

## • 文献综述 •

## 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化

于光耀 综述 邓仲端 审校

(同济医科大学病理学教研室, 武汉 430030)

**摘要** 内皮功能障碍是动脉粥样硬化发病的早期事件,其主要特征为内皮细胞释放的内皮源性舒张因子——一氧化氮减少或其活性降低、失活增加。应用非介入性超声探测法探测动脉扩张反应可评估动脉血管内皮的功能状态,是检测内皮功能的重要手段。应用降血脂、抗氧化剂、钙拮抗剂和L-精氨酸治疗动脉粥样硬化,可使其血管内皮功能改善,缺血症状缓解并稳定动脉粥样硬化斑块,明显减少心血管意外的发生。联合治疗效果更好。故进行早期逆转内皮功能障碍的治疗对动脉粥样硬化的发病具有积极的预防作用。

**关键词** 内皮, 功能障碍; 动脉粥样硬化

内皮功能障碍(endothelial dysfunction)是指血管内皮细胞对非适应性功能状态所作的有限调整,通常是内皮细胞功能特性的改变或功能的部分缺失<sup>[1,2]</sup>。内皮细胞(endothelial cell, EC)不仅是全身血管内膜的屏障结构,而且是一个重要的内分泌器官,具有多方面的生理功能,主要为调节血管张力,维持凝血和纤溶系统之间的平衡,调节炎症细胞聚集于血管壁内,抑制血小板的聚集和活性等<sup>[3-5]</sup>。内皮功能障碍是动脉粥样硬化、高血压、高脂血症和糖尿病等常见病的始发事件<sup>[2,6]</sup>。本文着重综述内皮功能障碍和动脉粥样硬化、高脂血症之间的关系。

## 1 血管张力调节障碍

内皮细胞主要是通过分泌具有扩血管作用的内皮源性舒张因子(endothelium derived relaxing factor, EDRF)来调节血管张力<sup>[6]</sup>,现已证实EDRF就是一氧化氮(nitric oxide, NO),NO是由左旋精氨酸(L-arginine)氧化途径产生的,限速酶是一氧化氮合成酶(nitric oxide synthetase, NOS)。除内皮细胞外,其它细胞如神经细胞、活化的巨噬细胞、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)也能合成NO。多种激动剂也可刺激血管内皮细胞释放NO,如乙酰胆碱、缓激肽、ATP、ADP、5-HT、组胺和P物质等<sup>[6]</sup>。血流剪切力引起的血管扩张

也是通过内皮细胞释放NO所致<sup>[5,6]</sup>。研究表明<sup>[3-5]</sup>,NO是通过激活鸟苷酸环化酶提高SMC的cGMP浓度而使血管舒张的,是体内主要的舒血管活性物质,同时NO还具有防止血小板在血管内皮粘附聚集、阻止白细胞粘附,使血管内皮免受损害和抑制血管SMC增殖的作用。

动脉粥样硬化也是一种功能性疾病,动脉粥样硬化和高脂血症患者血管舒张能力的减弱是由于内皮功能障碍所致<sup>[7]</sup>,内皮功能障碍常发生在无任何可见的内膜增厚之前,是动脉粥样硬化的早期表现之一<sup>[6]</sup>。内皮功能障碍的特征就是NO活性的减弱<sup>[4,6]</sup>。血管内皮可不断地分泌NO,并通过舒张血管SMC而调节血液循环,内源性NO还可防止泡沫细胞的形成及动脉中膜增厚<sup>[7]</sup>。在缺血性心脏病患者,生理刺激引起的冠状血管舒张反应减弱,也是由于内皮功能障碍即NO释放减少和功能活性减弱所致<sup>[5,7]</sup>。

Harrison等<sup>[8]</sup>研究显示,喂饲胆固醇的兔动脉血管壁释放的NO生物活性明显减弱,但NO释放的量比基础水平却增加2~3倍,且这些血管内皮NO合成酶的表达却有所增加。因此,高脂血症和动脉粥样硬化时,NO合成酶的活性也同时增加,此时,NO以无活性的形式被释放或者被氧化分解。Ohara<sup>[9]</sup>研究显示,高脂血症时,动脉血管内皮氧自由基形成增多,这些氧自由基使得NO氧化降解增加。也就是说动脉粥样硬化时,血管内皮舒张作用的损害主要是由于NO的快速氧化分解而不是内皮NOS的失活<sup>[4,5,6]</sup>。

Levine等<sup>[3]</sup>报道,内皮功能障碍在稳定性和不稳定性心绞痛的发病中都具有重要作用。精神紧张或外界刺激使正常的血管扩张,却使动脉粥样硬化血管收缩,原因是动脉粥样硬化血管存在有内皮功能障碍。负荷试验使不稳定性心绞痛病人的血管明显收缩。因此,动脉粥样硬化狭窄部位血管舒缩功能的改变可能关系到其临床活动。同时,Levine还认为在急、慢性心肌缺血综合症的发病中血管的功能状态比血管狭窄的严重程度更为重要。

另有报道<sup>[10]</sup>,血管内皮功能障碍和吸烟的剂量呈正相关,而且,这种吸烟所致的内皮功能障碍在戒烟后可部分恢复。

## 2 白细胞粘附的调节障碍

在动脉粥样硬化早期血管内皮功能障碍的表现之一,就是粘附分子的诱导与表达导致内皮细胞表面的异常高粘附性,单独或联合其他机制一起促使单个核白细胞的聚集<sup>[11]</sup>。Libby 等<sup>[12]</sup>研究显示,内皮细胞表面可诱导性地表达多种粘附分子。喂饲高胆固醇饲料一周后,兔动脉易损伤区域(lesion-prone areas)的内皮细胞即表达血管细胞粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),并且 VCAM-1 的表达先于单个核白细胞在动脉壁的聚集。VCAM-1 对单个核白细胞和淋巴细胞的粘附具有高度选择性。是由于这两种细胞有 VCAM-1 的对应受体极迟抗原-4(very late antigens-4, VLA-4)<sup>[11]</sup>,VLA-4 能和 VCAM-1 特异性结合介导单核细胞、淋巴细胞的粘附、聚积<sup>[11,12]</sup>。研究还显示,细胞间粘附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和其他粘附分子也具有粘附白细胞的作用<sup>[12]</sup>。因此,Gimbrone 等<sup>[11]</sup>提出在动脉粥样硬化病灶内表达的内皮白细胞粘附分子(athero-endothelium leukocyte adhesion molecules, athero-ELAM)需有 3 个特点:①引起单个核白细胞(非多形核白细胞)粘附;②可在内皮表面被诱导表达;③在动脉粥样硬化损伤早期可检出。

粘附于内皮的单核细胞在单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage-colony stimulating factor, M-CSF)的作用下,迁移至动脉内皮下间隙,分化为巨噬细胞,并吞噬脂质转化为泡沫细胞<sup>[11,12]</sup>。粘附于内皮的 T 淋巴细胞能够产生其他细胞因子(如  $\gamma$ -干扰素,白细胞介素-4 等)使局部的细胞因子更加复杂化,这些细胞因子导致血管壁细胞(内皮细胞、巨噬细胞和平滑骨细胞)活化。

Kaul 等<sup>[13]</sup>报道,附壁活化的白细胞产物可使猴动脉粥样硬化模型的血管收缩,并且附壁的内皮细胞可释放氧自由基,使 EDRF 失活;另外白细胞膜上有 ADP 酶,使 ADP 降解,以致 ADP 含量减少。由于 ADP 可刺激内皮释放 EDRF,所以 ADP 酶影响 EDRF-NO 的释放,这样会使内皮功能障碍进一步加重。

## 3 调节凝血、纤溶及抑制血小板聚集的功能障碍

内皮细胞通过表达组织因子、分泌凝血因子 V 纤维蛋白酶原抑制物、纤维连接蛋白、胶原及凝血因子Ⅱ促进凝血。但也可以分泌组织纤溶酶原激活物抑制凝血。另外,内皮细胞还有分泌粘附蛋白及血小板活化因子(PAF)等调节血小板聚集的作用<sup>[5]</sup>。内皮细胞通过释放内皮功能障碍 RF 和前列环素(PGI<sub>2</sub>)阻止血小板聚集,调节纤溶活性。EDRF 是通过激活鸟苷酸环化酶,使胞浆中 cGMP 的浓度升高,从而抑制血小板的粘附和聚集。PGI<sub>2</sub> 则通过活化腺苷酸环化酶,增加胞浆 cAMP 浓度而抑制血小板的活化与聚集。虽然 cGMP 和 cAMP 的功能不同,但二者能协同抑制血小板的活化与聚集<sup>[4,5]</sup>。组织激酶原激活物可催化纤溶酶的形成,激活纤溶系统还能降解血小板表面的糖蛋白受体和逆转血小板的聚集。内皮细胞通过其表面的 ADP 酶降解 ADP,阻止 ADP 介导的血小板活化<sup>[5]</sup>。由于内皮细胞所处的重要解剖部位,各种损伤刺激和心血管危险因素首先作用于内皮细胞导致其功能的削弱和异常。内皮功能障碍,尤其是 EDRF、PGI<sub>2</sub> 的形成和分泌异常引发的血管痉挛、血小板聚集和血栓形成,在动脉粥样硬化及高脂血症中都是常见的事件<sup>[14]</sup>。

## 4 内皮功能障碍的检测

Anderson 等<sup>[6]</sup>报道,动脉粥样硬化和高脂血症患者的内皮功能障碍是一个系统性过程,不仅累及大血管,也累及微循环<sup>[6,9]</sup>。在动脉粥样硬化的各个阶段,冠脉循环和末梢循环中的管道血管、阻力血管都可存在内皮功能障碍<sup>[6]</sup>。并且末梢循环中管道血管的扩张反应与冠脉循环中管道血管的相平行,因此,可以通过检测末梢管道血管内皮细胞的功能来评估冠状动脉血管内皮细胞的功能状态,也可以以此来筛查病人或评价恢复血管功能的治疗效果<sup>[6]</sup>。

Anderson<sup>[6]</sup>和 Celermajer<sup>[15]</sup>等应用非介入性超声探测技术测得的肘部皱折处肱动脉的直径为 2.5~5mm,在健康人,上臂血管闭塞 5 min 后血流介导的肱动脉血管扩张为 10%~20%,然而,吸烟者、有家族性高胆固醇血症的儿童及冠心病患者的肱动脉的扩张明显减弱或无扩张。Anderson 等<sup>[6]</sup>研究显示,冠状动脉血管内皮功能正常的患者与有内皮功能障碍的患者相比,前者的肱动脉扩张程度显著大于后者。通过分析显示,血流介导的肱动脉扩张程度与内皮细胞依赖性冠脉血管的舒缩反应有关<sup>[6]</sup>。因此,肱动脉直径及血管扩张反应的检测可作为冠状动脉内皮功能的重要预测指标,以确定心脏危险因素、内皮功能障碍和动脉粥样硬化之间重要而复杂的相互作用<sup>[6,15]</sup>。

Treasure 等<sup>[15]</sup>和 Anderson<sup>[6]</sup>还指出,对乙酰胆碱诱导的反应性血管扩张作用的减弱也可作为血管内皮功能障碍的最早证据。

## 5 内皮功能障碍治疗的实验研究

动脉内皮功能障碍在动脉粥样硬化发展的各时期都是普遍存在的,对这个阶段的诊断和治疗在减缓临床冠状动脉粥样硬化的发展中是很重要的,建立逆转内皮功能障碍的早期治疗对动脉粥样硬化发生具有积极的预防作用<sup>[6]</sup>。研究显示<sup>[4]</sup>,鱼油可改善高脂血症患者及喂饲胆固醇的动物的内皮依赖性血管舒张功能。这是由于鱼油可减少喂饲胆固醇的动物血管壁超氧阴离子的生成<sup>[17]</sup>。具抗氧化作用的维生素能改善喂饲胆固醇免的内皮依赖性血管舒张,与注射 PEG-SOD 清除超氧阴离子取得的结果类似<sup>[8]</sup>。高脂血症和动脉粥样硬化血管壁超氧阴离子的生成明显增加,因此,应用抗氧化的维生素是非常可行的治疗方法<sup>[8,9]</sup>。这些抗氧化剂不仅可以清除动脉壁的氧自由基,减少 NO 的氧化降解,改善血管的舒张功能,而且还可保护血浆脂蛋白(低密度和极低密度脂蛋白),防止其被氧化修饰<sup>[18]</sup>。氧化型脂蛋白不仅有更强的削弱血管舒张的作用,而且,在动脉粥样硬化发病中氧化型脂蛋白另有多种重要作用<sup>[19]</sup>。

Wennmalm 等<sup>[7]</sup>报道,降血脂治疗可以逆转动脉粥样硬化的内皮功能障碍。Treasure 等<sup>[16]</sup>研究显示,冠状动脉内皮功能障碍的逆转需要至少 3 个月的长期降血脂治疗。长期的降血脂治疗还可以改善轻度阻塞血管的内皮功能,改善冠状动脉张力的调节,缓解其缺血症状,稳定动脉粥样硬化斑块。Levine<sup>[3]</sup>研究显示,降低胆固醇水平时动脉损伤进展最轻微,并能明显减少心血管意外的发生率。

Hof 等<sup>[20]</sup>认为  $Ca^{2+}$  拮抗剂对动脉粥样硬化有两方面的作用,一是对心血管系统血流动力学的影响,另一方面是预防动脉粥样硬化的作用。由于  $Ca^{2+}$  拮抗剂具有抗血管收缩的作用,可以部分代偿动脉粥样硬化时内皮功能障碍所致的血管收缩。 $Ca^{2+}$  拮抗剂还可干预动脉粥样硬化的发生过程,给兔喂食含  $Ca^{2+}$  拮抗剂的胆固醇饲料时,免动脉病损的形成减少。再改为不含  $Ca^{2+}$  拮抗剂的普通饲料时,病变的消退很少发生。进一步研究显示,钙拮抗剂并不降低血脂水平,但可减轻内皮损伤引起的增生性病损。还有研究报道<sup>[21]</sup>钙通道阻滞剂能减少内皮损伤,降低内膜通透性,阻止动脉内膜细胞的增生,防止脂质的堆积,降低过高的血管收缩反应。因此,用钙拮抗剂治疗动脉粥样硬化、高脂血症和

高血压可取得双重疗效<sup>[22]</sup>。

Hamon 等<sup>[23]</sup>研究显示,口服 L-精氨酸能减轻球囊剥脱内皮后新内膜增厚的程度,改善新内膜依赖乙酰胆碱诱导的血管舒张。还有研究报道<sup>[24]</sup>,食物中加少量的 L-精氨酸能改善内皮依赖性血管舒张。高胆固醇血症的动物,其血管损伤表面积和内膜增厚的减少与 EDRF 活性的改善呈相关性,就是说 EDRF 活性的改善具有抗动脉粥样硬化的作用,且与动脉粥样硬化的减轻有关。Candipan 等<sup>[25]</sup>的动物实验也表明,给具有内膜损伤的动物口服 L-精氨酸能增强血管 NO 的生成和减少超氧阴离子的形成,并且,口服 L-精氨酸和损伤表面积的减少呈相关性,因而说明 NO 活性的恢复能导致内膜损伤的消退,所以用 L-精氨酸治疗具有潜在的临床意义。Drexler 等<sup>[26]</sup>等的人体实验则显示,L-精氨酸能恢复高脂血症、动脉粥样硬化病人阻力血管冠状小动脉的内皮依赖性扩张,口服 L-精氨酸将是逆转内皮功能障碍的一种方法,因此,这样的治疗可能有助于动脉粥样硬化及高脂血症病人心肌缺血的预防,对此值得进一步研究。

## 6 小结

内皮功能障碍是动脉粥样硬化发病的早期事件,以内皮细胞受损或功能异常为特点。内皮细胞是重要的多功能器官,主要通过合成、释放 EDRF-NO 发挥作用,其功能的紊乱或异常会导致血管舒缩异常、张力增加;导致白细胞、血小板的粘附与聚集,使得凝血活性增强和血栓形成。这些改变会进一步损伤血管内皮,导致中膜 SMC 增生。血管内皮功能障碍的存在对于动脉粥样硬化的发生发展具有始动和促进作用。通过非介入性超声探测肱动脉扩张反应可评估血管内皮细胞的功能,并以此作为检测、确定内皮功能障碍的手段。应用降血脂、抗氧化剂、钙拮抗剂对动脉粥样硬化患者进行治疗,能改善轻度阻塞血管内皮的功能和血管张力,缓解其缺血症状,稳定动脉粥样硬化斑块,减少心血管意外的发生。长期治疗效果明显,联合治疗比单一治疗有更好的疗效,口服 L-精氨酸能减轻损伤内膜的增生,恢复血管细胞的功能,改善内皮功能障碍 RF 的活性,所以,若能进行早期逆转内皮功能障碍的治疗,对动脉粥样硬化发病将有积极的预防作用。

## 参考文献

- Gimbrone MA. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 1995, 75: 67B~70B.

- 2 Hennig B, Alvarado A. Nutrition and endothelial cell integrity; implications in atherosclerosis. *Prog Food Nutr Sci*, 1993, 17(2): 119~157.
- 3 Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. *N Engl J med*, 1995, 332(8): 512~521.
- 4 Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. *Circulation*, 1992, 85(5): 1 927~938.
- 5 Ware JA, Heistad DD. Platelet-endothelium interactions. *N Engl J Med*, 1993, 328(9): 628~635.
- 6 Andersson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 1995, 75: 71B~74B.
- 7 Wennmalm A. Nitric oxide(NO) in the cardiovascular system; role in atherosclerosis and hypercholesterolemia. *Blood Press*, 1994, 3(5): 279~282.
- 8 Harrison DG, Ohara Y. Physiologic consequences of increased vascular oxidant stresses in hypercholesterolemia and atherosclerosis; implications for impaired vasomotion. *Am J Cardiol*, 1995, 75: 75B~81B.
- 9 Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest*, 1993, 91: 2 546~551.
- 10 Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 1993, 88: 2 149~155.
- 11 Cybulsky MI, Gimbone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*, 1991, 251: 788~790.
- 12 Libby P. Adhesion molecules in intimal monocyte-macrophage recruitment. *Atherosclerosis*, 1994, 109(9): 330.
- 13 Kauls, Padgett RC, Heistad DD. Role of platelets and leukocytes in modulation of vascular tone. *Ann NY Acad Sci*, 1994, 714: 122~135.
- 14 Tanner FC, Boulanger CM, Luscher TF. Endothelium-derived nitric oxide, endothelin, and platelet vessel wall interaction; alterations in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost*, 1993, 19: 167~175.
- 15 Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992, 340: 1 111~115.
- 16 Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1995, 332: 481~487.
- 17 Supari F, Ungerer T, Harrison DG, et al. Fish oil and superoxide anion(O<sub>2</sub>) in coronary arteries and myocardium during ischemia-reperfusion. *Circulation*, 1993, 88(Suppl 1): 2 510~515.
- 18 Pland F, Jacobs M, Mcmanus D, et al. Probucol and other antioxidants prevent the inhibition of endothelium-dependent relaxation by low density lipoproteins. *Atherosclerosis*, 1993, 103: 73~79.
- 19 Penn MS, Chisolm GM. Oxidized lipoproteins, altered cell function and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1994, 108(Suppl): s21~s29.
- 20 Hof RP, Ruegg HT. Calcium antagonists in experimental atherosclerosis, use-dependence of isradipine; a potential explanation for enhanced action in atherosclerotic animals and tissue selectivity. *Am J Hypertens*, 1991, 4(2 pt 2): 107s~113s.
- 21 Armstrong ML, Heistad DD, Lopez JA. Regression of atherosclerosis, a role for calcium antagonists. *Am J Hypertens*, 1991, 4(7 Pt 2): 503s~511s.
- 22 Rafflenbeul W. Hypertension treatment and prevention of new atherosclerotic plaque formation. *Drugs*, 1994, 48(Suppl 1): 11~15.
- 23 Hamon M, Vallet B, Bauters C, et al. Long-term oral administration of L-arginine reduces intimal thickening and enhances neoendothelium-dependent acetylcholine-induced relaxation after arterial injury. *Circulation*, 1994, 90: 1 357~362.
- 24 Cooke JP, Singer AH, Tsao P, et al. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit. *J Clin Invest*, 1992, 90: 1 168~172.
- 25 Candipan RC, Wang BY, Buitrago R, et al. Regression or progression, dependency on vascular nitric oxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, 16: 44~50.
- 26 Drexler H, Zeiher AM, Meinzer K, et al. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet*, 1991, 338: 1 546~550.

(1996-05-14 收到, 1996-06-07 修回)