Journal of Vascular Diseases：周围动脉疾病：动脉粥样硬化、一氧化氮降低和血管动脉硬化

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43117.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

Journal of Vascular Diseases：周围动脉疾病：动脉粥样硬化、一氧化氮降低和血管动脉硬化。论文标题：Peripheral Artery Disease: Atherosclerosis, Decreased Nitric Oxide, and Vascular Arterial Stiffening

论文链接：https://www.mdpi.com/2813-2475/4/2/21

期刊名：Journal of Vascular Diseases

期刊主页：https://www.mdpi.com/journal/jvd

一、引言

本叙述综述的主要目标是扩大关于下肢周围动脉疾病（PAD）发展和进展的知识数据库，以降低其不断增加的发病率和死亡率。在接下来的章节中，作者将讨论 PAD 以及动脉粥样硬化、衰老与高发性脑血症（HTN）、代谢综合征和 2 型糖尿病的作用。此外还将讨论生物可利用一氧化氮NO的重要性及其在PAD中的病理性损伤性结构重塑作用和功能异常，这些与内皮细胞激活/功能障碍（ECact/dys）存在时生物利用度降低相关。此外，还将讨论血管动脉硬化（VAS）和血管骨化钙化（VOC）、骨骼肌微血管重塑，以及下肢缺血性神经病变伴神经元重塑及疼痛感知，并在最后给出结论性意见和未来方向。

二、外周动脉疾病

PAD源于动脉粥样硬化病变的慢性进行性积累，这些病变与VAS增加相关，而VAS增加又与内皮和血管壁所承受的日益有害的搏动性脉压（pp）相关。PAD还与NO生物利用度降低（由ECact/dys所致）相关，这导致不同程度的血管阻塞，并决定了受累肢体的临床缺血症状。此外，PAD通常被描述为由于通畅性下降导致四肢循环血流部分或完全闭塞，而这种通畅性下降不仅源于与VAS相关的弹性降低，还源于肢体血管直径的减小（由动脉粥样硬化伴动脉粥样硬化斑块增大所致，伴或不伴血栓形成）。动脉粥样硬化已通过光学显微镜组织病理学被定义为八种主要类型的斑块病变，最近又通过磁共振成像（MRI）对其进行了定义（图1）。

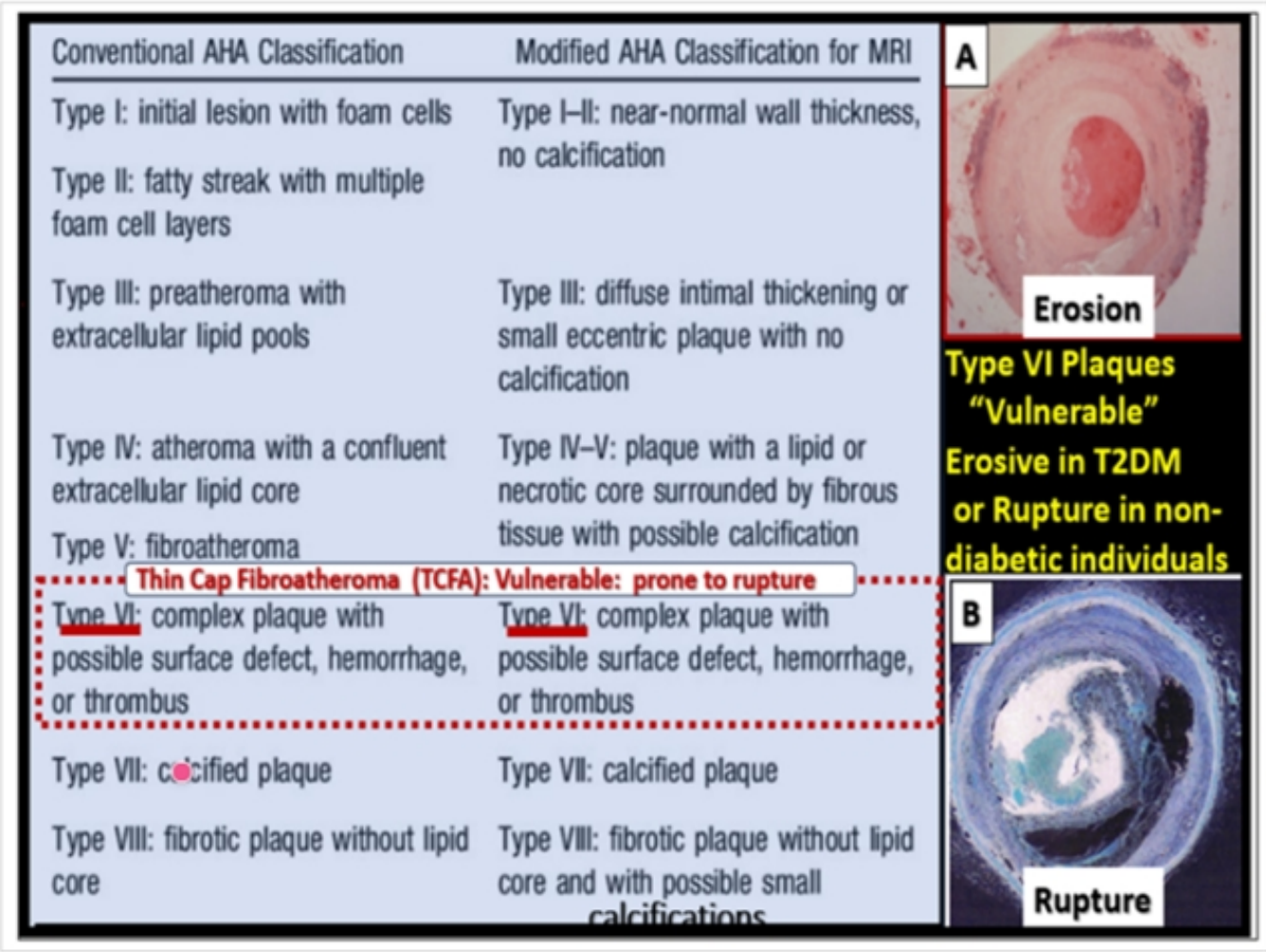


图1. 通过组织病理显微镜图像对斑块类型（I-VIII）与新兴的改良美国心脏协会MRI分类进行比较。请注意虚线轮廓标注的VI型病变的重要性，此类病变已知为易损斑块，容易发生破裂或糜烂，并带来重大且严重的临床后果。图A描绘了一名2型糖尿病患者的血栓性糜烂，图B描绘了伴有血栓形成的斑块破裂。图A和图B最初均采用苏木精-伊红染色；然而，图B在Microsoft Paint中用蓝色进行了伪彩处理，以强调破裂与糜烂的区别。

eHTN-HTN（也称为原发性或特发性HTN）是指无明确原因的慢性血压升高，例如发生在已知原因的继发性肾上腺动脉高血压中。年龄增长（衰老）与 PAD 和 HTN 密切相关，且它们是动脉粥样硬化的众所周知的风险因素。事实上，由于慢性壁应力下日益有害的脉压增高所导致的血管壁疲劳和衰竭，同时也与内皮细胞硬化、内弹性膜断裂或丢失、功能障碍、弹性蛋白层状单元丧失以及胶原交联伴硬化相关，这些因素共同促进了VAS和PAD的发生和进展。尽管在HTN治疗方面付出了巨大努力，但根据现行指南，仅有53%的确诊HTN患者血压得到控制。这正是图2中选用车轮图标的原因，因为HTN不断运转，并促成了HTN与包括PAD在内的多种临床疾病之间的负面相互作用。

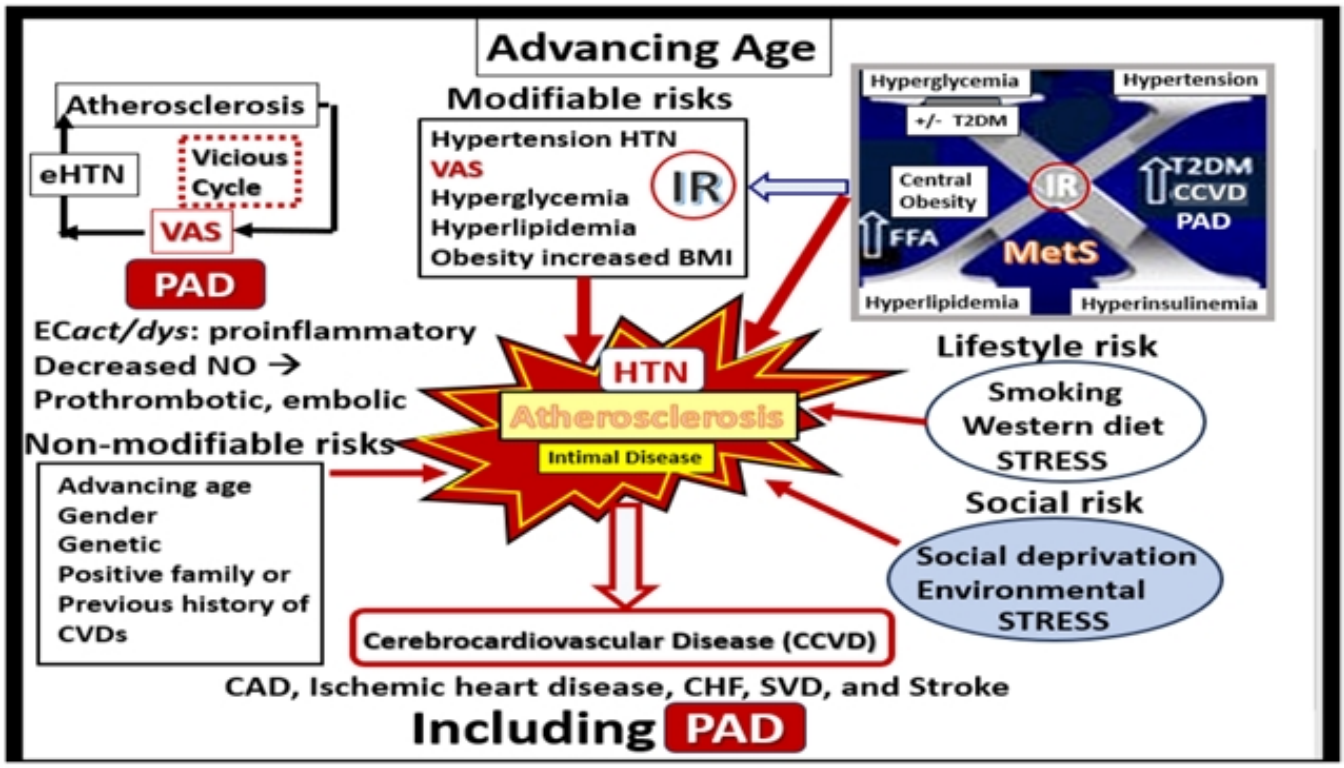


图2. 外周动脉疾病（PAD）发生的多种危险因素包括高血压（HTN）、动脉粥样硬化和代谢综合征（MetS）。请注意右上方的代谢综合征（MetS）是如何成为脑血管心血管疾病（CCVDs）——包括四肢PAD——发生的可改变危险因素的主要来源。另请注意左下方的不可改变危险因素以及右下方的生活方式和社会危险因素。重要的是，请注意内皮细胞激活和功能障碍（ECact/dys）的重要性，以及eNOS反应解偶联如何导致一氧化氮（NO）生物利用度降低，从而因NO减少而促进促血栓状态和血栓性栓塞。此外，请注意左上方高血压、动脉粥样硬化和血管硬化（VAS）之间恶性循环的重要性。修改后的图像经4.0许可提供。CCVD，脑血管心血管疾病；CHF，充血性心力衰竭；CVD(s)，心血管疾病；ECact/dys，内皮细胞激活和功能障碍；FFA，游离脂肪酸；SVD，小血管病；T2DM，2型糖尿病。

PAD 中的代谢综合征（MetS）是一组多种危险因素的聚集，包括四个Hs：I. 高脂血症（肥胖）；II. 高胰岛素血症（IR）；III. HTN、单纯收缩期高血压（ISH）；IV. 高血糖（糖耐量受损（IGT），伴或不伴T2DM及相关变量）。除了与肥胖流行趋势平行外，MetS还与2型糖尿病（T2DM）和脑心血管疾病风险增加相关。构成危险因素聚集的上述四个H中的每一个，以及MetS本身和其他变量，都在VAS和PAD的发生中发挥重要作用。MetS是CCVD、VAS和PAD的强预测因子，而PAD正日益被视为一种CCVD危险因素。此外，MetS的其他组成部分/变量能够协同相互作用，影响颈动脉内膜中层厚度、颅外VAS和PAD（图3）。

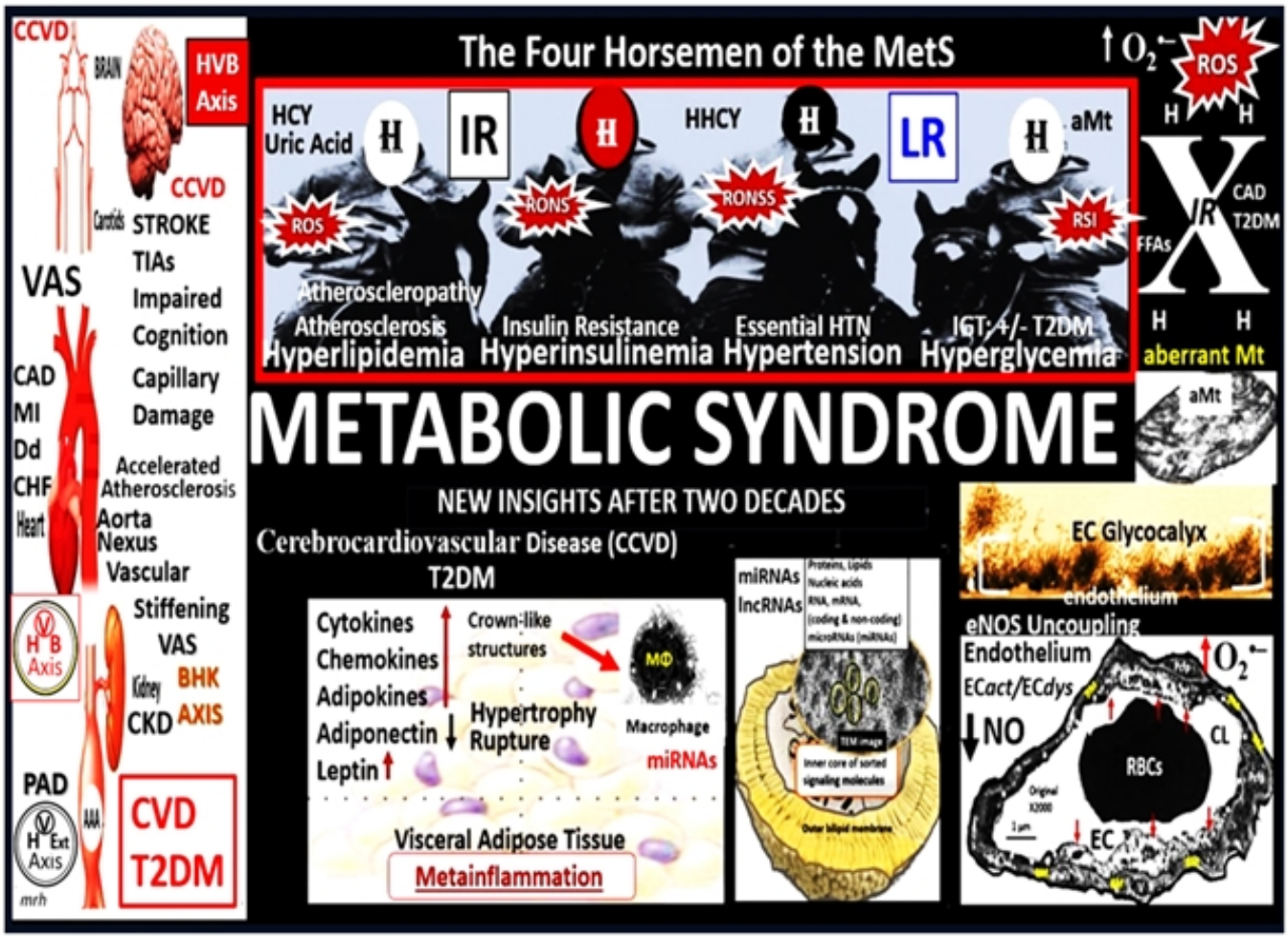


图3. 代谢综合征（MetS）。MetS的H现象包括：I. 高脂血症（肥胖及致动脉粥样硬化性血脂三联征）；II. 高胰岛素血症（胰岛素抵抗（IR））；III. 高血压（HTN）；以及IV. 高血糖（糖耐量受损（IGT）±2型糖尿病（T2DM））。此外还包括MetS本身多种变量各自的聚集效应，并促进颅外血管动脉硬化（VAS）和外周动脉疾病（PAD）。此外，IR和LR主要通过肥胖对VAS发生的作用而促进血管硬化。修改后的图形摘要图像经CC 4.0许可提供。AAA，腹主动脉瘤；aMt，异常线粒体；CCVD，脑血管心血管疾病；CAD，冠状动脉疾病；CKD，慢性肾脏病；CL，毛细血管腔；CVD，心血管疾病；BHK，脑-心-肾轴；CHF，充血性心力衰竭；Dd，舒张功能障碍；EC，内皮细胞；FFA，游离脂肪酸；H，高脂血症、高胰岛素血症、高血压和高血糖；HCY，同型半胱氨酸；HHCY，高同型半胱氨酸血症；HVExt，心-血管-肢体轴；HVB，心-血管-脑轴；IR，胰岛素抵抗；LR，瘦素抵抗；lncRNAs，长链非编码核糖核酸；MI，心肌梗死；miRNAs，微小核糖核酸；MΦ，巨噬细胞；NO，一氧化氮；ROS，活性氧；RONS，活性氧氮物种；RONSS，活性氧氮硫物种；RSI，活性物种相互作用组。

三、PAD中内皮细胞衍生一氧化氮生物利用度的降低

当内皮暴露于多种损伤性物质时，内皮会被激活并出现功能障碍。ECact/dys与促炎性内皮（激活）和NO生物利用度降低（功能障碍）相关。这种ECact/dys在CCVDs（包括PAD）的发生中发挥重要作用。事实上，NO生物利用度降低在动脉粥样硬化、HTN、VAS和PAD的发生中发挥重要作用。

核因子-κB（NF-κB）是炎症与OxRS恶性循环之间的重要介质，二者相互双向触发。此外，已知稳态水平的NO可通过阻止IκB-α的磷酸化和降解来直接抑制NF-κB激活，而IκB-α是一种使NF-κB在细胞质中保持非活性状态的蛋白，这一关系导致如下发现：当NO减少时，与NF-κB活性增加相关。有趣的是，另一种气体递质——硫化氢（H2S）能够通过一系列磷酸化事件产生NO，该级联反应始于p38丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和Akt，作用于eNOS以形成NO。事实上，内皮细胞通过eNOS酶衍生的一氧化氮在维持血管稳态中发挥关键作用（图4）。

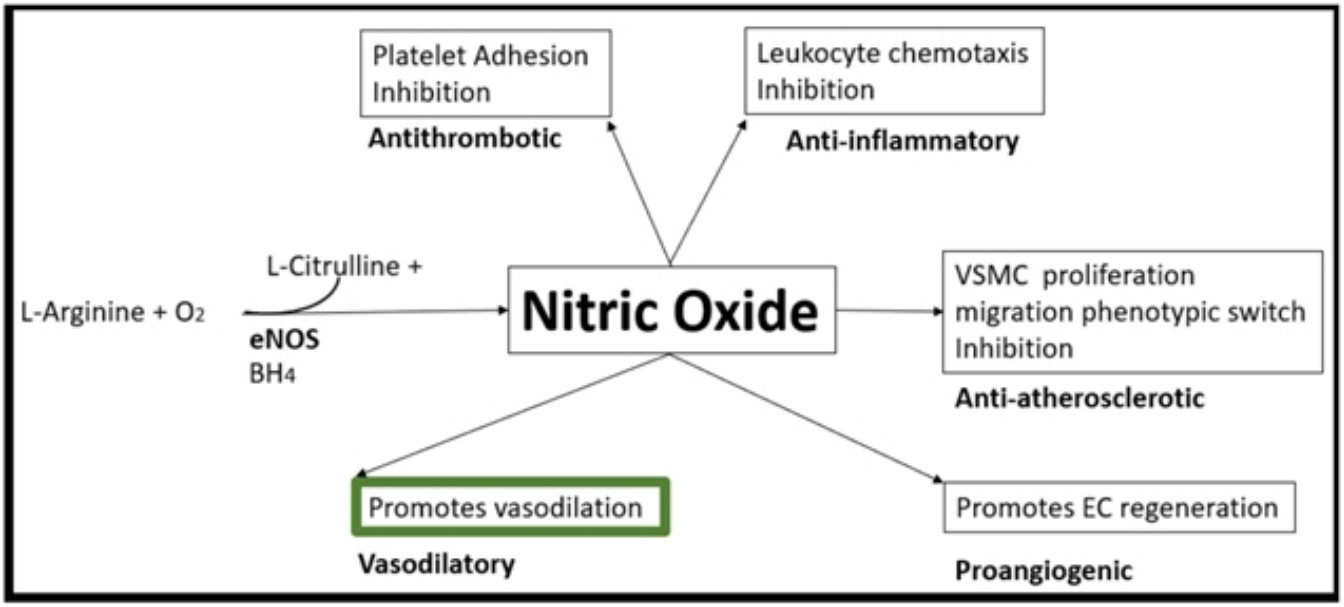


图4. 一氧化氮对动脉血管壁至少有五种正面和保护性作用。抗血栓、抗炎、抗动脉粥样硬化、血管舒张和促血管生成作用。BH4，四氢生物蝶呤，eNOS酶必需的辅酶；EC，内皮细胞；eNOS，内皮型一氧化氮合酶；VSMC，血管平滑肌细胞。

四、PAD 中的血管动脉硬化（VAS）

VAS发生和进展的病理生物学机制目前被认为是由多种损伤性刺激对内皮造成的损伤所启动的。一旦内皮受损，就会发生ECact/dys，从而导致促炎性内皮，伴有OxRS增加和NO生物利用度降低。在内皮激活和功能障碍之后，基质金属蛋白酶MMPs和各种弹性蛋白酶被激活，导致弹性蛋白的降解、断裂和分裂，以及伸展时顺应性和回缩力的丧失。这些ECM蛋白弹性蛋白和胶原的结构和功能重塑变化导致弹性蛋白/胶原比值降低，继而引起血管硬度增加。

五、缺血与缺血/再灌注（IR）损伤、微血管（Mv）重塑、缺血性神经病变、缺血性骨骼肌（SkM）重塑伴肌病和肌痛，以及疼痛感知

进行性动脉粥样硬化性大血管重塑变化导致管腔狭窄，并进一步促进微血管重塑，伴有ECact/dys和NO减少，从而促成神经元和骨骼肌缺血及缺血/再灌注损伤。最初，缺血导致组织低灌注，伴有代谢降低和缺氧。这种能量和氧气的联合缺乏或不足促成骨骼肌中的线粒体功能障碍和炎症。值得注意的是，这使得ROS-炎症这一持续存在的损伤性恶性循环发挥作用。线粒体功能障碍导致OxRS – ROS增加，随着时间推移耗尽天然抗氧化储备。无氧代谢促成乳酸增加、H+质子积累以及ATP初始减少以致细胞能量供应不足；然而，随着时间推移，通过线粒体转换孔开放导致的ATP泄漏增加以及细胞死亡时ATP的释放，使得传入感觉神经元能够发出信号。这些异常，连同炎症细胞因子和趋化因子增加，也通过凋亡-坏死促成细胞损伤和死亡。因此，IR损伤很大程度

上归因于线粒体功能障碍和mtROS产生增加，伴有OxRS和炎症增加，从而导致骨骼肌重塑（图5）。

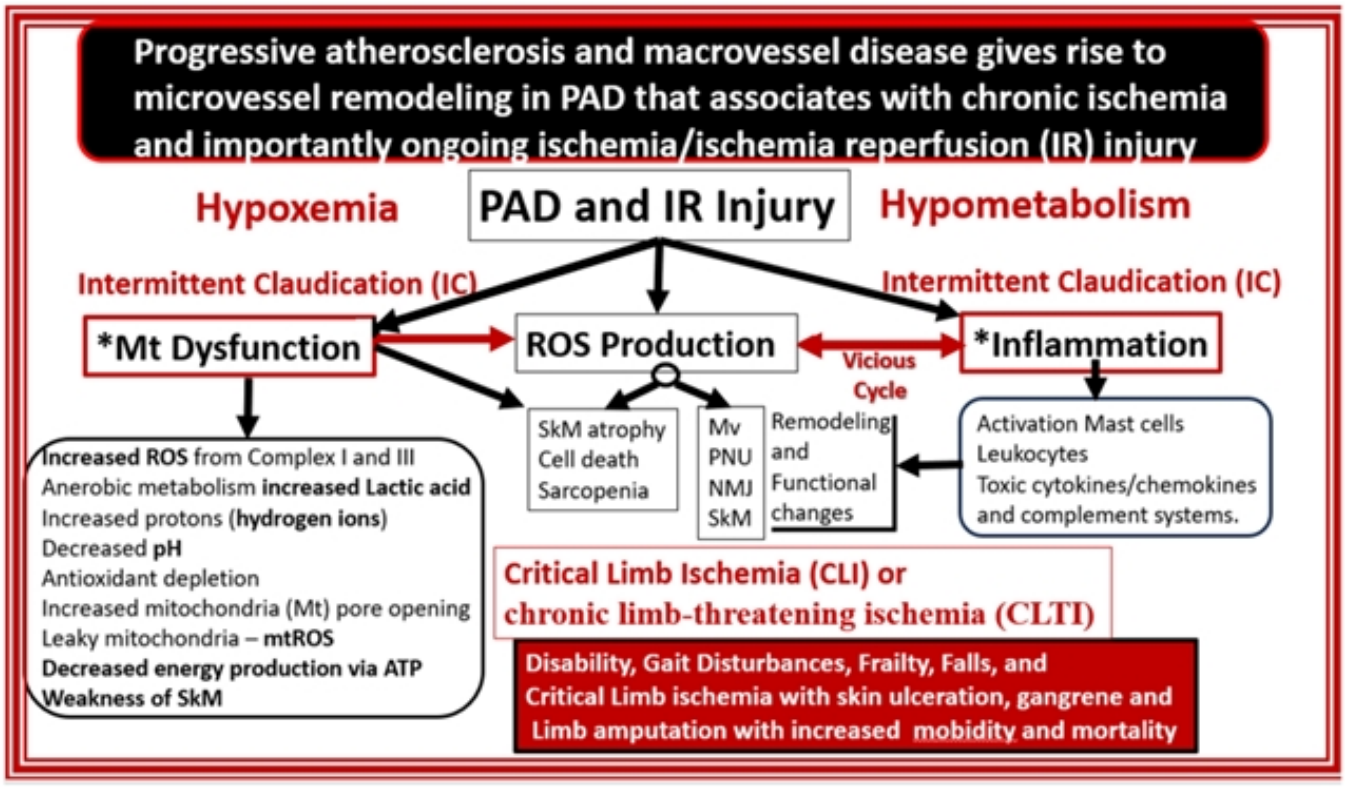


图5. 外周动脉疾病（PAD）中缺血性神经病变、骨骼肌（SkM）和缺血/再灌注（IR）损伤重塑的可能事件顺序。请注意，骨骼肌的肌肉减少症（质量、力量和功能丧失）与缺血或缺血诱导的肌肉减少症特别相关。星号表示强调；ATP，三磷酸腺苷；Mt，线粒体；mtROS，线粒体衍生reactive oxygen species；Mv，微血管；NMJ，神经肌肉接头；pH，氢离子浓度指数；PNU，外周神经元单元；ROS，活性氧。

六、结论和展望

本叙述性综述考察了PAD的背景及其如何与ECact/dys相关联，后者由多种损伤性物质、动脉粥样硬化的发生和进展、衰老和HTN、MetS和T2DM以及吸烟所致。还讨论了ECact/dys伴eNOS解偶联如何与血管保护性生物可利用一氧化氮减少相关联，从而促进PAD的发生和进展。此外，还介绍了VAS伴弹性蛋白丢失及相关胶原和蛋白聚糖增加的作用、转谷氨酰胺酶2的作用，以及血管骨化和钙化及其如何参与PAD的发生和进展。随后，介绍了PAD通过进行性大血管动脉粥样硬化积累伴管腔侵占限制下肢血流而进展。此外，还讨论了因VAS增加和搏动性pp增加以及血管舒张受损伴ECact/dys持续存在和NO生物利用度降低而导致的微血管重塑，其导致缺血、缺血/再灌注（IR）损伤。最后，介绍了IR损伤及其不仅对微血管重塑的影响，还对缺血性神经病变伴PNU和NMJ重塑、缺血性骨骼肌重塑和疼痛感知发生的影响。

关于未来方向，我们可能需要更多关注与VAS和PAD相关的微血管疾病，尤其是下肢缺血性神经病变和骨骼肌重塑的发生。特别是因为这些重塑变化，连同大血管重塑变化，对于那些不符合外科血运重建条件的患者而言，是导致每天控制其个人生活的可怕、使人衰弱的疼痛的原因。

Hayden, M.R. Peripheral Artery Disease: Atherosclerosis, Decreased Nitric Oxide, and Vascular Arterial Stiffening. J. Vasc. Dis. 2025, 4, 21. https://doi.org/10.3390/jvd4020021

期刊介绍

主编：Prof. Dr. Hans Henkes

Klinikum Stuttgart—Katharinenhospital, Stuttgart, Germany

Journal of Vascular Diseases (ISSN 2813-2475) 是一个国际性的、经过同行评审的开放获取期刊，主要刊载心血管疾病、脑血管疾病及外周血管疾病领域的基础研究、转化研究与临床研究成果。该期刊接受研究论文、综述、社论等多种类型稿件，旨在鼓励科学家尽可能详尽地发表其实验与理论研究成果。在发表实验结果时，作者须提供所有必要信息，以确保他人能够重复相关实验。此外，该期刊还具有一个独特之处：愿意发表那些虽未获得阳性结果但仍具科学意义的研究。尽管专注于血管疾病研究的期刊众多，但仅有少数期刊愿意刊载阴性结果。由此，大量阴性数据最终未能进入公共领域，即便这些数据具有明显的负面意义且研究设计严谨。通过接纳此类阴性结果，本期刊鼓励研究人员分享相关数据，从而避免他人重复已开展的实验。

2025 Impact Factor：1.1

2025 CiteScore：1.3

Time to First Decision：21.2 Days

Acceptance to Publication：2.8 Days

来源：Journal of Vascular Diseases

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发