

本文引用: 王梦艳, 刘杰, 黄聿, 等. 非血管性疾病与动脉粥样硬化: 内皮炎症和氧化应激的关键作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 287-296. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.04.002.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-04-0287-10

· 氧化应激与动脉粥样硬化专栏 ·

非血管性疾病与动脉粥样硬化: 内皮炎症和氧化应激的关键作用

王梦艳¹, 刘杰¹, 黄聿², 张城林^{1,3}

(1. 深圳大学医学部病理生理学系, 广东省深圳市 518060; 2. 香港城市大学生物医学系, 香港 999077; 3. 香港中文大学深圳研究院, 广东省深圳市 518057)

[专家简介] 黄聿, 博士, 讲座教授, 香港研究资助局高级研究学者, 香港城市大学生物医学系主任。曾任香港中文大学生物医学学院副院长、心脏与血管研究所的创始所长、亚洲血管生物学学会主席和中国血管医学学会副主席等职务。现任国际心脏研究学会 (ISHR) 中国分会副主席、中国血管医学专业委员会副主任委员、中国生理学会副理事长、中国病理生理学理事、ISHR 中国转化医学工作委员会常务理事、中国药理学会心血管专业委员会常务理事、国家心血管疾病国家重点实验室学术委员会委员及中国国家心血管病专家委员会委员等职务。担任 *Circulation Research* 杂志副主编。研究重点聚焦于高血压、动脉粥样硬化、肥胖和糖尿病等疾病中内皮细胞功能障碍的分子机制研究。在 *Nature*、*Science*、*Cell Metabolism*、*Circulation Research*、*European Heart Journal*、*PNAS*、*Diabetes*、*Hypertension* 及 *ATVB* 等杂志发表研究论文 478 篇, 总被引 30 000 余次, H-index 为 91。获得香港裘槎基金会裘槎优秀科研者奖 (2014 年)、中国国家自然科学二等奖 (2015 年) 以及教育部高等学校科学研究优秀成果奖 (2019 年度自然科学一等奖, 2017 和 2011 年度自然科学二等奖)。



[摘要] 动脉粥样硬化 (As) 是一种与炎症、氧化应激和血流剪切力等多种损伤因素密切相关的血管局灶性病变。越来越多的研究显示, 多种心血管系统之外其他器官的疾病具有较高并发 As 的风险。本综述从内皮炎症和氧化应激的角度对呼吸系统疾病、消化系统疾病、泌尿和生殖系统疾病、自身免疫性疾病和代谢性疾病等并发 As 的机制进行了总结。

[关键词] 血管内皮; 炎症; 氧化应激; 动脉粥样硬化; 非血管性疾病

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

Non-vascular diseases and atherosclerosis: the critical role of endothelial inflammation and oxidative stress

WANG Mengyan¹, LIU Jie¹, HUANG Yu², ZHANG Chenglin^{1,3}

(1. Department of Pathophysiology, Shenzhen University Health Science Center, Shenzhen, Guangdong 518060, China;

2. Department of Biomedical Sciences, City University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China; 3. Shenzhen Research Institute, The Chinese University of Hong Kong, Shenzhen, Guangdong 518057, China)

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a focal vascular disease that closely related to many injury factors such as endothelial inflammation, oxidative stress, and shear stress. More and more studies have shown that the risk of As is higher in a variety of non-cardiovascular diseases. This review summarizes the mechanism of As in respiratory system diseases, digestive system diseases, urinary and reproductive system diseases, autoimmune diseases and metabolic diseases from the perspective of endothelial inflammation and oxidative stress.

[KEY WORDS] vascular endothelium; inflammation; oxidative stress; atherosclerosis; non-vascular diseases

[收稿日期] 2022-07-28

[修回日期] 2022-09-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82000056 和 81970250); 香港研究资助局面上项目 (14109720 和 14100121); 深圳大学青年教师科研启动基金项目 (000002111702 和 000002100178)

[作者简介] 王梦艳, 硕士研究生, 研究方向为心室重构的发病机制, E-mail: 1650654835@qq.com。通信作者张城林, 博士, 助理教授, 研究方向为内皮细胞与动脉粥样硬化的发病机制, E-mail: zhangchenglin07@sina.cn。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种以血管壁脂质沉积、纤维化和钙化为主要特征的血管病变,是心肌梗死、中风和外周血管狭窄等多种心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)的主要病理基础^[1]。As的发生有多种危险因素,如高胆固醇血症、高血压、低血流剪切力、吸烟、睡眠障碍、空气污染和慢性应激等^[2-3]。上述危险因素均可通过直接或间接方式作用于血管内皮细胞,引起内皮细胞激活和功能障碍。内皮细胞激活后表达的趋化因子、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)招募单核细胞、中性粒细胞和树突状细胞等固有免疫应答细胞^[4]。此外,T细胞、B细胞在与抗原提呈细胞结合后启动适应性免疫应答反应,分泌多种细胞因子如 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor

necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)2等促进早期As发生发展^[5]。内皮细胞功能障碍一方面可引起低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在内膜下沉积,另一方面导致胞内氧化-抗氧化系统失衡产生过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS)。LDL可与ROS发生反应生成氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),而后者具有更强的细胞毒性^[6]。迁移至内皮下层的单核细胞在集落刺激因子的作用下分化为巨噬细胞,巨噬细胞通过其表面的清道夫受体吞噬和清理ox-LDL,进一步转化为泡沫细胞。随着脂蛋白的不断摄取,泡沫细胞会发生裂解、死亡,形成坏死核心,斑块不稳定性增加,粥样斑块破裂后可形成血栓随血液循环流动造成严重后果(图1)。由此可见,血管内皮细胞的炎症和氧化应激是As的重要起始环节。

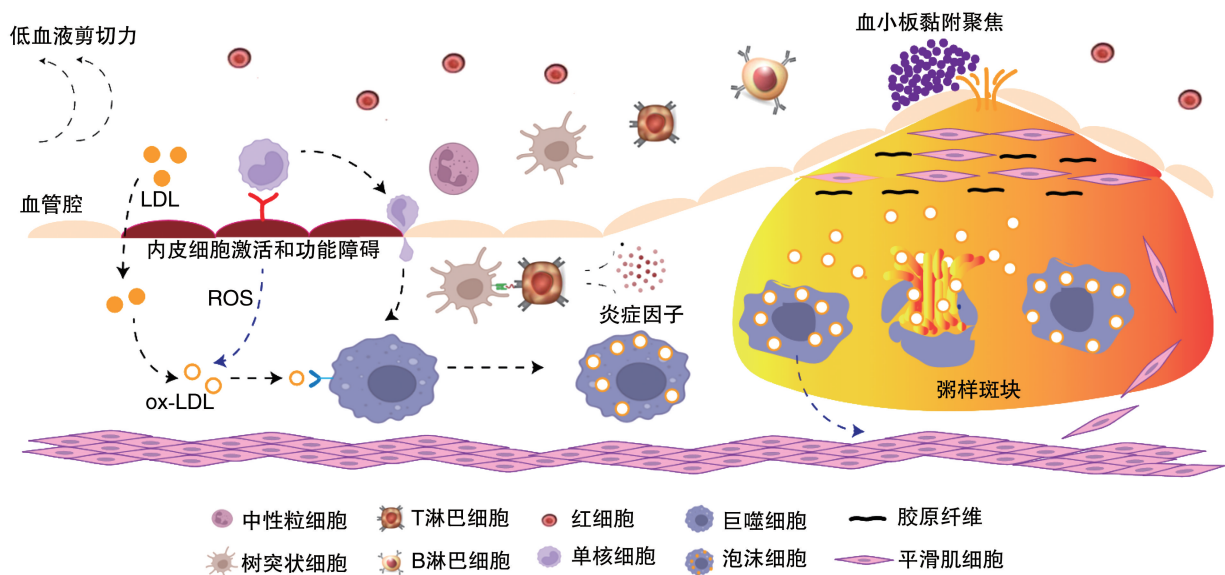


图1. As的发生机制示意图

Figure 1. Schematic diagram of the mechanism of atherosclerosis

1 呼吸系统疾病与As

1.1 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome, OSAHS)是一种在睡眠状态下上呼吸道塌陷所造成的以间歇性缺氧为特征性疾病^[7]。有临床研究分析了OSAHS与As斑块的相关性,结果发现,与健康对照或OSAHS轻症患者相比,重症患者的冠状动脉斑块总体积和非钙化斑块体积均明显增加^[8]。动物水平研究显示,慢性间歇性缺氧可通过诱导内皮细胞E-选择素和

VCAM-1的表达加速ApoE^{-/-}小鼠As斑块的形成,而该效应可通过内皮特异性核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)部分阻断^[9]。Loffredo等^[10]发现,OSAHS患者血清中氧化应激指标8-iso-PGF2 α 和sNOX2-dp比正常人高,且支气管动脉血流介导的舒张功能(flow-mediated dilation, FMD)显著下降。另有一项Meta分析也显示OSAHS患者发生内皮功能障碍的风险显著高于正常人^[11],进一步提示OSAHS与内皮功能障碍之间的相关关系。以上研究表明,OSAHS患者出现As的机制可能与内皮炎症、氧化应激以及内皮功能障碍等密切相关。

1.2 慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的以慢性支气管炎和肺气肿为主要病变的呼吸系统疾病,不可逆的呼气功能下降是其主要临床特征^[12]。与健康对照人群相比,COPD 患者脉搏波速度(反映动脉僵硬程度)增高(9.95 ± 2.54 m/s 比 9.27 ± 2.41 m/s, $P < 0.001$)、动脉内膜中膜厚度增加(0.83 ± 0.19 mm 比 0.74 ± 0.14 mm, $P < 0.001$)、动脉钙化风险($OR = 1.46$)和动脉斑块发病风险($OR = 2.503$)升高^[13-14]。动物水平研究显示,香烟烟雾诱导的小鼠 COPD 模型血清中 IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 水平显著高于正常小鼠,脂质过氧化标志物丙二醛水平升高,而具有抗氧化功能的超氧化物歧化酶和过氧化氢酶表达下降^[15]。Shen 等^[16]也发现,COPD 患者血清 C 反应蛋白、ROS 和 ox-LDL 均明显高于正常对照组,进一步提示 COPD 患者血管炎症和氧化应激增强。以上研究提示,COPD 患者慢性炎症和氧化应激状态可能是 As 发病风险增高的原因。

1.3 新型冠状病毒肺炎

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)所引起的急性呼吸系统疾病。有研究显示,SARS-CoV-2 感染可出现多种心血管系统并发症,如心肌炎、急性心肌梗死、心力衰竭、静脉血栓栓塞和 As 等^[17-18],其机制可能与 SARS-CoV-2 感染所致的机体免疫紊乱有关。COVID-19 患者的中性粒细胞中含有大量组织因子和中性粒细胞胞外陷阱,后者可通过诱导血小板凝集参与血栓形成和 As 的发生^[19]。Zhang 等^[20]的研究发现,机体感染 SARS-CoV-2 后,巨噬细胞来源的 IL-18 通过其受体 IL-18R1 促进 NF- κ B 入核并激活缺氧诱导因子信号通路,后者一方面促进巨噬细胞极化为 M1 型,另一方面可诱导平滑肌细胞由收缩表型向合成表型转化。Gao 等^[21]对 COVID-19 康复患者进行了为期 327 天的随访,研究显示 COVID-19 康复患者肱动脉 FMD 显著降低,且 FMD 与血清 TNF- α 含量呈负相关关系,表明 COVID-19 患者在康复之后较长时间内仍存在内皮功能障碍。以上研究提示,COVID-19 可能会增加 As 的患病风险,但该结论仍有待于进一步临床研究证实。

1.4 过敏性哮喘

过敏性哮喘是一种气道炎症性疾病,以支气管和肺泡内多种炎症细胞浸润为特征。一项随机抽样研

究报道,过敏性哮喘人群患 As 的风险明显升高^[22]。Liu 等^[23]在动物实验中发现,无论过敏性肺炎发生在 As 之前、之后还是同时发生,都会增加 As 的患病风险,且使用平喘类药物可有效减轻 As,提示过敏性哮喘可能与 As 之间存在直接的相关关系。过敏性哮喘患者血清中免疫球蛋白 E(immunoglobulin E, IgE)明显增多,IgE 能够跟肥大细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞等表面受体 Fc ϵ R1 结合诱导过敏反应。有研究表明,IgE 在伴有不稳定斑块的 As 患者血清中明显增多,Fc ϵ R1 在人 As 斑块区域中高表达,主要定位在巨噬细胞。ApoE^{-/-}-Fc ϵ R1 α ^{-/-}小鼠斑块显著少于 ApoE^{-/-}小鼠,且斑块中炎症与细胞凋亡水平均较低,提示过敏性哮喘可能部分通过 IgE 刺激动脉细胞凋亡和炎症因子产生而促进 As^[24]。此外,另有研究显示,过敏性哮喘部分通过影响辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞的平衡诱导炎症因子产生,采用炎症因子中和抗体或抗炎药物也可显著改善 As^[25-26]。以上研究提示,炎症可能是过敏性哮喘促进 As 发生发展的关键机制。

2 消化系统疾病与 As

2.1 病毒性肝炎

病毒性肝炎是由肝炎病毒引起的肝脏感染性疾病,主要分为甲型、乙型和丙型三大类。甲型肝炎多为急性感染,其与 As 发生之间的关系存在争议。有研究认为甲型肝炎病毒阳性与冠心病和 C 反应蛋白水平升高有关^[27],另有研究认为甲型肝炎病毒阳性与 CVD 发病风险无相关关系^[28]。与甲型肝炎不同,乙型肝炎和丙型肝炎均属慢性感染。有研究显示 HBeAg 阴性患者出现颈动脉斑块和亚临床 As 的风险显著高于正常人或隐性感染者^[29],而 HBsAg 阳性患者 As 相关 CVD 死亡风险与正常人并无差异^[30]。丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染亦是 CVD 的独立风险因素。研究显示,HCV 血清抗原阳性与脉搏波传导速度增加呈正相关关系^[31]。与健康人相比,HCV 感染患者血清 IL-6 和 TNF- α 升高,载脂蛋白 A I、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和总胆固醇降低,提示患者存在全身性炎症反应及脂质代谢紊乱。当使用抗病毒药物清除 HCV 后,患者血清中可溶性 VCAM-1(soluble VCAM-1, sVCAM-1)和 E-选择素含量降低,血小板凋亡微粒、游离内皮细胞和 DNA 减少,ox-LDL 抗体含量升高,亚临床 As 症状得到明显缓解,提示 HCV 感染对 As 的诱导作用可

能涉及炎症、氧化应激以及内皮完整性破坏等方面^[32]。

2.2 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是除过度饮酒或其他慢性肝病外, 肝脏有超过 5% 的细胞存在脂肪变性的一类疾病。近期一项纳入 30 个研究含 7 951 例 NAFLD 患者的 Meta 分析数据显示, 颈动脉 As 在 NAFLD 中的发病风险显著增高^[33]。在 NAFLD 中, 肝细胞脂质过氧化水平增高, 脂质过氧化会促进糖基化终末产物 N ϵ -羧甲基赖氨酸 (N ϵ -carboxymethyllysine, CML) 形成, 后者可通过与晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end-products, RAGE) 结合, 不仅能够破坏靶细胞的抗氧化系统产生过多 ROS, 还可导致细胞表达多种促炎因子, 如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 C 反应蛋白等。研究发现, 沉默 RAGE 表达, 炎症因子产生受到抑制, 主动脉 As 斑块病变得显著缓解, 提示 NAFLD 能够通过 CML/RAGE 信号诱发炎症以促进 As 的发生发展^[34]。此外, NAFLD 患者多存在明显的脂质紊乱, 如血清甘油三酯和 LDL 升高, 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 降低^[35]。Fadaei 等^[36]的研究表明, NAFLD 患者 HDL 的胆固醇逆向转运能力受损可能是其诱发 As 的潜在机制。肝细胞内脂代谢紊乱还能通过激活甘油二酯-蛋白激酶 C 通路诱发肝细胞胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗与颈动脉内膜中膜厚度、促 As 的载脂蛋白 B 与抗 As 的载脂蛋白 A I 的比值呈正相关^[37]。以上研究共同表明, 慢性炎症和脂质代谢紊乱可能是 NAFLD 患者伴发 As 的原因。

2.3 幽门螺杆菌感染

幽门螺杆菌 (*helicobacter pylori*, Hp) 是人体最常见的致病菌之一, 可导致胃炎和消化道溃疡等疾病。Hp 阳性与动脉内膜中膜厚度增加、脉搏波传导速度加快以及 FMD 降低有关, 且 Hp 感染可加速 As 的进展^[38]。Li 等^[39]研究表明, Hp 感染能促进胃上皮细胞 miR-25 的表达, 后者通过外泌体进入血液循环并作用于血管内皮, 通过抑制 Kruppel 样因子 2 (Kruppel like factor 2, KLF2) 活化 NF- κ B 信号通路, 继而诱导 IL-6、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、VCAM-1 和 ICAM-1 等炎症因子的表达。细胞毒素相关蛋白 A (cytotoxin-associated gene A, CagA) 是幽门螺杆菌编码的一种毒性分子。有研究分别使用 CagA⁺ Hp 和 CagA⁻ Hp 感染 LDLR^{-/-} 小鼠, 结果显示, 在处理第 3 和 5 周时, CagA⁺ Hp 感染组的 LDLR^{-/-} 小鼠主动脉 ROS 水

平、主动脉舒张功能障碍以及 As 严重程度更高。体外研究发现, CagA⁺ Hp 能够更明显地促进胃上皮细胞分泌外泌体, 进而作用于人脐静脉内皮细胞, 使 ROS 产生增多。对 CagA⁺ Hp 感染的 LDLR^{-/-} 小鼠给予 GW4869 (抑制外泌体分泌) 药物处理后, 主动脉 ROS 含量及 As 斑块面积均显著降低^[40]。以上研究提示, Hp 感染所引起的内皮炎症和氧化应激可能是其诱导 As 的关键环节。

3 泌尿系统和内分泌系统疾病与 As

3.1 慢性肾脏病

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是一种常见的泌尿系统疾病, 我国农村地区成年人 CKD 总体患病率约 16.4%, 而糖尿病人群中 CKD 患病率约 35.5%^[41]。临床研究显示, 与健康人相比, 慢性肾衰患者的颈动脉内膜中膜厚度明显增加。CKD 患者血浆极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、载脂蛋白 B 水平升高, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL cholesterol, HDLC) 含量降低^[42], 提示血脂代谢异常可能是 CKD 患者并发 As 的潜在机制。此外, CKD 患者血清中含有多种毒性物质, 如磷酸盐、氰酸盐、硫酸吡啶酚等, 这些物质亦是 As 的潜在致病因素。Wakamatsu 等^[43]的研究表明, 硫酸吡啶酚可通过芳香烃受体-NF- κ B-MAPK 通路刺激巨噬细胞表达 IL-1 β , 继而引发慢性炎症反应。Nakano 等^[44]研究发现, 硫酸吡啶酚可通过 OATP2B1 和 Dll4-Notch 信号诱导促炎巨噬细胞极化, 刺激炎症分子的合成释放, 而使用中和性抗体或 RNA 干扰的方法阻断 OATP2B1 或 Dll4 可显著抑制 LDLR^{-/-} 小鼠 As 斑块的发生。Kim 等^[45]的研究表明, 在终末期肾脏病患者中, 硫酸吡啶酚可诱导单核细胞分泌 TNF- α , TNF- α 作用于内皮细胞可诱导其表达 CX3CL1, 后者可通过趋化作用招募 CD4⁺ CD28⁻ T 细胞, 而该细胞具有细胞杀伤的功能, 可诱导内皮细胞凋亡。此外, 硫酸吡啶酚还能提高 NAD(P)H 氧化酶活性, 降低谷胱甘肽水平, 诱导内皮细胞产生 ROS, 导致内皮细胞处于氧化应激状态^[46]。以上研究提示, 脂代谢紊乱、尿毒素诱导的炎症、氧化应激和内皮凋亡等损伤因素可能是 CKD 患者伴发 As 的机制。

3.2 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS)

是一种常见的女性生殖系统与内分泌系统疾病,以肥胖、高雄激素血症和胰岛素抵抗等为特征。最新发布的一项包含 5 550 名 PCOS 患者和 5 974 名对照者的 Meta 分析表明,PCOS 患者具有一系列亚临床 As 表征,如颈动脉内膜中膜厚度增高、FMD 或硝酸甘油介导的血管舒张功能降低、脉搏波传导速度加快以及冠状动脉钙化风险高等^[47]。有研究表明 PCOS 患者的血管氧化应激增强,抗氧化能力减弱,发生 CVD 的风险增高^[48]。Calzada 等^[49]的研究亦得出相似结论,即 PCOS 患者血浆中脂质过氧化产物 8-异前列腺素(8-isoprostane, 8-IsoP)明显比正常女性高,且 8-IsoP 水平较高的 PCOS 患者血浆甘油三酯、C 反应蛋白、同型半胱氨酸和胰岛素等也较高。此外,PCOS 患者血清中晚期糖基化终末产物(advanced glycation end-products, AGE)水平显著升高,RAGE 在内皮细胞中高表达,AGE-RAGE 信号通路被活化^[50],且存在明显的血管内皮功能障碍^[51]。以上研究提示,内皮炎症、氧化应激及相关血管功能障碍可能是 PCOS 患者并发 As 的原因。

4 自身免疫性疾病与 As

4.1 类风湿性关节炎

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病,慢性增生性滑膜炎、骨和软骨组织的持续性破坏为其重要特征,多累及手和足等小关节。Skeoch 等研究显示,RA 患者颈总动脉斑块阳性率显著高于正常人,血清 IL-6 水平亦升高。在 13 个接受 18-氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像的患者中,有 12 个患者颈动脉斑块 $SUV_{max} > 1.85$ (提示存在炎症反应),且 SUV_{max} 的强度与血清高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)含量呈正相关关系^[52]。Meta 分析结果亦显示,RA 患者颈动脉内膜中膜厚度增加,斑块的发生风险显著高于健康人^[53-54]。现有理论认为,滑膜组织炎症是 RA 患者并发 As 的关键因素,滑膜中的炎症介质释放到血液循环能够改变脂肪、骨骼肌、肝脏和血管内皮的功能,引起脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、炎症反应、氧化应激和内皮功能障碍等,而上述因素均与 As 的发生密切相关(图 2^[55])。

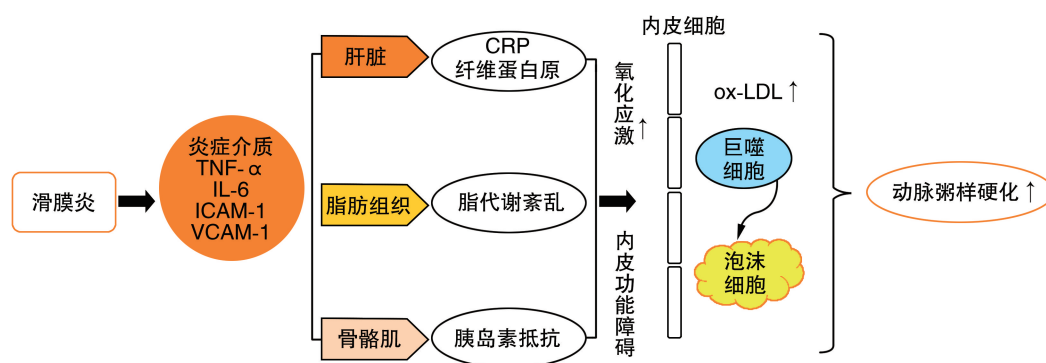


图 2. RA 促进 As 发展的机制示意图

Figure 2. The schematic diagram of the mechanism of RA in inducing As

4.2 强直性脊柱炎

强直性脊柱炎是一种多发生在青壮年男性群体的慢性自身免疫性疾病,主要累及脊柱和骶髂关节等处。Saha 等^[56]的研究显示,强直性脊柱炎患者血液中游离的内皮细胞数量、血清 TNF- α 、IL-1 β 、可溶性 ICAM-1 (soluble ICAM-1, sICAM-1)、sVCAM-1 及氧游离基含量明显高于健康人,而血清一氧化氮(nitric oxide, NO)水平、肱动脉 FMD 显著下降。Meta 分析数据表明,强直性脊柱炎患者的颈动脉内膜中膜厚度比健康对照组显著增加,而在接受了抗 TNF- α 治疗的患者中,颈动脉内膜中膜厚度的增加幅度则不明显,提示强直性脊柱炎患者 As 的发生可

能与机体炎症状态有关^[57]。

4.3 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种以多器官炎症为主要特征的自身免疫性疾病,可累及人体几乎所有脏器。Meta 分析数据显示,SLE 患者发生 CVD 和 As 的风险显著高于正常人^[58]。现有理论认为,SLE 诱发 As 的机制可能与患者体内炎症因子释放及脂代谢异常有关。例如,Xu 等^[59]发现 SLE 患者血清中 IL-17 和 IL-21 等炎症因子水平显著高于健康人。Marczynski 等^[60]在 MRL-Fas^{lpr} 的 SLE 动物模型中也发现,SLE 模型组小鼠主动脉组织中 TNF- α 、IFN- α 、IL-1 β 及 IL-6

等炎症因子比对照组小鼠明显增加,其中 IL-6 能显著诱导血管炎症和内皮功能障碍。此外,SLE 患者具有较为明显的脂代谢异常,血清中甘油三酯及极低密度脂蛋白升高,总胆固醇、HDL 及载脂蛋白等降低。其中 HDL 不仅具有量的减少,还有功能的改变,表现为 SLE 患者肝脏合成的促炎性 HDL (pro-inflammatory HDL, piHDL) 增多。与正常 HDL 相比, piHDL 促炎作用增强、抗氧化功能减弱、胆固醇逆向转运能力下降^[61-62]。在一项纳入 276 例女性 SLE 患者的研究中,48.2% 的患者为 piHDL 阳性,且该部分患者颈动脉斑块阳性率和内膜中膜厚度显著高于 piHDL 阴性患者^[63]。以上研究提示,SLE 患者血清中炎症因子释放所引起的内皮功能障碍以及脂代谢紊乱可能共同参与 As 的发生发展。

5 代谢性疾病与 As

5.1 肥胖

肥胖是一种慢性代谢性疾病,以内脏和皮下脂肪堆积为主要特征,是胰岛素抵抗和糖尿病发生的重要危险因素。肥胖患者发生 CVD 的风险显著高于正常人,且与肥胖指数正相关^[64]。现有理论认为,脂代谢异常、脂肪因子失衡、胰岛素抵抗和高血压等因素可能是肥胖诱发 As 的机制。例如,肥胖患者血清 HDL 和载脂蛋白 A I 水平降低,LDL、游离脂肪酸及总胆固醇含量升高。血脂和胆固醇可直接诱导内皮细胞的炎症反应和氧化应激,破坏内皮的屏障功能,继而导致脂质在内膜下沉积。脂肪细胞可合成和分泌多种细胞因子入血,如瘦素、脂联素、抵抗素和白细胞介素等。脂肪因子对于维持机体的稳态发挥重要作用,如脂联素具有抗炎、抗氧化和抗凋亡等多种心血管保护功能。脂联素一方面可以诱导巨噬细胞向 M2 型极化,另一方面可以阻断 TNF- α 和 IL-8 所引起的内皮细胞炎症,与此同时还可通过提高内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 的表达促进 NO 的产生^[65]。肥胖患者血清脂联素含量显著降低,补充脂联素可显著抑制 ApoE^{-/-} 小鼠 As 的进展。胰岛素抵抗是介导肥胖患者心血管系统损伤的另一诱因。胰岛素抵抗可加重内皮炎症和氧化应激,抑制 eNOS 的表达与活化,加重内皮损伤和功能障碍,从而诱发 As。当给予高脂诱导的 ApoE^{-/-} 小鼠胰岛素增敏药或抗炎药物治疗后,其 As 斑块的进展亦得到明显缓解^[66]。脂质过氧化是引起铁死亡和内皮功能障碍的重要原因,肥

胖患者 [体质指数 (body mass index, BMI) >30 kg/m²] 血浆丙二醛水平显著高于健康对照组,通过低热量饮食和服用奥利司他将 BMI 降低 3.2 kg/m² 后,血浆丙二醛水平亦从 (2.00 \pm 0.77) μ mol/L 降至 (0.89 \pm 0.41) μ mol/L (P <0.001)^[67]。以上研究提示,脂代谢异常、脂肪因子失衡、胰岛素抵抗、脂质过氧化以及内皮功能障碍等因素可能共同参与诱导肥胖患者 As 等相关 CVD 的发生。

5.2 糖尿病

根据 2021 年国际糖尿病联盟的报道,我国是全球糖尿病患病人数最多的国家,其中 20~79 岁人群中约 1.4 亿人罹患糖尿病。血管并发症所引起的器官损伤是糖尿病患者的主要死因,如冠心病、中风、糖尿病肾病以及糖尿病足等。高血糖是血管内皮炎症、氧化应激和线粒体损伤的直接诱导因素。此外,长期的血糖升高可导致 AGE 累积,AGE 在结合内皮细胞的 RAGE 后可活化一系列促炎和促氧化应激的信号通路,诱导内皮细胞凋亡和血管舒缩功能障碍。链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠 (ApoE^{-/-} 品系) 血管炎症小体增多,IL-1 β 表达和分泌增加,继而可进一步刺激 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达。给予 ApoE^{-/-} 小鼠 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 抑制剂 MCC950 后,As 斑块面积显著减少,血管炎症和氧化应激水平下降,血管功能亦得到明显改善^[68]。另一项研究表明,在给予糖尿病大鼠鳄嘴花提取物处理后,血清总胆固醇、甘油三酯、戊二醛和 TNF- α 等的含量显著降低,As 及血管内膜增厚情况明显改善^[69]。此外,Meng 等^[70]报道,2 型糖尿病 As 小鼠模型 (ApoE^{-/-} 小鼠,16 周高脂饮食) 与对照组小鼠 (ApoE^{-/-} 小鼠,正常饮食) 相比,铁死亡关键抑制因子 GPX4 和 SCL7A11 表达明显降低,铁死亡抑制剂 Ferrostatin-1 可显著抑制主动脉和血清中的铁含量并降低斑块面积。进一步的研究发现,Ferrostatin-1 能够明显抑制高糖和高脂引起的人脐静脉内皮细胞和主动脉内皮细胞脂质过氧化。以上研究提示,糖脂代谢紊乱、炎症、氧化应激、铁死亡以及血管内皮功能障碍等因素可能是糖尿病诱发 As 的机制。

6 总 结

本综述以血管内皮炎症和氧化应激为核心讨论了非血管性疾病对 As 发生发展的促进作用及机制 (图 3)。越来越多的证据表明,机体各脏器之间

存在广泛的物质交换和信息传递,而血液循环是其交互作用的重要桥梁。内皮细胞作为血管腔的第一道屏障,更易受到血液中各类蛋白或代谢产物的影响。本综述所总结的多种 As 易感的非血管性疾病,如炎症性疾病(OSAHS、COPD、COVID-19、过敏性哮喘及肝炎)和自身免疫性疾病(RA、强直性脊柱炎及SLE)等,均可通过内分泌的方式直接或间接诱导内皮炎症和氧化应激,引起内皮凋亡及血管舒缩功能障碍。另有一些与脂代谢有关的典型疾病

如NAFLD、PCOS、肥胖及糖尿病等也可通过影响血清中脂质含量、脂肪因子失衡、内皮炎症、氧化应激及功能障碍,继而产生促As的效应。因此,尽管不同疾病所引起的机体病理生理学改变不同,但内皮炎症和氧化应激可能是前述疾病发生As的共同分子基础。据此,在CVD的诊疗过程中,临床医生应更多关注患者是否存在其他脏器的原发性疾病,并判断其与患者的CVD之间是否存在内在联系,进而为患者制定更好的个体化诊疗策略。

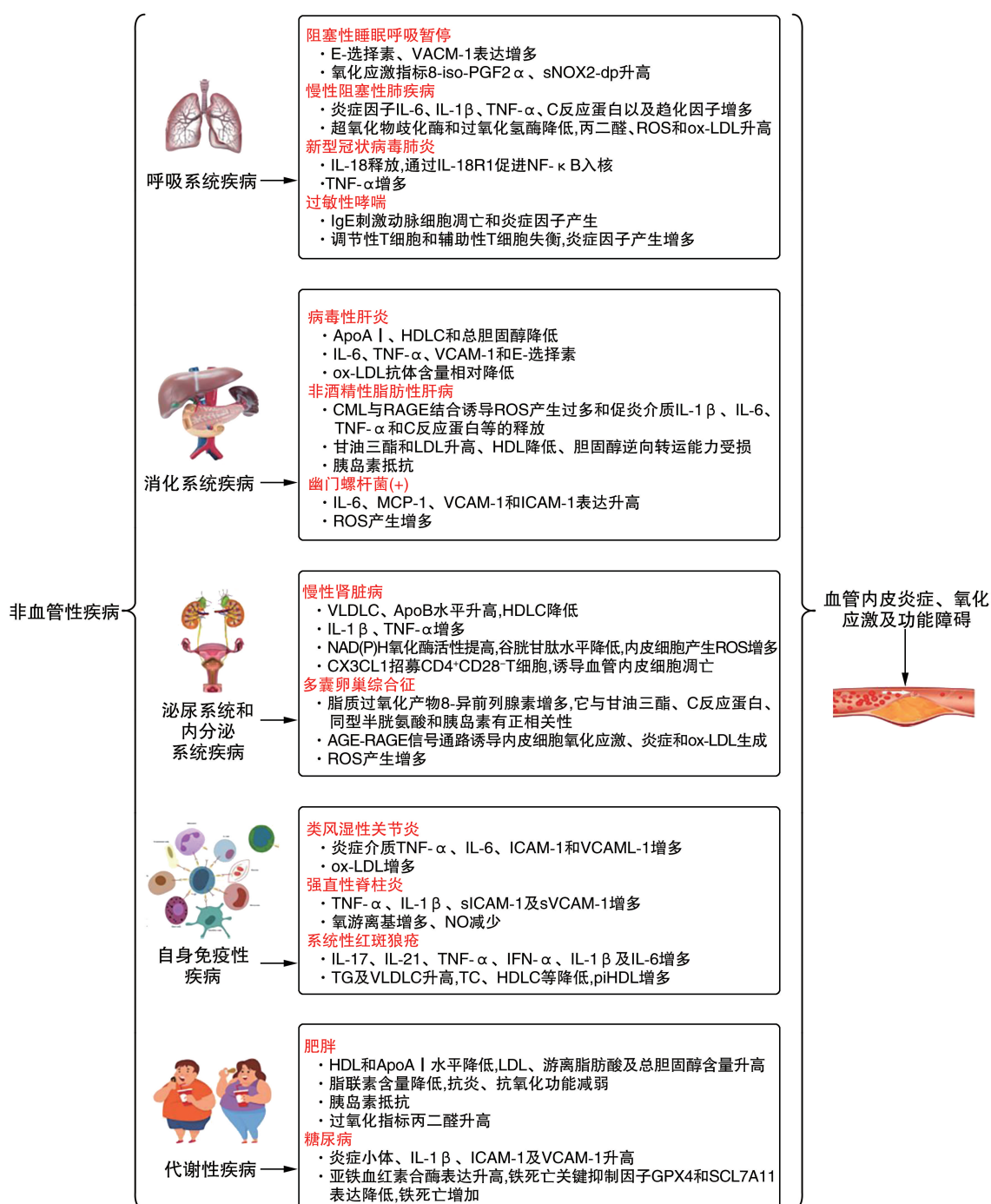


图 3. 非血管性疾病并发 As 的机制

Figure 3. Diagram of the mechanisms of non-vascular diseases complicated by atherosclerosis

[参考文献]

- [1] JEBARI-BENSLAIMAN S, GALICIA-GARCÍA U, LARREA-SEBAL A, et al. Pathophysiology of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3346.
- [2] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [3] HE L, ZHANG C L, CHEN Q H, et al. Endothelial shear stress signal transduction and atherogenesis: from mechanisms to therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 235: 108152.
- [4] 董亚兰, 胡德胜. 动脉粥样硬化的炎症应答特征及运用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(4): 304-312.
DONG Y L, HU D S. Characteristics and application of inflammatory response in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(4): 304-312.
- [5] 肖素军, 赵明. 动脉粥样硬化与免疫[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(4): 277-286.
XIAO S J, ZHAO M. Atherosclerosis and immunity[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(4): 277-286.
- [6] ENGELEN S E, ROBINSON A J B, ZURKE Y X, et al. Therapeutic strategies targeting inflammation and immunity in atherosclerosis: how to proceed? [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(8): 522-542.
- [7] LÉVY P, KOHLER M, MCNICHOLAS W T, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15015.
- [8] LU M, FANG F, WANG Z, et al. Association between OSA and quantitative atherosclerotic plaque burden: a coronary CT angiography study[J]. *Chest*, 2021, 160(5): 1864-1874.
- [9] SONG D, FANG G, MAO S Z, et al. Selective inhibition of endothelial NF- κ B signaling attenuates chronic intermittent hypoxia-induced atherosclerosis in mice[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 270: 68-75.
- [10] LOFFREDO L, ZICARI A M, OCCASI F, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(1): 222-227.
- [11] BIRONNEAU V, TAMISIER R, TRZEPIZUR W, et al. Sleep apnoea and endothelial dysfunction: an individual patient data Meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 52: 101309.
- [12] GOMEZ N, JAMES V, ONION D, et al. Extracellular vesicles and chronic obstructive pulmonary disease(COPD): a systematic review[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 82.
- [13] FISK M, MCENIERY C M, GALE N, et al. Surrogate markers of cardiovascular risk and chronic obstructive pulmonary disease: a large case-controlled study[J]. *Hypertension*, 2018, 71(3): 499-506.
- [14] AMBROSINO P, LUPOLI R, CAFARO G, et al. Sub-clinical carotid atherosclerosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Meta-analysis of literature studies[J]. *Ann Med*, 2017, 49(6): 513-524.
- [15] HUANG D, SU L, HE C, et al. Pristimerin alleviates cigarette smoke-induced inflammation in chronic obstructive pulmonary disease via inhibiting NF- κ B pathway[J]. *Biochem Cell Biol*, 2022, 100(3): 10.
- [16] SHEN Y, YANG T, GUO S, et al. Increased serum ox-LDL levels correlated with lung function, inflammation, and oxidative stress in COPD [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 972347.
- [17] LONG B, BRADY W J, KOYFMAN A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19[J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(7): 1504-1507.
- [18] LIU Y, ZHANG H G. Vigilance on new-onset atherosclerosis following SARS-CoV-2 infection [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 629413.
- [19] SKENDROS P, MITSIOS A, CHRYSANTHOPOULOU A, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(11): 6151-6157.
- [20] ZHANG L, LI M, WANG Z, et al. Cardiovascular risk after SARS-CoV-2 infection is mediated by IL18/IL18R1/HIF-1 signaling pathway axis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 780804.
- [21] GAO P Y, ZHOU W, HUANG P N, et al. Persistent endothelial dysfunction in coronavirus disease-2019 survivors late after recovery [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 809033.
- [22] KNOFLACH M, KIECHL S, MAYR A, et al. Allergic rhinitis, asthma, and atherosclerosis in the bruneck and ARMY studies[J]. *Arch Intern Med*, 2005, 165(21): 2521-2526.
- [23] LIU L C, WANG Y, LIAO M, et al. Allergic lung inflammation promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Transl Res*, 2016, 171: 1-16.
- [24] WANG J, CHENG X, XIANG M X, et al. IgE stimulates human and mouse arterial cell apoptosis and cytokine expression and promotes atherogenesis in ApoE^{-/-} mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9): 3564-3577.
- [25] WANG L, GAO S, XU W, et al. Allergic asthma accelerates atherosclerosis dependent on Th2 and Th17 in apolipoprotein E deficient mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 72: 20-27.
- [26] GAO S, ZHANG W, ZHAO Q, et al. Curcumin ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E deficient asthmatic mice by regulating the balance of Th2/Treg cells [J]. *Phytomedicine*, 2019, 52: 129-135.
- [27] ZHU J, QUYYUMI A A, NORMAN J E, et al. The pos-

- sible role of hepatitis A virus in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *J Infect Dis*, 2000, 182(6): 1583-1587.
- [28] AUER J, LEITINGER M, BERENT R, et al. Hepatitis A IgG seropositivity and coronary atherosclerosis assessed by angiography[J]. *Int J Cardiol*, 2003, 90(2/3): 175-179.
- [29] RIVEIRO-BARCIELA R M, MARCOS-FOSCH C, Martinez-Valle F, et al. Naïve hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients are at risk of carotid atherosclerosis: a prospective study[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(30): 5112-5125.
- [30] WANG C H, CHEN C J, LEE M H, et al. Chronic hepatitis B infection and risk of atherosclerosis-related mortality: a 17-year follow-up study based on 22 472 residents in Taiwan[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2): 624-629.
- [31] TOMIYAMA H, ARAI T, HIROSE K, et al. Hepatitis C virus seropositivity, but not hepatitis B virus carrier or seropositivity, associated with increased pulse wave velocity [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 166(2): 401-403.
- [32] MUÑOZ-HERNÁNDEZ R, AMPUERO J, MILLÁN R, et al. Hepatitis C virus clearance by direct-acting antivirals agents improves endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis: HEP-CAR study[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11(8): e00203.
- [33] TANG A S P, CHAN K E, QUEK J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease increases risk of carotid atherosclerosis and ischemic stroke: an updated Meta-analysis with 135 602 individuals [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2022, 28(3): 483-496.
- [34] PANG Q, SUN Z, SHAO C, et al. CML/RAGE signal bridges a common pathogenesis between atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2020, 7: 583943.
- [35] CHATRATH H, VUPPALANCHI R, CHALASANI N, et al. Dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Semin Liver Dis*, 2012, 32(1): 22-29.
- [36] FADAEI R, POUSTCHI H, MESHKANI R, et al. Impaired HDL cholesterol efflux capacity in patients with non-alcoholic fatty liver disease is associated with subclinical atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11691.
- [37] PRIVITERA G, SPADARO L, ALAGONA C, et al. Hepatic insulin resistance in NAFLD: relationship with markers of atherosclerosis and metabolic syndrome components[J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(3): 449-459.
- [38] SHI H, LI Y, DONG C, et al. Helicobacter pylori infection and the progression of atherosclerosis: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Helicobacter*, 2022, 27(1): e12865.
- [39] LI N, LIU S F, DONG K, et al. Exosome-transmitted miR-25 induced by H. pylori promotes vascular endothelial cell injury by targeting KLF2[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 366.
- [40] XIA X, ZHANG L, WU H, et al. CagA⁺ helicobacter pylori, not CagA⁻ helicobacter pylori, infection impairs endothelial function through exosomes-mediated ROS formation[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 881372.
- [41] DUAN J, WANG C, LIU D, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross-sectional survey [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10408.
- [42] BAJAJ A, XIE D, CEDILLO-COUVERT E, et al. Lipids, apolipoproteins, and risk of atherosclerotic cardiovascular disease in persons with CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(6): 827-836.
- [43] WAKAMATSU T, YAMAMOTO S, ITO T, et al. Indoxyl sulfate promotes macrophage IL-1 β production by activating aryl hydrocarbon receptor/NF- κ /MAPK cascades, but the NLRP3 inflammasome was not activated[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(3): 124.
- [44] NAKANO T, KATSUKI S, CHEN M, et al. Uremic toxin indoxyl sulfate promotes proinflammatory macrophage activation via the interplay of OATP2B1 and DLL4-Notch signaling[J]. *Circulation*, 2019, 139(1): 78-96.
- [45] KIM H Y, YOO T H, HWANG Y, et al. Indoxyl sulfate (IS)-mediated immune dysfunction provokes endothelial damage in patients with end-stage renal disease (ESRD) [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3057.
- [46] DOU L, JOURDE-CHICHE N, FAURE V, et al. The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(6): 1302-1308.
- [47] SUN D, WU Y, DING M, et al. Comprehensive Meta-analysis of functional and structural markers of subclinical atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Angiology*, 2022, 73(7): 622-634.
- [48] FENKCI V, FENKCI S, YILMAZER M, et al. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease[J]. *Fertil Steril*, 2003, 80(1): 123-127.
- [49] CALZADA M, LÓPEZ N, NOGUERA J A, et al. Elevation of isoprostanes in polycystic ovary syndrome and its relationship with cardiovascular risk factors [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42(1): 75-83.
- [50] PERTYNSKA-MARCZEWSKA M, DIAMANTI-KANDARAKIS E, ZHANG J, et al. Advanced glycation end products: a link between metabolic and endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome? [J]. *Metabolism*, 2015, 64(11): 1564-1573.

- [51] PARADISI G, STEINBERG H O, HEMPFLING A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction[J]. *Circulation*, 2001, 103(10): 1410-1415.
- [52] SKEOCH S, CRISTINACCE P L H, WILLIAMS H, et al. Imaging atherosclerosis in rheumatoid arthritis: evidence for increased prevalence, altered phenotype and a link between systemic and localised plaque inflammation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 827.
- [53] AMBROSINO P, LUPOLI R, DI MINNO A, et al. Sub-clinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis: a Meta-analysis of literature studies[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(5): 916-930.
- [54] MAHTTA D, GUPTA A, RAMSEY D J, et al. Autoimmune rheumatic diseases and premature atherosclerotic cardiovascular disease: an analysis from the vital registry [J]. *Am J Med*, 2020, 133(12): 1424-1432.
- [55] SATTAR N, MCCAREY D W, CAPELL H, et al. Explaining how “High-Grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis [J]. *Circulation*, 2003, 108(24): 2957-2963.
- [56] SAHA A, BAGCHI A, CHATTERJEE S, et al. Phenotypic characterization of circulating endothelial cells induced by inflammation and oxidative stress in ankylosing spondylitis [J]. *Free Radic Res*, 2021, 55(5): 520-532.
- [57] YUAN Y, YANG J, ZHANG X, et al. Carotid intima-media thickness in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and updated Meta-analysis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(3): 260-271.
- [58] LU X, WANG Y, ZHANG J, et al. Patients with systemic lupus erythematosus face a high risk of cardiovascular disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021: 107466.
- [59] XU W D, SU L C, XIE Q B, et al. Interleukin-2-inducible T-cell kinase expression and relation to disease severity in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 463: 11-17.
- [60] MARCZYNSKI P, MEINECK M, XIA N, et al. Vascular inflammation and dysfunction in lupus-prone mice-IL-6 as mediator of disease initiation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2291.
- [61] GAÁL K, TARR T, LÖRINCZ H, et al. High-density lipoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1 activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lipids Health Dis*, 2016: 60.
- [62] SMITH C K, SETO N L, VIVEKANANDAN-GIRI A, et al. Lupus high-density lipoprotein induces proinflammatory responses in macrophages by binding lectin-like oxidised low-density lipoprotein receptor 1 and failing to promote activating transcription factor 3 activity[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(3): 602-611.
- [63] MCMAHON M, GROSSMAN J, SKAGGS B, et al. Dysfunctional proinflammatory high-density lipoproteins confer increased risk of atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(8): 2428-2437.
- [64] SANDFORT V, LAI S, AHLMAN M A, et al. Obesity is associated with progression of atherosclerosis during statin treatment[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(7): e003621.
- [65] KATSIKI N, MANTZOROS C, MIKHAILIDIS D P, et al. Lipids and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(4): 347-354.
- [66] MELGAR-LESMES P, SÁNCHEZ-HERRERO A, LOZANO-JUAN F, et al. Chondroitin sulphate attenuates atherosclerosis in ApoE knockout mice involving cellular regulation of the inflammatory response[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(7): 1329-1339.
- [67] YESILBURSA D, SERDAR Z, SERDAR A, et al. Lipid peroxides in obese patients and effects of weight loss with orlistat on lipid peroxides levels[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2005, 29(1): 142-145.
- [68] SHARMA A, CHOI J S Y, STEFANOVIC N, et al. Specific NLRP3 inhibition protects against diabetes-associated atherosclerosis[J]. *Diabetes*, 2021, 70(3): 772-787.
- [69] AZEMI A K, MOKHTAR S S, SHARIF S E T, et al. Clinacanthus nutans attenuates atherosclerosis progression in rats with type 2 diabetes by reducing vascular oxidative stress and inflammation[J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 1432-1440.
- [70] MENG Z, LIANG H, ZHAO J, et al. HMOX1 upregulation promotes ferroptosis in diabetic atherosclerosis [J]. *Life Sci*, 2021: 119935.

(此文编辑 文玉珊)