

血管稳态对动脉粥样硬化发生发展影响的研究进展

于泽谋¹ 综述 龚涛² 审校

1. 北京医院/国家老年医学中心,北京市 100730

2. 北京医院/国家老年医学中心神经内科,北京市 100730

摘要:动脉粥样硬化(AS)是心脑血管疾病的主要病理生理基础,其发生发展是在致病因素的作用下,内外环境改变,血管稳态失衡,从而导致血管功能及结构改变。本文以血管稳态这个角度,从血管壁、血液成分、炎症、表观遗传和营养物质五个方面对动脉粥样硬化机制进行阐述。

关键词:动脉粥样硬化;血管稳态;发病机制

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.015

稳态是生理学家坎农(Cannon)提出的,指各器官、系统协调活动共同维持内环境的相对稳定状态。维持正常的器官灌注需要血管保持稳定的内环境,即平滑肌细胞保持静止状态;血小板黏附和血液凝固被抑制;血管张力受到精确的调控等^[1]。本文综述了血管稳态对动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)发生发展影响的研究进展。

1 血管壁稳态

血管壁是一个主要由内皮细胞(endothelial cell, ECs)、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMCs)以及成纤维细胞等形成的连续性管道。

1.1 内皮细胞

ECs衬贴在血管内壁腔面,是位于循环血液与血管壁内皮下组织间的单层细胞,并通过对其旁分泌以及自分泌信号的局部整合,在维持血管稳态中发挥着最基本的作用。ECs产生的血管舒张因子包括一氧化氮(nitric oxide, NO),前列环素和内皮依赖性超级化因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)。其中NO是ECs产生的最为重要的舒张因子,这一关键性信号分子在维持血管功能稳态中具有重要作用。一氧化氮的调节作用包括以下几个方面,血管紧张度,白细胞和血小板的黏附/聚集以及平滑肌细胞表型转变。近来研究表明,环氧二十碳三烯酸,作为一种EDHF,有舒张血管、降血压^[2]、促进血管生成和抗炎^[3]作用,利于维持血管稳态。

ECs局部产生的生物活性因子NO、PGI等,与心脏来源的肽家族,心钠肽及脑钠肽,共同维持机体血容量及血管紧张度。近来研究发现,肽家族的第三个成员,内皮细胞高表达的C型钠尿肽(C-type natriuretic peptide, CNP),在血管稳态方中也发挥重要作用^[4]。Amie等^[5]建立了内皮细胞特异性CNP敲除的小鼠模型,体外实验发现,CNP敲除的肠系膜动脉对乙酰胆碱舒张血管的反应下降,血管功能紊乱;体内实验证明缺乏CNP信号通路的小鼠高血压、动脉粥样硬化和动脉瘤的发生均增加。并发现CNP受体的活化是CNP调节血管紧张度及完整性的主要通路,小分子的CNP受体激动剂可以表现CNP的血管保护作用。这证明了CNP是一种内皮细胞依赖的非NO非前列腺素类血管舒张因子。

1.2 平滑肌细胞

生物机械力(剪切力和牵张力)持续作用于血管壁。短暂的血压升高,机械力增大导致血管快速反应,包括机械力受体及二级信号通路活化,钙离子浓度增加,一氧化氮释放;以及细胞反应,如膜变形、细胞分泌^[6]和细胞骨架重塑。通过调节血管紧张度,改变局部血流动力学,维持血管稳态。如果血压持续升高,血管壁则发生适应性改变,发生重构,SMCs肥大或增殖,血管中膜增厚、变硬,壁/腔比例明显加大^[7];SMCs发生表型转变,从分化表型转化为未分化表型,增殖、迁移及分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的能力增强。SMCs增

基金项目:国家自然科学基金(31271097)

收稿日期:2016-06-07;修回日期:2016-08-09

作者简介:于泽谋(1989-),女,硕士研究生,主要从事脑血管病的临床与基础研究。

通讯作者:龚涛(1966-),男,教授,博士,主要从事脑血管病的临床与基础研究。Email:gb20598@sina.com。

殖、迁移、吞噬及合成作用参与 AS 斑块形成。

1.3 细胞外基质

ECM 由各种胶原、弹力纤维、蛋白聚糖及糖蛋白组成一个动态平衡的细胞外微环境,共同维持血管壁的正常结构与功能。ECM 成分的改变可以影响 SMCs 形态以及其增殖、迁移和凋亡。ECM 也是 AS 斑块纤维帽的主要成分,纤维帽越薄,斑块越容易破裂,斑块的结构完整性依赖于 ECM 合成/降解的动态平衡。

1.4 内皮祖细胞

内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 是一种参与胚胎时期血管生成的干细胞,具有游走特性,并在出生后参与血管新生和再内皮化,维持内膜完整性^[8,9]。近来,EPCs 体外培养并移植至体内观察其对内皮细胞的修复作用已被广泛证实^[10],却仍有争议。研究报道 EPCs 可分为早期 EPCs 和晚期 EPCs,其细胞形态、表型及功能不一。早期 EPCs 增殖缓慢,具有高分化潜能,能够分泌多种细胞因子。晚期 EPCs 在细胞形态及功能上更类似内皮系细胞,具有较强的增殖和 NO 分泌功能,并在血管新生中起到重要作用。

1.5 血管新生

血管新生,是指在原有血管的基础上,内皮细胞增殖和分化,以芽生或非芽生的方式形成的血管,其发生机制与缺氧与炎症相关。斑块内新生血管具有两面性,新生血管仅由内皮细胞构成,管壁不完整,通透性强,可为斑块局部提供代谢所需的养分,有利于病变血管内膜的修复,维持血管稳态。但是,AS 斑块不稳定与斑块内新生血管不成熟密切相关。斑块内新生血管增加,成为游离脂质与各类炎症细胞浸润斑块的通道,最终导致 ECM 的降解、斑块内结构疏松且斑块纤维帽变薄,不利于血管稳态。

2 血液成分稳态

血管稳态与血液成分密切相关,高血脂、高血糖、高纤维蛋白(原)及其降解产物^[11]均是促进 AS 发生发展的危险因素。

2.1 血脂

低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 是 AS 主要致病因素,其氧化修饰产物,氧化型 LDL (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),可趋化吸附单核细胞到内皮下,单核-巨噬细胞的清道夫受体识别并摄取,形成泡沫细胞,进而形成脂肪斑。

高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 主要由磷脂、游离胆固醇、胆固醇酯和载脂蛋白 A-I 组成。许多研究表明血浆中 HDL 的水平与动脉粥样硬化的发生呈负相关。HDL 可以通过以下作用维持血管稳态:①胆固醇逆向转运;②抗炎作用;③抗氧化作用;④抗血栓作用;⑤保护血管内皮。然而,通过药物升高 HDL 以改善 AS 患者预后的干预研究却未能得到预期结果。研究表明当机体处于疾病状态时,HDL 的结构和功能均会发生变化^[12],被氧化成氧化高密度脂蛋白,载脂蛋白 E、补体 3 水平明显上升等,发生趋炎性改变,其抗 AS 的能力将减弱或丧失,甚至表现为促 AS 发展。

2.2 血糖

血糖稳态失衡,晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 形成,参与血管损伤。主要通过两种途径:①直接修饰蛋白质、脂质、核酸等,如修饰 LDL 为糖化 LDL,影响脂蛋白正常代谢,并促进泡沫细胞的形成。②与 AGE 特异性受体 (receptor of advanced glycation end products, RAGE) 结合,RAGE 可以存在于多种细胞表面,如内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞、脂肪细胞等。AGEs 与 RAGE 相互作用,参与细胞内的信号转导,增加内皮细胞通透性,增加内皮下的脂质沉积;激活血小板,促进血栓形成;促进平滑肌增殖、迁移^[14];趋化单核-巨噬细胞,促进炎症反应,促进 AS 发展。

2.3 纤维蛋白

大量研究表明,纤溶活性降低,升高的纤溶酶原激活物抑制物 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) 活性和血栓栓塞事件的发生相关。新生的纤维蛋白可为炎性细胞黏附、迁移提供“支架”。研究发现,Ang II 可调节纤溶平衡,Ang II 作用于内皮细胞,通过全身或旁分泌影响局部的纤溶平衡,影响血管开放和组织的血液供应^[15]。长期血管紧张素系统活化会抑制纤溶系统,破坏血管稳态,促进 AS 的进展和血栓形成。

3 炎症与血管稳态

3.1 炎症反应

血管壁的炎症反应起始于血流机械刺激^[16]以及 LDL 的修饰和内皮下沉积^[17]。在炎症过程中起调节作用的是趋化因子、脂质介质和共刺激分子。趋化因子趋化免疫细胞,维持不同免疫细胞亚型的稳态。脂质介质主要由多不饱和脂肪酸经脂氧合

酶代谢生成,既可发挥促炎作用^[18],如白三烯(leukotrienes, LTs),也可发挥抗炎作用^[19],如脂氧素A₄(lipoxin A₄, LXA₄)。共刺激分子调节固有免疫反应和适应性免疫反应^[20]。

3.2 微粒

微粒(micro particles, MPs)来源于不同的细胞,如红细胞、白细胞和内皮细胞,也可来源于血小板,是自发地或在不同刺激下以出芽方式产生的微小囊状双层膜结构^[21]。临床试验显示,有多种心血管危险因素的患者,如肥胖、睡眠呼吸暂停、高血压、糖尿病等,其血浆 MPs 水平升高^[22]。不同来源的 MPs,以及 MPs 的生成与清除,对调节和维持血管稳态具有重要作用。

3.2.1 白细胞来源的 MPs 白细胞来源的 MPs(leukocyte-derived micro particles, LMPs)与 AS 斑块的形成、进展及血栓事件发生的关系密切^[23]。LMPs 携带组织因子或抗凝血因子,参与病理性血栓形成。LMPs 既参与炎症过程,也参与抗炎过程;既可导致 ECs 功能障碍,也可促进 ECs 的功能,通过多条途径参与动脉粥样硬化的过程^[24]。

3.2.2 内皮细胞来源的 MPs 内皮细胞来源的 MPs(endothelial cell-derived micro particles, EMPs)可以抑制内皮细胞 NO 的释放^[25],直接增加 EPs 通透性,也可以通过内皮黏附因子的表达与其他细胞结合,参与促凝和促炎反应。血浆 EMPs 水平的升高反应细胞损伤程度,近来被作为血管功能紊乱的标志物^[26]。然而,EMPs 也可发挥保护作用,部分 EMPs 含有内皮蛋白 C 受体而发挥抗凝血的作用,及促进血管新生与血管修复。

3.2.3 血小板来源的 MPs 血小板来源的 MPs(platelet-derived micro particles, PMPs)在血液中含最高,可促进 AS 中细胞黏附分子表达,刺激炎症因子释放,损伤内皮细胞,还可促进 SMCs 增殖,同时也可促进血管新生^[27]。PMPs 包含多种微小 RNA(microRNA),可以促进与其他组织细胞的信号交流,这一机制在 PMPs 发挥生物学功能中有重要作用^[28]。

4 表观遗传与血管稳态

近来,越来越多的证据表明表观遗传在血管发育,维持血管稳态及血管重塑方面起重要作用。microRNA 作为机体新的生物活性小分子,与神经、内分泌以及免疫三大调节体系共同组成网络调节,在机体稳态调节中发挥着重要作用。在 ECs 中,炎

症因子通过诱导 micro RNA-138 下调活化 NO 合酶的蛋白表达,减少 NO 生成,导致 ECs 功能障碍^[29]。microRNA-130a^[30]和 microRNA-204^[31]等参与 SMCs 表型转化,可促进 SMCs 向未分化表型转化。

5 营养物质与血管稳态

食用维生素 E 减少心血管疾病的发生已经被许多流行病学数据证实。实验证明,在动脉粥样硬化的发生发展中,维生素 E 在促进血管稳态中发挥着一系列作用^[1]。最近研究表明维生素 E 可以上调过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的基因表达,调节下游蛋白 ATP 结合盒转运子(ATP-binding cassette transporter, ABCA1)从而下调基质金属蛋白酶-1(metal matrix Proteinase-1, MMP-1)的表达,减少 AS 炎症反应。维生素 E 还可以上调红系衍生核因子相关因子-2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的基因表达,调节下游蛋白 α 谷胱甘肽 S 转移酶(andelutathione S-transferase α , α -GST),增强抗氧化应激能力^[32]。

血管作为一个网络系统,其病理生理机制非常复杂,而血管稳态失衡与重构是 AS 发生发展的关键。

参 考 文 献

- [1] Keaney JF, Jr., Simon DI, Freedman JE. Vitamin E and vascular homeostasis: implications for atherosclerosis. *FASEB J*, 1999, 13(9): 965-975.
- [2] Yu GG, Zeng XJ, Wang HX, et al. Cytochrome P450 2J3/epoxyeicosatrienoic acids mediate the cardioprotection induced by ischaemic post-conditioning, but not preconditioning, in the rat. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(1): 63-70.
- [3] Zhao G, Wang J, Xu X, et al. Epoxyeicosatrienoic acids protect rat hearts against tumor necrosis factor- α -induced injury. *J Lipid Res*, 2012, 53(3): 456-466.
- [4] Del Ry S. C-type natriuretic peptide: a new cardiac mediator. *Peptides*, 2013, 40: 93-98.
- [5] Moyes AJ, Khambata RS, Villar I, et al. Endothelial C-type natriuretic peptide maintains vascular homeostasis. *J Clin Invest*, 2014, 124(9): 4039-4051.
- [6] Xiong Y, Hu Z, Han X, et al. Hypertensive stretch regulates endothelial exocytosis of Weibel-Palade bodies through VEGF receptor 2 signaling pathways. *Cell Res*, 2013, 23(6): 820-834.
- [7] Hayashi K, Naiki T. Adaptation and remodeling of vascular wall; biomechanical response to hypertension. *J Mech Behav*

- Biomed Mater, 2009, 2(1): 3-19.
- [8] Balaji S, King A, Crombleholme TM, et al. The Role of Endothelial Progenitor Cells in Postnatal Vasculogenesis: Implications for Therapeutic Neovascularization and Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2013, 2(6): 283-295.
- [9] 龚如. 内皮祖细胞在缺血性脑血管疾病治疗中的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2014, 41(2): 130-133.
- [10] Abd El Aziz MT, Abd El Nabi EA, Abd El Hamid M, et al. Endothelial progenitor cells regenerate infarcted myocardium with neovascularisation development. *J Adv Res*, 2015, 6(2): 133-144.
- [11] Dhangana R, Murphy TP, Pencina MJ, et al. Prevalence of low ankle-brachial index, elevated plasma fibrinogen and CRP across Framingham risk categories: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Atherosclerosis*, 2011, 216(1): 174-179.
- [12] Investigators AH, Boden WE, Probstfield JL, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011, 365(24): 2255-2267.
- [13] Riwanto M, Rohrer L, Roschitzki B, et al. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of high-density lipoprotein-proteome remodeling. *Circulation*, 2013, 127(8): 891-904.
- [14] Yu W, Liu-Bryan R, Stevens S, et al. RAGE signaling mediates post-injury arterial neointima formation by suppression of liver kinase B1 and AMPK activity. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 417-425.
- [15] Vaughan DE. Angiotensin, fibrinolysis, and vascular homeostasis. *Am J Cardiol*, 2001, 87(8A): 18C-24C.
- [16] Kwak BR, Back M, Bochaton-Piallat ML, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J*, 2014, 35(43): 3013-3020, 3020a-3020d.
- [17] Fogelstrand P, Boren J. Retention of atherogenic lipoproteins in the artery wall and its role in atherogenesis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012, 22(1): 1-7.
- [18] Back M. Leukotriene signaling in atherosclerosis and ischemia. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2009, 23(1): 41-48.
- [19] Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 2014, 510(7503): 92-101.
- [20] Back M, Weber C, Lutgens E. Regulation of atherosclerotic plaque inflammation. *J Intern Med*, 2015, 278(5): 462-482.
- [21] Edin ML, Wang Z, Bradbury JA, et al. Endothelial expression of human cytochrome P450 epoxygenase CYP2C8 increases susceptibility to ischemia-reperfusion injury in isolated mouse heart. *FASEB J*, 2011, 25(10): 3436-3447.
- [22] Fan Y, Wang L, Li Y, et al. Quantification of endothelial microparticles on modified cytometric bead assay and prognosis in chest pain patients. *Circ J*, 2014, 78(1): 206-214.
- [23] Mostefai HA, Agouni A, Carusio N, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase and xanthine oxidase regulate nitric oxide and reactive oxygen species productions by apoptotic lymphocyte microparticles in endothelial cells. *J Immunol*, 2008, 180(7): 5028-5035.
- [24] Angelillo-Scherrer A. Leukocyte-derived microparticles in vascular homeostasis. *Circ Res*, 2012, 110(2): 356-369.
- [25] Lovren F, Verma S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. *Clin Chem*, 2013, 59(8): 1166-1174.
- [26] Morel O, Toti F, Morel N, et al. Microparticles in endothelial cell and vascular homeostasis: are they really noxious? *Haematologica*, 2009, 94(3): 313-317.
- [27] Brill A, Dashevsky O, Rivo J, et al. Platelet-derived microparticles induce angiogenesis and stimulate post-ischemic revascularization. *Cardiovasc Res*, 2005, 67(1): 30-38.
- [28] Dangwal S, Thum T. MicroRNAs in platelet biogenesis and function. *Thromb Haemost*, 2012, 108(4): 599-604.
- [29] Sen A, Most P, Peppel K. Induction of microRNA-138 by pro-inflammatory cytokines causes endothelial cell dysfunction. *FEBS Lett*, 2014, 588(6): 906-914.
- [30] Wu WH, Hu CP, Chen XP, et al. MicroRNA-130a mediates proliferation of vascular smooth muscle cells in hypertension. *Am J Hypertens*, 2011, 24(10): 1087-1093.
- [31] Courboulin A, Paulin R, Giguere NJ, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension. *J Exp Med*, 2011, 208(3): 535-548.
- [32] Bozaykut P, Karademir B, Yazgan B, et al. Effects of vitamin E on peroxisome proliferator-activated receptor γ and nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 in hypercholesterolemia-induced atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*, 2014, 70: 174-181.