

## 90年代动脉粥样硬化发病机制 的研究进展和方向

Russell Ross

### 摘要

动脉粥样硬化(As),作为心脏病突发,中风和肢端坏疽的主要原因,在美国、欧洲和日本,它与全部死亡率中的半数疾病有关。As是由于动脉壁的内皮细胞和平滑肌细胞受各种危险因子的损伤,而使机体产生的一种过度的炎性增生性反应过程。其中大量的生长因子、细胞因子和血管调节因子参与了此反应过程。因此我们可通过控制各种相关细胞中以上这些因子的基因表达,来寻找新的诊治As的药物,从而可以预防As的形成和使已经形成的As灶消退。

As不仅是动脉自身的疾病,而且它是导致心肌梗塞、脑梗塞、坏疽和肢体功能丧失的主要原因。通常情况下,As是动脉壁的内皮细胞和平滑肌细胞受损后的一种保护性反应,包括纤维脂肪性变和纤维灶形成。它的发生是继于炎症反应或是伴有炎症反应,一旦损伤进一步加重,则会造成过度的炎性纤维增生性反应,最终引起动脉管腔的闭塞。

把As斑块形成看作是对损伤的反应是本人在1986年提出的。从那以后,在检出各种细胞成分和不同的分子成分在As形成中的作用方面又有很大进展。与此同时,临床观察又进一步证实了由动物实验所发现的As灶能被逆转消退的观点。以下是复习有关在As形成中已知的一些细胞和分子成分以及它们的相互作用在预防和治疗这些疾病上的应用前景。

### 1 As病灶

As最早的损伤表现是“脂肪条纹”。由富含脂质的巨噬细胞和T淋巴细胞在动脉壁内膜表面聚集形成,尸体解剖发现,10~14岁儿童中的一半,其冠状动脉内已有脂肪条纹存在,证明As并非单纯的老年性疾病。动物实验观察发现,在As形成过程中,先有脂肪条纹形成,继之有大量巨噬细胞和平滑肌细胞聚集,在此基础上发展成更为复杂能使动脉腔闭塞的纤维斑块灶。随着纤维斑块的增大,并突起于管腔,从而阻碍血液的流动,这种病灶是脂质和坏死碎屑形成核心,覆盖一层含平滑肌细胞的致密结缔组织帽,纤维斑块内还含有单核细胞衍

生的巨噬细胞及平滑肌细胞和T淋巴细胞,其中许多细胞表面都有HLA-DR表达,证明已被活化。最近又有资料表明,大部分心肌梗塞患者猝死是由于纤维斑块,尤其是富含巨噬细胞的结缔组织帽边缘容易破裂,导致血液溶入纤维斑块而形成血栓,堵塞动脉管腔所致。

### 2 对损伤的反应和As形成:

1973年正式提出了内皮细胞损伤能促进As过程的假说。此假说以后又被不断改进发展。尤其是在1986年后,随着研究的不断深入使其更为充实完善。内皮细胞损伤在动脉分支的口部多见,它损伤后所表现的功能异常有动脉壁的脂蛋白浸润和内皮细胞表面表现特异的粘附糖蛋白。受损的内皮细胞及其表面粘附的白细胞,可能还包括平滑肌细胞能释放出生长调节因子和趋化因子,从而使单核细胞和T淋巴细胞粘附到内膜表面并在内皮细胞间移行。

随着损伤过程的继续,以上移行的细胞可进入动脉内膜,单核细胞转化为巨噬细胞,并在其胞浆内积聚大量的脂质而成为泡沫细胞。泡沫细胞与T淋巴细胞共同形成脂肪条纹。这一过程多发生在原有内膜平滑肌积聚处。以后,随着细胞的不断进入和增生使病灶进一步发展,并伴有纤维性增生,最终形成纤维斑块。

通过人为造成动物高胆固醇血症已证实,As形成过程包括三个步骤:①平滑肌细胞、巨噬细胞(可能包括淋巴细胞)的增生。②平滑肌细胞合成结

缔组织基质成分,包含弹性纤维蛋白、胶原纤维和蛋白多糖。③脂质、主要是游离胆固醇和酯化胆固醇在基质中和有关细胞周围的积聚。

高脂血症动物 As 病灶的演变过程中出现的一些细胞变化几乎完全同由心脏移植时所获得的人冠状动脉 As 病变上所观察到的细胞变化相似。造成高胆固醇血症后不久,单核细胞和淋巴细胞在内皮细胞上粘附聚集成簇,在内皮细胞表面移动。通过内皮细胞之间的间隙进入内皮下。单核细胞转化为巨噬细胞,摄入脂质,形成泡沫细胞。脂肪条纹扩大延伸,使动脉腔内壁高低卷曲不平。

As 损伤进一步发展,平滑肌细胞和充满脂质的巨噬细胞积聚,交替排列分层。在猴、兔和人体内,动脉壁上内皮细胞的收缩部位,可以暴露出其下含有脂质的巨噬细胞,从而为血小板粘附创造条件,导致附壁血栓的形成。与其它炎症反应相同,许多被暴露的巨噬细胞试图通过血液循环将积聚的脂质运输至肺、肝、脾和淋巴结。后期的 As 灶也可以在相同的部位发生,特别是在血管分支及分叉处,那里可有附壁血栓形成。

损伤后的纤维性改变并非 As 所特有。如创伤后的愈合过程也有相同的变化。但动脉损伤后的反应与其它组织器官的损伤反应有二点不同:①动脉壁的结缔组织形成主要源于平滑肌细胞;②动脉损伤的原因(包括高胆固醇血症、高血压、吸烟、糖尿病及肥胖等)多半是一个慢性过程,所以,从脂肪条纹发展到纤维斑块这一过程像是间断性的。

### 3 分子物质

生长因子、细胞因子和其它一些化学物质如脂质和小分子物质如一氧化氮(NO)能诱发和调节许多重要的细胞功能。在 As 发生过程中,它们能在细胞修复,移行和细胞分裂增殖以及调节脂质和蛋白质合成(包括细胞外基质蛋白)等方面起作用。此外,这些分子物质还与血管收缩、舒张及血液凝固有关。因此,了解这些物质在疾病中的作用能为制订治疗措施提供思路。

#### 生长因子和细胞因子:

生长因子和细胞因子这两个名词常被互换使用。虽然细胞因子原本是指免疫反应和炎症反应中的化学介质,而生长因子则是使组织和器官中的细胞增殖和趋化。对于 As 形成来说,这两种物质是密切关联的。随着其所作用的靶细胞的不同,一种因

子既可作为炎症调节因子,又可作为生长调节因子。

生长调节因子能够促进细胞的增殖,但有时也可产生相反的效应,即它可以刺激增殖,但在有些情况下也可抑制增殖。许多增殖因子还能起化学趋化作用。以下一些分子物质可能在细胞增殖上起重要的作用。包括:血小板源性生长因子(PDGF),碱性纤维母细胞生长因子(BFGF),肝素结合的表皮生长因子样生长因子(HB-EGF),胰岛素样生长因子-1(IGF-1),白细胞介素-1(IL-1),肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ ),和转化生长因子 $\beta$ (TGF $\beta$ )。以上这些分子物质均能促进平滑肌细胞的增生,其含量在 As 病灶中上调。

有些生长因子既是促细胞分裂原又是化学趋化物质。趋化作用在 As 发展过程中,以及在外科手术或血管成形术后的血管再狭窄过程中起着非常重要的作用,趋化作用是白细胞进入动脉壁、平滑肌细胞由中膜移行至内膜所必须的。集落刺激因子(CSFS),单核细胞转化蛋白-1(MCP-1),氧化修饰的 LDL(OXLDL)和 TGF $\beta$  均能趋化单核细胞,也能使内皮细胞移行。PDGF 和 IGF-1 能趋化平滑肌细胞。BFGF 则存在于大多数细胞的胞浆中,也可以在基底膜中找到,当细胞受损时可释出,它对内皮细胞有强烈促分裂和趋化作用,对平滑肌细胞也有促分裂作用。

细胞因子,包括 IL-1,干扰素 $\gamma$ (INF $\gamma$ ),IL-2 以及 CSFS,在内皮细胞损伤后发生的炎症反应中起调节作用,关于在 As 形成过程中免疫反应的性质还不清楚,但似乎这些细胞因子可能也起着免疫介质的作用。

在 As 形成中,这些因子不可能只是单独起作用,它是一种通过细胞相互作用的网络系统,如:一种因子的释放可作用于其靶细胞面引起另一因子的释放,并且还可以通过旁分泌或自身分泌途径使其相邻细胞或自身细胞分泌活性因子。As 灶部位的巨噬细胞受 OXLDL 作用而活化释出细胞因子如 IL-1 或 TNF $\alpha$  是这种细胞间相互作用的例子。而在体外培养中,以上巨噬细胞的产物 IL-1 和 TNF $\alpha$  以及另外一种细胞因子 TGF $\beta$  都能诱导平滑肌细胞中 PDGF-A 的基因表达。在活体中,激活的平滑肌细胞释出的 PDGF-AA 又能进一步刺激其自身和邻近平滑肌细胞释放 PDGF。

同样,培养中的内皮细胞在 IL-1、TNF $\alpha$  或 TGF $\beta$  的作用下,使 PDGF-BB 的基因表达和分泌。因此,在活体中,从激活的巨噬细胞释放出的 IL-1、TNF $\alpha$  使毗邻的内皮细胞分泌 PDGF-BB 增多,因而刺激内皮下平滑肌细胞的移行和增殖,结果,以上这些细胞因子及另外一些细胞因子可通过此种连锁反应而使细胞增殖作用放大。机体作为一个平衡体系,还有一部分细胞因子能抑制细胞增生,包括 TGF $\beta$ 、IL-1 和 IFN  $\gamma$ ,它们均能抑制内皮细胞及平滑肌细胞的增生。当这些细胞因子增多时,它们可以通过下调相应的 PDGF 受体的数目,从而抑制 PDGF-AA 对细胞的增殖效应。这是一种自身调节机制,能防止 PDGF 引起的过度的细胞增殖作用。

通过细胞培养发现人类 As 部位的平滑肌细胞及邻近的巨噬细胞 PDGF 的基因表达加强,从而支持了这种相互关联。取自颈动脉内膜的 As 标本显示,其中的 PDGF-B 及编码 M-CSF 受体的原癌基因 c-fms 的 mRNA 增多,这种改变在巨噬细胞中表现明显,近来在平滑肌细胞中也有发现,通过原位杂交和免疫细胞化学方法证实,PDGF-A 链的 mRNA 和 PDGF-B 链蛋白分别位于间质细胞和巨噬细胞内,事实上,无论是人或灵长类动物在所有时期的 As 病变中,25%病变部位的巨噬细胞内的高尔基体/内质网中均含有 PDGF-B 链(可能是 PDGF-BB)。而对这些增殖因子的反应能力则与该部位相邻的内膜平滑肌细胞上 PDGF-B 受体的数量增长相联系。

#### 调节:

现已逐渐设计出一些控制细胞遭受以上这些生长因子和细胞因子作用的方法,这样可防止这些因子的作用或者使它在组织中储存较长时间而不分泌出来。譬如,大部分生长因子在血液中的半寿期较短。这主要是由于血液中存在一些结合蛋白,如  $\alpha$ -2 巨球蛋白,它是血浆中的主要蛋白成分,能与许多因子结合,包括 PDGF、TGF $\beta$ 、IL-1、IL-2、IL-6 和 BFGF。这样, $\alpha$ -2 巨球蛋白就能防止这些因子的作用。另外,结缔组织中的一些分子能够影响生长因子的贮藏和活性。如,许多氨基多糖,尤其是肝素,它在内皮细胞和平滑肌细胞中合成,能抑制平滑肌细胞的移行和增生。肝素能与 PDGF 结合,而使 PDGF 与 BFGF 分离,能使 TGF $\beta$  从其载

体蛋白上释放出来,还能调节平滑肌细胞的表型。其它一些基质分子,如纤维连接蛋白和层板素(Laminin)能较强影响平滑肌细胞的表型以及平滑肌细胞对促细胞分裂原和化学趋化物质的反应性,更为重要的是这些基质分子能使平滑肌细胞粘附于基质或其它细胞上,这些物质还能通过修改细胞骨架成分和细胞间的表面粘附受体,如结合素(integrins)来改变细胞的稳定、平衡。结合素的破坏能影响细胞对生长调节因子和细胞因子的反应,尤其会影响细胞与基质的相互作用。并将导致细胞调节能力的改变,包括细胞内信息传递,如酪氨酸的磷酸化;细胞浆 pH 改变以及在信号发生过程中浆膜与浆膜下一些因子的联系。

大多数后期的 As,病变部位增厚,纤维斑块血管化,斑块内形成许多毛细血管和小静脉样通道。这种再次血管化可能是由于 BFGF 或另外一些血管生成因子的作用。而这些通道对 As 的最终阶段的形成起着重要的作用。当斑块内的结构改变,如出现裂缝,破裂或溃疡形成,血液可由管腔渗入病灶内,或者由于这些新形成的小血管而引起出血,最终导致血栓形成。

和正常的修复过程相同,不同基质成分的积累会改变 As 病灶部位及血管壁的变形能力。TGF $\beta$  是基质形成中最常见和作用最强的物质之一。它不仅能抑制细胞分裂,而且是现今所知的最强的刺激结缔组织形成的物质。它能诱导纤维连接蛋白,胶质纤维 I、II、IV、V 型以及氨基多糖,部分蛋白多糖和弹性纤维蛋白的基因表达。多数情况下,TGF $\beta$  是不具有活性的,只有在酸性条件下或者有特异的酶如纤溶酶或胰蛋白酶样蛋白酶存在下,TGF $\beta$  被切除一小段肽链后才能成为活化的 TGF $\beta$ 。TGF $\beta$  似乎能抑制原癌基因 c-myc 的转录,从而抑制细胞增殖,同时 TGF $\beta$  又能诱导平滑肌细胞加强结缔组织的沉积。

在 As 发生过程中,除了平滑肌细胞的复制增殖是非常重要的以外,巨噬细胞的增殖也同样是很重要的。目前还不清楚单核细胞是在骨髓中还是在血浆中或者是进入血管壁后进入 S 期的。因此,关于巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)的基因表达的加强及其合成的增多在 As 发生中的作用有待进一步深入研究。在人和兔的 As 病灶内均含有在免疫化学

反应相似的 M-CSF 以及有 M-CSF 的 mRNA 的增加,但令人费解的是,为什么血浆 M-CSF 的增高会引起血浆胆固醇水平的下降?一种可能的解释是 M-CSF 能上调清道夫受体从而使脂蛋白的清除加强。

## 4 细胞之间的相互作用

### 4.1 内皮细胞

损伤—反应学说的中心论点是:不同的危险因子以某种方式导致内皮细胞的机能失调,从而引起细胞间的一系列相互作用和影响,并导致 As 的发生。而最初的损伤并不一定引起内皮细胞的剥脱,事实上,如果组织保存完好的话就能发现,在早期病灶的发生部位,内皮细胞仍保持其形态的完整性。

内皮细胞的机能失调有哪些种类和表现呢?正常情况下,内皮细胞有多种生理功能:①保持血管内膜的完整性,维持循环血液在血管内的流动状态;②是血管内外物质交换和主动运输的通透性屏障;③能释放出一氧化氮(NO)、前列环素(PGI<sub>2</sub>)、内皮素(ET)等小分子物质,调节血管的收缩和舒张,从而维持了血管正常的紧张性;④产生并分泌生长调节因子和细胞因子;⑤合成膜底层的胶原和蛋白多糖;⑥表面抗白细胞粘附作用;⑦修饰脂蛋白。当脂蛋白被转运过血管壁时,内皮细胞能对其进行氧化修饰。当内皮细胞这些特性出现一种或多种变化时,往往意味着它功能失调的开始。

种种材料提示,OXLDL 在内皮细胞损伤中有着非常重要的地位,一旦内皮细胞生成 OXLDL,它可以直接损伤内皮细胞本身,同时可加强单核细胞和 T 淋巴细胞的粘附及向内皮下移行。OXLDL 还可以诱导内皮细胞在其表面生成粘附糖蛋白,如 VCAM-1。而几种白细胞—内皮细胞粘附因子很可能与动脉粥样硬化生成有关。

一旦单核细胞和淋巴细胞进入血管内膜后,由内皮细胞修饰的 OXLDL 及其它一些与动脉粥样硬化有关的物质会参与单核细胞转变为巨噬细胞的过程,巨噬细胞摄取 OXLDL 后转变为泡沫细胞,并且会改变许多生长调节因子,细胞因子以及前面提及的一些低分子物质的基因表达,但令人费解的是,OXLDL 另外还可以是 NO 或形成白三烯所需的脂氧化酶的作用产物,这两者均可以由内皮细胞释出,内皮细胞形成 NO 一方面可以阻止血小

板聚集,白细胞粘附,并促进血管舒张;另一方面,它可以促进 LDL 氧化修饰以及促进此过程中其它所有有害结果的发生。NO 的持续作用控制着动脉血管舒缩性。在 As 形成和发展过程中,NO 或者是 eicosanoids(如 PGI<sub>2</sub>)的合成受到抑制,从而使与其具有相反作用的血管收缩物质(如 ET,血管紧张素 I、TXA<sub>2</sub>)的作用加强,导致动脉腔容量的减少。

内皮细胞比较独特,它们是呈单层性生长的细胞群。细胞—间质的结合素以及细胞间的依附对调控内皮细胞对邻近细胞所释放的一些因子的反应能力可能是非常重要的。这些细胞间依附的一种作用可能与内皮细胞生长的接触抑制有关。当内皮细胞受到损伤,细胞间的接触被破坏,这时靠近损伤处的细胞会维持它们剩余的细胞间的连接,并且延伸入损伤处以重建细胞间的联系。如果损伤过大,不能重建联系,那么邻近的细胞就会进行分裂增殖,假如在同一部位不断有慢性损伤,损伤边缘的细胞会进行充分的扩增,最终细胞会趋向老化,而离损伤近一点部位还保持着分裂增殖的能力,但由于单层内皮细胞有抑制性限制它不能使损伤闭合,所以从理论上讲,反复损伤会导致损伤边缘的细胞失去复制能力,使损伤部位动脉表面发生改变。

内皮细胞还会受到其它类型的损伤,如病毒的损伤。单纯疱疹病毒感染可以造成鸟类非常类似于 As 的损害,单纯疱疹病毒-1 可以通过内皮细胞表面的 FGF 受体而进入细胞。虽然在动脉中已经找到过疱疹病毒和巨细胞病毒,但它们在人类 As 的形成和发展中的作用还没有被证实。

最后,内皮细胞在血栓形成及促凝过程中起着非常重要的作用。硫酸类肝素以及 NO、PGI<sub>2</sub> 都是抗凝的,而内皮细胞还能特异地与一些凝血因子结合而防止血液的凝固。另外,通过形成纤溶酶原激活物和尿激酶,内皮细胞还能平衡凝血系统和纤溶系统间的相互关系。在 As 损害中,纤溶酶原激活物的抑制物-1(PAI-1)的形成会打破这种平衡关系,使其向促进血栓形成的方向发展,这对疾病的后期尤为有害。

### 4.2 单核细胞/巨噬细胞

巨噬细胞在 As 的各个阶段都会出现。巨噬细胞不仅为 T 淋巴细胞提供抗原,它也是清除有害物质的清道夫细胞,同时它还能分泌许多生长调节因



子和细胞因子,因此在 As 斑块中,巨噬细胞是最主要的炎症介质细胞。

巨噬细胞通过 OXLDL 受体和清道夫受体吞饮 Ox-LDL,并可通过几种途径氧化 LDL,包括脂氧化酶途径。通过这个途径,脂肪酸经过过氧化反应,产生一种短链醛、酮及其它一些物质,它们可以与部分 LDL 颗粒的载脂蛋白 B 共价结合,从而通过清道夫受体而被巨噬细胞摄取。如果 LDL 产生过多,这将形成一个恶性循环,并进一步加速 As 的进程。Ox-LDL 在 As 中的重要性是在应用抗氧化剂 Probucol 研究遗传性高脂血症模型,即 Watanabe 遗传性高脂血症兔时才被确认。实验结果提示,Probucol 以及近年来发现的维生素 E、维生素 C、 $\beta$ 胡萝卜素都可防止或减少动脉粥样硬化发生。最近, Sasahara 的研究(尚未公开发表)又证实了 Probucol 在减少灵长类动物的 As 中也有同样的效果,这开创了在临床应用抗氧化剂预防和治疗 As 的阶段。

如前面所提到的,巨噬细胞不仅是重要的清除细胞,同时在纤维增殖过程中也起了作用,因为它能生成多种生长因子,特别是 PDGF 以及 IL-1 和 TNF $\alpha$ ,从而导致平滑肌细胞或内皮细胞的 PDGF 的继发性基因表达。As 中有一种特别类型,在心脏移植排斥中见到的这种类型的 As 伴有大量的巨噬细胞和 T 淋巴细胞浸润,与一般的 As 相比,前者有如此大量的巨噬细胞及 T 淋巴细胞浸润,提示局部的免疫反应可加剧巨噬细胞/T 淋巴细胞及巨噬细胞/平滑肌细胞之间的相互作用,导致这些细胞明显增殖。在普通类型的 As 中,巨噬细胞可有同样的作用。

关于 As 中的巨噬细胞的作用还有许多问题有待解决。尤其重要是要确定是否有特殊的单核细胞条由循环中进入病灶,病灶中各期的细胞是在骨髓中演变的还是病灶本身刺激变成的。在 As 灶形成过程的炎症反应中巨噬细胞起着如此重要的作用,提示如能在 As 各阶段找出控制巨噬细胞的方法,可望能改变 As 的进程。

#### 4.3 平滑肌细胞

在 As 中平滑肌细胞有不同的类型。平滑肌细胞在胚胎发育期来自各器官的实质,而内皮细胞来源于胚胎血管组织侵入器管的部分。因此,不同动脉中的平滑肌细胞实际上是不同的,它们对刺激的

反应性也因部位的不同而不相同,这部分解释了为什么不同的动脉对 As 过程中的局部刺激有不同的反应。

根据肌球蛋白丝的分布和大量分泌蛋白的细胞器(如粗面内质网和高尔基体)的形成,已经发现了平滑肌细胞至少有两种类型,当细胞处于收缩型,它们对收缩血管或舒血管的物质均可发生反应,如 ET、儿茶酚胺,血管紧张素-I、PGE、PGI $_2$ 、神经肽、白三烯和 NO。与此相反,当细胞处于合成型,则可以对一系列生长-调节因子和细胞因子进行基因表达,能表达相应的受体而对生长因子进行反应,并能合成细胞外基质。大量的研究表明 As 病灶中的平滑肌细胞由收缩型向合成型转变,对病变部位对各种动因的反应能力产生强大的影响。合成型平滑肌细胞能通过自分泌途径分泌 PDGF,同样也能在其它生长因子的刺激下分泌 PDGF。此外,在有细胞损伤或坏死的部位,受损的平滑肌细胞会释出 FGF,它也会刺激邻近的平滑肌细胞、覆盖着的内皮细胞和 As 灶中的血管通道。合成型平滑肌细胞的合成活性决定了病变部位的基质成分,而基质成分反过来又能作用于平滑肌细胞表面而改变细胞对各种作用的反应。所以平滑肌细胞在 As 发展中的纤维增生过程起着重要的作用。

#### 5 免疫反应

在 As 的血管中,和大量巨噬细胞一起出现的还有 T 淋巴细胞,这提示了 As 不仅是一个炎症反应,而且还是一个免疫反应的过程,因此可能有一些特异的抗原存在。虽然至今我们还未能分离到这样一个抗原,但已经找到了 OXLDL 的自身抗体。而且淋巴细胞克隆的增殖不能进行。另外,如果有明确抗原存在的情况下,如心脏的移植后排斥,其 As 的损害是不同的。它们虽然与因糖尿病,高血压及高脂血症引起的 As 斑块中的细胞成分相同,但这些斑块大多是呈向心性分布,而不是离心分布,而且还含有大量的淋巴细胞及单核细胞。移植心脏的血管内皮细胞表面有高水平的 HLA-DR,可能是诱导 T 淋巴细胞排斥反应的原因,但这不能解释在大多数不伴有移植反应的动脉粥样硬化的损害中也有 T 淋巴细胞的存在。

#### 6 再狭窄

外科方面对 As 的主要治疗措施是搭桥术,但

术后再狭窄率是非常高的,约为30%~50%。大部分再狭窄的原因是由于进一步的炎症反应、平滑肌细胞的积聚和血栓的形成。研究这一过程最主要的动物模型是对正常大鼠颈动脉做血管气囊成形术,这一研究证明了在损伤7~21天后的内膜增厚是与血小板、FGF及PDGF密切相关的。动脉中层平滑肌细胞受气囊损伤后24~28小时发生的增殖过程被bFGF抗体所抑制。血小板和PDGF抗体则能减少气囊损伤后3~6天时新生内膜中平滑肌细胞的积聚,而且还可阻止细胞由血管中层向内膜的移行,同样,输入IFN $\gamma$ 能减少新内膜的厚度。许多因子参与了再狭窄的过程,然而在术后7~12天内促进内膜增生的因子尚未找到,遗憾的是,大鼠模型在As过程研究中如此有价值,但却不能用在人类血管成形术后再狭窄的研究,因为血管成形术是针对已有As造成闭塞的动脉,而不是正常的动脉。As病灶中的细胞由于它们不同的构成及来源肯定有不同的反应,由进展期病灶来的细胞在培养中很难生长,而且表现出衰老趋势。最近,由于粥样斑块切除导管的应用使我们可以观察到人类As病灶的各个环节,包括初期的以及再狭窄的病变。这证实了平滑肌细胞增殖和移行在血管再狭窄的形成过程中都是重要的。经过原位杂交后分析狭窄部位的物质,证实在再狭窄灶中存在着TGF $\beta$ 和PDGF的过度表达。

## 7 展 望

选择恰当的分子,针对性地去除增长的危险因素,已成为早期As和再狭窄的治疗中令人鼓舞的处理方法。应用几种生长调节因子的拮抗剂,包括PDGF的A链和B链、TGF $\beta$ 、bFGF、IL-1和TNF $\alpha$ ,对再狭窄的治疗及预防甚至是As本身都有一定的价值。因为细胞的移行和增殖是As和再狭窄发生的关键过程,因此,针对它们发生中的信号

传递途径及其中成分来进行调控会获得意想不到的效果。例如,用针对一系列细胞癌基因的反义寡核苷酸,包括:c-myc、c-myb或c-fos和针对胞浆的酶成分及与细胞移行有关的信号系统,还有针对一些收缩成分尤其是平滑肌细胞肌凝蛋白的类型的反义寡核苷酸可以控制细胞的移行和增殖。目前,已经有可能增强反义寡核苷酸的稳定性,并可应用或引导它们到病灶部位,去选择性地影响平滑肌细胞的移行和增殖。

人类闭塞性As灶在临床上可用大量降脂药物逆转。对炎症反应以及对平滑肌细胞和单核细胞的分裂增殖、结缔组织的形成和脂质的蓄积等重要性的认识,为有选择地干预和抑制As的过程提供了许多突破点,氢化修饰的LDL增强了单核细胞的粘附,加速其迁移以及巨噬细胞的形成和活化。随之又有脂质的积累、局部的坏死并覆以增殖的平滑肌细胞和巨噬细胞,结缔组织形成以及所有亚细胞的变化导致了As的发生发展。因此,弄清这些现象并设计一些特异的选择性抑制的方法,可以提供许多可能性去诊断、治疗和预防As。

维持体内平衡及局部环境的稳定对As的预防是非常关键的。As的病因学和发病机制与普遍存在的保护机制——炎症反应和修复紧密联系的。如果这个保护机制过度或是持续过久,则会破坏组织并导致慢性的纤维增生反应。这样,原本的保护性反应转变成了致病的机制。因此,对这样一种在发达国家中有如此之高的发病率和死亡率的疾病来说,保持炎症反应的最适宜的程度将成为发展新的治疗及预防As措施的关键。

(译自 R. Ross: The pathogenesis of atherosclerosis a perspective for the 1990s

Nature Vol 362 29 Apr 1993pp801-809

刘玮、张依宁译 徐也鲁审核)