 F_{2α} 的尿中的排泄物在吸烟者中增加,在用维生素 C 治疗中明显减少,这种排泄物在体内是一种脂质超氧化的稳定产物。烟草提取物明显增加还原型烟酰胺酰嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶的内皮超氧化物。烟草的浓缩物能增加内皮细胞黄嘌呤氧化酶的转录和活性。暴露于烟草气体中的田鼠,内皮细胞黄嘌呤氧化酶活性增加,且这种活性可以被同时给与的超氧化歧化酶改善,表明烟草具有引起细胞超氧化的作用。暴露于吸烟者血清的人内皮细胞可利用的 NO 减少,也与吸烟增加有活性的氧化物使 NO 清除增加有关。与吸烟有关的内皮功能紊乱可应用羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂、补充四氢生物喋呤及黄嘌呤氧化酶抑制剂别嘌呤醇改善^[12]。吸烟者分离出来的单核细胞对内皮细胞粘附性增加,应用维生素 C 可纠正。吸烟者的血清增加单核细胞粘附至内皮的作用经与 L-精氨酸共同孵化后可降低。吸烟者的氧化型低密度脂蛋白自身抗体滴定量增加,烟草提取物可使血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化修饰,这种作用可被维生素 C 改善。在体外,吸烟者血液中增加的血小板活性能被过氧化氢酶或还原的谷胱甘肽超氧化物抑制。

4 对血脂代谢的影响

吸烟通过对脂质代谢的影响促进动脉粥样硬化的进展。吸烟者较非吸烟者血浆中胆固醇、甘油三酯和 LDL 水平明显升高,高密度脂蛋白降低。但作用机制尚未完全明确。目前认为甘油三酯/高密度脂蛋白异常与胰岛素抵抗有关。胰岛素抵抗可能是吸烟与冠心病之间的关键环节^[13]。吸烟增加 LDL 的氧化修饰,在吸烟者中,脂质过氧化物和氧化的 LDL 的自身抗体效价明显增加。Yakode 等^[14]发现接触烟草的提取物可导致 LDL 氧化修饰,氧化的 LDL 被巨噬细胞摄取从而形成泡沫细胞。Frei 等^[15]观察到暴露于烟草产生烟雾的人群,其血浆可导致 LDL 的氧化修饰。而且,从吸烟者分离出来的人脐静脉内皮细胞与从非吸烟者中分离出来的比较,前者明显增加了 LDL 的氧化修饰作用。烟草提取物降低了血浆中二巯基对硝基苯磷酸酯酶的活性,此酶是一种保护 LDL 免受氧化的酶。在高脂血症兔模型中发现,烟草提取物通过 LDL 的氧化修饰可增加动脉粥样硬化的发生。

5 遗传因素

最近,研究发现遗传因素影响吸烟者动脉粥样硬化的发生与发展。CYP1A1 MSP 基因的多态性和内皮型 NO 合酶内含子 4 多态性增加了与烟草有关的动脉粥样硬化疾病的易

感性,包括多支冠状动脉疾病和急性心肌梗死。但是目前,这些基因变异的重要性还不清楚,因为在整个人群中变异情况尚无结论^[16]。冠心病猝死的病理研究表明,在男性吸烟者中,吸烟可增加含有丰富的脂质、薄纤维帽的动脉粥样硬化斑块的破裂并进而形成急性血栓的风险。在女性吸烟者中,发现多有重叠血栓的斑块糜烂^[17, 18]。

6 吸烟的促血栓作用

6.1 血小板功能失常

吸烟的促血栓作用被反复证明是由于血小板功能、抗血栓/促血栓因子及纤溶因子的改变引起的,并且与基质金属蛋白酶的活性有关。从吸烟者分离出来的血小板表现出对刺激反应的增加和自发聚集作用。吸烟者的血浆可使不吸烟者分离出来的血小板表现出高聚集性。吸烟能够减弱血小板衍生的 NO 的作用及减弱血小板对外源性 NO 的敏感性,从而导致血小板的活性和粘附性增加。

6.2 抗血栓和促血栓因子的改变

吸烟者常有较高的纤维蛋白原水平,并且这一较高水平与吸烟的数量有关。戒烟后的纤维蛋白原水平与不吸烟者的相似。在培养基中,接触慢性吸烟者血浆的人脐静脉内皮细胞表现出组织因子途径抑制剂 1 水平明显降低,并且组织因子相对升高^[17]。将大鼠暴露于半支没有滤嘴的试验用烟,每周 5 天,共 8 周,在分离出的动脉粥样硬化斑块中观察到组织因子(tissue factor, TF)免疫反应增强和 TF 活性增加^[20]。在吸烟者吸两支烟后 2 h,在人血浆循环中 TF 活性也增加^[21]。另外,高红细胞计数、血细胞比容、血细胞粘滞性及进展性炎症过程均加强了与吸烟有关的促血栓过程。

6.3 纤维蛋白溶解的变化

研究显示暴露于慢性吸烟者血浆中的人脐静脉内皮细胞的组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)释放减少,并且物质 P 刺激人脐静脉内皮细胞时 t-PA 释放也减少,同时 t-PA/纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)明显减少^[19]。在物质 P 或缓激肽刺激后,吸烟者与不吸烟者相比,从前者肱动脉和冠脉分离出来的样本中血浆 t-PA 抗原和活性均减少^[22, 23]。而且,吸烟与紊乱的血栓血液动力机制有关系,这种机制促进血栓形成的开始和发展,且限制其分解^[16]。

7 基质金属蛋白酶活性调节

吸烟导致的炎症和氧化应激可能在多个水平诱导和抑制基质金属蛋白酶的活性,活性氧和 NO 活性降低可诱导基质金属蛋白酶转录。吸烟使巨噬细胞、肥大细胞和 T-淋巴细胞通过炎症转录因子激活增加金属蛋白酶表达,通过白细胞介素 1 β 减少组织金属蛋白酶抑制剂表达。激活蛋白 1(activator protein 1, AP-1) 转录因子复合物的表达和基质金属蛋白酶的表达呈正相关,并且吸烟引起人的细胞活化是通过 AP-1 途径,而不是核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 途径^[24, 25]。吸烟可通过增加转化生长因子 β (transforming growth

factor α , TGF- β) 水平抑制金属蛋白酶基因表达和诱导组织金属蛋白酶抑制剂表达^[26]。吸烟对基质金属蛋白酶活性的影响是复杂的,且受基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂活性平衡的影响。基质金属蛋白酶可以通过基质降解及血管源肽的增生刺激新生血管使粥样斑块破裂。吸烟可致脑血管内皮细胞基质金属蛋白酶 9 表达增加,且随着吸烟量和吸烟时间的增加表达增多,戒烟后表达下降^[27]。

总之,吸烟是动脉粥样硬化发生、发展及心脑血管事件发生的重要原因之一。其作用机制有多个,如血管内皮功能紊乱、炎症和氧化应激反应、血脂代谢异常、促血栓作用、遗传因素及基质金属蛋白酶活性的调节等,且自由介导的氧化应激在吸烟诱导的动脉粥样硬化性疾病中起了关键作用。尽管有多个机制,但其精确机制还不清楚,需待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000[J]. *Lancet*, 2003, **362** (9387): 847-852
- [2] Murray CJ, Lopez AD. The World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002
- [3] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): case control study[J]. *Lancet*, 2004, **364** (9438): 937-952
- [4] Todd SP, Richard TL. Smoking, metalloproteinase, and vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, **262** (2): 250-256
- [5] Rosenberg L, Kaufman DW, Helmrich SP, Shapiro S. The risk of myocardial infarction after quitting smoking in men under 55 years of age[J]. *N Engl J Med*, 1985, **313** (24): 1 511-514
- [6] Lightwood JM, Glantz SA. Short-term economics and health benefits of smoking cessation: myocardial infarction and stroke[J]. *Circulation, Perlestein Richard*, 1997, **96** (4): 1 089-096
- [7] Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation[J]. *Circulation*, 2001, **104** (16): 1 905-910
- [8] Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cell[J]. *Circulation*, 2003, **107** (18): 2 342-347
- [9] Smith CJ, Fisher TH. Particulate and vapor phase constituents of cigarette mainstream smoke and risk of myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2001, **158** (2): 257-267
- [10] Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women[J]. *Am J Cardiol*, 2002, **89** (9): 1 117-119
- [11] Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I, Vezzoli M, Ottini E, Ghio S, et al. Cigarette smoking and hypertension influence nitric oxide release and plasma levels of adhesion molecules[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2001, **39** (9): 822-826
- [12] Guthikonda S, Sinkey C, Barenz T, Haynes WG. Xanthine oxidase inhibition reverses endothelial dysfunction in heavy smokers[J]. *Circulation*, 2003, **107** (3): 416-421
- [13] Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, **41** (6): 1 044-047
- [14] Yokode M, Kita T, Arai H, Kawai C, Narumiya S. Cholesteryl ester accumulation in macrophages incubated with low density lipoprotein pretreated with cigarette smoke extract[J]. *Pro C Natl Acad Sci USA*, 1988, **85** (7): 2 344-348
- [15] Frei B, Forte M, Ames BN, Cross CE. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid[J]. *Biochem J*, 1991, **277**: 133-138
- [16] Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, **43** (10): 1 731-737
- [17] Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly[J]. *N Engl J Med*, 1997, **336** (18): 1 276-282
- [18] Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R, et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women[J]. *Circulation*, 1998, **97** (21): 2 110-116
- [19] Barua RS, Ambrose JA, Saha DC, Eales-Reynolds LJ. Smoking is associated with altered endothelial-derived fibrinolytic and antithrombotic factors: An in vitro demonstration[J]. *Circulation*, 2002, **106** (8): 905-908
- [20] Matetzky S, Tani S, Kangavari S, Dimavuca P, Yano J, Xu H, et al. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity[J]. *Circulation*, 2000, **102** (6): 602-604
- [21] Sambol A, Osende J, Hathcock J, Deqen M, Nemerson Y, Fuster V, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity[J]. *Circulation*, 2003, **107** (7): 973-977
- [22] Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1999, **99** (11): 1 411-415
- [23] Pretorius M, Rosenbaum DA, Lefebvre J, Vaughan DE, Brown HJ. Smoking impairs bradykinin-stimulated t-PA release[J]. *Hypertension*, 2002, **39** (3): 767-771
- [24] Walters MJ, Paul-Clark MJ, McMaster SK, Kazuhiro Ito, Adcock IM, Mitchell JA, et al. Cigarette smoke activates human monocytes by an oxidant AP-1 signalling pathway: implications for steroid resistance[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, **68** (5): 1 343-353
- [25] Wang XD, Liu C, Bronson RT, Smith DE, Krinsky NI, Russell M, et al. Retinoid signaling and activator protein 1 expression in ferrets given beta-carotene supplements and exposed to tobacco smoke[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1999, **91** (1): 60-66
- [26] Li WQ, Qureshi HY, Liacini A, Dehnade F, Zafarullah. Transforming growth factor Beta1 induction of tissue inhibitor of metalloproteinases 3 in articular chondrocytes is mediated by reactive oxygen species[J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, **37** (2): 196-207
- [27] 刘菲, 柳忠兰, 刘淑杰. 吸烟大鼠脑血管内皮细胞基质金属蛋白酶 9 的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (5): 583-585

(此文编辑 朱雯霞)