

动脉粥样硬化性疾病

曾高峰

(南华大学附属第二医院胸心医学中心, 湖南 衡阳 421001)

关键词: 动脉粥样硬化; 相关疾病; 防治

中图分类号: R54 文献标识码: A

动脉粥样硬化性疾病主要包括心血管病、脑血管病和外周血管疾病。据《Lancet》杂志公布的全球疾病负担(GBD)结果^[1], 全球范围内, 慢性非传染性疾病(NCD)占全球死亡原因的 72.3%, 位居首位。而造成死亡人数最多的则为心脑血管疾病, 达 1760 万。其中, 与动脉粥样硬化密切相关的缺血性心脏病和脑卒中共占了所有心脑血管疾病死亡的 85.1%, 缺血性心脏病达 948 万, 较 2006 年的 796 万增加了 19%。对动脉粥样硬化性疾病的防治是科研工作者和医务人员均需面对的重大课题和任务。

1 动脉粥样硬化的研究历史

动脉粥样硬化是一种古老的疾病。2011 年, 科学家从距今 3500 年前的埃及公主木乃伊就发现了动脉粥样硬化的证据。据分析, 死者死亡年龄在 40 岁左右。在我国, 最早的动脉粥样硬化的证据是 1972 年湖南长沙马王堆出土的汉代古尸辛追夫人, 死亡年龄约 50 岁, 距今已 2000 多年, 解剖发现其存在全身性的动脉粥样硬化^[2]。虽然动脉粥样硬化出现的历史悠久, 但对其研究都是最近一百多年的事。这 100 多年研究中, 主要指向胆固醇在动脉粥样硬化形成中的重要作用。1841 年, Vogel 证实了动脉粥样硬化斑块中存在胆固醇。1889 年观察到家族性高胆固醇血症者不但可出现黄色瘤, 且容易在青少年甚至儿童期就夭折于急性心肌梗死。1907 年, 苏联病理学家首次提出动脉粥样硬化与胆固醇直接相关。1910 年, 法国化学家“类固醇之父”Adolf Windaus 发现主动脉粥样斑块内胆固醇高于正常主动脉 20 多倍, 进一步证实动脉粥样硬化与胆

固醇有关。1913 年, Antischkow 用动物实验证实了高胆固醇食物可导致家兔产生动脉硬化, 且观察到了动脉粥样硬化脂质条纹至斑块形成的整个过程、斑块的结构、斑块的好发部位。1974 年, 美国科学家 Goldstein 和 Brown 的发现则是动脉粥样硬化发病机制研究历程中的一个重要的里程碑。他们的发现为胆固醇学说提供了充分而又直接的证据。首先, 他们以纯合子型 FH 患者的皮肤成纤维细胞为对象, 发现了细胞膜表面存在低密度脂蛋白受体 (Low-Density Lipoprotein Receptor, LDL-R), 而后又于 1983 年揭示了 LDL-R 介导的低密度脂蛋白胆固醇的内吞机制。正常情况下, 血液中低密度脂蛋白胆固醇与其受体结合, 结合体被内吞进入细胞内, 然后被溶酶体降解。对家族性高胆固醇血症患者而言, LDL-R 基因发生突变, LDL-R 功能缺陷, 低密度脂蛋白胆固醇体内清除代谢障碍, 从而血液中低密度脂蛋白胆固醇水平过高, 诱发动脉粥样硬化。

动脉粥样硬化的发生发展除与胆固醇尤其低密度脂蛋白胆固醇密切相关外, 另一备受重视的是免疫和损伤炎症机制。早在 1856 年, 德国病理学家 Virchow 就提出动脉粥样硬化是动脉内膜炎症的观点。Ross 教授在其损伤反应学说的基础上, 明确提出了动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病的看法。动脉粥样硬化具有经典炎症变性、渗出及增生等特点。研究证实, 动脉粥样硬化斑块中存在大量的炎性细胞浸润, 血管壁有大量单核细胞、巨噬细胞和淋巴细胞蓄积, 而动脉粥样硬化斑块中的 T 淋巴细胞, 以 CD⁺T 细胞为主, 其中 1 型辅助性 T 细胞 (Th1) 居多。Th1 细胞可通过分泌干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α , 激活巨噬细胞, 促进炎症的发生。对急性冠状动脉综合征患者的血清检测发现, 肺炎衣原体、支原体、巨细胞病毒等病原微生物和 C 反应蛋白、

白细胞介素、选择素、炎症标记物等不同程度的参与动脉粥样硬化的发生发展。Mezzaroma 等(2011)和 Qamar 等(2012)研究发现在动脉粥样硬化引发的急性心肌梗死小鼠动物模型中,抑制炎症反应的活化,可以明显减少炎症细胞的浸润、心肌梗死面积以及心肌细胞凋亡,延缓疾病的发生发展。TLR 是一类重要的模式识别受体,作为新的炎症信号传递门户蛋白,是免疫反应、慢性炎症和脂质代谢紊乱之间的桥梁。致炎物质作为配体,激活相应受体,进而通过 TLR 活化核转录因子 κ B,调节炎症细胞因子的合成和释放。2012 年,《Circulation》(循环杂志)上报道,TLR7 活化可以抑制炎症趋化因子的表达以及 Ly6Chi 等炎症细胞趋化,而其功能缺失可导致动脉粥样硬化病变进展,增加斑块的不稳定性^[3]。提示 TLR7 选择性调控炎症细胞活性参与动脉粥样硬化过程。

动脉粥样硬化是一个复杂的病理过程,学术界从不同角度阐释了其发生和发展机制,目前仍没有一种理论能够全面地阐明动脉粥样硬化的发病机制。然而,正是这种多因素引起的复杂疾病,由于该病程缓慢、发展隐匿,可以长期无任何症状,因此通常不会引起人们的注意。随着疾病的不断发展,血管壁上沉积着的“小斑块”逐渐增多、增大,使动脉壁变硬变厚,动脉变细,整个动脉失去弹性,血流变慢,严重时堵塞血管、中断血流。这种情况如果发生在心脏,就会引起冠心病;发生在脑,就会出现脑梗死;发生外周血管,如肾脏,就会引起肾动脉硬化、肾功能衰竭;如果堵塞眼底血管,将导致视力下降、失明;若发生在下肢,则会出现肢体坏死、溃烂等。严重危害着人类健康,给临床防治带来了极大挑战。

2 动脉粥样硬化与临床相关疾病

2.1 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病) 随着我国经济的快速发展,人们生活方式的改变,高热量、高胆固醇等膳食在饮食结构中所占比例增高,生活和工作的心理压力增大,体力活动减少,使得我国冠心病发病率呈逐年上升趋势。《中国心血管病报告 2014》显示^[4],全国有心肌梗死患者 259 万;心血管病死亡占城乡居民总死亡原因的首位,2013 年农村地区急性心肌梗死(AMI)病死率为 66.62/10 万,城市地区为 51.45/10 万。

随着介入性冠状动脉诊断和治疗技术的普及,冠心病分为非阻塞性和阻塞性冠心病两大类,1 支或多支血管直径狭窄 1%~49% 称为非阻塞性冠心病,而 1 支或多支血管直径狭窄 $\geq 50\%$ 则为阻塞性冠心病。阻塞性冠心病是指冠状动脉粥样硬化使血管官腔狭窄或阻塞,或(和)因冠状动脉功能性改变(痉挛)导致心肌缺血、缺氧坏死而引起的心脏病,亦称缺血性心脏病。分为无症状性心肌缺血、心绞痛、心肌梗死、缺血性心肌病和猝死五大类。非阻塞性冠心病同样可以引起缺血性心脏病,有研究通过多排冠脉 CT 造影和 SPECT 负荷试验对 163 例心绞痛患者进行检查,其中 105 例患者冠脉轻度狭窄,39 例冠脉明显狭窄但仅其中 15 例有血流限制性狭窄且负荷试验结果正常,提示狭窄病变和缺血性心脏病之间并非一致^[5]。

2.2 脑卒中 又称中风或脑血管意外,是一组以急性起病、局灶性或弥漫性脑功能缺失为共同特征的脑血管疾病。动脉粥样硬化引起的缺血、缺氧所致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化是缺血性脑血管疾病的最主要原因,可引起颅内、颅外段脑供血动脉的狭窄及继发血栓形成,动脉粥样硬化斑块及血栓也可脱落形成栓子,从而导致脑梗死(包括血栓形成性脑梗死、栓塞性脑梗死、分水岭梗死)、短暂性脑缺血发作(TIA)等。

2.3 外周血管疾病 动脉粥样硬化最常累及弹性动脉和较多弹性纤维的肌性动脉,随着动脉粥样硬化性斑块增大并向管腔内突出,可引起动脉血管腔的狭窄、闭塞;而动脉中层弹力纤维的变性,造成动脉壁变薄,又可引起动脉扩张类病变。动脉狭窄闭塞常导致冠状动脉、脑部动脉、肾动脉、肢体动脉等供血不足,动脉粥样硬化引起的动脉壁的扩张则主要引起动脉的瘤样改变,发病率最高的是腹主动脉瘤,其他常见的有肾动脉瘤、髂动脉瘤、股总动脉瘤、腠动脉瘤和锁骨下动脉瘤等。

3 高危因素

动脉粥样硬化是一种很常见的疾病,但其发病过程十分复杂,其确切病因尚未完全阐明,一般认为是由遗传和环境因素共同影响引起。早在 1961 年开始,Dawber 和 Kannel 阐明并推广危险因素这一概念。大量的流行病学调查发现,如高血压、高血脂、糖尿病、年龄、早发的冠心病家族史和吸烟等,成为

动脉粥样硬化主要的独立危险因素,其他一些危险因素如凝血和纤溶功能异常、氧化应激、超重和肥胖、同型半胱氨酸、代谢综合征和心理社会因素等等共同参与动脉粥样硬化的发生发展。

危险因素为临床危险评分奠定了基础。1967年,Kannel等创立了针对冠心病的多变量风险函数。而最广为人知的是1998年由Wilson等报道针对冠心病的Framingham Risk Score。该函数是美国国家胆固醇教育项目成人治疗方案计算风险的基础^[6]。该模型采用的10年风险评估为将来患冠心病低、中、高危人群进行分类提供了简便的方法。

4 防 治

动脉粥样硬化是心脑血管疾病共同的病理基础。近20年来,随着血管重建技术(经皮介入或冠状动脉旁路移植术)的发展和推广,给无数病危病重动脉粥样硬化性疾病患者带来了福音。而我国目前对冠心病等心脑血管疾病的防治实践中存在的一个关键问题是重救治,轻预防以及救治后的二级预防和患者的系统管理,其高死亡率、高致残率和高复发率导致了沉重的社会和经济负担。根据动脉粥样硬化斑块发生发展的不同阶段,预防的目的就是延缓这些病变的产生,心脑血管疾病及其突发事件的发生与社会经济、生态环境、文化习俗和生活方式等因素密切相关,伴随着我国的工业化、城镇化、老龄化进程加快,动脉粥样硬化疾病相关危险因素(如高血压、糖尿病、高血脂、吸烟、缺乏体力活动、精神紧张等)急剧增加。大量研究表明,及早对危险因素进行干预,对于已经或尚未确诊为心脑血管疾病

的患者均可减低心脑血管事件的发生率和死亡率。因此,对心脑血管疾病危险因素的评估和干预已成为预防心脑血管事件的重要途径,通过建立心脑血管疾病防治与健康管理的综合防治网络加强我国心脑血管疾病的综合防治,相信,随着现代科技的飞速发展和重视整体、早期预防、复杂干预、个体化治疗等思想逐渐深入人心,动脉粥样硬化相关性心脑血管疾病将最终得到有效控制。

参考文献:

- [1] Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*, 2017. 390(10100):1345-1422.
- [2] 杨永宗, 刘录山, 中国动脉粥样硬化研究纪事(一). *中国动脉硬化杂志*, 2014.22(01):p.95-104.
- [3] Salagianni, M., Galani IE, Lundberg AM, et al. Toll-like receptor 7 protects from atherosclerosis by constraining "inflammatory" macrophage activation. *Circulation*, 2012. 126(8):952-62.
- [4] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等.《中国心血管病报告2014》概要. *中国循环杂志*, 2015.30(7):p.617-622.
- [5] 张运, 陈文强, 缺血性心脏病发病机制的新观点. *中华心血管病杂志*, 2014.42(2):p.94-97.
- [6] Mahmood, S.S., Levy D, Vasan RS, et al., The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*, 2014. 383(9921): 999-1008.

(本文编辑:秦旭平)