

# 关于冠心病危险因素的相关性讨论

邵亚凌\*, 邵彦祺, 孙赫

黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年4月9日; 录用日期: 2023年5月3日; 发布日期: 2023年5月10日

## 摘要

冠心病是威胁人类生命安全的主要疾病之一, 近年来发病呈年轻化趋势。冠心病的危险因素有胰岛素抵抗、脂质代谢异常、氧化应激、炎症反应等。本文通过总结相关文献, 就冠心病相关危险因素进行综述。

## 关键词

冠心病危险因素, 胰岛素抵抗, 脂质代谢异常, 氧化应激, 炎症反应

# Discussion on the Correlation of Risk Factors for Coronary Heart Disease

Yaling Shao\*, Yanqi Shao, He Sun

The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 9<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 3<sup>rd</sup>, 2023; published: May 10<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

In recent years, coronary heart disease has become one of the major diseases threatening human health. The incidence of CHD tends to be younger. The risk factors of coronary heart disease include insulin resistance, abnormal lipid metabolism, oxidative stress, inflammatory reaction, etc. This article reviews the risk factors of coronary heart disease by summarizing the relevant literature.

\*通讯作者。

## Keywords

Coronary Risk Factors, Insulin Resistance, Abnormal Lipid Metabolism, Oxidative Stress, Inflammatory Response

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

冠心病是冠状动脉粥样硬化性心脏病的简称,是指冠状动脉发生粥样硬化引起了管腔的狭窄或闭塞,导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病。冠心病是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型,严重危害人类健康。近年来发病呈年轻化趋势,已成为威胁人类健康的主要疾病之一[1]。随着对冠心病发病的病理基础认识的不断深入,胰岛素抵抗、脂质代谢异常、氧化应激和炎症反应被认为是冠心病的危险因素。预防冠心病相关危险因素的发生,有助于减少该疾病的发生率。

## 2. 冠心病与胰岛素抵抗相关性

胰岛素抵抗会导致严重的心血管并发症的发生,冠心病是其中之一[2]。胰岛素抵抗可从以下两个方面影响冠心病。

### 2.1. 冠状动脉内皮细胞分泌紊乱

血管内皮细胞是内分泌组织,它可以产生许多细胞因子,其中一氧化氮(NO)具有保护血管抗粥样动脉硬化的功能,而NO受胰岛素的调控,胰岛素能提高血管内皮细胞NO合成酶的活性,当出现胰岛素抵抗时,它可诱发血管内皮的通透性增加,同时NO的生成减少,NO抑制黏附因子的作用减弱,会导致黏附因子在血管内聚集,从而影响单核细胞的在血管内的流速及单核细胞趋化为巨噬细胞的作用。且NO抗脂质过氧化的功能下降[3],增加了低密度脂蛋白被氧化的可能性。促使被氧化的低密度脂蛋白被巨噬细胞吞噬,提高了泡沫细胞生成率,促进动脉粥样硬化的形成。

### 2.2. 血脂异常

胰岛素抵抗会使得脂蛋白酶的活性下降,使得三酰甘油的降解减少。游离脂肪酸的摄取减少。胰岛素对HSL的抑制减少从而增加了饭后脂肪组织释放游离脂肪酸。最终导致游离脂肪酸(FAA)向肝脏转移增加,肝脏合成VLDL-C增加,低密度脂蛋白(LDL-C)在胆固醇酯转移蛋白和肝脂肪酶的作用下增加了,且颗粒变成更小更致密,具有粥样硬化的趋势[4]。流行病学资料[5]提示:当空腹血糖在5.9 mmol/L和糖化血红蛋白在5%时就有发生心血管病的风险,这提示在早期阶段就应该防治,规避相关危险因素,以免疾病发展到后期。同时也警示出现胰岛素抵抗时,需要注意心血管疾病的发生,在调节血糖的同时,切记关注血脂的变化。

## 3. 冠心病与血脂代谢异常的相关性

血脂代谢异常是冠心病的危险因素之一,高密度脂蛋白(HDL-C)的代谢异常和低密度脂蛋白(LDL-C)均会导致冠心病的发生。体内HDL颗粒的代谢异常通常以生化检验指标HDL-C来判断,当HDL-C值低于正常范围时,会影响其发挥胆固醇的逆向转运(RCT)功能和其抗炎症反应、抗氧化、改善血管内皮的功

能及抗血栓形成作用,从而减弱其抗动脉粥样硬化的作用。当 HDL-C 高于正常范围时,需警惕是否存在失功能 HDL,失功能 HDL 可能会导致心血管的事件发生率增加[6],此需进一步研究证明。

### 3.1. HDL-C 的代谢异常

相关研究[7]表明, HDL-C 是心血管疾病风险的高效预测因子。HDL-C 和 apoA-1 具有抗动脉粥样硬化的作用,其最主要的机制是巨噬细胞的 RCT。通过 ABCA1 与 ABCG1 的协调下,促进巨噬细胞的胆固醇与 apoA-1 结合进行 RCT 活动,把巨噬细胞的胆固醇转运给 HDL-C, HDL-C 中胆固醇向肝脏转运,被肝脏所接纳,最后分泌到胆汁和粪便中由此排除体外。减少了巨噬细胞脂质的囤积,降低了泡沫细胞生成,延缓了动脉粥样硬化的进程。

HDL 颗粒还具有抗炎症反应、抗氧化、改善血管内皮的功能及抗血栓形成作用,可以缓解动脉粥样硬化的进程。HDL 可以使内皮细胞黏附分子的表达下调,从而限制内皮细胞黏附分子为单核细胞提供趋化作用,而钝化动脉粥样硬化的形成。HDL 分子可以阻止 LDL 的氧化,抑制进一步的炎症反应导致的粥样硬化斑块的形成和增长。HDL 颗粒可以通过刺激血管内皮 NO 合成酶促进 NO 的形成,从而达到抗动脉粥样硬化的作用。HDL 颗粒可以减少血栓素 A<sub>2</sub>、E 选择素和组织因子表达,通过抑制血小板的聚集及凝血酶的产生从而达到抗血栓作用[8]。血栓的形成会导致冠脉事件的发生,需提前预防。

HDL-C 在生化检验中指标低于正常值是早发 CAD 患者最常见的临床表现之一,而最常见导致其指标低影响因素是肥胖和胰岛素抵抗,为早期预防,应积极采取相关措施,进行早期治疗性生活方式的改变,戒烟、低脂饮食、规律有氧运动、减重。ATPIII 指南建议在治疗性生活方式改善且控制 LDL-C 达标后,如果 HDL-C 依旧很低,就考虑应用药物治疗。

### 3.2. LDL-C 的代谢异常

LDL 是第一个被识别含有载脂蛋白 B 的,具有致动脉粥样硬化作用的脂蛋白[9]。LDL-C 超过 100 mg/dl 时则超出了通过 LDLR 通路处理 LDL 的能力。LDL 颗粒跨越内皮屏障,被蛋白聚糖捕获,停留在血管壁,随后被氧化或糖化修饰,与清道夫受体结合,进入巨噬细胞,巨噬细胞内沉积了游离胆固醇和胆固醇酯,当 LDL 和 VLDL 生成过多代谢异常,促进泡沫细胞的形成,增加动脉粥样硬化的发生。引起 LDL 与 VLDL 的合成代谢异常的常见原因是脂肪酸储存受损,而胰岛素抵抗会导致脂肪酸储存受损。当血浆中的 LDL-C 数量上升,因警惕是否是胰岛素抵抗造成的,FAA 流入肝脏会竞争性抑制糖氧化,会进一步加剧胰岛素抵抗,当出现胰岛素抵抗时,会导致血脂代谢的异常,两者之间相互影响,在治疗时需要同时兼顾调节血脂和血糖。总之,LDL-C 代谢异常引起的血脂异常是早发心血管病的最常的病因,早期检测和治疗可得到有效的预防。

## 4. 氧化应激与冠心病的相关性

氧化应激是抗氧化功能无法清除体内大量的氧化物以致机体失衡的一种状态,其通过改变细胞结构引起细胞损伤,导致血管内皮功能障碍。氧化中间产物氧化修饰低密度脂蛋白从而生成了 ox-LDL,而 ox-LDL 的产生是泡沫细胞生成的关键一步,促使了冠状动脉粥样硬化的发生[10]。

同时氧化应激会影响二甲基精氨酸二甲基甲胺水解酶 (DDAH)的活性,导致非对称性二甲基精氨酸 (ADMA)的分解降低,而 ADMA 是一氧化氮酶(NOS)的内源性抑制剂,通过抑制 NOS 进一步使得内皮细胞的 NO 生成减少,增加了冠心病的风险[11]。

## 5. 炎症反应与冠心病的相关性

有相关报道示,炎症反应是影响冠状动脉粥样硬化性心脏病进程的重要因素[12]。炎症细胞有单核细

胞、巨噬细胞和中性粒细胞等参与了这一进程,这些细胞产生的炎症因子有 C 反应蛋白(CRP)和髓过氧化物酶(MPO)等,巨噬细胞富含过多的脂质物质是形成泡沫细胞的关键,而泡沫细胞又是形成动脉粥样硬化的关键环节[13]。而髓过氧化物酶(MPO)由中性粒细胞分泌,通过 MPO 转换形成的 NO 的氧化物可以氧化 LDL 形成 ox-LDL [14]。相关研究证明,炎症状态下,低密度脂蛋白可通过 LDLR 被过量吸收,并通过激活三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A1(ACAT1)途径导致大量胆固醇酯积累[15]。

根据相关研究[16],炎症反应亦可通过激活 NF-KB 信号通路参与动脉粥样硬化性心血管病的进程。NF-KB 信号通路在静息的状态下是以一种无活性的三聚体状态存在机体内,三聚体由 NF-KB 二聚体与 IKB 蛋白结合而成,当发生炎症反应时 IKB 会磷酸化使得 NF-KB 从胞质移向胞核,NF-KB 的亚基 P65 启动基因转录,调控相关蛋白表达[17],发生相应的改变,如炎症反应、血管内皮细胞受损、平滑肌向内皮细胞迁徙等,促使了冠心病的发生发展。但同时 NF-KB 信号通路可以激活自噬,自噬具有减轻炎症反应、血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞的增值迁移的功能。另一方面自噬也可通过抑制 NF-KB 信号通路进一步的缓解粥样动脉硬化的进程[18]。由此可见,NF-KB 信号通路会引起炎症反应等促进动脉粥样硬化的进程,同时也能通过自噬来缓解这一进程。具体是 NF-KB 信号通路和自噬两者在生理和病理状态下哪一方占主导地位,两者是否存在动态平衡关系,以及如何保持关系等相关问题需进一步研究。

## 6. 小结

综上所述,胰岛素抵抗、脂质异常、氧化应激与炎症反应均是冠心病的危险因素,几者之间亦可以通过相互影响,协同作用导致冠心病的发生。胰岛素抵抗、氧化应激与炎症反应均可导致血管内皮的损伤,而血管内皮受损会刺激机体炎症机制,发生炎症反应。同时胰岛素抵抗与 LDL 生成过多的代谢异常会导致血浆中 LDL 颗粒增加,炎症反应与氧化应激会使得 LDL 被氧化修饰,且 ox-LDL 可诱导巨噬细胞释放 MCP-1,促进单核细胞跨越内皮迁移至内皮下空间[19]。炎症反应会促使巨噬细胞摄取 ox-LDL,而 HDL 的不足则可导致巨噬细胞 RCT 水平下降以致巨噬细胞的胆固醇酯囤积,进而产生泡沫细胞,从而促使冠状动脉粥样硬化中斑块的生成。疾病的发生不仅仅是单因素引起的,需要多角度多层次的思考疾病的发展,结合相关致病因素,在疾病的早期阶段,应及时避免相关危险因素,早发现,早干预,防止疾病进一步发展。

## 参考文献

- [1] 葛均波,徐永建.第九版内科学[M].北京:人民卫生出版社,2019:218.
- [2] 李秀钧.胰岛素抵抗综合征[M].北京:人民卫生出版社,2003:124.
- [3] 郑少娟,杨立勇.抵抗素与肥胖、胰岛素抵抗和心血管疾病关系的研究进展[J].福建医科大学学报,2009,43(4):349-351.
- [4] 杨钱钱,于苏国.肝脏胰岛素抵抗与心血管疾病研究进展[J].当代医学,2012,18(34):18-20.
- [5] 张昱,罗增刚,杨晓晖.糖尿病性心血管病[M].北京:科学技术文献出版社,2011:21.
- [6] 赵小杰,喻红.“失功能”HDL 与动脉粥样硬化[J].中国动脉硬化杂志,2022,30(3):185-191.
- [7] 官宝怡,赵福海.高密度脂蛋白胆固醇与心血管风险研究进展[J].心血管病学进展,2019,40(3):317-320.
- [8] 吴建祥,梁春,吴宗贵.高密度脂蛋白的功能及其为靶点抗动脉粥样硬化的研究进展[J].上海医学,2010,33(11):1062-1066.
- [9] 李建军,蒋立新.血脂异常[M].北京:科技出版社,2012:10,133.
- [10] 陈侯祯,陈芳,朱建平,等.药食同源中药调控氧化应激防治冠心病的研究进展[J].中草药,2022,53(17):5582-5592.
- [11] 张玉环,巩寒,张慎芳,等.调神益气针法对睡眠剥夺大鼠 ADMA/DDAH/NO 途径及认知障碍的影响[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(2):224-227+242.

- [12] 方德, 付文琴, 陈贤中. 血清 NLRP3、IL-1Ra、IL-1 水平与冠心病相关性的临床研究[J]. 心电与循环, 2022, 41(4): 331-334.
- [13] 王伟. 血浆 Lp-PLA2 及 MDA 与冠心病关系的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(15): 2546-2547+2545.
- [14] 王萌萌, 李香. 髓过氧化物酶——急性冠状动脉综合征的新型标志物[J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(8): 732-737.
- [15] 牛莎, 于涛. 低密度脂蛋白受体在多种脂代谢相关疾病中的作用研究进展[J]. 包头医学院学报, 2022, 38(8): 92-96.
- [16] 肖安华, 李虹维, 颜春鲁, 等. 中药复方与有效成分调控 NF- $\kappa$ B/MAPKs/JNK 信号通路介导炎症反应抗 AS 的研究进展[J]. 中医药学报, 2019, 47(6): 109-114.
- [17] 张乐乐, 袁爱红, 杨骏, 查必祥, 顾光, 樊吟秋, 杨钰淞, 阚文静. 艾灸通过核转录因子  $\kappa$ B 信号通路调控海马凋亡相关蛋白表达改善糖尿病认知功能减退大鼠学习记忆能力[J]. 针刺研究, 2023, 48(2): 180-184.
- [18] 赵嫦清, 王志明, 杨丽霞. 核因子- $\kappa$ B 信号通路自噬在动脉粥样硬化发生发展中的相互调节作用[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(4): 355-357.
- [19] 苏金玉. 抗氧化型低密度脂蛋白的抗体通过调节单核巨噬细胞的  $Ca^{2+}/K^{+}$ 通道抑制 MCP-1 的释放[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2020.