

动脉粥样硬化性初期斑块的逆转原理

陈 思 锋

(复旦大学上海医学院生理与病理生理系, 上海市 200032)

[关键词] 病理学与病理生理学; 动脉粥样硬化发病机制; 动脉粥样硬化斑块; 斑块逆转

动脉粥样硬化是心肌梗死和脑梗死的主要病因, 其发生机理尚未完全阐明, 普遍认为, 各种诱发因素使来源于血液和坏死细胞的脂质被大中动脉中膜的平滑肌截留在内中膜之间并在此聚积, 当这些脂质含量超过局部细胞的消化能力时, 诱发动脉壁损伤和慢性炎症, 导致脂质条纹、纤维斑块和复合病变等病理变化, 造成血管狭窄、器官缺血坏死, 并可能由于斑块破例, 引起栓塞。但初期斑块特别是脂质条纹是可以逆转的, 主要机制有: (1) 控制和治疗易患因素, 避免新的损害: 控制体重、避免高脂饮食、戒烟、运动、控制不良生活节奏和情绪、积极治疗糖尿病和高血压等都是有效的措施。(2) 脂质逆向扩散和转运: 斑块内的脂质有三个来源, 即通过受体介导的脂蛋白跨细胞转运和血中游离脂质被动扩散进入内膜下的脂质以及局部细胞坏死释出的脂质。大多数脂蛋白很快被巨噬细胞吞噬分解, 留下脂质。当血中游离脂质浓度明显降低时, 这些脂质会被动地扩散到血中。因此, 服用降血脂药物, 或者接受可以降低血脂的基因治疗可以使初期斑块缩小甚至消失。但如果斑块钙化或者被纤维组织包裹, 则这一机制的作用效果明显降低。动物实验表明, 类固醇激素合成急性调节蛋白在胆汁酸酸性合成途径起关键用, 用带类固醇激素合成急性调节蛋白基因的病毒转染肝脏, 可以明显促进胆固醇转运到线粒体内膜, 在细胞色素氧化酶的作用下生成 27-羟化胆固醇等氧化固醇, 增加胆汁酸合成, 加快胆固醇排泄, 使血中游离胆固醇浓度降低, 主动脉初期斑块减

少。实验还发现内皮细胞内有可以使胆固醇逆向转运的蛋白质,能将细胞内的胆固醇逆向转运到胞外的载脂蛋白上,形成 HDL,从而降低胆固醇在组织中聚集,提示也可以用基因治疗的方法促进内皮细胞对胆固醇的逆向转运。(3) 促进脂质降解:通过基因治疗的方法使参与胆固醇和甘油三酯降解的关键酶在血管内皮细胞、泡沫细胞和平滑肌细胞内高度表达,有可能加速胆固醇和甘油三酯降解。(4) 减轻继发性损害:氧化的脂蛋白和脂质过氧化物具有明显毒性,可以激活和损伤血管内皮细胞和平滑肌细胞,诱导巨噬细胞浸润,促进纤维组织增生,造成新的脂质沉积。因此,利用抗炎药物、抑制性炎症因子、还原剂和细胞内保护蛋白的抗炎和对细胞的保护作用进行抗炎和抗氧化治疗,有助于阻断这一恶性循环。总之,早期动脉粥样硬化如果处理得当,可以停止发展甚至逆转。

[作者简介] 陈思锋,教授,博士研究生导师,曾任美国 assistant professor of medicine, University of Alabama at Birmingham。从事血管内膜炎症的发病机制和基因治疗研究,发表论文 45 篇,论文 SCI 总影响因子 84.5 分。曾主持国家自然科学基金和美国 NIH 项目 4 项。

(此文编辑 胡必利)