

综述

吸烟影响高密度脂蛋白代谢致动脉粥样硬化的新机制*

罗甜甜、孙海阁、习丹、刘季晨综述, 郭志刚审校

摘要 吸烟是动脉粥样硬化疾病的独立危险因素, 吸烟时间越长, 烟量越大, 血管损伤越严重。吸烟可促进血浆中脂质尤其是胆固醇在动脉内膜下沉积, 使胆固醇在巨噬细胞中的过量沉积而形成泡沫细胞, 从而导致动脉粥样硬化病变的形成。吸烟对血浆脂质和脂蛋白具有负性调节作用, 可降低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平, 改变脂蛋白转运的关键酶活性, 减少逆胆固醇转运, 改变 HDL 亚组分, 从而损害 HDL 的抗动脉粥样硬化功能, 促进动脉粥样硬化病变进展。

关键词 吸烟; 高密度脂蛋白; 动脉粥样硬化; 戒烟

吸烟是心血管疾病发展的重要危险因素之一。大量的流行病学调查和临床研究表明, 心血管事件的增加与吸烟相关, 并存在时间依赖性和剂量依赖性。早在 1889 年法国生理学家 Huchard 提出吸烟导致冠状动脉痉挛和硬化的机制^[1], 一个多世纪以来大量研究表明吸烟是引起冠心病的主要危险因素之一。流行病学资料显示, 1/3 的吸烟者死于心血管疾病^[2]。一项临床研究显示, 41% 的冠心病患者在吸烟^[3]。高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)可以通过增加逆胆固醇转运、抗脂质氧化、抑制血小板聚集, 抑制免疫炎症反应, 抑制造血干细胞增殖, 抗糖尿病^[4]等作用, 共同参与抗动脉粥样硬化机制。吸烟不仅可以降低 HDL-C 水平, 而且可以氧化修饰 HDL, 使 HDL 失去功能。本文将对吸烟介导的 HDL 质量下降从而加重动脉粥样硬化的研究进展作一综述。

1 吸烟现状及其与动脉粥样硬化的关系

目前, 全世界吸烟人数约有 13 亿, 每年有 490 万人死于烟草相关疾病, 占总死亡构成的 1/10, 中国约有 3.5 亿烟民, 占全球的 1/3^[5], 中国每年死于烟草相关疾病的人数为 100 万, 预计至 2050 年将有 1 亿中国人死于烟草相关疾病, 其中一半将在中年(35~60 岁)死亡, 损失 20~25 年的寿命^[6]。2013-01《新英格兰医学杂志》发表了由美国癌症协会与疾病预防控制中心等机构联合对 1997 年~2004 年间的年龄在 25~79 岁间的 113 752 例女性及 88 496 例男性的吸烟和戒烟史进行的调查, 结果表明持续吸烟者的死亡率是未吸烟者的三倍, 而他们绝大多数是死于由烟草引起的心脑血管和呼吸道疾病^[7]。

冠心病是动脉粥样硬化导致器官病变最常见类型。动脉粥样硬化的确切发病机制尚未明确, 现认为这是一个多因素共同参与的复杂过程^[8], 不可控因素包括遗传倾向、年龄、性别等, 可控因素有高血压、高胆固醇血症、糖尿

病、肥胖以及吸烟等。为了探讨冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素的相关性, 研究者入选了 731 例住院患者, 分为冠心病患者和对照组(冠状动脉狭窄程度 <50%), 经 Logistic 回归分析显示, 吸烟与冠状动脉狭窄程度相关($P=0.00$), 提示吸烟是冠心病的重要危险因素, 且相对风险较对照组上升 4 倍^[9]。吸烟已成为全球范围内最重要的可预防的心血管疾病危险因素, 它可导致心血管系统结构和功能改变^[10], 导致内皮功能受损, 血管重构, 参与冠心病发生发展进程。近些年来, 对于吸烟和冠心病发病关系研究的学说很多, 如吸烟引发的炎症细胞和炎症介质可造成动脉壁损坏, 同时伴随脂质血管内皮下沉积坏死、血栓形成、纤维增生和内皮修复, 使粥样硬化病变不断发生和进行性加重。

2 吸烟降低高密度脂蛋白胆固醇水平

吸烟导致冠心病发病率增高主要是通过改变脂质谱。有学者认为吸烟改变儿茶酚胺的释放, 从而影响自由脂肪酸的代谢, 导致血浆中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)浓度过高, 易于沉积与内皮下, 同时降低 HDL-C 水平。2007 年《中国成人血脂异常防治指南》指出吸烟可以导致 HDL-C 水平降低^[11]。Craig 等^[12]通过对 1966~1987 年已发表的 54 个研究中的吸烟者与血清脂质和脂蛋白浓度的关系进行了 Meta 分析, 以非吸烟者血脂为基线水平, 发现吸烟者的 HDL-C 显著降低 5.7%, 载脂蛋白 A-1 降低 4.2%, 且每日吸烟量与脂质和脂蛋白异常程度呈剂量依赖效应, 与非吸烟者相比, 轻、中、重度吸烟者的 HDL-C 水平分别降低了 4.6%、6.3%、8.9% ($P<0.001$), 载脂蛋白 A-1 水平在轻、重度吸烟者中分别降低了 3.7% 和 5.7% ($P<0.001$), 进一步的研究证实每天吸烟的数量和脂蛋白的代谢异常有明确的量效关系。研究表明吸烟者的具有心血管保护作用的 HDL-C 显著降

* 基金项目: 广东省产学研项目(2012B091100155); 国家自然科学基金面上项目(81370380); 广东省自然科学基金(S2013010014739); 广东省科技计划项目(2011B031800065)

作者单位: 510515 广东省广州市, 南方医科大学南方医院 心内科

作者简介: 罗甜甜 硕士研究生 主要从事心血管病学研究 Email: jiangqing890318@163.com 通讯作者: 郭志刚 Email: guozhigang126@126.com

中图分类号 R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2014) 02-0149-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2014.02.018

低^[13]。此外吸烟会导致向心性肥胖和胰岛素抵抗,从而干扰脂肪代谢使脂质及脂蛋白状态发生改变^[14]。以上研究说明吸烟可以显著降低血浆 HDL-C 浓度,导致动脉粥样硬化发生、发展。

3 吸烟与高密度脂蛋白胆固醇代谢的关系

3.1 与胆固醇逆转运的关系

正常外周细胞膜上的 ABCA1 转运细胞内的游离胆固醇、磷脂至细胞外并与载脂蛋白 A-1 结合,形成扁平 HDL,后者再接受游离胆固醇和磷脂形成成熟 HDL,由此启动胆固醇逆转运过程,扁平 HDL 在卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)作用下,游离胆固醇变成胆固醇酯,脂蛋白则变成成熟球形 HDL3,并逐渐形成成熟的 HDL2,后者经肝脏 SR-BI 受体摄取后合成胆汁酸排出体外,这就是胆固醇逆转运过程。胆固醇逆转运促进组织细胞内胆固醇的清除,维持细胞内胆固醇量的相对恒定,起到抗动脉粥样硬化的作用。

胆固醇流出是巨噬细胞逆胆固醇转运的第一步,也是其限速步骤。胆固醇流出的效率不仅与 HDL-C 的血浆浓度相关,而且与 HDL 的性质密切相关。Kazuhish 等^[15]为明确吸烟对逆胆固醇转运的影响,将从烟草中提取出的微粒状物质和试验烟雾气体与 HDL 共同孵育,结果显示烟草中的微粒物质可使载脂蛋白 A-1 变性,与氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导相比,吸烟可使 HDL 介导的胆固醇转出率水平明显降低,而试验烟雾气体中只能观察到载脂蛋白 A-1 变性,而胆固醇转出率并未改变,研究提示烟草中的一些物质可导致 HDL 逆胆固醇转运功能损害。

3.2 与卵磷脂胆固醇酰基转移酶的关系

卵磷脂胆固醇酰基转移酶由肝合成释放入血液,以游离或与脂蛋白结合的形式存在,是一种在血浆中起催化作用的酶。卵磷脂胆固醇酰基转移酶常与 HDL 结合在一起,促进酯化的胆固醇向 HDL 脂质核心移动。McCall 等^[13]为了评估吸烟对逆胆固醇转运途径的影响,将 24 ml 新鲜非吸烟者血浆暴露于吸烟烟雾中发现:相较于对照组(暴露于过滤气体中)而言,卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性在暴露 15 分钟下降 7%,在 1 小时下降 44%,6 小时下降 22%。另外 HDL 脂蛋白在 1 小时内出现了交联,即负责活化卵磷脂胆固醇酰基转移酶的载脂蛋白 A-1 与载脂蛋白 A-2 发生交联,使卵磷脂胆固醇酰基转移酶失去活性。McCall 的研究表明:吸烟具有降低血浆卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性的作用。

然而关于吸烟对卵磷脂胆固醇酰基转移酶的影响至今尚未统一结论。有研究认为吸烟虽然导致 HDL-C 的降低,但并不影响卵磷脂胆固醇酰基转移酶的活性^[16]。Dullart 等^[17]为进一步证实吸烟与 HDL 抗动脉硬化化的关系,分别对两组 21 例血脂含量正常的吸烟者及与之匹配的非吸烟者检测卵磷脂胆固醇酰基转移酶血浆浓度,结果显示卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性在两组却无明显差异。

3.3 与胆固醇酯转移蛋白及肝脂酶的关系

胆固醇酯转移蛋白促进 HDL 与 LDL/VLDL 脂蛋白之间脂质的交换和转运,在完成和促进逆胆固醇转运过程中充当着重要的角色,吸烟对胆固醇酯转移蛋白活性的影响不十分明确。Freeman 等^[18]通过对 90 例非吸烟者及 66 例吸烟者的健康人群进行检测发现,吸烟者血浆胆固醇酯

转移蛋白降低了 49%,而非吸烟者降低了 43%,二者之间有明显差异($P<0.05$),提示吸烟可减低血浆胆固醇酯转移蛋白活性。然而 Dullart 等^[19]的研究发现吸烟可致血浆胆固醇酯转移蛋白活性升高。

肝脂酶在肝脏中能够调节 HDL 的降解速率,从对血浆脂蛋白的影响效应来看, HDL 既具有致动脉粥样硬化的潜在作用,又具有抗动脉粥样硬化的潜在作用。临床观察显示,在高甘油三酯血症患者中,肝脂酶一方面通过促进小而致密的 LDL 形成及降低 HDL-C 水平等主要表现出其致动脉粥样硬化的作用;而另一方面, HDL 可通过促进胆固醇逆向转运及清除 LDL 等表现出抗动脉粥样硬化作用。研究结果表明吸烟对肝脂酶的活性调节是双向的,既能够抑制其活性^[20],也能够促进肝脂酶活性^[14]。Ruel 等^[21]研究指出,尽管 HL 活性的存在对于正常水平的 HDL 介导的逆胆固醇转运并非十分必要,但在 HDL 代谢过程中却是必需的。有证据表明, HDL-C 浓度至少部分受肝脂酶水平调节,肝脂酶过度表达会使 HDL-C 浓度降低,而肝脂酶活性降低则会使 HDL-C 增多^[19]。

3.4 高密度脂蛋白胆固醇亚组分改变

HDL 按其密度大小进一步分为 HDL1、HDL2 和 HDL3 三种亚类,血浆中以 HDL2 和 HDL3 为主(各占 1/3 和 2/3),成熟的 HDL2 输送胆固醇酯的能力比 HDL3 大一倍。吸烟能够导致 HDL2 亚组分减少^[22]。Moffatt 等^[22]为了验证吸烟环境对 HDL-C 及其亚组分的急性期影响,将 12 名男性暴露于吸烟环境中 6 小时,结果发现与正常人群相比,处于吸烟环境中的人群 HDL-C 及 HDL2-C 分别降低了 18%、37%,在暴露后 24 小时 HDL-C 和 HDL2-C 仍然处于明显下降了 13% 和 28%;且 HDL2-C/HDL3-C 比值下降了 29%,表明吸烟环境可以在 6 小时内明显降低 HDL-C 及其亚组分水平,且这种改变至少会持续 24 小时。

4 吸烟致动脉粥样硬化的其他机制

动脉粥样硬化的发生和发展是在遗传因素和环境因素基础上,多重危险因素共同作用导致的。吸烟除了影响血脂代谢以外,还可以通过其他途径增加冠心病的发病率。INTERHEART 研究通过对 52 个城市的 27 089 名参与者进行了病例对照研究,评估了急性心肌梗死与当前或既往吸烟史、烟草种类、吸烟数量及被动吸烟者之间的关系,显示在所有危险因素中,吸烟是导致心肌梗死的重要危险因素,仅次于血脂紊乱^[23]。

炎症机制在动脉粥样硬化的发病和并发症发生方面起重要作用,国内研究显示,动脉狭窄组的高敏 C 反应蛋白明显高于对照组,且随着狭窄程度、范围的增加,高敏 C 反应蛋白有增加的趋势,证实了炎症可能是动脉狭窄形成的部分机制^[24]。吸烟除了可刺激交感神经兴奋,使血管收缩,并可升高血浆纤维蛋白原浓度、增加血小板聚集性等作用外,研究证实长期吸烟还可导致血清可溶性 E-选择素、可溶性细胞间黏附分子-1、可溶性血管细胞黏附分子浓度上升及血小板 P-选择素表达增加,表明内皮细胞和血小板活化,致动脉粥样硬化作用加强,且这种改变与每日吸烟支数及吸烟年限成正比^[25]。

5 戒烟与高密度脂蛋白胆固醇及血脂代谢

大量研究表明,心脑血管病是可以有效预防和控制的。

对吸烟、高血压、高脂血症三个主要危险因素的有效控制能够成功预防 85% 的心脑血管疾病的发生。在诸多的心脑血管危险因素中, 吸烟是可以完全控制的重要致病因素之一。2013-01 在《新英格兰医学杂志》上一篇文章在分析了超过 20 万名美国人的资料后发现, 吸烟会平均缩短 10 年寿命, 但在 35 岁至 44 岁之间戒烟的人平均能挽回 9 年寿命, 在 45 岁至 54 岁之间戒烟能挽回 6 年寿命, 而在 55 岁至 64 岁之间戒烟则还能挽回 4 年寿命^[7]。

长期吸烟者在尼古丁口香糖的辅助下戒烟, LDL-C 明显下降, HDL-C 有升高的趋势。同样, 用尼古丁替代或安非他酮缓释剂帮助戒烟 6~7 周后, HDL-C 水平升高。排除不同手段的药物干预, 戒烟本身就能够导致这些改变^[26]。最新研究显示戒烟后 <3 个月、3~6 个月、6~13 个月、13~27 个月、27~52 个月, HDL-C 水平分别升高 0.083 mmol/L、0.112 mmol/L、0.111 mmol/L、0.072 mmol/L、0.058 mmol/L 和 0.04 mmol/L, 提示戒烟后 HDL-C 升高幅度可迅速上升, 半年至 1 年可达高值, 1 年后升高的幅度逐渐减少^[27]。

除此之外, 戒烟还可以逆转吸烟的多种病理生理改变, 尼古丁替代治疗研究发现, 血液黏滞度、血小板聚集率等多种血液流变学指标在戒烟后得到改善, 一些心血管病的危险因素如白细胞计数在戒烟者也得到明显下降^[28]。因此越早戒烟, 受益越早。

参考文献

- [1] Huchard H. Maladies du Coeur et des vaisseaux. Treaty of Cardiology, Paris Doin, 1889.
- [2] Rahman MM, Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. *Curr Vase Pharmacol*, 2007, 5: 276-292.
- [3] Girdhar G, Xu S, Jesty J, Bluestein D. In vitro model of platelet-endothelial activation due to cigarette smoke under cardiovascular circulation conditions. *Ann Biomed Eng*, 2008, 36: 1142-1151.
- [4] Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8: 237-245.
- [5] WHO urges more countries to require large, graphic health warnings on tobacco packaging: The WHO report on the global tobacco epidemic, 2011 examines anti-tobacco mass-media campaigns. *Cent Eur J Public Health*, 2011, 19: 133-151.
- [6] 世界卫生组织烟草与健康合作中心, 中国疾病预防控制中心控烟办公室, 中国控制吸烟协会医院控烟专业委员会. 临床戒烟指南. 2007, 6.
- [7] Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, et al. 21st-Century Hazards of Smoking and Benefits of Cessation in the United States. *N Engl J Med*, 2013, 368: 341-350.
- [8] Chelland CS, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation-the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. *Atherosclerosis*, 2008, 201: 225-235.
- [9] 高阅春, 何继强, 姜腾勇, 等. 冠心病患者冠状动脉病变严重程度与冠心病危险因素的相关分析. *中国循环杂志*, 2012, 27: 178-181.
- [10] Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*, 2006, 368: 647-658.
- [11] 《中国成人血脂异常防治指南》制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 8.
- [12] Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ*, 1989, 298: 784-788.
- [13] McCall MR, van den Berg JJM, Kuypers FA, et al. Modification of LCAT activity and HDL structure: new links between cigarette smoke and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 248-253.
- [14] Kong C, Nimano L, Elatroy T, et al. Smoking is associated with increased hepatic lipase activity, insulin resistance, dyslipidemia and early atherosclerosis in type 2 diabetes. *Atherosclerosis*, 2001, 156: 373-378.
- [15] Ueyama K, Yokode M, Arai H, et al. Cholesterol efflux effect of high density lipoprotein is impaired by whole cigarette smoke extracts through lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*, 1998, 24: 182-190.
- [16] Imamura H, Teshima K, Miyamoto N, Shirota T. Cigarette smoking, high-density lipoprotein cholesterol subfractions, and lecithin: cholesterol acyltransferase in young women. *Metabolism*, 2002, 51: 1313-1316.
- [17] Dullart RPF, Hoogenberg K, Dikkeschu BD, et al. High plasma lipid transfer protein activities and unfavorable lipoprotein changes in cigarette smoking men. *Atheroscler Thromb*, 1995, 14: 1581-1585.
- [18] Freeman DJ, Caslake MJ, Griffin BA, et al. The effect of smoking on post-heparin lipoprotein and hepatic lipase, cholesteryl ester transfer protein and lecithin: cholesterol acyl transferase activities in human plasma. *Eur J Clin Invest*, 1998, 28: 584-591.
- [19] Su Z, Zhang S, Zhang L, et al. A novel allele in the promoter of hepatic lipase is associated with increased with concentration of HDL-C and decreased promoter activity. *J Lipid Res*, 2002, 43: 1595-1601.
- [20] Zaratian AC, Quintao EC, Sposito AC, et al. Smoking prevents the intravascular remodeling of high-density lipoprotein particles; implications for reverse cholesterol transport. *Metabolism*, 2004, 53: 858-862.
- [21] Ruel IL, Co uture P, Cohn JS, et al. Evidence that hepatic deficiency in humans is not associated with proatherogenic changes in HDL composition and metabolism. *J Lipid Res*, 2004, 45: 1528-1537.
- [22] Moffatt RJ, Chelland SA, Pecott DL, et al. Acute exposure to environmental tobacco smoke reduces HDL-C and HDL2-C. *Prev Med*, 2004, 38:637-641.
- [23] Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52countries in the INTERHEART study: a case-control study. *Lancet*, 2006, 368: 647-658.
- [24] 李晓斌, 任艺虹, 盖鲁粤. 高敏 C 反应蛋白和肾动脉粥样硬化性狭窄的相关性研究. *中国循环杂志*, 2006,21: 365-367.
- [25] 刘永铭, 彭晓, 严祥. 男性吸烟者细胞粘附分子和相关细胞因子水平的观察. *中国循环杂志*, 2002, 17: 50-53.
- [26] Botella-Carretero JJ, Escobar-Morreale HF, Martin I, et al. Weight gain and cardiovascular risk factors during smoking cessation with bupropion or nicotine. *Horm Metab Res*, 2004, 36: 178-182.
- [27] Forey BA, Fry JS, Lee PN, et al. The effect of quitting smoking on HDL-cholesterol-a review based on within-subject changes. *Biomark Res*, 2013, 1: 26.
- [28] Hausteine KO, Krause J, Hausteine H, et al. Changes in hemorheological and biochemical parameters following short-term and long-term smoking cessation induced by nicotine replacement therapy (NRT). *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2004, 42: 83-92.

(收稿日期:2013-11-22)

(助理编辑: 许菁)