

内皮损伤在动脉粥样硬化发病中意义的研究进展

楼定安

(浙江医科大学病理学教研室, 杭州 310006)

近几年来,对内皮细胞(EC)的结构、功能和内皮损伤在动脉粥样硬化(As)发病中的意义的研究有很大的进展,兹择要简述于下。

1 关于内皮细胞结构的研究

内皮细胞的细胞骨架由微丝、微管和中间纤维等组成。它是细胞的支撑、形态的保持、运动、物质运输和跨膜信息的传递等的结构基础。其微丝系统中含肌动蛋白占细胞蛋白总量的10.1%,含肌球蛋白占总量的6.2%,肌动蛋白/肌球蛋白摩尔数比为16:1。肌动蛋白以可溶性球形单体(G-肌动蛋白)和聚合的纤维状F-肌动蛋白两种形式存在。两者的比值随细胞的功能和形态不同而异,如EC在伸展移行时G/F比值增高;当其粘附物体或受趋化因子刺激时F-肌动蛋白增高。肌动蛋白在EC的周边部和其突起部组成环状、网状微丝束,称“微密周边束”;在细胞中央部组成“应力纤维”(stress fiber)。微丝中除收缩蛋白如肌动蛋白和肌球蛋白外,还有调节蛋白如原肌球蛋白,连接蛋白如 α -辅肌动蛋白、纽带蛋白(vinculin)。微丝的结构、排列与血流动力学影响有关,在胸、腹主动脉正常血流区的EC周边束不如培养的EC丰富。中央应力纤维在胸主动脉EC短而细,而腹主动脉EC则较显著,而且排列方向与细胞长轴一致;在切应力很低地区,中央应力纤维短而细,而且随意分布;在高切应力区F-肌动蛋白组成粗的与切应力方向一致的应力纤维,而周边束则很稀少。微丝系统在细胞的粘着、保持内皮的完整性、适应血流动力学的影响、内皮损伤后的修复及通透性等方面起重要作用^[1,2]。

微丝系统的活动参与内皮创伤的修复过程,应用微操作系统造成培养的EC单层中单个细胞损伤、丢失,其周围的细胞伸出薄片状伪足,面对创口的胞质周边微丝束甚为显著,并插入伪足中,由细胞伸展使单个细胞的创伤在30~40 min内就可修复,并无细胞移位和增殖。若以细胞松弛素B使周边微丝消失,单细胞创伤在6小时后还不能愈合,洗去细胞松弛素B后,周边微丝再现,细胞开始伸展,创伤愈合,6~12个细胞的创伤,需3~6小时才能修复,首先有创缘细胞伸展,继之

有细胞移行和增生来补充损伤的细胞,细胞移行需应力纤维参与调节收缩和粘着。主动脉内皮气囊损伤后向创口移行的EC应力纤维明显增多,而且在创伤修复后还继续存在一段时间。

微丝系统调节着细胞旁径路的通透性,EC之间的细胞连接结构是大分子物质运输屏障,正常情况下,大于2 nm的分子不能通过EC间的紧密连接,免疫荧光证明贴近细胞间隙的胞质中有较浓集的肌动蛋白和肌球蛋白,细胞间隙的开放是ATP依赖的,由 Ca^{2+} 启动,经肌动蛋白与肌球蛋白相互作用而实现。 Ca^{2+} 载体可引起细胞间隙开放,通透性增高。钙调素结合药-trifluoperazine(TFP)和 W_7 可阻断这种作用^[1,2]。

内皮细胞之间的缝隙连接(gap junction)是细胞之间接触介导信息联系的结构基础,小分子物质可以通过。通过这种结构传递,细胞之间存在着代谢偶联、电偶联,对细胞的代谢、生长、分化、增殖进行调控。恶性肿瘤细胞之间的缝隙连接结构很不发达,细胞连接通讯功能很弱,甚至消失,故认为细胞连接通讯的抑制是肿瘤细胞增殖失控的重要机制之一。曾有人发现在血管壁平滑肌细胞(SMC)的突起与EC之间形成这种连接结构。我们曾在培养的EC和SMC之间观察到缝隙连接的形成,并用离子电渗法向细胞内注射荧光黄(lucifer yellow)研究了其物质传递功能,发现能促进SMC增殖的LDL和胰岛素对这种连接通讯有抑制作用,促癌剂伏波酯(TPA)几乎完全抑制了EC-SMC之间的连接通讯,这可能是LDL和胰岛素促进动脉粥样硬化的机制之一^[3]。

2 关于内皮细胞功能的研究

内皮细胞是一种多功能细胞,可随生理、病理环境条件的变化而产生不同的反应。它不仅是血液和组织之间的物质交换和选择性通透屏障,而且还能合成和分泌多种生物活性物质,参与多种生理、病理过程,如凝血、止血、抗凝、抗血栓形成、纤维蛋白溶解、调节血管SMC的舒缩,参与脂质代谢和循环血液中一些生物活性物质的灭活、消除,也在免疫反应中起一定作用。故EC的损伤或功能改变在许多疾病的发病机制中起

重要作用,如炎症、肿瘤的生长、血栓形成、动脉粥样硬化等等。兹择其主要功能列表如下。

表1 内皮细胞的主要功能

功 能	有关结构和物质
物质运输、 通透屏障	多糖等,细胞间隙和连接结构, 质膜小泡系统,基底膜
调节血管张力	PGI ₂ 、EDRF、ET、组胺,血管紧张素 转化酶,灭活缓激肽,凝血酶、5-HT、 组胺、ADP、去甲肾上腺素。
抗血栓形成作用	PGI ₂ 、EDRF、血栓调节素、ADP酶、 肝素,硫酸乙酰肝素, α -巨球蛋白,纤 溶酶原激活剂及其抑制剂
促凝血作用	组织因子,血管性假血友病因子 (vWf),凝血因子V,血小板活化因 子,TXA ₂
产生细胞外基质	IV型及I、II、V型胶原,弹力蛋白, 胺基多糖,粘附蛋白如FN、LN、 vWf,凝血敏感蛋白 (thrombospondin)
产生细胞因子、 生长因子	抗动脉粥样硬化:TGF- β ,TNF,GM- CSF,干扰素、肝素、胰岛素 促动脉粥样硬化:PDGF,FGF,IL-1, FGF,白细胞粘附蛋白,趋化因子
参与脂蛋白代谢	脂蛋白脂酶,LDL、VLDL、HDL受 体,消道夫受体,氧化修饰脂蛋白
参与免疫反应	ABO血型、HLA-A、B、Ia及组织相 溶性复合抗原,抗原提呈,IL-1,IL- 6,IL-8

本文主要讨论内皮的通透性和物质运输及EC的对SMC张力和血管舒缩的调节在动脉粥样硬化发病中的意义。

2.1 血浆中大分子物质的运输

有两条途径经内皮运输:一是“细胞旁途径”(细胞间隙开放),二是“膜泡运输”。许多大分子物质在细胞膜上其特异性、高亲和力的受体,物质与受体结合后被摄入胞内,在溶酶体内降解、利用,这种现象称“受体介导的内吞作用”。如细胞对LDL的摄取主要经此途径进行,此途径中受体有反馈性下调作用,故在正常情况下细胞内不致有大量脂质堆积。另外,EC有很活跃的

胞饮活动,胞饮小泡装载着大分子物质,不与溶酶体接触,直接穿过细胞质到基底侧以胞吐作用方式排出给其他细胞利用,这种现象称“穿胞运输(transcytosis)”,这种方式不受反馈性下调的影响,是源源不断的。LDL和 β -VLDL的经EC运输,上述两种方式都存在。Vasile等^[4]曾报道,以^[125I]- β -VLDL、^[125I]- β -VLDL-荧光素及 β -VLDL-金复合物为探针,用分光光度术、放射自显影、放射分析、电泳、载脂蛋白B和E免疫组织化学等多种方法研究,发现主动脉EC对 β -VLDL的运输受体介导的内吞作用和穿胞作用都存在,而且是后者为主。高脂血症时两者都增加,尤以后者为甚。并见 β -VLDL聚积于内皮下细胞外基质中。还曾以大鼠主动脉、冠状动脉原位灌注的方法,观察LDL的摄取和运输,发现当灌注液中LDL浓度增高时(0.8~2.2 g LDLC · d⁻¹),EC对LDL的内吞作用并无明显增强,而穿胞作用则随LDL浓度增加而相应加强;在4℃时,LDL的受体介导内吞作用受抑制,而对穿胞作用影响不大。

2.2 内皮细胞对平滑肌细胞张力和血管舒缩的调节

在基础条件下或在神经递质、体液介质、自体有效物质(autacoid)或理化因子刺激时,EC被激活,释出血管扩张或收缩因子,调节血管口径和局部血流量。在高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高血压、糖尿病等,EC是受损伤的首要靶组织,使内皮源性舒张因子释放减少或收缩因子释放增多,可见受累血管异常收缩,是这些疾病发病机制的重要环节。

血管内皮的存在与否(或EC功能是否正常)可使血管对同一刺激物产生不同的反应。若把血管舒张物质如乙酰胆碱、缓激肽、5-HT或P物质等注入内皮剥脱的动脉内,反而引起血管收缩;一些化学的、机械的因素如去甲肾上腺素、凝血酶、神经肽Y、花生四烯酸或缺氧、机械牵张等引起血管收缩也依赖完整内皮的存在或被其加强。内皮的这种作用可能通过下述机制实现:①EC能合成、分泌血管扩张物质如内皮源性舒张因子(EDRF,主要是NO)、PGI₂、内皮源性超极化因子(EDHF)、氧源性自由基等,EC也能产生强烈的血管收缩物质如内皮素(ET)、花生四烯酸的环氧合酶产物;②EC参与许多血管活性物质的代谢,如EC膜上存在血管紧张素-1转换酶,能使血管紧张素-1转换为血管紧张素-Ⅱ,后者有强烈的缩血管作用;EC能灭活儿茶酚胺、缓激肽、凝血酶、5-HT、组织胺、ADP等;③EC调节SMC的增殖和血管的重建;④通过一些物质在内皮表面相互作用调节血液的流动性^[5,7]。

冠心病患者的冠状动脉常发生异常收缩、痉挛、心

肌缺血,往往与内皮功能障碍有关,即与内皮依赖性舒张(EDR)不良有关。猪、兔、狗、猴等动脉粥样硬化模型也都表现有EDR不良,而血管的收缩反应增强。正常冠状动脉内滴注乙酰胆碱,发生血管扩张,这一反应是EDRF介导的,若乙酰胆碱滴入动脉粥样硬化的冠脉内,反而引起收缩。这种异常的反应是由于EDRF(NO)的释放减少或/和失活增加之故^[8,9]。

关于内皮源性舒张因子和内皮素的问题将有另文讨论,这里不再详述。

3 内皮细胞损伤与动脉粥样硬化

由于EC处于循环血液和血管壁之间的战略地位,人们非常重视它在血管病变发生中的意义,甚至有人认为EC的损伤是动脉粥样硬化的起始性病变。近几年来,随着对EC功能认识的提高,人们更重视“非剥脱性、功能性损伤”的意义^[10,11]。EC的许多产物能抑制SMC增生,如花生四烯酸或其他某些脂肪酸的氧化代谢产物、PGI₂、肝素样蛋白多糖等。自由基对EC、SMC、成纤维细胞等有损伤作用,而EC产生的EDRF(NO)能中和自由基。NO和PGI₂都能抑制血小板聚集,视为是防止动脉粥样硬化的“保护因子”。当EC功能受损时,这些“保护因子”生成减少,而有关凝血-抗凝血-纤溶系统、EC对通透性的调节、血小板和巨噬细胞的活化、SMC的生长等失去平衡,各种细胞释放趋化因子、生长因子、粘附分子等物质,都可能在动脉粥样硬化发生中起作用。

Ross最近对90年代以来有关动脉粥样硬化发病机制的进展进行了综合评述^[12],再次指出:动脉粥样硬化的病变是由于血管内皮和SMC受各种因素损害而发生的过度的炎症性-纤维增殖性反应,有大量的生长因子、细胞因子和血管调节因子参与这一过程。EC与巨噬细胞、血小板和SMC相互作用,这些细胞的产物作用于EC(图1)。巨噬细胞产生血管内皮生长因子(VEGF)、FGF、转化生长因子- α (TGF α)、TGF β 、IL-1和TNF。都可对EC生长产生影响。PDGF、TGF β 和氧化LDL(O-LDL)等又可诱导其他生长因子基因表达;PDGF和TGF β 刺激EC合成和分泌结缔组织基质,O-LDL又可引起EC损伤;血小板不仅产生TGF α 、TGF β ,而且还可产生一种强烈的EC分裂原PD-ECGF。从血浆中来的凝血酶、因子Xa刺激EC呈促凝状态。另一方面,EC又可产生多种生长因子,诱导结缔组织增生,如PDGF、bFGF、TGF α 、IL-1和TNF α 。EC又是巨噬细胞分裂原和活化因子的主要来源,如巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)及O-LDL。EC能产生强烈的趋化因子

如O-LDL和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1);参加白细胞的趋化作用。EC又生成NO、PGI₂和内皮素等调节血管的舒缩。

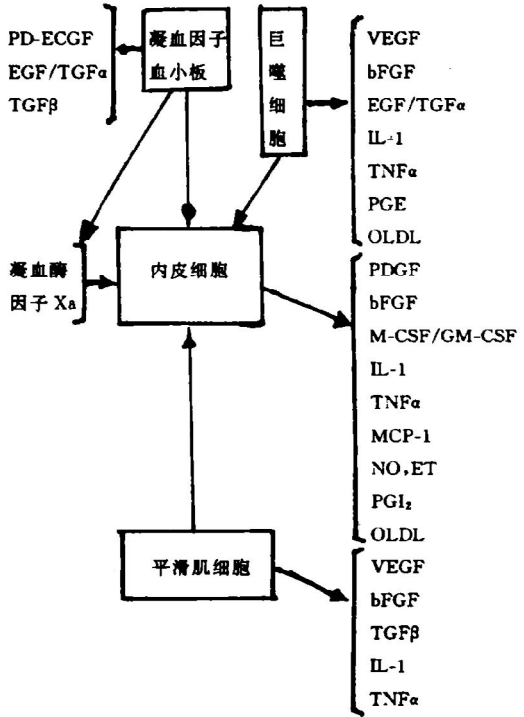


图1. 内皮细胞与巨噬细胞、血小板、平滑肌细胞间的相互作用。

现就血流动力学因素和病毒感染对EC的损伤和在动脉粥样硬化发病中的意义作重点介绍和讨论。

3.1 血流动力学因素对内皮细胞的损伤和动脉粥样硬化

内皮处于血流和血管壁的界面,处于一个不断受血流动力学影响的环境中,血流及其产生的机械应力对EC可产生多方面的生物学效应,包括形态结构、细胞骨架的组成、内吞作用、物质运输(通透性)、增殖、信号识别/转导、物质代谢、生物合成和分泌等;另一方面,EC又通过其自分泌和旁分泌功能,对血流动力学环境产生调节性、适应性反应。如果血流动力学的变化超过生理阈值就可能引起EC的损伤(功能性或结构性),甚至成为致病因素,诱发动脉粥样硬化或血栓形成等。故长期发来,人们都很注意血流的力学因素对EC的生物学效应和疾病的关系,但遗憾的是有许多问题迄今尚未阐明,有的问题,学者们尚存在矛盾的意见。例如大家公认血流动力学因素对动脉粥样硬化病

灶的分布起重要作用,但对致病作用的是“高切应力”还是“低切应力”则有不同意见。有的学者从尸检材料所见,病灶首见于动脉分枝部的外侧缘(切应力较低部位),重度病变往往见于腹主动脉,而腹主动脉内切应力比胸主动脉为低,在喂胆固醇的猴体内发现处于中高切应力,流速较快的部位病变的发展受抑制。但有许多学者从喂胆固醇的猪、兔等动物的动脉粥样硬化中见到,早期病变好发于肋间动脉及其动脉分枝口远端前缘、血液分流处(切应力较高的部位);在人类家族性高胆固醇血症纯合子患者,动脉粥样硬化病变的分布也与此相似。切应力对血管内皮通透性、血浆蛋白的摄取和对 EC 周转率的影响等也有不同的报道^[13-17]。上述这些矛盾的报道,是否由于人类动脉粥样硬化是在胆固醇不太高而且是长期、缓慢发展起来的,而动物的食饵性高胆固醇血症是急性诱发的,或是因人类是直立行走的,动物是匍行的,血流动力学有所不同,尚待进一步研究。

3.1.1 血流动力学因素对内皮细胞的生物学效应

培养中汇合成单层的 EC 生长本无空白,若受流动的培养液 6~11 达因/cm² 切应力作用 36h 后,细胞和应力纤维的排列就倾向于与液流方向一致,细胞倾向于向下游方向移动;稀疏生长的 EC 从低切应力转移到高切应力中培养,细胞伸出伪足向下游方向移动,说明 EC 能感知切应力的方向和力度^[16];亚汇合单层的细胞受 30~90 达因/cm² 切应力的作用,增生受到抑制^[17];切应力对 EC 的影响临界水平为 400 达因/cm²,超过此水平,EC 发生损伤^[13]。

血管对血流改变的反应可以很快地扩张或收缩,这种快速的反应可能与切应力敏感的 K⁺ 通道激活有关,使细胞超极化。一些血管活性物质如缓激肽、乙酰胆碱等也可引起。离子通道本身可能是血流传感器,其活化可以是继发于机械力作用的结果^[18]。EC 释放血管活性物质是对血流动力学的一种敏感而重要的反应,培养中 EC 当液流量增加或搏动性切应力增强时都使 PGI₂ 生成增多;切应力增高可使 NO 产生量增加 14 倍,这种作用可被钙螯合剂 Quin-2M 抑制,说明其作用需 Ca²⁺ 参加。切应力诱导 EC 产生 NO 的时间过程很快,故搏动的血流连续刺激 EC 不断地释放 NO^[13]。动脉壁对血流改变的慢性反应更为复杂,如外科手术引起血管缩窄、下游血流阻力改变等,经数周至数月后,血管的细胞和基质可发生重组。若血流量增加,腔扩大、细胞增生,基质合成增多;若血流量减少则发生相反的适应性改变^[19]。EC 对机械应力的反应列表如下:

表 2 内皮细胞对机械应力的反应

早期反应(<1 min)	晚发反应(>1 h)
离子通道激活	转录的变化,ET、PDGF、tPA、PAI-1
磷酸肌醇和 Ca ²⁺ 动员	蛋白分泌,tPA、胶原、纤粘蛋白(FN)
细胞张力变化	形态改变
神经递质释放	细胞增生
腺苷酸环化酶激活	
前列腺素释放	
EDRF 释放	

关于 EC 对血流动力学改变的识别机制,有两种解释。①各种生物机械力可能直接改变通道蛋白的构形,而通道蛋白又可与其他蛋白质相联系,既可与伸展到细胞表面的多糖萼的糖蛋白,也可与质膜有联系的细胞骨架蛋白相联系。切应力作用于多糖萼使通道的血流感受器构形改变,细胞骨架直接与质膜的组成蛋白相连,它可吸收外来的力,并使之均匀化,传递到离子通道或其他机械感受器。细胞骨架对力的作用很敏感,切应力作用于细胞表面,经细胞骨架系统传导到基底面的粘着点,此部是粘附蛋白,跨膜整合蛋白(Integrin)及其他与肌动蛋白相联系的如 α -辅肌动蛋白、纽带蛋白、talin、paxillin 等所在处,从而把力传递整个细胞^[18]。②EC 对力的信号识别和转导涉及第二信号系统。切应力可刺激磷酸肌醇系统,细胞内 Ca²⁺ 水平增高,蛋白激酶 C 从胞质移到质膜上,这现象说明,受化学激动剂活化的第二信使也受血流应力的刺激。切应力还可能控制对流-扩散偶联的小分子物质运输,膜的切应力受体可能与 G 蛋白偶联^[15]。

3.1.2 血流动力学因素与动脉粥样硬化 心脏搏动产生搏动性血流和压力,随之产生血流动力学机械应力(单位面积内承受的力),血流的扰乱和机械应力都与动脉粥样硬化发生有关。作用于血管壁的力又可分解为(剪)切应力和压力。

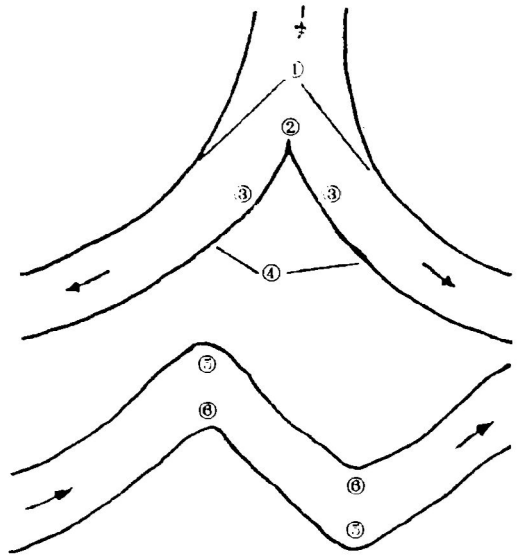
(1)(剪)切应力 是血流切线作用于 EC 的摩擦力,与血液粘度及靠近血管壁的流速梯度有关。粘度增加,流速增加则切应力增加。体内血管系统血流情况随搏动、舒缩运动、分枝和弯曲而发生变化;切应力也随时间、空间不同而有差异,在主动脉的一般部位,切应力为 2~20 达因/cm²,而在分枝上和弯曲处可达

30~100 达因/cm², 在颈动脉窦的球部切应力很低, 平均几乎为零^[1,13,15]。从近期的进展看来, 多数学者倾向“低流速、低切应力及血流扰乱与动脉粥样硬化病灶的定位有关”^[14,15,16]。Asakura 等^[14]将尸检病人心脏经特殊处理, 使冠状动脉壁透明化, 可观察病变定位、大小及动脉壁厚度, 并以悬浮的颗粒示踪, 以流量观察仪和高速电影显微照相术, 观察冠状动脉内平稳的或搏动的液流情况, 发现动脉粥样硬化病灶增厚的内膜定位于血管分枝和 T 形连接处的外侧壁(髓部)和血管弯曲部的内侧壁(图 2)。这些地区血流缓慢, 切应力低, 又有血流扰乱如形成缓慢的次级血流(secondary flow)和再环流(recirculation flow); 在血管分枝内侧壁和血液分流处等高切应力区未发现病灶。该作者等认为: 低流速和低切应力比血流的扰乱更为重要。流速慢处 EC 通透性高, 滤过和内存摄取加强, 低流速有利于脂蛋白颗粒与 EC 接触、粘附, 有利于摄取, 也有利于血小板、单核细胞与 EC 间的相互作用, 释放活性物质。

Levesque 等^[19]将狗主动脉人工缩窄, 以激光风速计测定流速和切应力, 结果发现: 狭窄部流速快, 切应力高; 一离开狭窄部远端, 流速变慢, 血流紊乱, 产生再环流, 可感震颤和杂音, 切应力低, 此处 EC 代谢率高, 周转率高, 通透性高, 多核细胞常见, 动脉粥样硬化病变往往形成于这一地区。而高流速、高切应力似乎有抗动脉粥样硬化作用。

(2) 壁内压(透壁式或侧压) 这是血压垂直作用于血管壁的应力, 它从内皮层穿透动脉壁全层, 引起管腔扩张和组织松弛, 是一种牵张、伸展应力。有的学者强调这种应力的影响大大超过血流的作用。当血压变化而血管口径改变时, EC 可产生明显的形态改变, 过高的血压使血管过度扩张对 EC 可发生损害; 血压过低时 EC 可发生萎缩。透壁压的变化影响血管壁通透性和物质运输。兔主动脉以¹²⁵I-白蛋白原位灌注, 透壁压增高时摄取增多^[13]。Baker^[20]、Thubriker^[21]等指出: 动脉分枝部壁内压比直部高 3~7 倍, 局部牵张增加, 动脉粥样硬化病灶常见。他们在一侧肾动脉分枝周围注射丙烯酸形成僵硬的铸型, 不引起管腔狭窄而阻止动脉壁膨胀, 降低壁内应力, 给动物喂胆固醇后, 在其他动脉分枝口如肋间动脉、腹腔动脉及对侧无铸型的肾动脉口发生了动脉粥样硬化病变, 而有铸型的肾动脉口无病变发生, 说明壁内应力降低抑制动脉粥样硬化发生。Curmi 等^[22]以¹³¹I-LDL, ¹²⁵I-白蛋白灌注胸主动脉, 也得出压力增高时摄取增多的同样结论, 但¹²⁵I-白蛋白在动脉壁全层分布均匀, 而¹³¹I-LDL 则在内膜浓度较高, 他认为: 是因高膨胀应力作用于中膜, 使之致

密化, 分子大的 LDL 不易通过而滞留于内膜。



① 外侧壁(低切应力) ② 顶部
③ 内侧壁 ④ 分枝血管
⑤ 弯曲部外侧壁 ⑥ 弯曲部内侧壁(低切应力)
⑦ 弯曲部底部

图 2. 血管分枝和弯曲部的切应力。

3.2 病毒感染与动脉粥样硬化

3.2.1 鸟类病毒感染与动脉粥样硬化 人们早就注意到多种动物病毒感染性疾病伴有血管病变。后来, 鸡的 Marek's 病毒感染和日本鹌鹑二个动物模型, 提供了病毒与动脉粥样硬化发生有关的有力证据^[23]。Marek's 病毒是一种鸟类疱疹病毒(HSV), 鸡感染此病毒后, 不论血胆固醇高或低, 都发生酷似人类动脉粥样硬化的病变, 动脉内膜 SMC 增生, 胆固醇含量增加, 用免疫组化可发现病灶中 SMC 内有鸟类 HSV 抗原, 原位杂交证明有 HSV 的核酸, 如预先用火鸡的 HSV 感染鸡则可防止此种病变发生。第二个动物模型是用日本鹌鹑, 经近期杂交选种, 培育出对胆固醇诱发动脉粥样硬化敏感的和抵抗的二株动物, 以病毒 DNA 为探针, 发现从敏感动物的动脉壁或胚胎组织中提取的 DNA 含鸟类 HSV 相关的序列, 面对本病抵抗的动物的 DNA 无此序列。Span 等^[24]用巨细胞病毒(CMV, HSV 的一种)感染培养的人 EC, 细胞内出现病毒抗原, 白细胞粘附增加, 并认为与病毒感染诱发 EC 表面一种糖蛋白的表达有关, 这种改变可能与动脉粥样硬化发生有关。作者等又以 CMV 感染大鼠, 一周后就见主动脉内皮轻度损伤, 并有早期动脉粥样硬化病灶形成, 白细胞粘附比非感染组多 10 倍。在血胆固醇正常

而有病毒感染的动物的主动脉有 1% 的 EC 含有脂质, 该作者指出 CMV 感染引起的病变与高胆固醇血症所致的病变非常相似^[43]。

3.2.2 人类疱疹病毒感染与动脉粥样硬化 近 10 年来, 病毒感染与人类动脉粥样硬化的关系引起更大的重视, 学者从流行病学、病理学、生物化学、分子生物学等范畴来研究, 已积累了许多有意义的证据。

(1) HSV 与人类动脉粥样硬化关系的流行病学和病理学证据 HSV 的感染在普通人群中甚为广泛, 有 7 种 HSV 可感染人类。在人体大多数组织中可找到其存在。有报道说, 10 岁儿童有 50% HSV-1 抗体阳性, 22% HSV-2 抗体阳性。160 例心血管外科病人 CMV 抗体阳性者 90%, 而对照组仅 70%; 而且前者高滴度占 57%, 而对照组仅 26%, 抗体的滴度与血脂水平无关^[24]。美国青年中 CMV 抗体阳性率 10%~15%, 35 岁者超过 50%, 65 岁以上者 CMV 抗体阳性率超过 70%^[25]。HSV 可引起慢性持续性、隐性感染。神经组织是单纯疱疹和带状疱疹的潜伏部位; 淋巴组织是 EB 病毒 (HSV 族的一种) 潜伏部位; CMV 曾在许多组织中分离出来, 动脉壁组织可能是其潜伏部位。

有不少学者从动脉病理标本中检测到 HSV 感染的证据, 而且检测方法灵敏度越高则阳性率也越高。Melnick^[23]曾作综合性报道, 300 例动脉病理标本 (主要来自颈动脉狭窄而作内膜切除的材料, 也有腹主动脉、髂动脉、股动脉) 和 60 例无病变动脉组织中免疫组织化学未能检测到 CMV、HSV-1、HSV-2 的抗原; 54 例动脉组织细胞培养中有 20 例 (9 例来自病灶组织, 11 例来自无病变动脉) 检出 CMV 抗原; 有 52% 无病变组织的培养细胞中检出 CMV 抗原, 而晚期病变的培养细胞仅 27% CMV 抗原阳性; 有 17 例培养细胞病毒核酸原位杂交阳性, 而其中有 4 例未检出抗原。20 例意外事故死亡的青年中有 8 例冠状动脉, 7 例胸主动脉发现有 CMV 和 HSV 的基因序列和抗原存在, 而且往往是在早期病灶中发现阳性。Limburg 大学的资料中, 44 例血管外科标本, 34 例与动脉粥样硬化无关的腹主动脉尸检标本, DNA 原位杂交两组各有 50% CMV 核酸阳性; 而较灵敏的 PCR 法, 在外科标本组 CMV 的 DNA 阳性率 90%, 尸检组有 53% 阳性。Hendrix 等最近从人体材料中对 CMV 与动脉粥样硬化关系作了一系列研究^[27~29], 1989 年他们以斑点印迹和原位杂交在有动脉粥样硬化病变和无病变的主动脉、股动脉发现 55% 标本 CMV DNA 阳性, 但免疫组织化学不能检出病毒抗原。次年又报道, 在动脉粥样硬化病变 III 级的标本中, PCR 法检测 CMV DNA 有 90% 阳性, 而 I 级病变的标

本仅 53% 阳性。1991 年又报道, CMV 血清反应阳性的病人, 用 PCR 法几乎在所有的主动脉都检测到 CMV DNA。但 CMV DNA 的存在与病变无直接关系, 其分布与病变易感区并无倾向性。作者等认为 CMV 的作用是在病变早期阶段, 病毒倾向于侵犯 EC, 引起损伤, 再与其他危险因子协同作用, 引起本病的起始过程。当病毒一旦侵犯动脉壁就可潜伏其内, 以后又可能被再激活, 再次促进病变进展。

心脏移植后 CMV 感染与动脉粥样硬化关系引起人们注意^[30]。斯坦福大学医学院资料报道, 301 例心脏移植并接受免疫抑制治疗的病人, 有 91 例发生了 CMV 感染, 感染组移植心脏发生动脉粥样硬化比无感染组早而多见, 而且更严重。5 年后 CMV 感染组仅 32.2% 存活, 而 CMV 阴性组 68.3% 存活; 由于动脉粥样硬化而致移植心脏失效者, 在感染组占 68.8%, 无感染组仅 36.8%, 明尼苏达大学报道 102 例心脏移植, 一年后 32 例 CMV 阳性者有 31.3% 又发生冠心病, 而 70 例 CMV 阴性者仅 8.6% 再患冠心病, 二年内感染组患冠心病者仅 68% 尚属轻度, 而阴性者有 90% 为轻度。

(2) 病毒感染与动脉粥样硬化关系的生物化学证据 Marek's 病毒感染的细胞胆固醇酯合成增加而水解下降, 细胞内 cAMP 或蛋白激酶 A 对胆固醇酯水解酶的激活作用被阻断, 但无感染而火鸡 HSV 感染的细胞则不受影响。PGI₂、12-HETE 与胆固醇酯水解有关, HSV 感染的细胞两者的释放都减少。cAMP 能使无感染或火鸡 HSV 感染细胞胆固醇输出增加, 但不能使 Marek's 病毒感染的细胞胆固醇输出增加。人 SMC 感染 HSV-1 导致饱和和三酰甘油和胆固醇酯聚积, 这些细胞内水解酶 RNA 编码的翻译降低^[26]。HSV 感染, EC 受损, 引起其抗凝、抗血栓形成作用损伤, 而促凝血系统则被激活^[25]。表现为 PGI₂、硫酸乙酰肝素生成减少, 血栓调节素的表达降低; 而血小板粘附聚集和组织因子产生增加, 凝血酶的生成增多。PAI-1 的活性增强, 抑制纤溶酶原活化, 阻碍 EC 的纤溶作用。

HSV 侵入 EC 可诱导单核细胞受体的表达, HSV 感染的 EC 有 HSV 基因组编码的糖蛋白表达, 其作用类似 Fc 受体或 C_{3b} 受体, 也可能是因子 X 的结合位点, 组织因子使结合的因子 X 转化为活性的凝血酶原酶, 导致凝血酶生成, 后者诱导白细胞受体 (GMP-140 即 CD62) 的表达, 促进单核细胞粘附^[23]。

综上所述, HSV 感染 (特别是 CMV) 与动脉粥样硬化发生有关的根据可归纳为: ① HSV 在人群中广泛感染, 可在血管壁病灶或非病灶区发现其核酸或抗原, 并长期潜伏; ② 心脏移植者 (免疫抑制) 易感染 CMV,

移植心脏易发生重度动脉粥样硬化;③HSV 可以使血胆固醇正常的动物诱发动脉粥样硬化;④SMC 感染 HSV 后,引起胆固醇及胆固醇酯积聚;⑤HSV 感染细胞,改变细胞外基质代谢,并增加 EC 的促凝血、促血栓形成活性;⑥诱导被感染 EC 的白细胞受体活性,促进单核细胞粘附;⑦HSV 能促使 SMC 转化而增殖;⑧ HSV 可诱导细胞因子基因活化,调控血管壁细胞的生长;⑨HSV 感染引起 EC 损伤,血小板白细胞粘附及血栓形成。

主要参考文献

- Schnittler HJ, et al. *J Physiol*, 1990, **431**:379.
- Gottlieb AI, et al. *Lab Invest*, 1991, **65**:123.
- 张峰,楼定安. *实验生物学报*, 1993, **26**:119.
- Vasile E, et al. *Atherosclerosis*, 1989, **75**:195.
- Moncada S, et al. *Biochem Pharmacol*, 1988, **37**:2 495.
- Fanburg BL. *Chest*, 1988, **93**(suppl):101s.
- Faraci FM. *Neurosurgery*, 1993, **33**:648.
- Henderson AH. *Br Herat J*, 1991, **65**:116.
- Tanner FC, et al. *Seminars Thromb Hemost*, 1993, **19**:167.
- Collins P, Fox K. *Eur Heart J*, 1992, **13**:560.
- Gottlieb AI, et al. *Can Med Assoc J*, 1990, **142**:349.
- Ross R. *Nature*, 1993, **362**:801.
- Lever MJ. New York, Praeger, 1983, 57~70.
- Asakura T, Karino T. *Cir Res*, 1990, **66**:1 045.
- Nerem RM, et al. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993, **21** (Suppl 1), S6.
- Masuda M, et al. *Ann NY Acad Sci*, 1990, **588**:425.
- Nerem RM, et al. Elsevier Science Publisher, B. V. 1989:421~424.
- Davies PF, et al. *Arch Pathol Lab Med*, 1992, **116**:1 301.
- Levesque MJ, et al. *Arteriosclerosis*, 1986, **6**:220.
- Baker JW, et al. *Atherosclerosis*, 1991, **89**:209.
- Thubrikar MJ, et al. *Fed Proc*, 1987, **46**:720.
- Curmi PA, et al. *Cir Res*, 1990, **66**:1692.
- Melnick JL, et al. *JAMA* 1990, **263**:2 204.
- Span AHM, et al. *Eur J Clin Invest*, 1989, **19**:542.
- Span AHM, et al. *Atherosclerosis*, 1992, **93**:41.
- Hajjar DP. *Am J Pathol*, 1991, **139**:1195.
- Hendrix MGR, et al. *Am J Pathol*, 1989, **134**:1 151.
- Hendrix MGR, et al. *Am J Pathol*, 1990, **136**:23.
- Hendrix MGR, et al. *Am J Pathol*, 1991, **138**:563.