

- Anesthesiol, 2010, 22(1): 21-31.
- [26] Weiss N, Sanchez-Pena P, Roche S, et al. Prognosis value of plasma S100B protein levels after subarachnoid aneurysmal hemorrhage. Anesthesiology, 2006, 104(4): 658-666.
- [27] Sanchez-Pena P, Pereira AR, Sourour NA, et al. S100B as an additional prognostic marker in subarachnoid aneurysmal hemorrhage. Crit Care Med, 2008, 36(8): 2267-2273.
- [28] Schick U, Dohnert J, Meyer JJ, et al. Prognostic significance of SSEP, BAEP and serum S100B monitoring after aneurysm surgery. Acta Neurol Scand, 2003, 108(3): 161-169.
- [29] Amiri M, Astrand R, Romner B. Can S100B predict cerebral vasospasms in patients suffering from subarachnoid hemorrhage? Front Neurol, 2013, 4: 65.

颅内、外动脉粥样硬化的易感性与相关危险因素

段朋仓 综述 刘俊艳 审校

河北医科大学第三医院神经内科 河北省石家庄市 050051

摘要: 颅内、外动脉粥样硬化(AS)的发病率在不同种族人群之间存在明显差异。这与种族间颅内、外动脉的遗传易感性、血流动力学差异有关。传统血管危险因素对颅内、外AS的贡献比也存在差异。其中,高血压病、糖尿病对颅内动脉粥样硬化(ICAS)的贡献比更高,而脂代谢异常对颅外动脉粥样硬化(ECAS)的贡献比更高。本文就遗传易感性、血流动力学差异及传统血管危险因素对颅内、外AS的贡献比差异进行了综述。

关键词: 颅内动脉粥样硬化; 颅外动脉粥样硬化; 危险因素

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的好发部位在不同人种之间存在着差异,表现为欧美白种人以颅外动脉粥样硬化(extracranial atherosclerosis, ECAS)为主,而亚洲人、非洲裔美国人和西班牙人则以颅内动脉粥样硬化(intracranial atherosclerosis, ICAS)更常见^[1]。然而,近年来的研究表明,随着生活方式的改变,日韩等亚洲人群颈动脉粥样硬化的发病率也呈逐年上升趋势^[2]。这说明除了种族遗传因素外,饮食文化及生活方式的改变也通过增加高血压、脂代谢异常以及高血糖等传统血管病危险因素的患病率而间接影响了颅内、外AS的发生。颅内、外不同部位AS的易感性是否相同?颅内、外AS的发生除了与种族、颅内、外动脉血流动力学差异有关外,不同的血管病危险因素,尤其是不同成分的脂代谢异常对颅内、外AS的贡献比是否也存在差异?

1 遗传易感性与颅内、外AS的相关性

AS被认为是多基因和环境因素共同作用的结

果,不同部位AS遗传易感性差异可能是种族间ICAS和ECAS患病率差异的重要原因。Chutinet等^[3]的研究显示,载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)ε4等位基因是颅外颈动脉狭窄的独立危险因素,与ICAS无相关性。白种人APOEε4等位基因出现的频率明显高于泰国、日本和台湾等亚洲国家和地区,这可能是白种人ECAS高发的原因之一^[3]。枯草溶菌素转换酶9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)基因和人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)DQA1 0501、DQB1 0501基因是ICAS的易感基因^[4,5]。但是,PCSK9基因以及HLA DQA1 0501和DQB1 0501基因对颅内、外AS的贡献比是否存在差异仍需进一步研究。更多的致AS基因位点与颅内、外AS的相关性研究有待进行。

2 血管壁剪切力与颅内、外AS易感性

血流动力学因素对脑血管AS的发生发挥着重要作用,尤其是血管壁剪切力(wall shear stress,

收稿日期: 2013-12-16; 修回日期: 2014-04-01

作者简介: 段朋仓(1987-),男,在读硕士研究生,主要从事脑血管病相关领域研究。

通讯作者: 刘俊艳(1963-),女,主任医师、博士、教授、硕士生导师,主要从事脑血管病领域研究。E-mail: junyanliu2003@163.com。

WSS) 为脑 AS 发生的关键因素^[6]。WSS 是指血流和动脉壁内膜细胞之间摩擦引起的切线应力。动脉分叉外缘和血管弯曲的内侧是 AS 的好发部位, 这些区域 WSS 较低, 容易出现涡流, 对血管壁产生震荡性 WSS 冲击。而低 WSS 和震荡性 WSS 可使动脉内皮细胞促凝、促炎和促凋亡基因表达增强, 导致内皮细胞结构和功能紊乱。这种异常的动脉内皮细胞对脂质等大分子物质的渗透性增强, 并产生一系列炎症因子加速 AS 进展。同时, 低 WSS 还影响脂蛋白的浓度极化, 即动脉壁表面的脂蛋白浓度远高于循环血流中的脂蛋白浓度。在低 WSS 区域, 低密度脂蛋白(LDL) 升高的幅度大于高密度脂蛋白(HDL) 升高幅度, 从而为动脉斑块的形成为提供了有利条件^[7]。血流稳定区域 WSS 较高并以层状 WSS 存在, 后者使动脉内皮细胞处于细胞周期的 G0 或 G1 期, 抑制内皮细胞的形态变化, 抑制 AS 的发生。

男性和白种人颈动脉 AS 发病率较高, 不同性别和种族之间颈动脉的解剖学差异引起颈动脉 WSS 不同, 可能成为颈动脉 AS 发病率差异的重要原因^[1 8-10]。临床研究证实, 颈内动脉狭窄程度与颈内动脉半径呈负相关, 而与颈动脉分叉角度呈正相关^[11]。颈动脉的这种几何学差异在动脉局部产生了不同 WSS, 成为男性和白种人颈动脉 AS 高发的重要解剖学基础。通过计算机流体力学(computational fluid dynamics, CFD) 研究证实, 颈动脉分叉处低 WSS 和高震荡剪切指数(oscillatory shear index, OSI) 与动脉分叉角度正相关, 与动脉弯曲度负相关^[12 13]。目前关于颅内 Willis 动脉环解剖学的研究尚未发现存在种族之间的差异^[14], 不同人群之间颅内 WSS 是否存在差异仍需进一步临床研究证实。

3 高血压病与颅内 AS 易感性

高血压病是 AS 最常见的危险因素, 高血压增加动脉壁应力, 导致内皮细胞损伤, 显著增加 AS 发生。血压升高对 ICAS 的贡献比更高^[15 16], 导致这种差异的机制尚未完全阐明, 但从主动脉到外周动脉的脉冲波放大(pulse wave amplification) 作用, 可能导致远端动脉的收缩压和脉压差高于近端主动脉和颈动脉, 成为 ICAS 的重要机制^[17]。主动脉内的脉冲波放大是指心室收缩产生脉冲向远端传播, 在传导过程中发生反射, 反射波与向前传播的波发生叠加而导致脉冲波增大。脉冲波放大有助于维持心脏较小的后负荷, 起到保护心脏的作用。

但同时也使远心端血管承受了更大的压力, 尤其在高血压病状态下更易损伤远端血管。

2002 年中美流行病学调查显示, 我国成人高血压病的患病率高达 18.8%, 与美国相当。但高血压病的知晓率、治疗率和控制率却远远低于美国(中国: 30.2%、24.7%、6.1%; 美国: 70%、59%、34%)^[18 19]。因此, 高血压病的高发病率和低控制率可能为国人 ICAS 高发的重要原因。

4 脂代谢紊乱与颅内 AS 易感性

4.1 脂蛋白家族构成及其功能

脂蛋白是由载脂蛋白、甘油三酯、磷脂、胆固醇及胆固醇酯(CE) 组成的复合物, 主要在肝脏和小肠合成并释放入血。血浆中的脂蛋白主要包括乳糜微粒(CM)、极低密度脂蛋白(VLDL)、LDL、HDL、脂蛋白 a 等。各脂蛋白间结构上的主要区别在于其载脂蛋白成分, HDL 的主要载脂蛋白是载脂蛋白 A(apo A), 其他脂蛋白以载脂蛋白 B(apo B) 为主要载脂蛋白, 并由此决定了其不同的生物学功能。LDL 和 HDL 是血液中最重要脂蛋白成分, 也是胆固醇的主要载体, LDL 将肝脏和胃肠吸收的胆固醇转移至外周细胞利用, 而 HDL 将外周多余的胆固醇转移至肝脏代谢并排出体外。LDL 和 HDL 的功能紊乱是 AS 发生发展的关键因素。临床上通过检测 LDL 和 HDL 富含的胆固醇, 即低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 含量反映血中 HDL 和 LDL 的水平。

4.2 脂蛋白与颅内动脉内皮的相互作用

动脉内皮细胞是动脉管壁的关键组成成分, 也是大分子物质进入动脉内皮或皮层下的主要屏障。脂蛋白等大分子主要经内皮细胞之间的通道和胞吞作用进入动脉内皮和内皮下组织。内皮细胞损伤或功能紊乱等均会导致内皮对 LDL 等物质的通透性增强, 使之沉积于内皮或内皮下启动 AS。与颅外动脉相比, 颅内动脉拥有更为紧密的内皮细胞连接而缺乏吞饮小泡, 这种致密的内皮连接导致大分子物质如 LDL 不易渗透入内皮诱发 AS; 且缺乏吞饮小泡, 也导致 LDL 不易通过胞吞作用进入动脉内皮, 故 LDL-C 升高主要增加 ECAS 的发病风险^[15 16 20 21]。同时, 由于颅内动脉壁含有更高活性的抗氧化酶^[22], 这就使动脉内皮细胞不易受到氧化应激的损伤, 从而保证内皮细胞结构和功能的完整性, 并抑制动脉内皮的炎症反应, 起到抗 AS 作用。HDL 作为体积最小的脂蛋白, 更容易渗透入

动脉内皮发挥抗 AS 作用。

4.3 LDL 对颅内 AS 的贡献比

LDL,尤其是氧化型 LDL(Ox -LDL)作为 AS 的始动因素,在 AS 发生、发展过程中起到了核心作用。 Ox -LDL 通过多种途径导致动脉内皮细胞结构和功能紊乱,引起内皮细胞通透性增加,使 Ox -LDL 等大分子物质沉积于动脉内皮,启动 AS 过程。 Ox -LDL 导致动脉内皮细胞结构和功能紊乱的机制包括:① Ox -LDL 破坏内皮细胞表面蛋白-多糖复合物,导致内皮细胞通透性增强;② Ox -LDL 影响内皮细胞连接,使经由细胞之间缝隙进入皮下的 LDL 明显增多;③ Ox -LDL 上调内皮细胞表面脂蛋白受体水平,进一步增加 LDL 内流;④ Ox -LDL 抑制 NO 产生、增加炎症因子表达,进一步加重 AS。各种血管危险因素及氧化应激除直接损伤血管内皮之外,也增加了血液中 Ox -LDL 的含量,进一步促进 AS 进展。

由于颅内动脉管壁致密的内皮结构和较强的抗氧化酶活性,使 Ox -LDL 这种大分子脂蛋白对 ICAS 的贡献比相对较小。高 LDL-C 血症显著增加冠状动脉及颈动脉 AS 的发病风险,但其在 ICAS 中的作用相对较小^[15 20 21]。虽然他汀类药物能够延缓症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄的进展^[23],但他汀类药物的这种抗 AS 作用更多的依赖于其抗炎和膜稳定作用,而不单纯取决于 LDL-C 的降低。

4.4 HDL 对颅内 AS 的贡献比

由于 HDL 分子量较小,较容易透过血管内皮细胞,易于在颅内、外动脉中发挥抗 AS 作用,故近年来有关 HDL 与 AS 的研究越来越多。HDL 具有多重抗 AS 作用机制:首先,HDL 可以通过自由扩散或者受体介导的穿胞作用将动脉内皮内的游离胆固醇逆向转运至肝脏或者传递给 LDL 和 VLDL 而被机体代谢;第二,HDL 抑制 LDL 的氧化修饰而减少泡沫细胞的形成来抵抗 AS 的启动;第三,HDL 还能够抑制内皮细胞凋亡和血管内皮细胞的炎症反应,促进损伤后血管内皮细胞的增生和迁移,保持血管内皮的完整性;第四,HDL 抑制血管平滑肌的增殖和迁移而抑制 AS。此外,HDL 还能促进胰腺 β 细胞胰岛素分泌、抑制 β 细胞凋亡,促进肌细胞葡萄糖代谢等作用调节机体血糖水平,而间接发挥对血管的保护作用^[24-26]。

所以,高 HDL,尤其是高 HDL 颗粒水平可以显著降低冠状动脉和颈动脉 AS 的发生风险^[27],但是其与 ICAS 的相关性研究较少。钱怡宁等^[28]研究了

急性症状性 ICAS 与各脂质成分的相关性,结果显示低 HDL-C 水平增加了 ICAS 的发病风险($OR = 1.36, P < 0.001$)。但是,一些无症状性 ICAS 危险因素研究显示,低 HDL-C 水平与 ICAS 不具有相关性^[21 29]。

产生 HDL-C 水平与 ICAS 相关性研究不一致的原因,除了与入选人群不同外,还可能与 AS 的检测及评估方式有关。此外,脂蛋白的功能也会随着机体状态的不同而改变,如高龄、高血压、糖尿病、吸烟、应激等状态均可能导致脂蛋白结构和功能紊乱,使 Ox -LDL、 Ox -HDL 产生增多,进而强化 LDL 等有害脂质成分的致 AS 作用,而在氧化应激等状态下产生的 Ox -HDL 也有致 AS 作用^[30]。因此,检测血清 Ox -LDL、 Ox -HDL、脂蛋白颗粒等脂质成分水平对于 AS 防治尤为重要。

5 其他危险因素与颅内 AS 相关性

颅内 AS 的产生在不同性别、种族以及不同的血管病危险因素患者中存在差异,除了高血压、脂代谢异常对颅内 AS 的贡献比不同外,糖尿病、代谢综合征和吸烟等血管危险因素对颅内 AS 的贡献比也存在差异。糖尿病和代谢综合征更容易引起 ICAS^[15 29],而吸烟对颅内 AS 的贡献比仍存在争议^[16 29],但是其中的机制尚需进一步研究。

6 小结

总之,除了遗传易感性、血流动力学差异外,传统 AS 危险因素对颅内、外 AS 的贡献比不同,也可能为不同种族人群 AS 好发部位差异的重要因素。更深入的研究不同血管危险因素在 ICAS 和 ECAS 中的作用,有助于对缺血性卒中进行积极的预防和治疗。

参 考 文 献

- [1] Caplan LR, Gorelick PB, Hier. Race DB. Sex and Occlusive Cerebrovascular Disease: A Review. *Stroke*, 1986, 17(4): 648-655.
- [2] Kim YD, Choi HY, Cho HJ, et al. Increasing Frequency and Burden of Cerebral Artery Atherosclerosis in Korean Stroke Patients. *Yonsei Med J*, 2010, 51(3): 318-325.
- [3] Chutinet A, Suwanwela NC, Snaboon T, et al. Association between Genetic Polymorphisms and Sites of Cervicocerebral Artery Atherosclerosis. *J Stroke Cerebrov Dis*, 2012, 21(5): 379-385.
- [4] Abboud S, Karhunen PJ, Lütjohann D, et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Gene Is a Risk Factor of Large-Vessel Atherosclerosis Stroke. *PLoS One*, 2007, 2(10):

- e1043.
- [5] 荣艳红,周广喜,张明义. 颅内动脉狭窄与 HLA-DQA1、DQB1 基因多态性关系研究. 中华神经医学杂志, 2009, 8(2): 121-124.
 - [6] Nixon AM, Gunel M, Sumpio BE. The critical role of hemodynamics in the development of cerebral vascular disease. J Neurosurg, 2010, 112(6): 1240-1253.
 - [7] Meng W, Yu FX, Chen HQ, et al. Relationship between Concentration Difference of Different Density Lipoproteins and Shear Stress in Atherosclerosis. Comput Math Methods Med, 2012, 2012: 135256.
 - [8] Schulz UGR, Rothwell PM. Sex Differences in Carotid Bifurcation Anatomy and the Distribution of Atherosclerotic Plaque. Stroke, 2001, 32(7): 1525-1531.
 - [9] Rockman CB, Hoang H, Guo Y, et al. The prevalence of carotid artery stenosis varies significantly by race. J Vascular Surg, 2013, 57(2): 327-337.
 - [10] Koch S, Nelson D, Rundek T, et al. Race-ethnic Variation in Carotid Bifurcation Geometry. J Stroke Cerebrov Dis, 2009, 18(5): 349-353.
 - [11] Phan TG, Beare RJ, Jolley D, et al. Carotid Artery Anatomy and Geometry as Risk Factors for Carotid Atherosclerotic Disease. Stroke, 2012, 43(6): 1596-1601.
 - [12] Markl M, Wegent F, Zech T, et al. In Vivo Wall Shear Stress Distribution in the Carotid Artery: Effect of Bifurcation Geometry, Internal Carotid Artery Stenosis, and Recanalization Therapy. Circ Cardiovasc Imaging, 2010, 3(6): 647-655.
 - [13] Zhang C, Xie S, Li SY, et al. Flow patterns and wall shear stress distribution in human internal carotid arteries: The geometric effect on the risk for stenoses. J Biomech, 2012, 45(1): 83-89.
 - [14] Eftekhari B, Dadmehr M, Ansari S, et al. Are the distributions of variations of circle of Willis different in different populations? — Results of an anatomical study and review of literature. BMC Neurol, 2006, 6(1): 1-9.
 - [15] Kim JS, Nah HW, Park SM, et al. Risk Factors and Stroke Mechanisms in Atherosclerotic Stroke: Intracranial Compared With Extracranial and Anterior Compared With Posterior Circulation Disease. Stroke, 2012, 43(12): 3313-3318.
 - [16] Kim DE, Lee KB, Jang IM, et al. Associations of cigarette smoking with intracranial atherosclerosis in the patients with acute ischemic stroke. Clin Neurol Neurosurg, 2012, 114(9): 1243-1247.
 - [17] Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of Pulse Pressure Amplification in Arterial Hypertension: Experts' Opinion and Review of the Data. Hypertension, 2009, 54(2): 375-383.
 - [18] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension, 2003, 42(6): 1206-1252.
 - [19] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. 中华高血压杂志, 2011, 39(7): 579-616.
 - [20] Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese. Eur J Neurol, 2005, 12(3): 218-222.
 - [21] Zhang S, Zhou Y, Zhang Y, et al. Prevalence and risk factors of asymptomatic intracranial arterial stenosis in a community-based population of Chinese adults. Eur J Neurol, 2013, 20(11): 1479-1485.
 - [22] Napoli C, Witztum JL, de Nigris F, et al. Intracranial Arteries of Human Fetuses Are More Resistant to Hypercholesterolemia-Induced Fatty Streak Formation Than Extracranial Arteries. Circulation, 1999, 99(15): 2003-2010.
 - [23] Kim HJ, Kim EK, Kwon SU, et al. Effect of Statin on Progression of Symptomatic Intracranial Atherosclerosis. Can J Neurol Sci, 2012, 39(6): 801-806.
 - [24] Sumi M, Sata M, Miura S, et al. Reconstituted High-Density Lipoprotein Stimulates Differentiation of Endothelial Progenitor Cells and Enhances Ischemia-Induced Angiogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(4): 813-818.
 - [25] Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, et al. Effects of High-Density Lipoproteins on Pancreatic β -Cell Insulin Secretion. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(8): 1642-1648.
 - [26] Zhang QC, Zhang Y, Feng HH, et al. High Density Lipoprotein (HDL) Promotes Glucose Uptake in Adipocytes and Glycogen Synthesis in Muscle Cells. PLoS ONE, 2011, 6(8): e23556.
 - [27] Mackey RH, Greenland P, Goff Jr DC, et al. High-Density Lipoprotein Cholesterol and Particle Concentrations, Carotid Atherosclerosis and Coronary Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Am College Cardiol, 2012, 60(6): 508-516.
 - [28] Qian YN, Pu YH, Liu LP, et al. Low HDL-C Level Is Associated with the Development of Intracranial Artery Stenosis: Analysis from the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. PLoS One, 2013, 8(5): e64395.
 - [29] López-Cancio E, Galán A, Dorado L, et al. Biological Signatures of Asymptomatic Extra- and Intracranial Atherosclerosis: The Barcelona-AsIA (Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis) Study. Stroke, 2012, 43(10): 2712-2719.
 - [30] Stancu CS, Toma L, Sima AV. Dual role of lipoproteins in endothelial cell dysfunction in atherosclerosis. Cell Tissue Res, 2012, 349(2): 433-446.