

· 专题笔谈 ·

炎症在动脉粥样硬化血栓形成疾病中的作用

葛均波 张友恩 姚 康

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是血管系统疾病的主要病理基础,粥样斑块是动脉内膜的局部非对称性增厚,主要由血液来源的炎性细胞、免疫细胞及血管壁的血管平滑肌细胞、内皮细胞等细胞成分,结缔组织成分,脂质和碎片等组成^[1]。AS 影响不同的血管,包括主动脉、颈动脉、冠状动脉和周围动脉等,临床表现为冠状动脉疾病、脑缺血性疾病和周围动脉疾病等。AS 的主要并发症是血栓形成,称为动脉粥样硬化血栓形成(atherothrombosis),可引起动脉局部/远端栓塞,而 AS 及其血栓形成导致的各种血管疾病称作动脉粥样硬化血栓形成疾病(atherothrombotic diseases),如心肌梗塞、卒中、急性下肢缺血,甚至可导致血管性死亡。

近年来 AS 血栓形成的发病机制研究有了较大进展^[2],其病因学理论已演变为复杂的生物学过程,如内皮功能障碍、炎症反应、细胞凋亡和组织因子等。目前炎症在其发生发展中具有重要作用,可导致斑块形成、进展及破裂,本文主要从炎症反应方面进行讨论。

1 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与动脉粥样硬化血栓形成 肝脏是循环系统 CRP 的唯一产生部位的观点不精确,目前已发现 CRP 亦可产生于人的主动脉内皮细胞、血管平滑肌细胞、肾脏、神经元及动脉斑块^[3]。并认为 CRP 既是 AS 血栓形成的“marker”,又是其“maker”。有研究提示血清/颈动脉斑块中 CRP 水平与内膜/中膜比例正相关,且 CRP 水平 > 10 倍正常动脉,进一步支持 CRP 与 AS 血栓形成疾病的相关性。已有较多数据显示 CRP 通过改变内皮细胞的溶纤维蛋白平衡,促进纤维蛋白产生,导致血栓形成^[4]。有实验表明,人 CRP 转基因小鼠可促进血管损伤后血栓反应^[5]。在一项临床试验中,通过给受试者注射高纯度 CRP,可激活血液凝固系统,导致凝血酶原浓度升高 3 倍、D-二聚体升高 3.5

倍,进一步支持 CRP 具有促血栓形成作用^[6]。Sahin T 等^[7]的观察结果表明,高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)与心房功能呈显著负相关,高 hs-CRP 水平可能为心房血栓的一个预测因子。

2 血小板与动脉粥样硬化血栓形成 动脉粥样硬化血栓形成是一个复杂的慢性炎症疾病,在这一系列的过程中,血小板起着很重要的作用,其中包括血小板的活化、聚集、释放炎症因子以及血小板与白细胞、内皮细胞间的作用等方面。另外,血小板在 AS 的起始及进展中影响一系列的內皮及炎症反应。但以往对于血小板在 AS 进展的作用一直不清楚,直到最近一段时间,在活体显微镜检查及合理的 AS 动物模型的应用下,才明确血小板甚至可以在血管內皮细胞(EC)正常状态黏附于动脉壁,启动/参与 AS/血栓形成的进程^[8]。此外,一些小鼠体内/外研究均显示血小板可激活 AS 早期事件,并在 AS 病变形成过程起关键作用。尽管来源于人的这类数据非常有限,但已有部分证据显示血小板参与了人的 AS 进程^[9]。

尽管临床上抗血小板药(阿司匹林、氯吡格雷)在患者身上并未表现出重大作用,但绝大多数在高危患者中使用抗血小板治疗目的在于二级预防。所以,在 AS 早期患者的一级预防中抗血小板策略的长期有效性仍需要进一步的临床试验进行评价^[9]。

3 树突状细胞与动脉粥样硬化血栓形成 树突状细胞(dendritic cells, DCs)是体内功能强大的专职抗原呈递细胞(antigen presenting cell, APC),有效地摄取和处理抗原,并将抗原呈递给 T 淋巴细胞,激发初始免疫应答,其激活 T 淋巴细胞的作用是单核巨噬细胞或 B 淋巴细胞等 APC 的数十至数百倍,在免疫应答的诱导和调节中发挥关键作用^[10]。1995 年 Bobry-Shev YV 等^[11]首先在正常动脉壁中发现了 DCs,这种血管 DCs 主要存在于内膜下,与内皮细胞和平滑肌细胞直接接触。在血流涡流压力较大处成簇状聚集,高表达组织相容性复合物 II(major histocompatibility complex class II, MHC-II),进一步研究表明 AS 斑块中 S-100 及 CD1a 阳性的 DCs 较正常动脉壁明显增多。研究发现 DCs 存在于正常动脉壁中,并且在 AS 病变部位数量增多,提示其在 AS 的发生发展中起着重

作者单位:复旦大学附属中山医院心内科,上海市心血管病研究所(上海 200032)

通讯作者:葛均波, Tel: 021-64223006, E-mail: jbg@zs-hospital.sh.cn

DOI: 10.7661/CJIM.2013.12.1589

要作用^[12]。在 AS 内膜的斑块中含量可达 10% ~ 30%, 尽管尚不明确这些 DCs 在复杂的斑块环境中的具体作用, 但最近的部分实验提示 DCs 作用于新生 AS 斑块进程中泡沫细胞 (foam cells) 的形成及促进 Th1 介导的斑块免疫应答^[13]。亦有研究表明在 AS 斑块中, 当 DCs 数量显著增多且 90% 集中于斑块表面时, 表示该 AS 斑块有恶化趋势^[14]。

梁春等^[15]研究亦发现在人动脉血管可见内膜的增厚及泡沫细胞等 AS 早期病理表现, 提示血管 DCs 聚集于 AS 早期病变部位, 可能参与了其早期免疫反应。Ge J 等^[16]研究发现高级糖基化终产物 (advanced glycosylation end products, AGEs) 可能通过上调 DCs 的 AGEs 受体 (RAGE) 和清道夫受体-A (scavenger receptor-A, SR-A) 诱导其成熟, 并增强 DCs 刺激 T-细胞增殖及细胞因子的分泌, 提示 AGEs 和 DCs 在 AS 进程中相互作用。Ox-LDL 激活 DCs 并参与动脉硬化的炎症反应过程, 但是调控机制尚不明确。Wu C 等^[17]的研究发现 miR-181a 能通过靶向 c-fos 基因而减弱 Ox-LDL 对 DCs 的免疫炎症激活作用, 从而诱导 DCs 的负向免疫调控。

有关 AS 斑块中 DCs 数量比较的研究显示, AS 斑块中的 DCs 数量在具有急性缺血症状的患者中显著增加^[18]。目前比较认可的机制是 DCs 在 AS 病程中失去了其成熟状态下的胞葬作用 (efferocytosis), 尽管有体外实验显示与胞葬作用受体 CD36、 αv 结合素类, 及桥分子乳脂脂肪球 EGF 因子 8 蛋白 (MFGE-8) 具有相关性, 但如何减弱胞葬作用的机制仍然尚未阐明。体外实验, 未成熟的 DCs, 许多受体包括 AXL/TYRO、CD36、 $\alpha v \beta 5$ 及 TIM-3 参与胞葬作用, 但这些受体在体内的作用还不明确^[10]。

4 髓系抑制细胞与动脉粥样硬化血栓形成 髓系抑制细胞 (myeloid derived suppressor cells, MDSC) 是来源于骨髓的一类异质细胞的总称, 以其来源和在脾脏及外周组织中对 T 淋巴细胞的免疫抑制, 介导肿瘤细胞的免疫逃避的特性而命名。MDSC 在小鼠骨髓细胞中的比例达到 30% ~ 50%, 目前较多采用 CD11b 和 Gr-1 鉴别小鼠的 MDSC, 而人的采用 CD14⁻CD33⁺CD11b⁺ 表面标识^[19]。杨向东等^[20]实验结果显示, 多种急性炎性刺激, 如脂多糖 (LPS) 可以动员小鼠骨髓和脾脏的 CD11b⁺ Gr-1⁺ 细胞, 释放到循环并浸润外周组织。组胺参与 CD11b⁺ Gr-1⁺ 细胞的分化; 骨髓分离的髓系抑制细胞体外可被诱导分化成单核巨噬细胞并吞噬氧化型低密度脂蛋白形成泡沫细胞。推测 MDSC 可能作为免疫细胞的前体细胞

参与了 AS 的形成与进展, 关于 MDSC 在血栓形成中的作用尚不清楚。

5 人巨细胞病毒与动脉粥样硬化血栓形成 人巨细胞病毒 (Human cytomegaloviruses, HCMV) 是疱疹病毒科 β 属的一种双链线状 DNA 病毒, 可经呼吸道、消化道及各种体液分泌物、器官移植等传播进入人体, 激活后攻击的靶向细胞主要是血管内皮细胞、上皮细胞以及外周血中的白细胞。

HCMV 在血管系统中的慢性炎症参与了一系列心血管疾病的进程, 如 AS、再狭窄及移植血管硬化。许从峰等^[21]研究提示 HCMV 感染可上调内皮细胞 ECV-304 表达单核细胞趋化蛋白 1 和不规则趋化因子, 表明人巨细胞病毒感染参与动脉粥样硬化的形成和发生, 可能与人巨细胞病毒上调内皮细胞趋化因子表达有关。在过去很长一段时间, 关于 HCMV 是否参与 AS 血栓形成的发病备受争议, 虽然已有流行病学和病理学提示 HCMV 参与 AS 血栓形成的发生, 但至今仅有个案报道显示正常免疫力患者中同时存在急性 HCMV 感染及血栓形成^[22, 23]。尽管 HCMV 在 AS 血栓形成的发病中尚无确切证据, 不过疱疹病毒家族可迅速将不凝状态下血管 ECs 的表型转化为前凝血质。有研究认为纯化的 HCMV 可直接与凝血激酶蛋白相互作用, 并替代合成的促凝磷脂 (procoagulant phospholipid, proPL) 催化凝血酶的生成^[24]。

6 抑制炎症反应有望干预动脉粥样硬化病变的进程 鉴于炎症在动脉粥样硬化病变发生、发展中的作用, 已有研究显示具有抑制炎症反应作用的他汀类调脂药物可抑制动脉粥样硬化病变的进展, 且能稳定易损斑块, 降低心血管事件的发生^[25]。丹红注射液由丹参与红花配伍而成的中药注射剂, 研究显示具有抗凝、抗氧化以及抑制炎症反应的效应^[26, 27]。近来我们应用丹红注射液研究其对 DCs 的免疫成熟的影响, 发现它对氧化低密度脂蛋白诱导的 DCs 的成熟具有抑制作用, 这可能部分与其通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 介导的信号转导通路有关^[28]。抑制 DCs 的成熟有助于抑制血管壁的炎症反应, 提示传统的中药在抑制炎症反应、阻抑动脉粥样硬化病变中也有一定的效应, 但这方面仍需要深入探讨。

尽管关于 AS 血栓形成疾病的机制方面取得了一些成果, 遗憾的是目前尚缺少大规模临床数据, 仍需要进一步的研究, 将实验研究转化为临床, 为将来患者/具有危险因素的人群在诊断、监测及管理方面提供新的工具。

参 考 文 献

- [1] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685-1695.
- [2] Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(10): 932-942.
- [3] Grad E, Danenberg HD. C-reactive protein and atherothrombosis: cause or effect [J]. *Blood Rev*, 2013, 27(1): 23-29.
- [4] Kobayashi S, Inoue N, Ohashi Y, et al. Interaction of oxidative stress and inflammatory response in coronary plaque instability: important role of C-reactive protein[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(8): 1398-1404.
- [5] Danenberg HD, Szalai AJ, Swaminathan RV, et al. Increased thrombosis after arterial injury in human-reactive protein-transgenic mice [J]. *Circulation*, 2003, 108(5): 512-515.
- [6] Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans [J]. *Circ Res*, 2005, 96(7): 714-716.
- [7] Sahin T, Acar E, Celikyurt U, et al. Relation of hs-CRP and BNP levels with the atrial spontaneous echo contrast and thrombi in permanent atrial fibrillation patients with different etiologies [J]. *Med Sci Monit*, 2012, 18(2): CR78-CR87.
- [8] Massberg S, Brand K, Grüner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation [J]. *J Exp Med*, 2002, 196(7): 887-896.
- [9] Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(12): 3378-3384.
- [10] Thorp E, Subramanian M, Tabas I. The role of macrophages and dendritic cells in the clearance of apoptotic cells in advanced atherosclerosis [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(9): 2515-2518.
- [11] Bobryshev YV, Lord RS. S-100 positive cells in human arterial intima and in atherosclerotic lesions [J]. *Cardiovasc Res*, 1995, 29(5): 689-696.
- [12] Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2002, 91(4): 281-291.
- [13] Paulson KE, Zhu SN, Chen M, et al. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2010, 106(2): 383-390.
- [14] Bobryshev YV, Lord RS. Mapping of vascular dendritic cells in atherosclerotic arteries suggests their involvement in local immune-inflammatory reactions [J]. *Cardiovasc Res*, 1998, 37(3): 799-810.
- [15] 梁春, 罗育坤, 王克强, 等. 血管树突状细胞在人主动脉粥样硬化早期病变中的分布 [J]. *解剖学杂志*, 2003, 26(3): 222-224.
- [16] Ge J, Jia Q, Liang C, et al. Advanced glycosylation end products might promote atherosclerosis through inducing the immune maturation of dendritic cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2157-2163.
- [17] Wu C, Gong Y, Yuan J, et al. microRNA-181a represses ox-LDL-stimulated inflammatory response in dendritic cell by targeting c-Fos [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(11): 2355-2363.
- [18] Yilmaz A, Lochno M, Traeg F, et al. Emergence of dendritic cells in rupture-prone regions of vulnerable carotid plaques [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 176(1): 101-110.
- [19] Peranzoni E, Zilio S, Marigo I, et al. Myeloid-derived suppressor cell heterogeneity and subset definition [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 238-244.
- [20] 杨向东, 姜宜成, 沈成兴, 等. 脂多糖动员骨髓 CD11b⁺Gr-1⁺髓系抑制细胞及其吞噬氧化型低密度脂蛋白形成泡沫细胞 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(3): 189-192.
- [21] 许从峰, 牛玉宏, 罗育坤, 等. 巨细胞病毒感染参与动脉粥样硬化发生的机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11(6): 537-540.
- [22] Ofotokun I, Carlson C, Gitlin SD, et al. Acute cytomegalovirus infection complicated by vascular thrombosis: a case report [J]. *Clin Infect Dis*, 2001, 32(6): 983-986.
- [23] Delbos V, Abgueguen P, Chennebault JM, et al. Acute cytomegalovirus infection and venous thrombosis: role of antiphospholipid antibodies [J]. *J Infect*, 2007, 54(1): e47-e50.
- [24] Popović M, Smiljanić K, Dobutović B, et al. Human cytomegalovirus infection and atherothrom-

- bosis[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33(2): 160-172.
- [25] Waters DD. Meta-analyses of statin trials: clear benefit for primary prevention in the elderly[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 14. pii: S0735-1097(13)03879-5. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.068. [Epub ahead of print].
- [26] 陈敬然, 曹建荣. 丹红注射液的临床应用进展及安全性评价[J]. 山西医药杂志, 2010, 39(10): 948-950.
- [27] 赵培欣, 江珊. 丹红注射液对 PCI 术后患者 ET-1、sP-select 及 hs-CRP 的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(1): 11-14.
- [28] Liu H, Wang S, Sun A, et al. Danhong inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced immune maturation of dendritic cells via a peroxisome proliferator activated receptor γ -mediated pathway[J]. J Pharmacol Sci, 2012, 119(1): 1-9.

(收稿:2013-09-12 修回:2013-09-23)

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2014 年《中国中西医结合杂志》

《中国中西医结合杂志》是由中国科学技术协会主管、中国中西医结合学会和中国中医科学院主办的中西医结合综合性学术期刊。1981 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任总编辑。设有述评、专家论坛、专题笔谈、临床论著、基础研究、临床报道、综述、学术探讨、思路与方法学、临床试验方法学、病例报告、中医英译、会议纪要等栏目。本刊多次获国家科委、中宣部、新闻出版署及国家中医药管理局颁发的全国优秀期刊奖;2001 年被新闻出版署评为“双效期刊”,列入中国期刊方阵;2003—2012 年连续 10 年被评为“百种中国杰出学术期刊”;3 次获中国科协择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助;4 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”资助;4 次获“中国科协精品科技期刊工程项目期刊”。并被多种国内外知名检索系统收录,如:中国科学引文数据库、中国生物医学文献数据库、美国医学索引(MEDLINE)、美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、日本《科学技术文献速报》(JST)、美国《乌利希期刊指南》(Ulrich's PD)、波兰《哥白尼索引》(IC)、英国《国际农业与生物科学研究中心》(CABI)、WHO 西太平洋地区医学索引(WPRIM)等;为中国科技论文统计源期刊、中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,被编入《中文核心期刊要目总览》,每年影响因子及总被引频次在中医药类期刊中均名列前茅。

《中国中西医结合杂志》为大 16 开本,月刊,128 页;铜版纸印刷,彩色插图。国内定价:25.00 元/期。全年定价:300.00 元。国际标准刊号:ISSN 1003-5370,国内统一刊号:CN 11-2787/R,国内邮发代号:2-52,国外代号:M640。国内外公开发售,在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京市海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim@cjim.cn;网址:http://www.cjim.cn。