



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.04.021

生活方式及相关危险因素对动脉硬化影响的研究进展

冯玥琪 田文

[摘要] 在衰老过程中,血管衰老是引起人体各种器官及系统老化的病理、生理基础,严重威胁人类的健康。动脉硬化作为血管衰老的主要病理基础,是严重影响人类健康和生活质量的最常见老年疾病之一,可发生于主动脉、冠状动脉、脑内血管及周围血管等全身多种血管,与重大心脑血管疾病如高血压、冠心病、脑卒中及血管性老年痴呆等密切相关。在当今社会中,不同生活方式常与动脉硬化的发生发展息息相关,为了在临床实践中更好的防治动脉硬化,本文就生活方式对动脉硬化的影响进行了综述。

[关键词] 动脉硬化; 生活方式; 脉搏波传导速度

[中图分类号] R543.5 **[文献标识码]** A

目前全球的生活及医疗水平日益提高,人均寿命逐渐延长,老龄人口的医疗问题面临更大的挑战。随着全球人口老龄化严重程度的加剧,年龄相关性疾病特别是血管衰老已成为急需解决和重视的全球性公共卫生问题^[1]。动脉硬化作为血管衰老的主要表现形式,已成为心血管危险分层及评估个体“生物年龄”的重要生物学标志物。本文对动脉硬化的病理机制、影响因素和干预方法等方面进行阐述,从而为动脉硬化的临床诊治提供新的可靠依据。

一、动脉硬化的病理机制

动脉硬化是指弥漫发生在动脉中层的纤维变性和退行性病变(动脉中层钙化、弹性蛋白分解及胶原合成增加),往往会引起血管壁发生弹性退化,内中膜增厚,僵硬增加,从而影响血压的变化和靶器官的供血。广义的动脉硬化包括动脉粥样硬化、细小动脉硬化和动脉中层钙化。动脉粥样硬化与动脉硬化在病变部位、发生机制上均有所不同,动脉粥样硬化的病理改变主要发生在动脉内膜,其主要机制为氧化低密度脂蛋白颗粒通过损伤的内皮细胞进入动脉内皮下,继而趋化单核细胞和中层平滑肌细胞迁移,并吞噬低密度脂蛋白形成泡沫细胞,最终在血管局部形成纤维粥样斑块为特征性的病理改变^[2]。

动脉硬化是血管衰老的主要病理基础,在分子层面上,血管内皮细胞和平滑肌细胞均可在一定条件诱发下(如细胞周期失调、氧化应激、钙信号传导、血管炎症、激活的肾素-血管紧张素-醛固酮系统和尿酸血症)发生改变,从而具有成骨细胞或软骨细胞表型,导致血管衰老^[3]。在血管结构层面上,基质金属蛋白酶的上调导致动脉内膜中层发生弹力蛋白断裂和降解胶原蛋白沉积,取代了缺失的弹性蛋白分子,加速晚期糖基化终产

物的形成,促进结构蛋白的交联,从而促使了动脉硬化的发生。

二、动脉硬化的临床评估

1. 脉搏波传导速度:脉搏波传导速度(PWV)目前被认为是检测动脉硬化程度的“金标准”,已被证明可作为心血管事件和全因死亡率的独立预测指标^[4]。心脏泵血时可形成脉搏波沿着血管内壁由近心端向远心端传导,PWV即为两个记录波点的间隔距离与脉搏波传播该距离所需时间的比值,血管壁的硬化会导致传导速度加快,即PWV的升高表明动脉更僵硬,顺应性更差^[5]。且此测量方法具有简单、无创等优点,可广泛用于一般人群动脉硬化的早期筛查。

2. 脉压:脉压定义为收缩压与舒张压的差值,临床上脉压的正常值范围为20~60 mmHg^[6]。脉压是动脉弹性及顺应性的重要标志。随着年龄的增加,血管壁暴露在长期的压力负荷下,可发生血管壁结构构成物质的改变,管壁的弹性和顺应性逐渐下降,导致PWV增加,从而使脉搏反射波折返提前落到动脉收缩压阶段,这种时间上的转移会引起动脉收缩压和PP的升高^[7]。平均收缩压水平会随年龄增长而增加,且在男性中表现更为明显。最初,无论性别,舒张压和收缩压的变化都是相同的,且在45岁左右达到高峰。随后,舒张压的变化不太明显,从而呈现脉压升高的趋势,较高的收缩压和较低的舒张压(即较高的脉压)是老年人高血压的典型特点^[8]。

三、生活方式对动脉硬化的影响

评估和控制动脉硬化的影响因素在心血管事件一级预防方面意义重大。动脉硬化的影响因素涉及诸多方面,在当代社会中,人的生活行为方式往往在疾病的发生发展中颇为重要。

1. 体力活动:适当的体力活动在动脉硬化防治中十分重要。一项Meat分析表明,适当的有氧运动干预(如步行12~16周)会改善内皮功能,且降低具有脑血管疾病(CVD)患病风险的中老年人群的动脉僵硬度^[9]。有氧运动可通过增加一氧化氮的生物利用度和减少氧化应激来保持血管内皮功能^[10]。Okamoto

基金项目:国家重点研发计划主动健康和老龄化科技应对重点专项项目(2018YFC2000301)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院老年心血管内科

通讯作者:田文,E-mail:dr_wentian@163.com

等^[11]证实动脉僵硬度与低强度阻力训练后上肢血浆肾上腺素浓度呈正相关。因此,低强度阻力训练可能通过抑制交感肾上腺素能血管收缩来降低动脉僵硬度。Ahmadi-Abhari 等^[12]研究表明,某些体力活动如散步、做家务、园艺与主动动脉硬化无明显关系,但久坐时间的延长与动脉硬化进程加快相关。

2. 饮食:大量观察性研究证实,健康的饮食结构对动脉硬化起保护作用。这些饮食包括传统的地中海饮食和 1997 年美国的一项大型高血压防治计划(DASH)发展出来的饮食,其强调水果和蔬菜、全谷物、坚果、豆类、种子、低脂乳制品、适量瘦肉和鱼,以及对精制/含糖食物摄入的限制。地中海饮食可有效改善心血管健康,并降低临床相关的血压和动脉僵硬度^[13]。有证据表明,地中海饮食可改善内皮功能和降低血管炎性标志物水平^[14],因此猜测饮食对动脉硬化的影响可能与此有关。

3. 吸烟:吸烟在动脉硬化的进展上也起到显著作用。在日本男性中,每天吸烟的数量与心-踝血管指数(CAVI)测量的动脉硬化之间存在关联^[15]。Doonan 等^[16]分析了 39 项吸烟对动脉硬化影响的研究后提出,吸烟可导致动脉硬化程度显著增加,不论是急性还是慢性的影响,认为吸烟对动脉硬化的影响机制主要通过以下几个方面:改变脂质代谢从而使动脉壁结构发生改变;破坏肾脏功能导致弹性动脉的胶原堆积和钙化;增加活性氧的产生,引起氧化应激;增加 C 反应蛋白、白细胞介素-6 等促炎因子引起炎症状态,从而导致血管重构;增加血压和患高血压的风险;导致内皮功能障碍等。

4. 睡眠:一项大样本横断面研究证实,睡眠时间和质量与动脉硬化密切相关,极端的睡眠时间(≤ 5 小时/天、 ≥ 9 小时/天)和较差的睡眠质量与 PWV 的升高有关^[17]。目前睡眠障碍导致动脉硬化的可能机制如下:睡眠不足可导致如血压升高、糖代谢受损及炎症反应等异常,且内皮功能障碍和内皮素-1 的增加会导致血管平滑肌张力升高,从而影响动脉硬化程度^[18]。

四、动脉硬化的其他影响因素

年龄和血压是影响动脉硬化严重程度的主要因素,除此之外,与生活方式密切相关的其他危险因素,如肥胖、糖尿病和血脂异常等也可能是动脉硬化程度的非血流动力学预测因素。

1. 年龄:年龄是动脉硬化的主要危险因素。随着年龄增长,动脉壁的组织结构发生变化,包括胶原蛋白的增加(纤维化)、弹性蛋白的破碎和降解及氧化损伤的蛋白质和晚期糖基化终产物的堆积,所有这些改变都会降低动脉弹性使其硬化^[10]。

2. 血压:目前的研究证明,血压与动脉硬化两者间存在相互作用的关系,血压的持续升高促进了基质合成,增加动脉硬化。血压的升高会在一定程度上增加动脉壁内的硬化成分,重新组织血管平滑肌细胞和细胞外基质的空间分布^[19],从而导致血管厚度增加和结构变硬。由颈-股 PWV (cfPWV) 评估的较高的动脉僵硬度与血压进展及 7 年后发生高血压有关^[20]。

3. 血脂异常:在一项队列研究中,与对照组相比,高胆固醇血症患者有着更高的动脉反射波增强指数(ALx)和 PWV,即有着更高的动脉僵硬度^[21]。有研究已经论证了血脂参数与动脉硬化指标之间存在相关关系^[22]。这意味着在临床上我们可通过控制血脂水平来改善动脉的僵硬度。罗马尼亚既往的一项

研究已经证明了这一点,该研究发现控制高甘油三酯血症可以防止动脉硬化的加重^[23]。

4. 糖尿病:多项研究结果表明糖尿病是动脉壁组织结构和功能破坏的重要独立危险因素。血糖控制不佳与血管平滑肌功能受损有关,特别是在老年人中,该情况以动脉硬化更为明显^[24]。目前大多数研究基于横断面分析两者间的关系,而我国的开滦研究分析了 8 956 例参与者血糖与动脉硬化发生时间的因果关系,结果显示动脉硬化似乎在血糖升高之前即已发生^[6]。

5. 肥胖:在无明显心血管疾病的超重/肥胖受试者中,超重/肥胖与较差的动脉硬化程度及内皮功能有关^[25],可通过同时降低心率和炎症来解释这种相关性^[26]。在一项涉及 20~45 岁健康超重和肥胖年轻美国人的研究中,6 个月的体重减轻和胰岛素敏感性的改善均有效降低了 PWV^[27]。

6. 其他因素:动脉硬化的影响因素涉及方面十分广泛。其中饮酒习惯、经济水平、受教育程度、尿酸水平、心肺适应性和肌肉力量均可影响动脉硬化程度^[28-31]。此外,Memi 等^[32]首次发现,肠道微生物多样性也与女性的动脉硬化水平密切相关。

五、动脉硬化的干预措施

我们可从生活方式和其他危险因素等方面进行干预,从而有效地减轻动脉硬化对机体所造成的各种不良影响,改善中老年患者的晚年生活质量,延长其预期寿命。

1. 生活方式干预:综上所述,各种不良生活方式加速动脉硬化主要通过破坏内皮功能、促进血管炎症反应、增加血压、引起氧化应激等机制介导。改善生活行为方式,如加强体力活动、改善饮食模式、戒烟、减重、改善睡眠等,均能够有效地延缓动脉硬化的进展。

在对肥胖男性的研究中发现,饮食调整(采用包含 1 680 千卡/天的均衡饮食)和运动训练计划(步行,40~60 分钟/天,3 天/周)可降低 PWV 并改善动脉功能^[33]。但对一些高危患者而言,持续性的运动干预训练十分困难,因此可通过改善饮食方式对高危患者的动脉硬化进行干预。热量和饮食的限制是目前公认的可以延长生物体生命周期的一种重要措施,热量限制饮食能够有效地减少恒河猴衰老等相关疾病(包括心血管疾病)的发生,且可延长其寿命^[34]。除此之外,瑜伽练习可有效预防或减轻老年高血压患者的动脉僵硬度^[35]。在对饮食方式的干预上,越来越多证据支持限制钠(盐)的摄入在降低动脉僵硬度上作用显著,并且有研究观察到,与绝经后女性进行适度的有氧运动计划相比,钠盐限制在降低动脉僵硬度方面更有效^[36]。另外,急、慢性及被动吸烟均可对动脉硬化产生不良影响,且戒烟后动脉硬化程度似乎具有可逆性^[16]。目前关于睡眠与动脉硬化的研究提示我们需要尽量保证适当的睡眠(最好是 6~8 小时/晚)及自我评定良好睡眠质量,以帮助延缓甚至改善动脉硬化^[17]。

2. 对其他危险因素进行干预:除了对生活方式进行干预,某些药物可通过调节血压、血脂、血糖改善动脉硬化程度。某些降压药物如 β 受体阻滞剂和钙离子拮抗剂可有效保护血管健康^[37]。此外,盐皮质激素受体阻滞剂已被证明可改善内皮功能并减少动脉硬化^[38]。一项 Meta 分析结果表明,他汀类药物

治疗包括辛伐他汀、瑞舒伐他汀和阿托伐他汀等对改善动脉硬化十分有益^[39]。有研究证实,某些降糖药物如二甲双胍和利格列汀可能通过控制血糖改善动脉硬化程度^[40-41]。除上述药物外,Imamura 等^[42]提出,补充白藜芦醇 12 周可以改善 2 型糖尿病患者的动脉僵硬度和氧化应激程度。并且补充维生素 D 还可改善维生素 D 缺乏患者的动脉硬化水平^[43]。

七、结语

动脉硬化是多种年龄相关性疾病的发病基础,严重威胁着全人类健康。认识并探究动脉硬化的病理机制、影响因素,并找到正确的干预方法在老年人慢病防治上意义重大。同时通过探究生活方式对动脉硬化的影响,可以打开应对人口老龄化所带来的多种心血管疾病的新方向,更好的实现健康老龄化。

参 考 文 献

- Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease [J]. *J Physiol*, 2016, 594 (8) : 2061-2073.
- Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling [J]. *N Engl J Med*, 1994, 330 (20) : 1431-1438.
- Jia G, Aroor AR, Jia C, et al. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865 (7) : 1802-1809.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55 (13) : 1318-1327.
- Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults [J]. *Circulation*, 2005, 111 (25) : 3384-3390.
- Zheng M, Zhang X, Chen S, et al. Arterial Stiffness Preceding Diabetes: A Longitudinal Study [J]. *Circ Res*, 2020, 127 (12) : 1491-1498.
- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases [J]. *Circulation*, 2003, 107 (22) : 2864-2869.
- Safar ME, Balkau B, Lange C, et al. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61 (1) : 12-19.
- Ashor AW, Lara J, Siervo M, et al. Exercise modalities and endothelial function: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Sports Med*, 2015, 45 (2) : 279-296.
- Seals DR, Nagy EE, Moreau KL. Aerobic exercise training and vascular function with ageing in healthy men and women [J]. *J Physiol*, 2019, 597 (19) : 4901-4914.
- Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Low-intensity resistance exercise with slow lifting and lowering does not increase noradrenalin and cardiovascular responses [J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2009, 29 (1) : 32-37.
- Ahmadi-Abhari S, Sabia S, Shipley MJ, et al. Physical Activity, Sedentary Behavior, and Long-Term Changes in Aortic Stiffness: The Whitehall II Study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (8) : e005974.
- Jennings A, Berendsen AM, de Groot L, et al. Mediterranean-Style Diet Improves Systolic Blood Pressure and Arterial Stiffness in Older Adults [J]. *Hypertension*, 2019, 73 (3) : 578-586.
- Esposito K, Marfella R, Ciotola M, et al. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial [J]. *JAMA*, 2004, 292 (12) : 1440-1446.
- Hata K, Nakagawa T, Mizuno M, et al. Relationship between smoking and a new index of arterial stiffness, the cardio-ankle vascular index, in male workers: a cross-sectional study [J]. *Tob Induc Dis*, 2012, 10 (1) : 11.
- Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, et al. The effect of smoking on arterial stiffness [J]. *Hypertens Res*, 2010, 33 (5) : 398-410.
- Kim CW, Chang Y, Zhao D, et al. Sleep Duration, Sleep Quality, and Markers of Subclinical Arterial Disease in Healthy Men and Women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (10) : 2238-2245.
- Aziz M, Ali SS, Das S, et al. Association of Subjective and Objective Sleep Duration as well as Sleep Quality with Non-Invasive Markers of Sub-Clinical Cardiovascular Disease (CVD): A Systematic Review [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24 (3) : 208-226.
- Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension [J]. *Jama*, 2012, 308 (9) : 875-881.
- Ong KT, Delorme S, Pannier B, et al. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients [J]. *J Hypertens*, 2011, 29 (6) : 1034-1042.
- Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39 (6) : 1005-1011.
- Vallée A, Lelong H, Lopez-Sublet M, et al. Association between different lipid parameters and aortic stiffness: clinical and therapeutic implication perspectives [J]. *J Hypertens*, 2019, 37 (11) : 2240-2246.
- Kovacs KR, Bajko Z, Szekeres CC, et al. Elevated LDL-C combined with hypertension worsens subclinical vascular impairment and cognitive function [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8 (8) : 550-560.
- Naka KK, Papanthassiou K, Bechlioulis A, et al. Determinants of vascular function in patients with type 2 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11 : 127.
- Czippelova B, Turianikova Z, Krohova J, et al. Arterial Stiffness and Endothelial Function in Young Obese Patients-Vascular Resistance Matters [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26 (11) : 1015-1025.
- Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, et al. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (1) : 243-252.
- Hughes TM, Althouse AD, Niemczyk NA, et al. Effects of weight loss and insulin reduction on arterial stiffness in the SAVE trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11 : 114.
- Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, et al. Relationships of elevated levels of serum hepatic enzymes and alcohol intake with arterial stiffness in men [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238 (1) : 83-88.
- Trudel X, Shipley MJ, McEniery CM, et al. Socioeconomic status, education, and aortic stiffness progression over 5 years: the Whitehall II prospective cohort study [J]. *J Hypertens*, 2016, 34 (10) : 2038-2044.
- Choi HY, Kim SH, Choi AR, et al. Hyperuricemia and risk of increased arterial stiffness in healthy women based on health screening in Korean population [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (6) : e0180406.
- Albin EE, Brellenthin AG, Lang JA, et al. Cardiorespiratory Fitness and Muscular Strength on Arterial Stiffness in Older Adults [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2020, 52 (8) : 1737-1744.
- Menni C, Lin C, Cecelja M, et al. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39 (25) : 2390-2397.
- Maeda S, Zempo-Miyaki A, Sasai H, et al. Lifestyle modification decreases arterial stiffness in overweight and obese men: dietary modification vs. exercise training [J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2015, 25 (1) : 69-77.
- Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys [J]. *Science*, 2009, 325 (5937) : 201-204.
- Patil SG, Biradar MS, Khode V, et al. Effectiveness of yoga on arterial stiffness: A systematic review [J]. *Complement Ther Med*, 2020, 52 : 102484.
- Seals DR, Tanaka H, Cleverger CM, et al. Blood pressure reductions with exercise and sodium restriction in postmenopausal women with elevated systolic pressure: role of arterial stiffness [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38 (2) : 506-513.
- Vanderburgh JA, Reinhart-King CA. The Role of Age-Related Intimal Remodeling and Stiffening in Atherosclerosis [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81 : 365-391.
- Piskorz D. Hypertensive Mediated Organ Damage and Hypertension Management. How to Assess Beneficial Effects of Antihypertensive Treatments? [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27 (1) : 9-17.
- Upala S, Wirunsawanya K, Jaruvongvanich V, et al. Effects of statin therapy on arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227 : 338-341.
- Gourgari E, Stafford JM, D'Agostino R, et al. Association of metformin and statin medications with surrogate measures of cardiovascular disease in youth with type 1 diabetes: the SEARCH for diabetes in youth study [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 24 (3) : 187-194.
- Awal HB, Nandula SR, Domingues CC, et al. Linagliptin, when compared to placebo, improves CD34 + ve endothelial progenitor cells in type 2 diabetes subjects with chronic kidney disease taking metformin and/or insulin: a randomized controlled trial [J]. 2020, 19 (1) : 72.
- Imamura H, Yamaguchi T, Nagayama D, et al. Resveratrol Ameliorates Arterial Stiffness Assessed by Cardio-Ankle Vascular Index in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Int Heart J*, 2017, 58 (4) : 577-583.
- Chen NC, Hsu CY, Mao PC, et al. The effects of correction of vitamin D deficiency on arterial stiffness: A systematic review and updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 198 : 105561.