

# 与烟草相关冠心病的生化及其分子机制

吴祁红综述 吕安康 沈卫峰审校

**【摘要】** 吸烟是公认的冠心病危险因素之一。吸烟可引起机体氧化应激增加,抗氧化能力下降,降低一氧化氮生物利用度,还可直接损伤内皮细胞,增加其通透性。吸烟者体内存在全身性炎症,表现为炎症因子水平增高,炎症细胞黏附性增强。吸烟干扰凝血纤溶过程,使凝血因子表达增加,血小板增多,血栓更易形成。遗传易患性也与吸烟所致的心血管疾病相关,具有某些基因型的吸烟者更易发生冠心病。总的来说,吸烟引起冠心病的具体发病机制尚未完全明确。文章重点阐述与烟草相关冠心病的生化指标特征,并探索其可能的分子机制。

**【关键词】** 冠心病; 吸烟; 氧化应激; 内皮功能障碍; 炎症反应; 遗传易患性

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.05.008

吸烟对动脉粥样硬化和冠心病的影响,可能与氧化应激、内皮功能障碍、炎症反应、栓塞高凝、基因和遗传等诸多方面有关,本文就其机制进行探讨。

## 1 氧化应激

### 1.1 生物学指标

氧化应激是吸烟对血管损伤的核心环节,具体有两方面:(1)增加氧化。表现为脂质过氧化的产物丙二醛、氧化损伤的定量指标尿异前列腺素、与胞内氧化应激有关的单核细胞胞内氧化敏感蛋白血红素加氧酶增加<sup>[1,2]</sup>。(2)机体抗氧化能力下降。维生素 A 的前体( $\alpha$ 、 $\beta$ 胡萝卜素)、维生素 C 和维生素 E 与血浆总脂质的比值降低。细胞内最重要的自由基清除剂谷胱甘肽下降,以及存在于细胞内及胞间基质的超氧化物歧化酶增高,后者的增高可能属保护性机制<sup>[1]</sup>。

### 1.2 相关机制

参与氧化应激的主要化学物质,包括超氧化物、过氧化物、超氧化物与一氧化氮(NO)的反应产物过氧亚硝酸盐等。其来源可能与 NAD(P)H 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、线粒体、被损伤的 NO 合成酶等有关,其中又以 NAD(P)H 最为重要。研究提示,在小鼠暴露于尼古丁 2 周后测得超氧化物和 NAD(P)H 氧化酶亚组蛋白 p47phox 增多,而 NAD(P)H 氧化酶的选择性抑制剂夹竹桃麻素能使这一超氧化物的增加被减弱。实际上,夹竹桃麻素还可

减少烟草提取物处理后血管壁诱导型 NO 合酶(iNOS)、 $\alpha$  肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)1- $\beta$  和 IL-6 等表达<sup>[3]</sup>。

## 2 内皮功能障碍

### 2.1 NO 生物利用度下降

在吸烟者中,前臂动脉和冠状动脉内皮依赖性扩血管功能下降,这与血浆中 NO 生物利用度下降有关,就其原因除与香烟中的超氧化物可以直接与 NO 反应生成过氧亚硝基(ONOO<sup>-</sup>)有关外,还可能涉及下列因素:(1)损伤内皮 NOS(eNOS)。在吸烟者,eNOS 活性降低,eNOS 蛋白表达增加<sup>[4]</sup>。这可能与 NOS 竞争性抑制剂不对称双甲基精氨酸在体内蓄积有关,还与 eNOS 的重要辅基四氢生物蝶呤的降解增加和 eNOS 双体中的硫锌簇(zinc-thiolate cluster)受氧化损伤有关<sup>[5]</sup>。不过,不能排除可能是烟草中某些成分,通过蛋白激酶 C(PKC)途径改变了 eNOS 的磷酸化模式,进而导致 eNOS 解构。eNOS 受损不仅导致 NO 生成下降,解构的 eNOS 将产生活性氧(ROS),继续损伤内皮,参与炎症反应等,形成恶性循环。(2)吸烟降低内皮细胞对 L-精氨酸的摄取<sup>[6]</sup>。在内皮细胞暴露于烟草提取物 24 h 后,测得胞内一系列合成 NO 底物和中间产物,包括 L-精氨酸、瓜氨酸和 N-羟-L-精氨酸的水平下降。该效应也可以以急性快速反应呈现,即暴露于烟草提取物 60 min 后,<sup>3</sup>H 标志的 L-精氨酸向胞内转移的数量显著减少,同时伴随转运精氨酸的阳离子氨基酸转运体-1 的 mRNA 表达下降。

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

### 2.2 内皮细胞受损

内皮细胞的损伤是动脉粥样硬化发生发展的重要原因之一,烟草对内皮的损伤可涉及以下途径:(1)通过激活 JNK 途径直接损伤。引起 p38MAPK 和肌球蛋白轻链磷酸化,通过削弱血管内皮生长因子对内皮细胞迁移性能和血管新生,影响内皮祖细胞的分化。(2)还可通过金属元素影响。吸烟使血中镉和铅增高,加剧其对血管内皮结构如微管和表面蛋白表达的氧化损伤,进而加剧内皮细胞收缩、结构变化和(或)死亡<sup>[7-12]</sup>。

### 3 炎症反应

动脉粥样硬化是一种炎症性反应,而吸烟者体内存在较低水平的全身性炎症反应。炎症指标的改变包括尿异前列腺素、血细胞黏附分子 1、纤维蛋白原、C 反应蛋白(CRP)、IL-6 增加和血浆 CD40 配体显著降低。在吸完烟即刻,炎症指标升高明显。然而,已戒烟者 CD40 配体仍低,CRP 仍高<sup>[13]</sup>。

吸烟引起的炎症反应可由环氧化酶(COX)或细胞因子介导<sup>[14]</sup>。COX 可介导增加血浆中前列腺素 F2 $\alpha$  的代谢产物 15-酮-二羟-前列腺素 F2 $\alpha$ 、血栓素和血栓素 A2 受体(TP 受体)的表达。这种增加可被翻译抑制剂环己酰亚胺所抑制,而不能被转录抑制剂放线菌素 D 抑制和 MARK 途径的任何一个亚型(JNK、ERK1/2、p38)的抑制剂抑制,提示该受体上调是通过转录后途径实现的。细胞因子介导的炎症反应,主要表现为 IL-6 增高,进而促进动脉粥样硬化的形成<sup>[15]</sup>。另外,吸烟也可对炎症细胞的数量和功能产生影响,白细胞总数及分类(中性、淋巴、单核细胞)计数增加<sup>[16]</sup>。暴露于烟草中时单核细胞、内皮的黏附性和趋化因子 CXCL8 释放均增加。

### 4 高凝与栓塞

吸烟可导致高凝状态,体内血黏滞度、红细胞比容、纤维蛋白原、组织纤溶酶原激活物(t-PA)抗原、D-二聚体等增高<sup>[17]</sup>。t-PA 急性释放能力可反映栓塞发生后机体的纤溶激活程度<sup>[18]</sup>。吸烟者在单独给予 P-物质时,t-PA 抗原的最大释放量降低;而同时给予维生素 C 和 P-物质时,其最大释放量较单独给予 P-物质时有明显增加<sup>[19]</sup>。另外,缓激肽和蛋白酶激活受体介导的 t-PA 释放量也降低<sup>[20]</sup>。

吸烟也改变 FⅢ(组织因子,TF)的表达,使 TF 转录和合成增多以及活性增加,该变化与转录因子核因子(NF)- $\kappa$ B 的激活有关<sup>[21]</sup>。另外,吸烟可通过增加 IL-6 促使血小板数量增多;或通过降低 NO 生

物利用度,使血小板更易聚集。

### 5 遗传易感性

在吸烟所致动脉粥样硬化的机制中,也存在遗传基因的易感性。遗传背景的不同一定程度上决定了吸烟者患冠心病的危险度。例如谷胱甘肽转移酶基因缺失,可加重吸烟对心血管的损害;GSTM1GSTT1 基因缺失,吸烟者更易患冠心病且病变更为严重<sup>[22]</sup>。细胞色素 P450 参与香烟中物质的代谢。吸烟(包括曾经吸烟)与 CYP2J2\* 7 T 等位基因对促进冠心病发生具协同作用<sup>[23]</sup>。除此之外,还发现吸烟者中淋巴毒素  $\alpha$ 、G/G 基因型的人比 A/A 基因型的人有更高水平的血 TNF- $\alpha$ 。后者通过 IL-6、CRP 等释放,加速动脉粥样硬化的形成<sup>[24]</sup>。溶基质素 1(stromelysin-1)即基质金属蛋白酶 3 的启动子区域携带有等位基因 5A 的吸烟者,其患冠心病概率是携带 6A/6A 基因的不吸烟者的 20 倍<sup>[25]</sup>。需要注意的是,目前基因多样性多为流行病学调查和基因型分析,尚缺乏直接因果证据。

### 6 结论

吸烟引起细胞和分子水平上多个生化指标异常,促进冠心病的发生,但其具体机制尚未完全明确,有待于进一步的研究,以提供更具有针对性的预防和治疗策略,降低心血管疾病发病率及死亡率。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Tanriverdi H, Evrengul H, Kuru O, et al. Cigarette smoking induced oxidative stress may impair endothelial function and coronary blood flow in angiographically normal coronary arteries [J]. *Circ J*, 2006, 70(5): 593-599.
- [ 2 ] Walters MJ, Paul-Clark MJ, McMaster SK, et al. Cigarette smoke activates human monocytes by an oxidant-AP-1 signaling pathway; implications for steroid resistance [J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 68(5): 1343-1353.
- [ 3 ] Orosz Z, Csiszar A, Labinsky N, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(1): H130-H139.
- [ 4 ] Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et al. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase - An in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells [J]. *Circulation*, 2007, 117(18): 2342-2347.
- [ 5 ] Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease - From marvel to menace [J]. *Circulation*, 2006, 113(13): 1708-1714.
- [ 6 ] Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, et al. Adverse

- effects of cigarette smoke on NO bioavailability - Role of arginine metabolism and oxidative stress [J]. *Hypertension*, 2006, 48(2): 278-285.
- [7] Hoshino S, Yoshida M, Inoue K, et al. Cigarette smoke extract induces endothelial cell injury via JNK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 329(1): 58-63.
- [8] Low B, Liang M, Fu J. p38 Mitogen-activated protein kinase mediates sidestream cigarette smoke-induced endothelial permeability [J]. *J Pharmacol Sci*, 2007, 104(3): 225-231.
- [9] Bernhard D, Csordas A, Henderson B, et al. Cigarette smoke metal-catalyzed protein oxidation leads to vascular endothelial cell contraction by depolymerization of microtubules[J]. *Faseb J*, 2005, 19(9): 1096-1107.
- [10] Edirisinghe I, Yang SR, Yao H, et al. VEGFR-2 inhibition augments cigarette smoke-induced oxidative stress and inflammatory responses leading to endothelial dysfunction [J]. *Faseb J*, 2008, 22(7): 2297-2310.
- [11] Michaud SE, Dussault S, Groleau J, et al. Cigarette smoke exposure impairs VEGF-induced endothelial cell migration: role of NO and reactive oxygen species [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 41(2): 275-284.
- [12] Tang D, Lu J, Walterscheid JP, et al. Electronegative LDL circulating in smokers impairs endothelial progenitor cell differentiation by inhibiting Akt phosphorylation via LOX-1[J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(1): 33-47.
- [13] Levitzky YS, Guo CY, Rong J, et al. Relation of smoking status to a panel of inflammatory markers: The Framingham offspring[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 201(1): 217-224.
- [14] Helmersson J, Larsson A, Vessby B, et al. Active smoking and a history of smoking are associated with enhanced prostaglandin F-2 alpha, interleukin-6 and F-2-isoprostane formation in elderly men[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 181(1): 201-207.
- [15] Zhang W, Zhang Y, Edvinsson L, et al. Up-regulation of thromboxane A(2) receptor expression by lipid soluble smoking particles through post-transcriptional mechanisms[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 196(2): 608-616.
- [16] Lavi S, Prasad A, Yang EH, et al. Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2007, 115(20): 2621-2627.
- [17] Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, et al. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(17): 1765-1773.
- [18] Kaehler J, Koeke K, Karstens M, et al. Impaired capacity for acute endogenous fibrinolysis in smokers is restored by ascorbic acid [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(3): 315-321.
- [19] Oliver JJ, Webb DJ, Newby DE. Stimulated tissue plasminogen activator release as a marker of endothelial function in humans[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(12): 2470-2479.
- [20] Lang NN, Guomundsdottir IJ, Boon NA, et al. Marked impairment of protease-activated receptor type 1-mediated vasodilation and fibrinolysis in cigarette smokers - Smoking, thrombin, and vascular responses in vivo [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(1): 33-39.
- [21] Cirillo P, Rosa SD, Pacileo M, et al. Nicotine induces tissue factor expression in cultured endothelial and smooth muscle cells[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(2): 453-458.
- [22] Manfredi S, Federici C, Picano E, et al. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 detoxification gene polymorphisms and susceptibility to smoking-related coronary artery disease: a case-only study[J]. *Mut Res*, 2007, 621(1-2): 106-112.
- [23] Liu PY, Li YH, Chao TH, et al. Synergistic effect of cytochrome P450 epoxygenase CYP2J2\* 7 polymorphism with smoking on the onset of premature myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(1): 199-206.
- [24] Jang Y, Koh SJ, Kim OY, et al. Effect of the 252A>G polymorphism of the lymphotoxin-alpha-gene on inflammatory markers of response to cigarette smoking in Korean healthy men[J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 377(1-2): 221-227.
- [25] Liu PY, Li YH, Chan SH, et al. Genotype-phenotype association of matrix metalloproteinase-3 polymorphism and its synergistic effect with smoking on the occurrence of acute coronary syndrome [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(8): 1012-1017.

(收稿:2010-05-26 修回:2010-06-19)

(本文编辑:金谷英)

## 关于关键词的选取

关键词是为了便于编制文献索引、检索和阅读而选取的能反映文章主题概念的词或词组。一般每篇论文选取 3~5 个关键词。中、英文关键词应一致。关键词尽量从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh>) 中选取,其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。首标关键词应反映全文最主要的内容,切勿将副主题词当作关键词列出。未被词表收录的词(自由词),必要时可作为关键词使用,但排序应在最后。