

冠心病危险因素致冠状动脉重构机制的研究进展

王 欣 夏 豪

摘 要 冠状动脉重构是动脉粥样硬化过程中冠状动脉管壁对斑块负荷的反应性变化,根据重构方向分为正向重构和负向重构。冠心病危险因素通过多种机制影响冠状动脉重构,包括血管内皮功能紊乱、脂质沉积、平滑肌细胞增殖、炎症、细胞外基质降解等。深入了解冠心病危险因素致冠状动脉重构机制有助于冠心病的诊断和防治。

关键词 冠状动脉重构 危险因素 机制 研究进展

中图分类号 R5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.004

冠状动脉重构(coronary vascular remodeling)现象最早是由Glagov等^[1]在1987年首次发现的。开始的研究方法为尸体解剖检查,发现了冠状动脉内膜弹性层面积同斑块面积正相关,并且发现狭窄在40%以下时管腔面积不受斑块增长的影响。过去一直认为冠状动脉粥样硬化性心脏病的进展是由于粥样斑块的不断加重而造成的,斑块的面积越大,狭窄就越重。也就认为地认定冠状动脉内膜,中层以及外膜的面积都是固定不变的,即认为冠状动脉的整体形态不会改变。但随着研究的深入,过去多通过尸检,现在可利用冠状动脉内超声(intravascular ultrasound, IVUS)和磁共振(magnetic resonance imaging, MRI),发现冠状动脉不但在形态上总横截面积会有改变[增大称为正向重构(positive remodeling),减小称为负向重构(negative remodeling)],其组织结构也会发生改变。冠状动脉重构受到很多因素的影响,包括血流动力学、血管活性物质、生长因子、斑块组成成分、血管内径、剪切力、冠心病危险因素等^[2]。笔者对冠心病危险因素导致冠状动脉重构的机制做如下综述。

一、冠状动脉重构的病理生理学基础

造成冠状动脉重构病理生理机制以及造成两种不同类型重构的因素目前还未完全清楚,并且在动脉粥样硬化、介入术后再狭窄以及移植血管病等不同病理变化中,造成重构的机制也不尽相同。血流动力学的改变,通过内皮系统产生影响,内皮系统的状态同血管自身状态的稳定,血管壁的功能都相关联,它可

以释放多种影响细胞生长、凋亡、迁移的物质。正向重构可能同血管内皮细胞产生的NO和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)有关。MMPs是一组有降解细胞外基质成分能力的蛋白质,它可选择性降解细胞外基质以调节其组成成分。White等^[3]研究表明MMP-3的表达同冠状动脉血管壁的扩张,即正向重构相关联。他们的研究采用免疫组化的方法,发现正向重构的血管壁与负向重构或无重构的血管壁在MMP-3的表达上存在显著性差异,而MMP-1、MMP-2则在各组中无差异。血管壁的负向重构促进成纤维细胞增殖,使胶原纤维沉积,与交联物质表达增多有关,如转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)。

还有研究表明炎症细胞在冠状动脉重构中也起到重要作用。炎症细胞(中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞)可产生MMPs。粥样斑块中大部分MMPs都来自斑块内的泡沫细胞。Allen等^[4]研究表明,斑块的不同类型对重构的影响也不同,有大的脂质核心,巨噬细胞浸润,钙沉积的出血性斑块,炎症斑块,更容易发生正向重构。与高胆固醇血症有关的薄帽状结构的粥样斑块与破裂斑块同内弹力膜的正向重构也有关。而炎症标志物,如巨噬细胞、MMPs,在斑块破裂中起到重要作用。同时也显示大部分由纤维构成的斑块,可造成内弹力膜的收缩,导致冠状动脉负向重构。

现在逐渐发现冠状动脉重构的方向同其临床表现也有一定的关系^[5,6]。急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)大多为正向血管重构,而稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD)大多为血管壁的负向重构。而易导致ACS的斑块一般都是炎性的增殖性斑块,富含巨噬细胞和淋巴细胞,平滑

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81270184)

作者单位:430060 武汉大学人民医院

通讯作者:夏豪,主任医师、教授、博士生导师,电子信箱:xia-

hao1966@163.com

肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 和胶原较少,易于破裂,这同前述的炎性破裂斑块易造成代偿性扩张相吻合^[7-9]。稳定性斑块多为纤维性,同血管壁的皱缩有关。故判断重构是代偿性扩张还是皱缩对评价斑块的性质和稳定性有重要意义。

二、冠心病危险因素致冠状动脉重构的机制

冠心病危险因素致冠状动脉重构机制仍然是当前研究的热点,目前已发现冠状动脉重构方向与冠心病危险因素的关系,详见表 1,但其中的机制并未完全阐明。一般认为冠状动脉正向重构多见于 ACS 患者;而冠状动脉负向重构更多见于合并吸烟、糖尿病、纤维钙化性疾病的冠心病患者。

表 1 冠状动脉重构与冠心病危险因素的关系^[10]

传统冠心病危险因素	正向重构	负向重构
糖尿病		+
高血压		+
高脂血症	high HDL	high LDL
吸烟		+
年龄		+
性别	未知	未知
家族史	未知	未知

HDL. 高密度脂蛋白胆固醇;LDL. 低密度脂蛋白胆固醇

1. 糖尿病:在合并糖尿病的冠心病患者中,冠状动脉动脉重构的主要机制是细胞外基质修饰、血管内皮细胞和平滑肌细胞功能转变和细胞交互作用改变^[11,12]。高血糖、氧化应激、NO 生成减少能够导致冠状动脉负向重构。糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 是合并糖尿病的冠心病患者冠状动脉重构的关键因子,AGEs 通过增加细胞外基质体积、交联基质蛋白、损害细胞膜的弹性调节细胞外基质修饰,并且 AGEs 能够降低 MMPs 的生物活性,这主要是通过改变 TGF- β 的生物活性实现的^[13]。糖化蛋白通过 AGEs 受体和糖基化转录因子信号通路损害血管内皮细胞功能。这一过程会产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS),最终进一步导致血管内皮功能紊乱。ROS 导致毛细血管基膜通透性增加,容许吞噬细胞迁移和血浆蛋白渗出。内皮细胞表达黏附分子,白细胞聚集,促进单核-吞噬细胞的渗出和泡沫细胞的形成。表达过多的蛋白质交联于细胞外基质,同时细胞外基质合成亢进、降解减少,导致基质体积增加^[14]。低 NO 水平促进 SMC 增殖、阻碍其凋亡,渗出的吞噬细胞和 SMC 进一步增加冠状动脉内膜/中膜的厚度,最终导致冠状动脉负向

重构。

2. 高血压:在合并高血压的冠心病患者中,冠状动脉负向重构存在两种方式:①外膜和内膜直径减少,中膜/内膜直径比例增加,中膜横截面积不变;②中膜增厚,内膜萎缩,导致中膜横截面积增大,中膜/内膜直径比增加^[15]。高血压能够引起血管内皮细胞功能紊乱、减少 NO 的合成,引起血管收缩、内皮细胞凋亡。同时高血压能增加缩血管物质的合成,例如血管紧张素 II (angiotension II, Ang II)、内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、直接或间接导致血管收缩、SMC 增殖、内皮细胞过度凋亡、低强度的炎性反应、纤维化,最终引起冠状动脉皱缩^[16,17]。冠状动脉负向重构往往伴随外周细胞凋亡和向心性重构。Ang II、ET-1 引起 ROS 生成增多,ROS 调节炎性反应的强度,低强度的炎性反应能够刺激细胞外基质重构相关因子的表达,同样 MMPs 也能调节细胞外基质重构。因此,在合并高血压的冠心病患者中,氧化应激增加、SMC 增殖、内皮细胞凋亡、低强度炎性反应、纤维化导致冠状动脉负向重构。

3. 高脂血症:高脂血症的患者同样存在内皮功能紊乱、NO 生物利用度下降、氧化应激增加、炎性因子表达增加^[18,19]。氧化性低密度脂蛋白胆固醇 (oxidized LDL, ox-LDL) 抑制血管内皮细胞 NO 的合成 (endothelial NO synthase, eNOS),增加血管内皮黏附分子的表达,炎性细胞从而黏附与血管内皮。也有研究认为 ox-LDL 通过刺激有丝分裂因子和促纤维化因子的表达导致 SMC 增殖和胶原沉积。冠状动脉负向重构与血浆中 LDL 水平升高、HDL 水平降低有关,而且冠状动脉正向重构和 HDL 水平升高有关。Hamasaki 等研究证明未得到有效降脂药物治疗的高胆固醇血症患者冠状动脉管腔面积比得到有效降脂患者官腔面积要小得多,提示降脂治疗是通过增加冠状动脉内膜面积而不是减小粥样斑块面积来达到目的,也证明了降脂治疗能够导致冠状动脉正向重构。

4. 吸烟:吸烟能够导致血管内皮细胞功能紊乱、血管收缩。内皮细胞长期暴露于尼古丁下,会造成细胞内连接复合体、细胞内液、微管系统的破坏,增加内皮细胞表面黏附分子的表达。单核细胞黏附在内皮细胞的数量增多,并从内皮细胞之间移入内皮下成人吞噬细胞,通过清道夫受体吞噬 ox-LDL,转变为泡沫细胞形成最早的粥样硬化病变脂质条纹^[20]。吸烟导致体内持续存在低强度的炎性反应。Perlstein 等研究证明吸烟者循环血液中的白细胞计数高于不吸

烟者,并且炎症标志物,包括C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)、可溶性的细胞黏附分子-1(intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、E-选择素、P-选择素,同样明显高于不吸烟者。吸烟通过刺激NADPH的表达增加超氧阴离子的浓度,导致NO合成减少、血管收缩和血管内皮功能紊乱。吸烟促进炎症反应、氧化应激、NO合成减少,从而引起MMPs活性增强、SMC迁移和增殖,最终导致冠状动脉负向重构。

5. 年龄:年龄的增长能够引起eNOS减少、eNOS磷酸化缺失,最终导致NO减少。内皮细胞合成的NO对血管舒缩和生长起着重要的作用。血管损伤后,NO表达上调后能够加快血管再内皮化的速率,从而使新生血管早期再生。同时,随着年龄的增长,血管SMC增殖也会受到抑制。这些因素最终都会导致冠状动脉负向重构。

6. 家族史和性别:关于冠状动脉重构与家族史、性别的关系研究并不充分。Schächinger等研究表明存在冠心病家族史的患者冠状动脉血流调节会受到损害,认为由此会导致冠状动脉负向重构。雌二醇能到增加eNOS和NO的活性,因此女性在绝经前冠状动脉重构以发生正向重构为主。

三、针对冠心病危险因素致冠状动脉重构机制的治疗

随着对冠心病危险因素致冠状动脉重构研究的深入,我们能采取更加有针对性的治疗方法。例如,在合并糖尿病的冠心病患者,采用胰岛素增敏剂能够显著降低糖尿病患者各种心血管并发症的发生。胰岛素增敏剂通过竞争性激活过氧化物酶增殖体 γ (peroxisomal proliferator activated receptor γ , PPAR- γ)在冠状动脉粥样硬化进展中起到保护内皮功能的作用,并通过调节炎症反应、内皮细胞功能、血栓前状态、血压、内皮细胞凋亡、血糖水平来延缓冠状动脉皱缩的发生、发展。Bagi等研究表明PPAR- γ 配体内皮细胞NO(endothelial NO, eNO)的合成与释放,可能的机制是通过减少NADPH氧化酶介导的过氧化物的合成和eNOS的表达实现的。Haffner等研究罗格列酮能够减低冠心病合并糖尿病患者血浆中CRP和MMPs的水平,Pfützner等关于吡格列酮的研究也得出了同样的结论。然而胰岛素增敏剂也存在体重增加和水肿等不良反应,特别是在和胰岛素联合使用时,新型选择性的PPAR- γ 调节剂(例如metaglidase)能够发挥内皮PPAR- γ 激动作用,并且避免

体重增加、水肿等不良反应。Fryer等研究提示二甲双胍通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)增加eNOS的表达。

研究证明抗高血压药物,例如血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin-receptor blockers, ARB)通过抑制ET-1的活性对血管内皮功能发挥保护作用。 β 受体阻滞剂通过增加冠状动脉血流保护血管内皮细胞,可能的机制是通过NO介导的血管舒张实现的。钙通道阻滞剂(calcium-channel blockers, CCB)能够改善血管内皮功能紊乱,并且通过拮抗ET-1受体、减少LDL在血管内皮下沉积发挥保护血管内皮作用。他汀类是另一类通过激活eNOS表达调节血管内皮功能,同时能够增加冠状动脉内NO合成、稳定斑块、抑制血小板聚集,在一定程度上逆转冠状动脉粥样硬化。

冠状动脉重构具有重要的临床意义,对冠心病患者治疗方法的选择有直接影响。大部分传统的冠心病危险因素均引起冠状动脉负向重构(HDL除外),涉及血管内皮功能紊乱、脂质沉积、SMC增殖、炎症、细胞外基质降解等参与了冠状动脉皱缩的病理生理过程,而eNOS表达下降是其中的关键。针对冠心病传统危险因素的预防能够降低冠心病的发生率,著名的Framingham心血管研究已经证实这一点。同样对于冠心病患者,针对冠心病传统危险因素的治疗能够延缓甚至逆转冠状动脉粥样硬化,从而达到延长患者生存时间,提高生存质量。然而冠心病危险因素导致冠状动脉重构具体病理生理机制并未完全阐明,需要进一步深入研究。

参考文献

- 1 Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, *et al.* Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries[J]. N Engl J Med, 1987, 317(25):1371-1375
- 2 Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, *et al.* Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(25):2379-2393
- 3 White AJ, Duffy SJ, Walton AS, *et al.* Matrix metalloproteinase-3 and coronary remodeling: implications for unstable coronary disease[J]. Cardiovasc Res, 2007, 75(4):813-820
- 4 Allen TJ, Jandeleit-Dahm KA. Preventing atherosclerosis with angiotensin-converting enzyme inhibitors: emphasis on diabetic atherosclerosis[J]. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2005, 5(6):503-512

- 5 Cilla M, Peña E, Martínez MA, *et al.* Comparison of the vulnerability risk for positive versus negative atheroma plaque morphology[J]. J Biomech, 2013, 46(7): 1248 – 1254
- 6 Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability [J]. Circulation, 2002, 105(8): 939 – 943
- 7 Finet G, Ohayon J, Rioufol G. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque (impact on stability or instability) [J]. Coronary Artery Disease, 2004, 15(1): 13 – 20
- 8 Humphrey J. Vascular mechanics, mechanobiology, and remodeling [J]. Journal of Mechanics in Medicine and Biology, 2009, 9(2): 243 – 257
- 9 Ohayon J, Finet G, Gharib AM, *et al.* Necrotic core thickness and positive arterial remodeling index (emergent biomechanical factors for evaluating the risk of plaque rupture) [J]. American Journal of Physiology: Heart, 2008, 295(2): 717 – 727
- 10 Pant R, Marok R, Klein LW. Pathophysiology of coronary vascular remodeling: relationship with traditional risk factors for coronary artery disease [J]. Cardiol Rev, 2014, 22(1): 13 – 16
- 11 Spinetti G, Kraenkel N, Emanuelli C, *et al.* Diabetes and vessel wall remodelling: from mechanistic insights to regenerative therapies [J]. Cardiovasc Res, 2008, 78(2): 265 – 273
- 12 Wilkinson FL, Liu Y, Rucka AK, *et al.* Contribution of VCAF – positive cells to neovascularization and calcification in atherosclerotic plaque development [J]. J Pathol, 2007, 211(3): 362 – 369
- 13 Olesen P, Nguyen K, Wogensen L, *et al.* Calcification of human vascular smooth muscle cells: associations with osteoprotegerin expression and acceleration by high – dose insulin [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(2): 1058 – 1064
- 14 Gao L, Kang L, Chen Q, *et al.* Advanced glycation end products inhibit production and activity of matrix metalloproteinase – 2 in human umbilical vein endothelial cells [J]. J Int Med Res, 2007, 35(5): 709 – 715
- 15 Ceravolo GS, Montezano AC, Jordão MT, *et al.* An interaction of renin – angiotensin and Kallikrein – Kinin systems contributes to? vascular hypertrophy in angiotensin II – induced? Hypertension: in vivo and in vitro studies [J]. PLoS One, 2014, 9(11): e111117
- 16 Duchene J, Cayla C, Vessillier S, *et al.* Laminar shear stress regulates endothelial kinin B1 receptor expression and function: potential implication in atherogenesis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(11): 1757 – 1763
- 17 Candemir B, Ertas FS, Ozdol C, *et al.* Effect of hypertension on coronary remodeling patterns in angiographically normal or minimally atherosclerotic coronary arteries: an intravascular ultrasound study [J]. Clin Exp Hypertens, 2012, 34(6): 432 – 438
- 18 Eshtehardi P, McDaniel MC, Dhawan SS, *et al.* Effect of intensive atorvastatin therapy on coronary atherosclerosis progression, composition, arterial remodeling, and microvascular function [J]. J Invasive Cardiol, 2012, 24(10): 522 – 529
- 19 Voros S, Joshi P, Qian Z, *et al.* Apoprotein B, small – dense LDL and impaired HDL remodeling is associated with larger plaque burden and more noncalcified plaque as assessed by coronary CT angiography and intravascular ultrasound with radiofrequency backscatter: results from the ATLANTA I study [J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(6): e000344
- 20 Sansone R, Stegmann E, Ozaslan G, *et al.* Early and late response – to – injury in patients undergoing transradial coronary angiography: arterial remodeling in smokers [J]. Am J Cardiovasc Dis, 2014, 4(2): 47 – 57

(收稿日期: 2014 – 12 – 11)

(修回日期: 2014 – 12 – 24)

冠状动脉疾病的生物学标志物

闫 微 王 妹 李竹琴

摘 要 冠状动脉疾病是动脉粥样硬化最常见表现之一, 炎症在冠状动脉粥样硬化的发生和发展, 尤其在冠状动脉斑块形成的起始、不稳定的进展直至最后破裂的过程中, 起着主要的推动作用。冠状动脉粥样硬化斑块不稳定相关的生物学标志物, 如 C 反应蛋白、髓过氧化物酶、脂蛋白相关磷脂酶 A2、基质金属蛋白酶、妊娠相关蛋白 A、Salusin、生长分化因子 – 15 等是心血管疾病风险预测的重要指标。

关键词 冠状动脉疾病 生物学标志物 炎症 心血管疾病风险 急性冠状动脉综合征

中图分类号 R543

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.07.005

动脉粥样硬化被认为是一种慢性炎性疾病, 涉

及多细胞和化学介质之间相互作用的动态病理过程。多种生物学标志物在动脉粥样硬化炎症反应的不同时期进行表达, 本文旨在探讨冠状动脉疾病生物学标志物的最新进展, 为心血管疾病提供更多的治疗机会。

基金项目: 黑龙江省卫生厅基金资助项目 (2005 – 138); 黑龙江省卫生厅科研项目 (2007 – 161)

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第一医院

通讯作者: 李竹琴, 电子信箱: 1980365636@qq.com