

癌症与动脉粥样硬化:共享机制与双向作用探讨

王思奇^{1,2} 王雪羽^{1,2} 钟珊^{1,2} 张健³ 田进伟^{1,2}

¹哈尔滨医科大学附属第二医院心内科,黑龙江哈尔滨 150081

²黑龙江省泛血管疾病重点实验室,黑龙江哈尔滨 150081

³华东理工大学药学院,上海 200237



专家简介:田进伟,医学博士、教授、主任医师、博士生导师、博士后合作导师,哈医大星联青年学者。现任哈尔滨医科大学伍连德生物医学创新研究院副院长、哈尔滨医科大学附属第二医院心内科病区副主任、美国心脏病学会资深专家(FACC)。博士毕业于哈尔滨医科大学临床医学专业(本硕博八年制),曾留学美国哈佛医学院。主要从事动脉粥样硬化基础、转化与临床研究,长期从事心血管疾病医疗、教学与科研工作。获得青年长江学者、万人计划青年拔尖人才、龙江科技英才、黑龙江省头雁骨干等荣誉。作为参与人获得国家科技进步二等奖、华夏医学科技一等奖、中华医学科技一等奖等省部级奖励 5 项,先后主持基金委重点联合项目、基金委重大研究计划(培育)与面上项目等 5 项,获得教育部第十七届霍英东青年教师基金。参与编著多部心血管专业指南与书籍,在 JACC、ATVB、Circ Cardiovasc Imaging、Heart 等发表 SCI 文章 70 篇。获得发明专利 2 项目。担任哈尔滨医科大学学术委员会委员、中华医学会心血管病学分会青年委员、中国病理生理学会血管医学专业委员会委员兼青年工作小组主任、中国医师协会心血管内科医师分会青年医师工作委员会委员、中国老年保健医学研究会高血压防治分会常务委员。担任《中国动脉粥样硬化杂志》常委编委、《Current Gene Therapy》副主编、《Cardiovascular Toxicology》编委、《Engineered Regeneration》编委、《Circ Cardiovasc Imaging》中文版副主编等学术兼职。

摘要 癌症和动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)是导致全球人口死亡的最主要原因。随着人口老龄化和医疗水平的提高,癌症和 ASCVD 患者的数量逐渐增加,患者的生存时间延长,从而导致这两类疾病共病现象的发生。其次,由于癌症和 ASCVD 具有某些共同的危险因素和病理生理过程,进一步增加了癌症和 ASCVD 的共患病患者数。因此,如何管理越来越多的癌症-ASCVD 共患病患者成为了前所未有的挑战。为了更全面、有效及科学地管理癌症-ASCVD 共患病患者,本文针对癌症与动脉粥样硬化(AS)的相互关系进行综述。

关键词 癌症;肿瘤;动脉粥样硬化

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20240603

Cancer and atherosclerosis: sharing mechanisms and bidirectional effects WANG Si-qi^{1,2}, WANG Xue-yu^{1,2}, ZHONG Shan^{1,2}, ZHANG Jian³, TIAN Jin-wei^{1,2}. ¹Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang Harbin, 150081, China; ²Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Panvascular Diseases, Heilongjiang Harbin 150081, China; ³School of Pharmacy, East China University of Science and Technology, Shanghai, 200237, China. Corresponding author: TIAN Jin-wei, E-mail:tianjinweidr2009@163.com

Abstract Cancer and atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) are the leading causes of death worldwide. With the aging of the population and the improvement of medical level, the number of patients with cancer and atherosclerotic heart disease is gradually increasing, and the survival time of patients is lengthening, which leads to the occurrence of comorbidity of these two diseases. Secondly, because cancer and ASCVD share certain risk factors and pathophysiological processes, the number of co-patients with cancer and ASCVD is further increased. Therefore, how to manage the growing number of patients with cancer-ASCVD comorbid has become an unprecedented challenge. In order to manage patients with cancer-ASCVD comorbid more comprehensively, effectively and scientifically, this article reviews the relationship between cancer and atherosclerosis.

Key words Cancer; Tumor; Atherosclerosis

一、概述

(一) AS 概述

缺血性心脏病是全球人口死亡的头号杀手,也是导致残疾的重要原因。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是导致缺血性疾病的病理生理基础。动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的快速增长是我国心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)流行的重要特征。AS 是发生于大中动脉的一种慢性、无菌性炎症疾病:在早期,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)渗透到内膜并与蛋白多糖基质结合,经氧化修饰形成氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)并激活内皮细胞,促进其表达血管细胞黏附分子 1,该分子与其同源配体极晚期抗原 4 相互作用,驱动血液单核细胞/巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞和 B 细胞迁移到内膜,而后巨噬细胞吞噬脂质变成泡沫细胞,形成早期脂质条纹;随着脂质沉积增加,oxLDL 进一步激活单核细胞/巨噬细胞和 T 细胞等,促进其炎症因子的产生,驱动平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)由中膜迁移至内膜,分泌胶原纤维促进斑块转变为纤维斑块;而晚期,炎症介质持续存在,导致斑块内细胞死亡,坏死核心形成,并进一步促进炎症因子如白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 等产生,促进斑块不稳定及斑块破裂,引起临床事件^[1]。早、晚期 AS 具有显著差异,早期 AS 相对安全,降脂疗法可以降低斑块损伤,而晚期 AS 具有大坏死核心及薄纤维帽,其进展迅速,破裂倾向高,是大多数致死性急性冠状动脉综合征的病因^[2]。现有的抗栓降脂疗法,已使全球年龄标准化 CVD 死亡率下降了 34.9%,但 AS 残存风险依然很高。最近在接受新型心血管药物治疗的临床试验中发现,约 1/20 的患者在确诊急性冠状动脉综合征后的 1 年内出现复发性缺血性事件^[3]。由于晚期 AS 发病率和致死率高,它又被称为“血管良性肿瘤”^[4]。

(二) 癌症概述

癌症是全球各个国家和地区的主要死亡原因,也是提高人类预期寿命的重大阻碍。一项分析了 2016-2019 年全球 204 个国家和地区的癌症负担和趋势的研究发现,2019 年全球估计 1720 万新发癌症病例(不包括非黑色素瘤皮肤癌)和 1000 万癌症死亡病例,且在分析的 22 组疾病和伤害中,癌症在死亡人数、伤残调整生命年和生命损失年数方面仅次于 CVD^[5]。而到 2020 年,癌症占有所有死亡人数

的 18%,仍是第二大死因。据估计,2023 年美国男性所患癌症前 3 名分别是前列腺癌、肺癌/支气管癌、结直肠癌,几乎占男性所有发病病例的一半(48%);对于女性来说,乳腺癌、肺癌/支气管癌和结肠癌占有所有新诊断的 52%^[6]。尽管癌症疫苗的应用及癌症筛查的推行一定程度降低了一些癌症的死亡率,但癌症发病率仍呈增长趋势^[6],为个人和社会造成了巨大的经济负担。

二、AS 与癌症共同危险因素

全球人口增长及老龄化的加速,导致两种疾病患病数增加,同时患有两种疾病的人数也增加。2017 年全球疾病负担研究表明,高达 9% 的缺血性心脏病患者也患有活动性癌症或有癌症史^[7]。癌症与 AS 在发生、发展过程中存在许多共同机制,使得二者能同时发生,相互影响。

(一) 衰老

衰老是 ASCVD 最大的危险因素^[8],也是癌症最主要的危险因素^[9]。从组织结构层面,年龄增长伴随血管老化,导致年龄相关的糖基化蛋白、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)活性增加,促进细胞外基质降解,导致血管平滑肌数量减少,弹性纤维断裂。弹性纤维断裂可导致纤维帽变薄,促进 AS 斑块不稳定;也可促进血管重塑,继发高血压,加重血管僵硬和内皮细胞功能障碍,促进 AS 进展^[10]。在细胞层面,衰老过程中,核 DNA 出现体细胞突变、基因拷贝数变异,可能影响一些功能必需基因,导致细胞功能改变、组织异常甚至机体缺陷^[11]。此外线粒体功能随年龄增长逐渐丧失,细胞发生代谢改变^[12],而年龄增长也使 DNA 损伤修复能力逐渐减退,继而导致出现衰老和与年龄相关的病理过程^[13]。随着 AS 的进展,斑块内各种细胞逐渐显示出细胞衰老的特点,表现为细胞增殖减少、凋亡增加、DNA 损伤、表观遗传修饰等;相较于早期 AS 和年轻血管,晚期 AS 斑块及衰老血管中 SMC 增殖减少,细胞周期停滞^[10],T 细胞增殖降低,凋亡增加^[14];血管衰老和斑块进展过程中 SMC、内皮细胞、巨噬细胞、T 细胞等逐渐表现出衰老的标志物,如衰老相关 β -半乳糖苷酶、环依赖性激酶抑制因子 1A^[14, 15];而 oxLDL 等氧化应激的存在,可导致血管细胞 DNA 损伤,线粒体功能障碍^[12, 16]。在衰老过程中,此类特征逐渐累积,致使 AS 发生。

肿瘤发生中也有类似与衰老相关的特征,如 DNA 损失、表观遗传修饰。由于肿瘤细胞存在遗传不稳定性:一方面染色体的不稳定性,导致染色体大

区域的损失和获得;另一方面在核苷酸水平上,碱基的变化或核苷酸的小插入和缺失,导致癌细胞的恶性转化^[17]。正常的人体组织在年轻时每个细胞会出现数百个突变,而年龄增长,每个细胞会出现数千个突变,各种突变累加,一旦接触致癌微环境,就可能发生完全癌变^[18]。由于 DNA 损伤修复机制功能的减退可以促进小鼠衰老并导致肿瘤进展^[19],也成为了衰老促进肿瘤的另一病理基础。

(二)肥胖

早期临床研究将肥胖确定为 CVD 的独立危险因素^[20]。一项 HUNT 研究和英国生物样本库的孟德尔随机化分析表明,终生较高的身体质量指数(body mass index, BMI)与 CVD 死亡率、主动脉瓣狭窄和其他 CVD 风险增加有关^[21]。在病理生理机制上,脂肪组织可以产生各种脂肪细胞因子,包括瘦素、抵抗素、内脂素、脂联素和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-8、IL-10 等^[22]。其中瘦素、抵抗素、TNF- α 、IL-6、IL-8 具有促炎作用,而脂联素、IL-10 具有抗炎、抗 AS 作用,因此脂肪因子的失衡是肥胖促进 AS 的原因之一^[22];肥胖导致 AS 的机制还包括:胰岛素抵抗、内皮功能障碍、自噬受损,脂肪组织氧自由基增加,免疫细胞激活等^[23]。新研究还发现相较于瘦小鼠,肥胖小鼠肠道菌群拟杆菌门较少,厚壁菌门较多,表明肥胖可引起肠道微生物组成改变^[24],促进炎症的产生^[25],成为肥胖促进 AS 的原因之一。

肥胖促进乳腺癌、甲状腺癌、结肠癌等癌症进展,并影响其预后^[26-28]。据估计,BMI 每增加 5 个百分点,腰臀比增加 0.1 个百分点,甲状腺癌的风险将分别增加 30% 和 14%^[26]。一项对 29 项研究的系统评价表明,与正常体重女性比较,肥胖女性在乳腺癌术后出现再手术和医疗并发症的可能性明显更高,其发生率是非肥胖患者的 2.3 倍,伤口裂开的可能性是非肥胖患者的 2.5 倍^[27]。一项荟萃分析发现,男性肥胖增加了 30% ~ 70% 结肠癌的癌症风险^[28]。内脏脂肪组织被认为是结肠癌的危险因素($RR:4.01, 1.0 \sim 16.4108$)^[29]。实验和流行病学数据表明,肥胖会导致几种脂肪细胞因子水平的改变,引起胰岛素抵抗,进一步增加肥胖相关恶性肿瘤如乳腺癌、子宫内膜癌、结肠癌和前列腺癌等的风险^[30]。近年报道显示,产肠毒素脆弱拟杆菌、厌氧消化链球菌、核梭杆菌等菌属都可驱动肿瘤发生^[31],也成为肥胖影响肿瘤进展的原因之一。

(三)久坐不动的生活方式

全球约 12.2% 的心肌梗死负担可归因于运动缺乏^[32]。一项社区 AS 风险研究显示,在发生卒中前有进行身体活动的人全因死亡率更低,其相关性随活动量增加而累积^[33];丹麦的一项前瞻性人群研究分析了 5 年内体力活动模式对死亡率的影响,结果持续进行高强度体力活动的人死亡风险降低了 63%^[34]。增加体力活动也可以减少癌症的发生,特别是膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、肾癌、肺癌和胃癌,对于这些癌症,较高水平体力活动可使其相关的风险降低约 10% ~ 25%^[35]。研究报道,与低水平久坐时间比较,高水平久坐时间与结肠癌($RR:1.28 \sim 1.44$)、子宫内膜癌($RR:1.28 \sim 1.36$)和肺癌($RR:1.21 \sim 1.27$)风险显著相关^[35]。久坐不动的生活方式促进肿瘤及 AS 的原因:久坐导致体内脂肪堆积,尤其是腹部脂肪,促进胰岛素抵抗,导致胰岛素水平升高,游离胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor I, IGF-I)增加,IGF-I 对于细胞增殖、细胞死亡和血管生成中具有重要的生理作用,能促进肿瘤发生,过量的 IGF-I 也会导致内皮功能障碍,加重 AS;久坐时间与较高水平的脂肪因子及其相关生物标志物呈正相关,久坐不动增加瘦素水平刺激白细胞产生,形成炎症环境,促进 AS 及肿瘤发生^[36]。

(四)其他危险因素

目前将非血液系统恶性肿瘤患者外周血可检测突变体细胞比例 > 2% 定义为不确定潜能的克隆性造血(clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP)。研究发现 CHIP 与 CVD 风险增加独立相关^[37, 38],且增加的全因死亡率主要为心血管死亡而非肿瘤,携带 CHIP 者未来发生缺血卒中和冠心病的风险是非携带者的 2 倍,具有 CHIP 者早发心肌梗死的风险是无 CHIP 的 2 倍^[38]。吸烟是致 AS 和肿瘤的共同危险因素,其风险来自于烟草烟雾的直接刺激,引起慢性炎症和氧化应激,促进 AS 和癌症发生,同时烟草中的致癌物直接导致 DNA 损伤引发癌症^[39]。糖尿病是 AS 和肿瘤的共同危险因素,高胰岛素血症引起 IGF-I 增加,促进平滑肌的增殖和迁移,同时促进肿瘤生长和转移^[40]。

三、癌症与 AS 的相互作用

(一)癌症患者 AS 风险

目前,越来越认识到癌症与 CVD 间的密切联系,但癌症对 AS 的具体影响,目前尚无统一结论。

一项基于人群的美国癌症患者 CVD 死亡风险研究显示,与普通人群比较,癌症患者(所有部位)

死于CVD(包括心脏病、高血压、脑血管疾病、AS和主动脉瘤/夹层)的风险更高,在确诊癌症1年内CVD的死亡风险最高($SMR:3.93,95\%CI:3.89\sim3.97$)^[41];而一项关于癌症患者血栓风险的研究显示,相较于对照组,癌症患者的诊断后6个月累积心肌梗死发生率更高($HR:2.9;95\%CI:2.8\sim3.1,P<0.001$),缺血性脑卒中6个月累积发生率也更高($HR:1.9;95\%CI:1.8\sim2.0,P<0.001$),其结果显示癌症患者短期内血栓风险显著增加,且随癌症分期增加而累积^[42]。另一项对卒中患者有无癌症的研究随访发现,在卒中发生前12个月内有癌症诊断史的患者发生复合性主要不良心血管事件和复发性卒中结局的风险较低,但全因死亡风险较高,冠心病、外周血管疾病、心力衰竭和CVD相关死亡结局的风险在2组之间无显著差异^[43]。一项前瞻性研究显示,调整心血管危险因素后,癌症幸存者发生CVD($HR:1.37;95\%CI:1.26\sim1.50$)、心力衰竭($HR:1.52;95\%CI:1.38\sim1.68$)和卒中($HR:1.22;95\%CI:1.03\sim1.44$)的风险显著更高,但发生ASCVD的风险无显著差异($HR:1.11;95\%CI:0.97\sim1.28$)^[44]。

癌症患者发生CVD风险更高,但可能受回顾性研究设计与混杂因素的影响,在分析患癌病史对AS风险时其结论不一。此外,也有研究者观察到癌症的治疗对于AS的影响。一项研究发现,接受蒽环类药物治疗的患者卒中风险显著降低($HR:0.51;95\%CI:0.28\sim0.91$)^[45],另一项回顾性研究发现,接受辅助放疗的癌症患者发生急性冠脉事件的风险没有增加($HR:0.94;95\%CI:0.69\sim1.28$)^[46]。

(二)AS患者癌症风险

一项来自日本坂原心脏研究所关于32095例患者的研究,比较了ASCVD和其他CVD患者的癌症发病率,发现AS是癌症诊断的独立危险因素^[47];另一项来自IBM MarketScan的回顾性研究显示,在超过2700万个个体中,患有CVD的个体相较于没有CVD的个体,患癌症的风险显著增加($HR:1.13;95\%CI:1.12\sim1.13$),结果在ASCVD患者中更为明显,他们患癌症的风险高于非CVD患者($HR:1.20;95\%CI:1.19\sim1.21$)。与非ASCVD患者比较,ASCVD患者也具有更高的癌症风险($HR:1.11;95\%CI:1.11\sim1.12$)^[48]。此研究还发现,与非ASCVD组比较,ASCVD组在膀胱癌($HR:1.58;95\%CI:1.24\sim2.01$)、结肠癌($HR:1.53;95\%CI:1.16\sim2.01$)、肺癌($HR:1.43;95\%CI:1.17\sim1.74$)、淋巴

瘤($HR:1.42;95\%CI:1.19\sim1.71$)、白血病($HR:1.40;95\%CI:1.06\sim1.85$)和其他血液恶性肿瘤($HR:1.42;95\%CI:1.11\sim1.82$)等特定癌症方面存在增加的风险^[48]。

AS患者发生癌症的风险更高,且ASCVD对癌症的影响主要是针对特定癌症,而非所有癌症。且多项研究发现,抗ASCVD的标准用药阿司匹林,与较低的直肠癌风险相关^[49,50]。

四、AS与肿瘤相似的病理生理过程

(一)免疫失衡

1. 单核/巨噬细胞:研究显示血白细胞数量是AS的危险因素^[51]。AS发展过程中,在高脂血症的影响下或压力引起的交感系统激活造血干细胞和祖细胞从骨髓迁移到脾红髓,在脾脏经粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和IL-3刺激,发生克隆增殖并分化为Ly-6Chigh单核细胞进入循环,导致白细胞增多^[51]。单核细胞进入病灶,转变为巨噬细胞,在局部炎症因子、物质代谢、遗传因素等的共同作用下发生表型改变^[52]。斑块中巨噬细胞可分为多种亚型,主要概括为执行促炎功能的炎症巨噬细胞和执行抗炎促组织修复功能的分解型巨噬细胞。在早期AS中,巨噬细胞凋亡有利于限制炎症抑制斑块进展,分解型巨噬细胞清除凋亡细胞释放抗炎因子IL-10和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β),促进组织修复。但AS晚期,在持续性炎症和氧化应激下,炎症巨噬增加,释放多种促炎因子IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等导致细胞死亡,而凋亡细胞可表达CD47“别吃我”信号,导致清除机制受损^[53],凋亡细胞累积,进一步释放促炎因子IL-1 β 等,加速斑块坏死核心形成,促进AS进展和斑块不稳定^[54]。

巨噬细胞是肿瘤微环境中最多的免疫细胞,在肿瘤微环境中可以发生不同性质的活化,被主要概括为2种亚型:M1型巨噬细胞主要通过Th1型细胞因子和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)诱导,分泌TNF- α 、IFN- γ 等系细胞因子,具有促炎和抗肿瘤的作用;M2型巨噬细胞,由肿瘤及Th2产生IL-4激活,分泌IL-4、IL-10等细胞因子具有抗炎及促肿瘤的作用^[55]。

2. T细胞活化:有研究人员发现晚期AS病变中,T细胞占有所有白细胞的50%~65%,提示T细胞在AS发生发展可能存在重要作用^[56]。斑块中CD4⁺T细胞具有多种亚型:主要包括Th1、Th2、Treg、Th9、Th17、Tfh。Th1细胞产生细胞因子IFN- γ ,可以激活巨噬细胞,抑制SMC增殖,抑制胶原形

成^[57],研究显示 Th1 细胞具有促炎作用^[58]。Th2 细胞主要细胞因子为 IL-4,同时也分泌 IL-5、IL-10 和 IL-13 等,研究认为 Th2 相关细胞因子具有抗 AS 作用^[59],但也有研究显示尽管 ApoE^{-/-}小鼠中 Th2 相关细胞因子 IL-4 水平增高,但并未明显改善 AS^[60],且 IL-5 水平升高与不稳定心绞痛和心肌梗死的发生有关^[61]。调节 T 细胞 Treg,在多项基础和临床研究中显现出 AS 保护作用^[62,63],其分泌细胞因子 IL-10 和 TGF- β ,具有抗炎和增加斑块稳定性作用^[62]。Th17,由转录因子核受体 ROR γ t 定义,其标志性细胞因子为 IL-17。一项研究认为,Th17 具有促炎促 AS 作用,Treg/Th17 失衡是促进 AS 进展的原因之一^[64]。但目前对于 IL-17 在 AS 中的作用,结论不一。有研究显示 IL-17 可以增加 IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等促炎细胞因子的分泌,促进 AS^[65];也有临床研究显示血浆 IL-17 水平和外周血 Th17 数量在不稳定型心绞痛或急性心肌梗死患者中增加^[66]。CD8⁺T 细胞在 AS 不同阶段的作用不同,早期可通过穿孔素和颗粒酶 B 介导的巨噬细胞、SMC 和内皮细胞凋亡促进 AS 斑块的发展,导致坏死核心形成,通过 TNF- α 分泌增强炎症^[67]。在晚期 AS 中 CD8⁺T 细胞的耗竭能导致 Th1 细胞增加,分泌 IFN- γ ,促进 AS 进展和斑块不稳定^[68]。

而肿瘤的发生发展中也有类似的病理过程,在肿瘤起始阶段,抗原提呈细胞 (antigen presenting cell,APC) 将信号传递给 T 细胞,引起 Naive T 细胞大量涌入,激活成为效应 T 细胞,CD8⁺T 细胞分泌穿孔素、颗粒酶等执行抗肿瘤功能,CD4⁺T 细胞激活分泌 IFN- γ ,增强 APC 抗原提呈功能,辅助抗肿瘤^[69]。肿瘤细胞分泌 IL-4,使抑制性 Treg 大量扩增和积累,产生 IL-10 和 TGF- β ,抑制抗肿瘤免疫^[70]。在肿瘤晚期阶段,持续的抗原刺激和免疫抑制,导致 T 细胞耗竭,产生程序性死亡受体-1、淋巴细胞活化基因 3、T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白 3、细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 等抑制性受体,细胞反应低,穿孔素等分泌减少,导致肿瘤进展^[71]。

(二) 代谢重编程

肿瘤细胞在常氧情况下调整其代谢模式为糖酵解依赖,以满足对能量、营养物质的需求增长,被称为有氧糖酵解,也叫 Warburg 效应。Warburg 效应是维持癌症进展最广泛的代谢适应模式^[69]。而在 AS 进展过程中,炎症、氧化应激等驱动巨噬细胞、T 细胞等克隆增殖,为满足生长与代谢需求,代谢模式也逐渐从线粒体氧化磷酸化 (oxidative phosphoryla-

tion,OXPHOS) 转变为类似肿瘤代谢的有氧糖酵解^[72,73]。体外研究显示,M1 型巨噬细胞主要依赖糖酵解,而 M2 型巨噬细胞主要依赖 OXPHOS 与脂肪酸氧化^[74]。斑块微环境中的细胞因子、脂质、胆固醇晶体、氧化应激成分 (如活性氧) 和 PH 值都是导致巨噬细胞代谢重编程的因素:IFN- γ 可通过增加 6-磷酸果糖-2-激酶表达增加糖酵解,使细胞向 M1 型极化;而 IL-4 可通过促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 β ,促进线粒体呼吸引起表型转化^[72]。 α LDL 也能刺激巨噬细胞上调葡萄糖转运蛋白 1 型 (glucose transporter, GLUT1) 和己糖激酶表达,增加糖酵解、超氧化物产生和促炎细胞因子的产生^[73]。同样,肿瘤微环境中的巨噬细胞也受周围环境的影响发生代谢重编程引起表型和功能转变:琥珀酸是一种促炎代谢物,通过抑制脯氨酰羟化酶活性来稳定缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducing factor 1 α , HIF 1 α),增强活性氧的产生并促进糖酵解^[75];多种氨基酸包括精氨酸、支链氨基酸、丝氨酸代谢都参与调节巨噬细胞极化^[72]。

(三) 细胞外基质改变

晚期 AS 中,炎症巨噬细胞增多,可分泌 MMPs,如 MMP2 和 MMP9 它们可降解细胞外基质,导致斑块破裂^[76]。衰老的平滑肌也产生促炎细胞因子和基质降解酶 MMPs,促进细胞外基质降解,促进斑块不稳定。而肿瘤的生长与转移依赖于细胞与细胞外基质的相互作用及细胞外基质的修饰^[77]。其中,某些 MMP 家族成员已被验证为多种人类癌症的生物标志物,包括乳腺癌、脑癌、胰腺癌、前列腺癌、卵巢癌等^[78]。

(四) 新生血管形成

人类 AS 斑块表现出广泛的斑块内血管生成,这是导致斑块进展和不稳定的重要因素。缺氧是导致新生血管形成的主要原因,缺氧贯穿于 AS 病变形成的所有阶段。AS 病变发展过程中,动脉壁增厚导致供氧减少及细胞代谢对氧需求增加,都是斑块局部缺氧环境形成的原因^[79]。常氧环境下 HIF 1 α 和 HIF 2 α 容易降解,但在缺氧情况, HIF 1 α 和 HIF 2 α 稳定表达, HIF 的表达可促进血管内皮生长因子和血小板衍生生长因子、血管生成素 1 及 GLUT1 的表达,促进新生血管生成和增加血管通透性^[79]。同时,慢性炎症环境刺激 MMPs 的表达,导致细胞外基质降解,有助于血管延长^[80]。肿瘤新生血管形成对于肿瘤的生长是不可或缺的,当肿瘤生长至 1~2 mm 就需要新生血管产生来提供氧气和营

养物质,同样由于肿瘤内部供氧不足,细胞增殖需氧增加,局部缺氧微环境抑制 HIF 1 α 降解,增加相应血管生成因子产生,新生血管形成^[81]。此外,肿瘤微环境中的巨噬细胞、成纤维细胞等也产生 MMPs,降解细胞外基质,既促进新生血管延长,也有助于肿瘤转移^[81]。

五、结论与展望

人类寿命的延长、全球人口数量的增长及人口老龄化速度加快,导致癌症与 AS 共病患者数增加。然而现有研究多为观察性研究,难以明确因果关系。其次,关于两者之间的分子机制研究不够深入,特别是在炎症因子、免疫反应和细胞信号通路方面的具体作用尚未完全阐明。癌症和 AS 的发生发展中有许多共同危险因素和病理过程,探索两者相关性和相互影响机制,有利于共病患者的精准治疗,减少非必要药物的应用,减轻经济负担也降低药物毒副作用,改善患者预后;也有利于探索新的靶点,为两种疾病的治疗提供新的思路。

参考文献

- Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- Tian J, Dauerman H, Toma C, et al. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(7): 672-680.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(22): 2097-2107.
- Pan H, Ho SE, Xue C, et al. Atherosclerosis is a smooth muscle cell-driven tumor-like disease [J]. *Circulation*, 2024, 149(24): 1885-1898.
- Global Burden of Disease 2019 Cancer Collaboration, Kocarnik JM, Compton K, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *JAMA Oncol*, 2022, 8(3): 420-444.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 3(1): 17-48.
- Ameri P, Bertero E, Lombardi M, et al. Ischaemic heart disease in patients with cancer [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(14): 1209-1223.
- North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2012, 110(8): 1097-108.
- López-Otín C, Pietrocola F, Roiz-Valle D, et al. Meta-hallmarks of aging and cancer [J]. *Cell Metab*, 2023, 35(1): 12-35.
- Wang JC, Bennett M. Aging and atherosclerosis: mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence [J]. *Circ Res*, 2012, 111(2): 245-259.
- Huang Z, Sun S, Lee M, et al. Single-cell analysis of somatic mutations in human bronchial epithelial cells in relation to aging and smoking [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(4): 492-498.
- Martinet W, Knaapen MW, De Meyer GR, et al. Elevated levels of oxidative DNA damage and DNA repair enzymes in human atherosclerotic plaques [J]. *Circulation*, 2002, 106(8): 927-932.
- Miller KN, Vettorelli SG, Salmonowicz H, et al. Cytoplasmic DNA: sources, sensing, and role in aging and disease [J]. *Cell*, 2021, 184(22): 5506-5526.
- Bazioti V, La Rose AM, Maassen S, et al. T cell cholesterol efflux suppresses apoptosis and senescence and increases atherosclerosis in middle aged mice [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3799.
- Minamino T, Miyauchi H, Yoshida T, et al. Endothelial cell senescence in human atherosclerosis: role of telomere in endothelial dysfunction [J]. *Circulation*, 2002, 105(13): 1541-1544.
- Mercer JR, Cheng KK, Figg N, et al. DNA damage links mitochondrial dysfunction to atherosclerosis and the metabolic syndrome [J]. *Circ Res*, 2010, 107(8): 1021-1031.
- Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers [J]. *Nature*, 1998, 396(6712): 643-649.
- ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes [J]. *Nature*, 2020, 578(7793): 82-93.
- Shalabi SF, Miyano M, Sayaman RW, et al. Evidence for accelerated aging in mammary epithelia of women carrying germline BRCA1 or BRCA2 mutations [J]. *Nat Aging*, 2021, 1(9): 838-849.
- Mongraw-Chaffin ML, Peters S, Huxley RR, et al. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1·2 million participants [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(6): 437-449.
- Sun YQ, Burgess S, Staley JR, et al. Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses [J]. *BMJ*, 2019, 364: 11042.
- Liu L, Shi Z, Ji X, et al. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(5): 272.
- Bhupathiraju SN, Hu FB. Epidemiology of Obesity and Diabetes and Their Cardiovascular Complications [J]. *Circ Res*, 2016, 118(11): 1723-1735.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins [J]. *Nature*, 2009, 457(7228): 480-484.
- de La Serre CB, Ellis CL, Lee J, et al. Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 299(2): G440-448.
- Franchini F, Palatucci G, Colao A, et al. Obesity and thyroid cancer risk: an update [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(3): 1116.
- Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, et al. The impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment [J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(5): 41.
- Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer [J].

- Gut,2013,62(6):933-947.
- 29 Oh TH,Byeon JS,Myung SJ,et al. Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm [J]. J Gastroenterol Hepatol,2008,23(3):411-417.
- 30 Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, et al. Obesity and cancer risk:emerging biological mechanisms and perspectives [J]. Metabolism,2019,92:121-135.
- 31 Cheng WY,Wu CY,Yu J. The role of gut microbiota in cancer treatment:friend or foe [J]. Gut,2020,69(10):1867-1876.
- 32 Yusuf S,Hawken S,Ounpuu S,et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study [J]. Lancet,2004,364(9438):937-952.
- 33 Mediano M,Mok Y,Coresh J,et al. Prestroke physical activity and adverse health outcomes after stroke in the atherosclerosis risk in communities study [J]. Stroke,2021,52(6):2086-2095.
- 34 Schnohr P,Parner J,Lange P. Mortality in joggers:population based study of 4,658 men [J]. BMJ,2000,321(7261):602-603.
- 35 Friedenreich CM,Ryder-Burbidge C,McNeil J. Physical activity,obesity and sedentary behavior in cancer etiology:epidemiologic evidence and biologic mechanisms [J]. Mol Oncol,2021,15(3):790-800.
- 36 Frodermann V,Rohde D,Courties G,et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells [J]. Nat Med,2019,25(11):1761-1771.
- 37 Genovese G,Kähler AK,Handsaker RE,et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence [J]. N Engl J Med,2014,371(26):2477-2487.
- 38 Jaiswal S,Fontanillas P,Flannick J,et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes [J]. N Engl J Med,2014,371(26):2488-2498.
- 39 Weisburger JH,Chung FL. Mechanisms of chronic disease causation by nutritional factors and tobacco products and their prevention by tea polyphenols [J]. Food Chem Toxicol,2002,40(8):1145-1154.
- 40 Vincent L,Leedy D,Masri SC,et al. Cardiovascular disease and cancer:is there increasing overlap [J]. Curr Oncol Rep,2019,21(6):47.
- 41 Sturgeon KM,Deng L,Bluethmann SM,et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients [J]. Eur Heart J,2019,40(48):3889-3897.
- 42 Navi BB,Reiner AS,Kamel H,et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer [J]. J Am Coll Cardiol,2017,70(8):926-938.
- 43 Akyea RK,Iyen B,Georgiopoulos G,et al. Cardiovascular outcomes and mortality after incident ischaemic stroke in patients with a recent cancer history [J]. Eur J Intern Med,2023,109:50-57.
- 44 Florido R,Daya NR,Ndumele CE,et al. Cardiovascular disease risk among cancer survivors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. J Am Coll Cardiol,2022,80(1):22-32.
- 45 Greenlee H,Iribarren C,Rana JS,et al. Risk of cardiovascular disease in women with and without breast cancer:the pathways heart study [J]. J Clin Oncol,2022,40(15):1647-1658.
- 46 Chang JS,Shin J,Park EC,et al. Risk of cardiac disease after adjuvant radiation therapy among breast cancer survivors [J]. Breast,2019,43:48-54.
- 47 Suzuki M,Tomoike H,Sumiyoshi T,et al. Incidence of cancers in patients with atherosclerotic cardiovascular diseases [J]. Int J Cardiol Heart Vasc,2017,17:11-16.
- 48 Bell CF,Lei X,Haas A,et al. Risk of cancer after diagnosis of cardiovascular disease [J]. JACC CardioOncol,2023,5(4):431-440.
- 49 Flossmann E,Rothwell PM,British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer:consistent evidence from randomised and observational studies [J]. Lancet,2007,369(9573):1603-1613.
- 50 Nan H,Hutter CM,Lin Y,et al. Association of aspirin and NSAID use with risk of colorectal cancer according to genetic variants [J]. JAMA,2015,313(11):1133-1142.
- 51 Murphy AJ,Tall AR. Disordered haematopoiesis and athero-thrombosis [J]. Eur Heart J,2016,37(14):1113-1121.
- 52 Edgar L,Akbar N,Braithwaite AT,et al. Hyperglycemia induces trained immunity in macrophages and their precursors and promotes atherosclerosis [J]. Circulation,2021,144(12):961-982.
- 53 Jarr KU,Ye J,Kojima Y,et al. The pleiotropic benefits of statins include the ability to reduce CD47 and amplify the effect of pro-efferycytic therapies in atherosclerosis [J]. Nat Cardiovasc Res,2022,1(3):253-262.
- 54 Tabas I,Lichtman AH. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis [J]. Immunity,2017,47(4):621-634.
- 55 Zhang X, Ji L, Li MO. Control of tumor-associated macrophage responses by nutrient acquisition and metabolism [J]. Immunity,2023,56(1):14-31.
- 56 Fernandez DM,Rahman AH,Fernandez NF,et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques [J]. Nat Med,2019,25(10):1576-1588.
- 57 Stemme S,Faber B,Holm J,et al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,1995,92(9):3893-3897.
- 58 Buono C,Binder CJ,Stavakis G,et al. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2005,102(5):1596-1601.
- 59 Silveira A,McLeod O,Strawbridge RJ,et al. Plasma IL-5 concentration and subclinical carotid atherosclerosis [J]. Atherosclerosis,2015,239(1):125-130.
- 60 Engelbertsen D,Rattik S,Knutsson A,et al. Induction of T helper 2 responses against human apolipoprotein B100 does not affect atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. Cardiovasc Res,2014,103(2):304-312.
- 61 Avramakis G,Papadimitraki E,Papakonstandinou D,et al. Platelets and white blood cell subpopulations among patients with myocardial infarction and unstable angina [J]. Platelets,2007,18(1):16-23.
- 62 Foks AC,Lichtman AH,Kuiper J. Treating atherosclerosis with regulatory T cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2015,35(2):280-287.
- 63 George J,Schwartzberg S,Medvedovsky D,et al. Regulatory T cells and IL-10 levels are reduced in patients with vulnerable coronary

- plaques [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2):519-523.
- 64 Tian Y, Chen T, Wu Y, et al. Pioglitazone stabilizes atherosclerotic plaque by regulating the Th17/Treg balance in AMPK-dependent mechanisms [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):140.
- 65 Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation [J]. *Immunity*, 2008, 28(4):454-467.
- 66 Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease [J]. *Coron Artery Dis*, 2006, 17(8):699-706.
- 67 Kyaw T, Winship A, Tay C, et al. Cytotoxic and proinflammatory CD8 + T lymphocytes promote development of vulnerable atherosclerotic plaques in apoE-deficient mice [J]. *Circulation*, 2013, 127(9):1028-1039.
- 68 van Duijn J, Kritikou E, Benne N, et al. CD8 + T-cells contribute to lesion stabilization in advanced atherosclerosis by limiting macrophage content and CD4 + T-cell responses [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(4):729-738.
- 69 de Visser KE, Joyce JA. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3):374-403.
- 70 Sawant DV, Yano H, Chikina M, et al. Adaptive plasticity of IL-10(+) and IL-35(+) T(reg) cells cooperatively promotes tumor T cell exhaustion [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(6):724-735.
- 71 Lee KS, Kelly DL Jr. Amyotrophic lateral sclerosis and severe cervical spondylotic myelopathy in a patient with a posterior fossa arachnoid cyst: diagnostic dilemma [J]. *South Med J*, 1987, 80(12):1580-1583.
- 72 Xiao Q, Hou R, Xie L, et al. Macrophage metabolic reprogramming and atherosclerotic plaque microenvironment: Fostering each other [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(5):e1257.
- 73 Hou P, Fang J, Liu Z, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10):691.
- 74 Koelwyn GJ, Corr EM, Erbay E, et al. Regulation of macrophage immunometabolism in atherosclerosis [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6):526-537.
- 75 Mehla K, Singh PK. Metabolic regulation of macrophage polarization in cancer [J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(12):822-834.
- 76 Wang J, Kang Z, Liu Y, et al. Identification of immune cell infiltration and diagnostic biomarkers in unstable atherosclerotic plaques by integrated bioinformatics analysis and machine learning [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:956078.
- 77 Ikeda K, Kaneko R, Tsukamoto E, et al. Proteolytic cleavage of membrane proteins by membrane type-1 MMP regulates cancer malignant progression [J]. *Cancer Sci*, 2023, 114(2):348-356.
- 78 Roy R, Morad G, Jedinak A, et al. Metalloproteinases and their roles in human cancer [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020, 303(6):1557-1572.
- 79 From the American Association of Neurological Surgeons(AANS), American Society of Neuroradiology(ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe(CIRSE), et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke [J]. *Int J Stroke*, 2018, 13(6):612-632.
- 80 Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases vascular remodeling and vascular disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81:241-330.
- 81 Liu ZL, Chen HH, Zheng LL, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):198.

(2024-08-30 收稿)

欢迎订阅 2025 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准, 中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 同济医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录, 2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录, 2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升趋势, 表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结, 以及紧密结合临床的基础研究, 国内外重症监护(ICU)新进展等。设有: 专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊, 大 16 开, 96 页。国际刊号: ISSN1007-1042, 国内统一刊号: CN42-1394/R。每册 12 元, 全年 6 期 72 元, 热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式: 全国各地邮局, 邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码: 430030 电话: 027-69378378

E-mail: nkjwzzzz@163.com 网址: <http://nkjwzzzz.chmed.net>