

· 文献综述 ·

细胞凋亡与动脉粥样硬化

秋茂盛

(广东医学院药理学教研室, 湛江 524023)

摘要 细胞凋亡是一种生理性或程序性细胞死亡方式,参与机体许多生理病理过程的调节。近来,愈来愈多的研究表明,细胞凋亡可能在动脉粥样硬化的病理机制中起着重要的作用。本文主要从细胞凋亡在动脉粥样硬化发病过程中的作用及其调节两个方面,就最新研究进展加以阐述,以期进一步阐明动脉粥样硬化的发病机制,为探索新的有效的治疗途径提供一些思路。

关键词 凋亡; 动脉粥样硬化

目前,细胞凋亡(apoptosis)的研究日益受到重视。从某种意义上讲细胞凋亡与细胞的生长和分化同样重要,是细胞生命的基本特征之一。细胞凋亡的调节失控,可能是各种疾病如癌症、获得性免疫缺陷综合征、心脏病和神经功能紊乱等的病理机制或恶化根源。细胞凋亡是一种较精细的细胞死亡方式,亦称为程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)。

近来,有关平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)凋亡的报道不断增多。Leppert等^[1]证实,子宫颈平滑肌细胞程序性死亡参与子宫颈的成熟过程。他们在研究中发现,在妊娠12天到21天之间,随着妊娠大鼠子宫颈的逐渐软化,宫颈SMC死亡数量也随之增多。Santarosa等^[2]发现,增生肥大的家兔膀胱恢复到正常状态与SMC的凋亡有关;Fukasna等^[3]的研究表明,大量的细胞凋亡,可能是单发的早期肌纤维瘤自发性消除的机制之一。在小鼠出生后不久的生长期,于其食管肌肉系统中发现胚胎时期的平滑肌转变成骨骼肌的现象发生,Patapou-tian等^[4]认为这是程序性反向分化的结果。可见,细胞凋亡在平滑肌细胞的正常生长、分化和发病机制中可能具有重要作用,本文主要就细胞凋亡在动脉粥样硬化发病过程中的作用和细胞凋亡调节机制的研究新进展予以讨论。

1 细胞凋亡在动脉粥样硬化中的作用

众所周知,在没有侵占血管腔的前提下,动脉粥样

硬化的病变能稳定性地加重^[5],这是由于血管产生松弛的缘故。血管松弛也常被称为血管重塑即指血管壁的结构组织和细胞构成发生重分布的过程。一个显而易见的可能机制是:这种血管重塑取决于血管壁各处细胞增殖与细胞死亡之间相互作用的协调性。最近的一篇有关新生羊羔血管重塑的报道^[6]是这一机制的直接证据。出生后小羊羔血管腔口径持续性发生变化,这种变化用血管壁DNA含量的多少作为指标来判定。Cho等^[6]发现血管腔口径的变化与细胞凋亡的发生率有关,即细胞凋亡的发生率高则血管腔口径大,反之细胞凋亡的发生率低则血管腔口径小,而受细胞增殖的影响较小。在人类的动脉粥样硬化病灶和大鼠动脉损伤模型的新内膜(neointima)中均可找到凋亡细胞,绝大多数凋亡小体均被邻近的巨噬细胞和SMC吞噬^[7]。可见,凋亡的程度和凋亡小体的吞噬在动脉粥样硬化的发病机制中起一定的作用。邻近的正常细胞对凋亡细胞的吞噬是迅速和特异的,SMC能识别暴露在多种类型细胞膜表面的磷脂酰丝氨酸;细胞发生凋亡时,常伴有其胞膜表面磷脂酰丝氨酸的明显增加。Bennett等^[8]证实SMC在发生凋亡过程中磷脂酰丝氨酸合成增加,邻近的正常SMC与凋亡细胞的结合和对凋亡细胞的吞噬作用可能部分与此有关。这种机制在促进血管壁内细胞的快速消除中可能有重要意义。

Isner等^[9]发现,细胞凋亡的发生在血管再狭窄病例的血管中要比在早期动脉粥样硬化病例的血管中更为常见。大鼠主动脉去内皮后可引起中膜SMC的迁移和增殖,形成新内膜,造成内膜增厚。当内皮重新愈合后,增厚内膜的细胞即明显减少。Bochaton等^[10]在大鼠主动脉的实验中发现,去内皮损伤15天后,病灶中可发现大量凋亡的SMC;凋亡的SMC数量于损伤后20天达最多;45天后,当损伤的内皮重新愈合时,凋亡的SMC也随之消失。他们认为SMC的凋亡是调节内膜厚度演变的重要机制之一。冠状动脉搭桥术后的主要问题是隐静脉移植片的闭塞,Kockx等^[11]对这些闭塞的隐静脉移植片进行研究,发现81%的闭塞源于肌

内膜增厚、吞噬有血小板的泡沫细胞在血管腔内的堆积和血栓形成。增厚肌内膜的主要组成成分之一是位于纤维组织基质中的 SMC，位于隆凸基底层附近的 SMC 具有凋亡细胞亚显微结构特征。

所有的这些研究结果表明，细胞凋亡参与了损伤病灶区内细胞构成的调节，细胞凋亡在动脉粥样硬化的发生、演化过程中可能起着独特的调节作用。

2 细胞凋亡的调节

Bennett 等^[12]证实，稀释血清浓度或给予 γ -干扰素、肝素、8-溴-环磷酸腺苷和 8-溴-环磷酸鸟苷均能抑制正常 SMC 的增殖，但不影响转染有 *c-myc* 基因(一种原发致瘤基因)的 SMC 的增殖。稀释血清浓度和给予 γ -干扰素四天后，导致正常增殖的 SMC 发生凋亡，凋亡细胞表达的 *c-myc* 蛋白水平约为转染有 *c-myc* 基因 SMC 的 75%。他们认为 *c-myc* 基因的下调是细胞增殖终止和细胞存活的前提条件，反之，*c-myc* 基因的表达紊乱是 SMC 的增殖和死亡(动脉粥样硬化的病理生理特征)的主要因素之一。Geng 和 Libby^[13]发现动脉粥样硬化血管内膜的两种主要细胞成分即 SMC 和巨噬细胞均发生凋亡，在动脉粥样硬化病灶中证实有 mRNA 编码的白介素-1-beta 转化酶(ICE)的表达(一种哺乳动物死亡基因)。他们的研究提示，ICE 参与调节混合性动脉粥样硬化病灶纤维组织区内 SMC 的死亡和脂质丰富的病灶中心区内巨噬细胞的死亡。

Bennett 等^[14]发现去除血清存活因子后，*c-myc* 基因和腺病毒 E1A 基因能诱导 SMC 凋亡，*bcl-2* 基因(一种抗细胞凋亡基因)能抑制转染 *c-myc* 和 E1A 基因的 SMC 和正常 SMC 的凋亡。过度表达野生型 P53 基因(一种抗致瘤基因)能诱导转染有 *c-myc* 和 E1A 基因 SMC 发生凋亡，而对正常 SMC 无此作用；能抑制野生型 P53 基因功能的突变型 P53 基因的表达，可以抑制转染有 *c-myc* 和 E1A 基因的细胞凋亡，对正常细胞发生的凋亡无影响。*c-myc* 和 E1A 基因均能使内源性 P53 蛋白增加，但不影响 P53 mRNA 水平，*bcl-2* 基因能抑制 *c-myc* 和 E1A 基因诱导的细胞凋亡，但对它引起的 P53 蛋白水平的上调无影响。这些研究结果显示，血管 SMC 凋亡的调节存在有 P53 依赖型和 P53 非依赖型两种途径。*c-myc* 和 E1A 基因诱导的细胞死亡是 P53 依赖型的，而 *bcl-2* 基因对细胞凋亡的抑制是不受 P53 表达调控的，去除血清存活因子引起的轻微 SMC 凋亡也是 P53 非依赖型的。

P53 通过诱导肿瘤细胞增殖周期的终止和(或)肿瘤细胞的凋亡来发挥抗肿瘤作用，P53 的这种效应部

分是由 P21 基因周期依赖性激酶抑制因子介导的。在人的主动脉 SMC 上，Katayose 等^[15]证实腺病毒载体传染引起 P53 诱导的 P21 的表达，使细胞增殖周期终止在 G₁ 期和 G₂ 期与 M 期之间，有大量 G₁ 期细胞亚群堆积。腺病毒载体单纯表达 P21，则仅引起 G₁ 期细胞增殖周期的终止。表达 P53 的腺病毒载体对人主动脉 SMC 的细胞毒性比表达 P21 的腺病毒载体大 200 倍。研究表明，表达 P53 的腺病毒通过细胞凋亡机制来发挥其对血管 SMC 的毒性作用，这种细胞毒性作用完全可以用 P21 诱导作用来说明。Bennett 等^[16]发现血管 SMC 的凋亡受到特异性基因产物(如 *bcl-2* 的表达)和局部细胞因子如存活因子(血小板源性生长因子)等的调节。蛋白激酶 C 抑制剂、钙通道阻断剂和 cAMP 依赖性蛋白激酶激动剂都能引起正常大鼠冠状动脉 SMC 发生细胞凋亡^[17]。蛋白激酶 C 抑制剂诱导的程序性细胞死亡伴随有 *bcl-2* 表达的改变，但并不伴有 DNA 降解。

必需指出，有关癌基因与抗癌基因、机体内细胞因子、某些药物等在细胞凋亡发生中的作用、调控机制的研究和细胞凋亡在动脉粥样硬化发病过程中作用及其机制的研究，才刚刚开始，还有许多问题有待阐明。

综上所述，虽然许多研究的重点放在 SMC 上，但更应注重对动脉粥样硬化斑块的研究。尽管这个课题比单纯 SMC 更为复杂，但其意义重大。这是由于在动脉粥样硬化病程晚期，硬化斑块中 SMC 几乎是不增殖的，而内皮细胞与巨噬细胞(尤其是在病灶处)增殖却十分活跃^[18]。目前的研究事实已表明，在认识和探讨动脉粥样硬化发病机制时，应将细胞凋亡作为其病理生理机制之一进行研究。可以肯定，选择性的调控细胞死亡程序将成为动脉粥样硬化新的有效的治疗手段。

参考文献

- 1 Leppert PC, Yu SY. Apoptosis in the cervix of pregnant rats in association with cervical softening. *Gynecol Obstet Invest*, 1994, 37(3): 150~154.
- 2 Santarosa R, Colombel MC, Kaplan S, et al. Hyperplasia and apoptosis: Opposing cellular processes that regulate the response of the rabbit bladder to transient outlet obstruction. *Lab Invest*, 1994, 70(4): 503~510.
- 3 Fukasawa Y, Ishikura H, Takada A, et al. Massive apoptosis in infantile myofibromatosis, a putative mechanism of tumor regression. *Am J Pathol*, 1994, 144(3): 480~485.
- 4 Patapoutian A, Wold BJ, Wagner RA. Evidence for developmentally programmed transdifferentiation in

- mouse esophageal muscle. *Science*, 1995, **270**(5243): 1 818~821.
- 5 Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*, 1987, **316**: 1 371~375.
- 6 Cho A, Courtman DW, Langille BL. Apoptosis (programmed cell death) in arteries of the neonatal lamb. *Circ Res*, 1995, **76**(2): 168~175.
- 7 Han DK, Haudenschild CC, Hong MK, et al. Evidence for apoptosis in human atherogenesis and in a rat vascular injury model. *Am J Pathol*, 1995, **147**(2): 267~277.
- 8 Bennett MR, Gibson DF, Schwartz SM, et al. Binding and phagocytosis of apoptotic vascular smooth muscle cells is mediated in part by exposure of phosphatidylserine. *Circ Res*, 1995, **77**(6): 1 136~142.
- 9 Isner JM, Kearney M, Bortman S, et al. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation*, 1995, **91**(11): 2 703~711.
- 10 Bochaton Pierrat ML, Gabbiani F, Redard M, et al. Apoptosis participates in cellularity regulation during rat aortic intimal thickening. *Am J Pathol*, 1995, **146**(5): 1 059~64.
- 11 Kockx MM, Cambier BA, Bortier HE, et al. Foam cell replication and smooth muscle cell apoptosis in human saphenous vein grafts. *Histopathology*, 1994, **25**(4): 365~371.
- 12 Bennett MR, Evan GI, Newby AC. Deregulated expression of the *C-myc* oncogene abolishes inhibition of proliferation of rat vascular smooth muscle cells by serum reduction, interferin-gamma, heparin, and cyclic nucleotide analogues and induces apoptosis. *Circ Res*, 1994, **74**(3): 525~536.
- 13 Geng YJ, Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma, colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme. *Am J Pathol*, 1995, **147**(2): 251~266.
- 14 Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of rat vascular smooth muscle cells is regulated by P53-dependent and -independent pathways. *Circ Res*, 1995, **77**(2): 266~273.
- 15 Katayose D, Wersto R, Cowan K, et al. Consequences of P53 gene expression by adenovirus vector on cell cycle arrest and apoptosis in human aortic vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1995, **215**(2): 446~451.
- 16 Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 1995, **95**(5): 2 266~274.
- 17 Leszczynski D, Zhao Y, Luokkamaki M, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells, protein kinase C and oncoprotein Bcl-2 are involved in regulation of apoptosis in non-transfected rat vascular smooth muscle cells. *Am J Pathol*, 1994, **145**(6): 1 265~270.
- 18 O'Brien ER, Alpers CE, Stewart DK, et al. Proliferation in primary and restenotic coronary atherectomy tissue, implication for antiproliferative therapy. *Circ Res*, 1993, **73**: 223~231.

(1996-11-25 收到, 1997-03-05 修回)