

吸烟与动脉粥样硬化发生、发展的关系研究进展

高飞丹 郭航远

【摘要】心脑血管疾病已经成为危害人类健康的头号杀手,动脉粥样硬化则是其重要的病理基础,而吸烟作为动脉粥样硬化的一个独立危险因素也早已在国际上达成共识。已有研究表明,吸烟导致的炎症与氧化应激、血流动力学改变、内皮功能障碍、基因表达等过程可能在动脉粥样硬化发生、发展中扮演着重要角色。本文主要围绕吸烟所致动脉粥样硬化的内在机制展开,探讨两者之间的因果关系。

【关键词】吸烟 动脉粥样硬化 发病机制

冠心病是指由于冠状动脉结构或功能异常导致心肌缺血缺氧而发生的心脏病,近年来其发病率及病死率呈逐年上升趋势。引起心肌缺血缺氧的原因很多,以冠状动脉粥样硬化最常见。吸烟已被公认是引发动脉粥样硬化的危险因素,但其机制复杂,尚不完全清楚。本文就吸烟与动脉粥样硬化发生、发展的关系研究进展作一综述。

1 炎症与氧化应激

动脉粥样硬化目前被普遍认为是一种慢性炎症反应过程,而吸烟与炎症密切相关,香烟烟雾通过产生促炎细胞因子和香烟焦油物质(如半醌类、氢醌类、醌类、醛类和酮类)介导炎症从而导致严重的氧化应激。研究表明,吸烟与较高水平的炎症标志物有关,如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、C 反应蛋白(C-reactive protein CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等^[1-2]。吸烟还可影响炎症细胞的数量和功能,导致白细胞总数及分类中性粒细胞计数增加^[3],并且增加白细胞黏附于血管内皮和浸润血管壁的能力。这些作用会破坏血管的弹力纤维,从而诱导病变。吸烟可导致人体巨噬细胞、单核细胞、内皮细胞和成纤维细胞中环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)被诱导表达,细胞膜磷脂通过磷脂酶 A2 途径被水解释放出花生四烯酸,在 COX-2 的催化下,合成前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂),最后产生 IL-6, IL-6

继续诱导肝细胞产生 CRP、纤维蛋白原等,参与炎症反应^[4]。肥大细胞(mast cells, MC)是先天免疫的重要参与者,并通过脱颗粒过程释放蛋白酶和促炎细胞因子在动脉粥样硬化中起重要作用。烟草中的尼古丁成分可以诱导 Janus 激酶 2 磷酸化,触发信号传导与转录激活因子 3 磷酸化和磷脂酰肌醇-3-激酶介导的蛋白激酶 B 活化,这有助于 MC 脱颗粒和促炎细胞因子的产生和释放^[5]。Wang 等^[6]已经证明 MCs 在尼古丁促进 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化形成中起重要作用,并且通过 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体(nicotinic Acetylcholine Receptor, nAChR)介导的机制在主动脉外膜中活化 MC。nAChRs 在中枢神经系统中表达,还可以介导尼古丁及亚硝酸铵对非神经细胞的有害影响。nAChRs 调节动脉粥样硬化形成的作用主要包括炎症,血管平滑肌细胞表型改变、增殖、迁移和斑块新生血管形成^[7]。

炎症与氧化应激密切相关,两者相互影响,相互促进。氧化应激,即体内氧化与抗氧化作用失衡,倾向于氧化,导致中性粒细胞炎性浸润,激活的中性粒细胞在吞噬活动时耗氧量显著增加,产生大量氧自由基,造成细胞损伤。烟草中刺激肾上腺素分泌的物质使机体处于一种应激状态,儿茶酚胺释放增加。儿茶酚胺的自氧化可以产生大量的氧自由基,氧化应激造成高凝状态使组织缺血,激活补体系统,或产生多种具有趋化活性的物质,如 C3 片段、白三烯等,吸引、激活中性粒细胞。研究表明,吸烟者的氧化应激生物标志物浓度升高,抗氧化状态受损害,而且吸烟的数量与体内氧化应激状况密切相关^[8]。一氧化氮(nitric oxide, NO)通过内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)释放,是内皮细胞发挥抗氧化、抗炎、抗凝和血管舒张功

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.21.2018-383

作者单位: 312000 绍兴市人民医院心内科

通信作者: 郭航远, E-mail: ghangyuan@hotmail.com

能的重要保护因子。吸烟可导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,在多系统中引起氧化损伤,并导致内皮功能障碍和 NO 释放减少。凝集素作为氧化酶敏感的生物标志物,在吸烟者颈动脉中高度表达,表现出氧化应激诱导的细胞应激过程^[9]。髓过氧化物酶(MPO)是中性粒细胞的功能标志和激活标志,在特定条件下,MPO 催化反应生成过量的氧化剂,超过局部抗氧化剂的防御反应时,就会导致氧化应激和氧化性组织损伤。有证据表明,在人类动脉粥样硬化病变中检测到 MPO 水平升高,并且吸烟者具有高水平的硫氰根离子(SCN⁻),这可以导致次硫氰酸(hypothiocyanous acid, HOSCN)形成。HOSCN 不仅失活乌头酸酶,并将氧化还原活性铁释放到细胞中,且通过改变铁代谢的调节并增强进一步的铁吸收而干扰铁稳态细胞,从而进一步加重氧化损伤^[10]。

2 血流动力学改变

高脂血症吸烟者具有比非吸烟者更致动脉粥样硬化的脂质分布,高密度脂蛋白(high-density lipoprotein cholesterol, HDL)水平降低,而氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)和脂质过氧化产物升高^[11]。吸烟与富含脂质的斑块独立相关,吸烟者的冠状动脉斑块的脂质体积高于未吸烟者,导致斑块破裂的风险增加^[12]。HDL 具有抗动脉粥样硬化作用,有学者认为其发挥作用主要依赖于对氧磷酶 1(paraoxonase1, PON1)。血清中 PON1 主要通过其 N 端信号肽与载脂蛋白 AI 紧密结合并固定于 HDL 脂质中,与 HDL 结合的 PON1 能够增强 HDL 的抗氧化能力^[13]。研究发现,吸烟与 PON1 活性均为动脉粥样硬化的独立危险因素,吸烟人群相比非吸烟人群 HDL 水平明显降低, PON1 活性也明显降低^[14]。oxLDL 刺激内皮细胞分泌多种炎症因子,诱导单核细胞黏附、迁移进入动脉内膜,转化为巨噬细胞。oxLDL 还能诱导巨噬细胞表达清道夫受体,促进其摄取脂蛋白形成泡沫细胞,促进动脉粥样硬化的形成。有研究发现,尼古丁通过激活 nAChR,上调单核/巨噬细胞中的 CD36 表达,并引起 oxLDL 摄取增加,泡沫细胞形成,单核/巨噬细胞活化并加重动脉粥样硬化^[15]。脂联素是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质,在肥胖者中明显减少,与甘油三酯和 LDL 水平呈负相关,与 HDL 呈正相关,具有有益的代谢作用,如抗炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化等^[16]。除脂肪组织外,脂联素可能被内皮分泌,从而发挥血管保护作用^[17]。在对动脉粥样硬化吸烟与未吸烟患者的研究中

发现,吸烟者脂肪细胞中脂联素分泌受到抑制,并且可能通过抑制 ATP 依赖性钾通道来实现^[18]。抵抗素是脂肪细胞分泌的另一种重要的脂肪因子,与脂联素不同,血清抵抗素水平与男性吸烟者亚临床动脉粥样硬化指数(IMT 及动脉弹性检测的血管不良变化)显著相关,可能是男性吸烟者早期动脉粥样硬化的新型生物标志物^[19]。

吸烟通过促凝和抗凝因素的不平衡促进血栓形成。动脉粥样硬化斑块表面常见到血栓沉积,当凝血或纤维蛋白溶解系统存在不平衡时,不断的血栓沉积会最终导致血管闭塞。有研究发现,吸烟与 CD40/CD40L 表达上调和血小板-单核细胞聚集相关^[20],CD40L 在动脉粥样硬化相关细胞内表达,包括内皮细胞、平滑肌细胞、单核巨噬细胞、血小板。CD40 除了介导一系列炎症反应,还可以激活血小板并稳定动脉血栓。此外,血小板单核细胞聚集促进单核细胞黏附到活化的内皮和动脉粥样硬化病变形成。吸烟同时也增加血栓素 A2 的形成,促进血小板聚集并抑制前列环素的释放以及凝血酶和纤维蛋白原的产生,进一步促进血栓形成^[21]。近期研究显示,吸烟还与单核细胞组织因子活性(monocyte tissue factor activity, MTFA)和颈动脉内膜中层厚度的进展有关,而 MTFA 在血栓形成和动脉粥样硬化中起重要作用^[22]。

3 血管内皮功能障碍

血管内皮是位于血管壁与血液接触的单层细胞,内皮功能的损害在血管平衡中起着中心作用,其表达和分泌许多调节因子,包括 NO 和 PGE 等。此外,血小板聚集、纤维蛋白溶解、单核细胞黏附和血管平滑肌细胞的增殖通过来自内皮细胞的信号分子调节,起到维持血管张力,调节血压以及凝血与抗凝平衡等作用。内皮功能障碍的主要原因是作用于内皮的血管舒张因子和收缩因子之间的不平衡。香烟烟雾成分可通过升高循环炎症细胞因子(TNF- α 等)或直接通过增加氧化应激来间接诱导内皮功能障碍。增加的 ROS 释放减少了 eNOS 产生 NO,而 eNOS 解偶联继续产生 ROS,导致血管平滑肌细胞的增殖,基质金属蛋白酶的释放,进一步促进内皮功能障碍^[2]。香烟烟雾成分如尼古丁和脂多糖可导致内皮素-1、血管紧张素 II、血栓素和血管紧张素 I 受体增加,从而导致血管收缩和内皮功能障碍^[23]。另外香烟烟雾成分还能兴奋交感神经,促进儿茶酚胺的释放,使血管收缩、动脉痉挛,久而久之,血管内皮损伤由功能性转化为器质性,导致动脉硬化。

4 基因表达

动脉粥样硬化是一种常见的进行性动脉疾病,在其发生、发展中有上百个基因表达并参与调控,而吸烟可以影响基因表达。单核细胞参与吸烟相关的动脉粥样硬化斑块的形成,其来源的 miR-124-3p 在所有吸烟个体中异质表达,而在非吸烟者中表达水平低。流式细胞分析表明,高 miR-124-3p 表达与单核细胞表面 CD45RA, CD29 和 CD206 表达上调相关,通过改变单核细胞表型与吸烟个体中动脉粥样硬化风险增加有关^[24]。芳香烃受体抑制剂(aryl hydrocarbon receptor repressor, AHRR)甲基化可能与单核细胞中 AHRR 的表达功能有关,可能是吸烟者亚临床动脉粥样硬化的潜在生物标志物^[25]。研究表明,产妇吸烟与新生儿脐带血细胞中 AHRR 甲基化有关,并且与吸烟持续时间和剂量呈相关性^[26]。众所周知,烟草中许多化学物质是芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)信号传感器的激动剂,而 AHRR 是通过激活 AhR 途径进行转录调节的转录因子,虽然目前 AHRR 在动脉粥样硬化形成过程中没有已知的作用,但 AHRR 在单核/巨噬细胞分化过程中表达上调^[27],并且具有抑制抗炎的作用^[28]。近年来,随着对长链非编码 RNA(lncRNA)研究进展,越来越多的证据表明 lncRNA 可能在介导动脉粥样硬化的发展中发挥重要作用。LINC00305 被发现在动脉粥样硬化斑块和单核细胞中表达丰富,进一步研究发现 LINC00305 通过靶向脂质运载蛋白-1 相互作用的膜受体(LIMR)和 AHRR 相互作用从而激活核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)通路来促进炎症反应,并诱导主动脉平滑肌表型转换^[29]。最近一项研究显示 SASH1 在人类动脉壁中普遍表达,且在吸烟者的动脉斑块中表达增加,这可能是细胞的一种防御机制,来抑制吸烟导致的内皮细胞的迁移、增殖和血管生成。而另一方面,SASH1 也通过抑制 TP53 间接激活 FOXM1 转录因子和 CYP1A1 的表达上调,促进动脉粥样硬化^[30]。热休克蛋白(HSP)是抵御外界不良刺激的重要物质,HSP60 在内皮细胞表面的表达已经被证明是引发动脉粥样硬化的主要原因,并且香烟烟雾提取物可以使内皮细胞中 HSP60 mRNA 上调,从线粒体释放后转运到细胞表面,并且可以与巨噬细胞结合介导免疫反应^[31]。

5 小结及展望

流行病学数据表明,无论是主动还是被动吸烟,都与动脉粥样硬化存在剂量-反应关系^[32],香烟烟雾中含

有很多化学物可促进动脉粥样硬化的发生、发展,它引起炎症反应、氧化应激、血栓形成、血脂异常以及血管功能障碍,从而进一步导致缺血性心脏病的发生。吸烟与动脉粥样硬化之间的联系在戒烟后会随着时间的推移而减弱^[33],因此推广戒烟行动迫在眉睫。吸烟所致心血管疾病是可防、可控、可逆转的,帮助患者戒烟已经成为临床医师义不容辞的责任,通过对吸烟致病机制的了解,有助于提高患者对烟草的正确认识,可进行易感基因的筛查以及针对性地使用保护血管、降低炎症、氧化应激水平或者基因靶向药物,对于冠心病患者的一、二级预防具有重要意义。

6 参考文献

- [1] Kianoush S, Yakoob MY, Al-Rifai M, et al. Associations of Cigarette Smoking With Subclinical Inflammation and Atherosclerosis: ELISA-Brasil (The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health)[J]. *Journal of the American Heart Association*, 2017, 6(6): e005088. DOI:10.1161/JAHA.116.005088.
- [2] Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches[J]. *Current medicinal chemistry*, 2014, 21(34): 3936-3948. DOI:10.2174/092986732134141015161539.
- [3] 王振东, 王宁夫, 黄进宇, 等. 吸烟与血液炎症因子及动脉硬化关系的对照研究[J]. *浙江预防医学*, 2015, 27(6): 561-563, 576. DOI:10.19485/j.cnki.issn1007-0931.2015.06.006.
- [4] Ahonen TM, Kautiainen HJ, Keinänen-Kiukaanniemi SM, et al. Gender difference among smoking, adiponectin, and high-sensitivity C-reactive protein[J]. *American journal of preventive medicine*, 2008, 35(6): 598-601. DOI: 10.1016/j.amepre.2008.09.011.
- [5] Gilfillan AM, Tkaczuk C. Integrated signalling pathways for mast-cell activation[J]. *Nature reviews Immunology*, 2006, 6(3): 218-230. DOI: 10.1038/nri1782.
- [6] Wang C, Chen H, Zhu W, et al. Nicotine Accelerates Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice by Activating α 7 Nicotinic Acetylcholine Receptor on Mast Cells[J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2017, 37(1): 53-65. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307264.
- [7] Santanam N, Thornhill BA, Lau JK, et al. Nicotinic acetylcholine receptor signaling in atherogenesis[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225(2): 264-273. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.041.
- [8] Kamceva G, Arsova-Sarafinovska Z, Ruskovska T, et al. Cigarette Smoking and Oxidative Stress in Patients with Coronary Artery Disease[J]. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 2016, 4(4): 636-640. DOI:10.3889/oamjms.2016.117.
- [9] Yanni AE, Agrogiannis G, Gkekas C, et al. Clusterin/Apolipoprotein J immunolocalization on carotid artery is affected by TNF- α , cigarette smoking and anti-platelet treatment[J]. *Lipids in health and disease*, 2014, 13:70. DOI: 10.1186/1476-511X-13-70.
- [10] Talib J, Davies MJ. Exposure of aconitase to smoking-related

- oxidants results in iron loss and increased iron response protein-1 activity: potential mechanisms for iron accumulation in human arterial cells[J]. *Journal of biological inorganic chemistry*, 2016, 21(3): 305–317. DOI: 10.1007/s00775-016-1340-4.
- [11] Jain RB, Ducatman A. Associations between smoking and lipid/lipoprotein concentrations among US adults aged ≥ 20 years [J]. *Journal of circulating biomarkers*, 2018, 7. DOI: 10.1177/1849454418779310.
- [12] Kumagai S, Amano T, Takashima H, et al. Impact of cigarette smoking on coronary plaque composition[J]. *Coronary artery disease*, 2015, 26(1): 60–65. DOI:10.1097/MCA.000000000000168.
- [13] Mackness M, Macness B. Targeting paraoxonase-1 in atherosclerosis[J]. *Expert opinion on therapeutic targets*, 2013, 17(7): 829–837. DOI: 10.1517/14728222.2013.790367.
- [14] 张亮, 陈启稚, 王长谦, 等. 吸烟对血清对氧磷酶 1 活性和颈动脉粥样硬化的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(5): 458–460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2015.05.019.
- [15] Zhou MS, Chadipiralla K, Mendez AJ, et al. Nicotine potentiates proatherogenic effects of oxLDL by stimulating and upregulating macrophage CD36 signaling[J]. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*, 2013, 305(4): H563–574. DOI: 10.1152/ajpheart.00042.2013.
- [16] Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis[J]. *Current opinion in lipidology*, 2017, 28(4): 347–354. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000431.
- [17] Shen L, Evans IM, Souza D, et al. Adiponectin: An Endothelium-Derived Vasoprotective Factor?[J]. *Current vascular pharmacology*, 2016, 14(2): 168–174. DOI:10.2174/1570161114666151202210128.
- [18] Fan LH, He Y, Xu W, et al. Adiponectin may be a biomarker of early atherosclerosis of smokers and decreased by nicotine through KATP channel in adipocytes[J]. *Nutrition*, 2015, 31(7–8): 955–958. DOI:10.1016/j.nut.2015.01.010.
- [19] He Y, Bai XJ, Li FX, et al. Resistin may be an independent predictor of subclinical atherosclerosis for male smokers[J]. *Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals*, 2017, 22(3–4): 291–295. DOI:10.1080/1354750X.2016.1252953.
- [20] Harding SA, Sarma J, Josephs DH, et al. Upregulation of the CD40/CD40 ligand dyad and platelet-monocyte aggregation in cigarette smokers[J]. *Circulation*, 2004, 109(16): 1926–1929. DOI: 10.1161/01.CIR.0000127128.52679.E4.
- [21] Sambola A, Osende J, Hathcock J, et al. Role of risk factors in the modulation of tissue factor activity and blood thrombogenicity[J]. *Circulation*, 2003, 107(7): 973–977. DOI: 10.1161/01.CIR.0000050621.67499.7D.
- [22] Kohashi K, Nakagomi A, Morisawa T, et al. Effect of Smoking Status on Monocyte Tissue Factor Activity, Carotid Atherosclerosis and Long-Term Prognosis in Metabolic Syndrome[J]. *Circulation Journal*, 2017, 82(5): 1418–1427. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0644.
- [23] Leone A. Interactive effect of combined exposure to active and passive smoking on cardiovascular system[J]. *Recent patents on cardiovascular drug discovery*, 2011, 6(1): 61–69. DOI: 10.2174/157489011794578437.
- [24] De Ronde MWJ, Kok MGM, Moerland PD, et al. High miR-124-3p expression identifies smoking individuals susceptible to atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: 377–384. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.045.
- [25] Reynolds LM, Wan M, Ding J, et al. DNA Methylation of the Aryl Hydrocarbon Receptor Repressor Associations With Cigarette Smoking and Subclinical Atherosclerosis[J]. *Circulation Cardiovascular genetics*, 2015, 8(5): 707–716. DOI:10.1161/CIRCGENETICS.115.001097.
- [26] Richmond RC, Simpkin AJ, Woodward G, et al. Prenatal exposure to maternal smoking and offspring DNA methylation across the lifecourse: findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children(ALSPAC)[J]. *Human molecular genetics*, 2015, 24(8): 2201–2217. DOI:10.1093/hmg/ddu739.
- [27] Saeed S, Quintin J, Kerstens HH, et al. Epigenetic programming of monocyte-to-macrophage differentiation and trained innate immunity[J]. *Science*, 2014, 345(6204): 1251086. DOI: 10.1126/science.1251086.
- [28] Awji EG, Chand H, Bruse S, et al. Wood smoke enhances cigarette smoke-induced inflammation by inducing the aryl hydrocarbon receptor repressor in airway epithelial cells[J]. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 2015, 52(3): 377–386. DOI:10.1165/rcmb.2014-0142OC.
- [29] Zhang DD, Wang WT, Xiong J, et al. Long noncoding RNA LINC00305 promotes inflammation by activating the AHRR-NF-kappaB pathway in human monocytes[J]. *Scientific reports*, 2017, 7: 46204. DOI:10.1038/srep46204.
- [30] Weidmann H, Touat-Hamici Z, Durand H, et al. SASH1, a new potential link between smoking and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2): 571–579. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.013.
- [31] Kreutmayer SB, Messner B, Knoflach M, et al. Dynamics of heat shock protein 60 in endothelial cells exposed to cigarette smoke extract[J]. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2011, 51(5): 777–780. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.003.
- [32] Sanada S, Nishida M, Ishii K, et al. Smoking promotes subclinical atherosclerosis in apparently healthy men: 2-year ultrasonographic follow-up[J]. *Circulation Journal*, 2012, 76(12): 2884–2891. DOI:10.1253/circj.CJ-11-1506.
- [33] Mcevoy JW, Nasir K, Defilippis AP, et al. Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2015, 35(4): 1002–1010. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.304960.

(收稿日期: 2018-02-02)

(本文编辑: 沈昱平)