

内皮细胞和神经系统间相互作用与动脉粥样硬化

刘建康 综述 邓漪平 审校

(广州医学院组织学与胚胎学教研室, 广州 510182)

摘要 神经系统对心血管系统的调节作用十分重要。通过神经或神经-体液途径, 神经系统可影响或改变血管内皮细胞和平滑肌细胞的功能状态, 并参与动脉粥样硬化的病理发生。本文就神经系统血管调节功能的修饰作用进行了综述。

关键词 内皮细胞; 神经系统; 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是动脉壁在多种致病因素作用下出现损伤刺激与修复愈合的反应, 其病理变化主要表现为单核细胞浸润、平滑肌细胞增殖和脂质沉积。对动脉

(中山医科大学组胚教研室, 510089)

粥样硬化发病机制的研究焦点主要集中在机体脂质代谢紊乱、血管壁细胞生物学行为和免疫因素等方面, 而对神经系统功能改变与动脉壁痉挛、内皮细胞损伤和平滑肌细胞增殖之间的关系研究甚少。因血管内皮细胞功能改变可影响动脉粥样硬化的发生^[1], 本文就血管内皮细胞与神经系统间相互作用对动脉粥样硬化的影响进行综述。

1 血管内皮细胞结构和功能特征

血管内皮细胞衬贴在整個心血管腔的内表面, 形成完整而连续封闭的管道系统。细胞中微丝、微管和中间纤维所形成的细胞骨架(cytoskeleton)构成了内皮细胞形态维持、物质运输、运动和跨膜信息传递等功能的结构基础^[2]。微丝中既含有肌动蛋白(actin)、又含有肌球蛋白(myosin), 两者的含量有一定的比例。在内皮细胞的周边部或突起部, 肌动蛋白常形成环状或网状的微丝束, 即微丝周边束或致密周围带(dense peripheral band, DPB)。在内皮细胞培养过程中, 内皮细胞粘贴在基质上或细胞融合时, 微丝周边束常比较明显, 并伸出肌动蛋白微丝进入相邻细胞间的斑状结构^[3]。内皮细胞中央部肌动蛋白则形成应力纤维(stress fiber), 应力纤维的排列明显是沿血流方向进行的; 在内皮细胞受损并向伤口边缘迁移增生时, 中央部的应力纤维增多。微丝系统的这种结构和排列形式不仅与内皮细胞间的粘着、信息传递以及内皮细胞完整性有关, 而且也使内皮细胞更好地适应血流动力学的变化, 并在内皮细胞损伤后的修复再生和通透性等方面发挥重要作用^[4-5]。因此, 体内主动脉弓和腹主动脉比胸主动脉更易形成动脉粥样硬化灶是与该部位血流速度变化大、方向紊乱、使内皮细胞骨架结构易发生改变有关^[5]。用某些药

物如秋水仙素破坏微管蛋白结合、松弛素 B 破坏细胞内微丝等,都可使内皮细胞回缩,细胞间隙增大,血管内膜对大分子物质的通透性增高。一些影响血管壁通透性的组织因子如组胺(histamine)、缓激肽(bradykinin)、血小板激活因子(platelet-activating-factor, PAF)等都能引起细胞骨架变化^[5]。此外,内皮细胞间的缝隙连接(gap junction)是细胞之间信息传递的结构基础,通过这种传递结构,细胞间存在着代谢偶联和电偶联,并可对细胞生长代谢和分化增殖进行调控。曾有人观察到血管壁的平滑肌细胞突起与内皮细胞之间存在着这种连接结构,并发现内皮与平滑肌细胞之间的通讯联系如被抑制,则可出现平滑肌细胞的增殖^[6]。

2 神经系统对内皮细胞功能的影响

血管内皮细胞结构和功能的完整是维持血管正常功能活动的必备条件^[7]。由于内皮细胞增殖能力较强,损伤的内皮细胞能很快增生修复,因此,难以观察血管内皮细胞损伤的形态结构变化,故须从分子水平及亚细胞水平研究内皮细胞的损伤形成。内皮细胞损伤与内皮细胞合成、分泌、屏障和物质交换等功能的改变的密切关系,其损伤形式也就主要表现在内皮细胞功能完整性的丧失^[8]。许多因素如高脂血症、内分泌和免疫等都与动脉粥样硬化发生有密切的关系^[8~10],对动脉粥样硬化发生的研究也常常多侧重于这些因素所致动脉壁各种细胞成分的细胞生物学行为的改变,很少注意神经系统与动脉粥样硬化、内皮细胞损伤和平滑肌细胞增殖之间的关系,这在某种程度上忽视了神经系统在动脉粥样硬化发生中的作用。目前,大量的观察研究资料证明^[11,12]:社会心理因素和行为因素与动脉粥样硬化发生、发展及转归有着密切的关系,紧张的工作环境、巨大的精神压力使高血压、动脉粥样硬化等心血管疾病的发病率明显升高。所有这些因素都通过刺激和影响神经系统的功能活动而引发心血管疾病的。

神经系统尤其是下丘脑心血管活动整合中枢通过兴奋交感神经系统而发挥作用。交感神经的兴奋,一方面,使交感神经末梢释放去甲肾上腺素、肾上腺髓质分泌产生肾上腺素等缩血管物质入血;另一方面,还作用于肾脏的肾素—血管紧张素系统,使其参与心血管活动的调节。所有这些不仅仅造成机体的血管收缩痉挛,血压升高;而且,也由于儿茶酚胺的作用,体内储存的脂肪进行动员,通过分解入血,引起血脂水平升高^[13]。无论是交感神经系统兴奋引起的血管持续地收缩痉挛,还是血脂水平升高所造成脂质在血管壁中的沉积,

其最终结果都要损害血管内皮细胞的功能活动,严重时还可导致血管内皮细胞在细胞连接处的分离、内皮细胞变性坏死或剥脱使血管内膜不完整,完全暴露内皮下层的胶原成分,引发血小板聚集、白细胞粘附、脂质沉积和平滑肌细胞增殖等一系列动脉粥样硬化在形态结构上的病理改变^[18]。Gutstein^[14]在动物实验中发现:电刺激动物下丘脑,尽管实验动物的血压和血脂水平并未出现明显的改变,但电镜下内皮细胞已出现十分明显的、类似于动脉粥样硬化早期的病理结构变化,甚至连续地电刺激还可引起平滑肌细胞的增殖和胶原成分的堆积。这说明中枢神经系统的功能活动与血管病理学之间有着密切的关系。这也就不难理解人或动物情感反应中神经系统与血管内皮细胞功能之间的联系。可以这样大胆假设:神经系统功能改变引起血管壁痉挛并进而损伤血管内皮细胞功能是动脉粥样硬化发病的前兆。各种因素作用于神经系统或下丘脑心血管运动中枢,通过神经或神经—体液途径影响心血管系统的功能,引起血管痉挛收缩,导致内皮细胞功能障碍和血管平滑肌细胞的增殖,从而发展形成动脉粥样硬化^[14,15]。这一假设得到了有关临床观察资料的支持。Marizilli 等^[16]在进行冠状动脉研究的过程中发现:精神因素通过交感神经系统可改变冠状动脉的张力,使冠状动脉痉挛,并导致内皮细胞功能障碍,引发冠状动脉出现粥样硬化的病理变化。动脉痉挛导致内皮细胞损伤的机制,首先是痉挛改变了血管的几何形状,使血管腔变小,血流冲击内皮细胞,引起内皮细胞的损伤;其次血管平滑肌细胞排列的解剖学结构特征使其内皮细胞必须承受因血管收缩而产生的扭曲和挤压,这也容易损伤血管内皮细胞^[16];此外,血管内皮细胞本身所含有肌动蛋白和肌球蛋白,受神经—体液因素的影响,也参与了血管的痉挛反应,并破坏内皮细胞间的连接而导致内皮细胞的损伤^[4]。

刺激下丘脑引起心血管系统的反应,不仅有神经系统的参与,而且还有神经—体液因素的参与。有人将下丘脑受电刺激动物的血清加入到平滑肌细胞生长的培养基中,发现该血清可促进培养平滑肌细胞的迁移和增殖,其活性与血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、胰岛素(insulin)和高血脂无任何关系^[2,17]。这一现象说明了神经—体液因素在动脉粥样硬化发生中的作用。值得注意的是,近年来由于生物化学技术的进步、免疫组织化学和放射性免疫测定技术的兴起,业已证明体内存在许多既见于神经系统又见于心血管系统、且具生物活性的肽类物质,它们在心血管系统中对细胞的生长、分化、增殖和功能调节起着

十分重要的作用^[18]。对心血管系统的调节,神经肽通过激活中枢神经系统或分布于血管的肽能神经纤维末梢来发挥作用,也可通过体液途径,经血循环发挥作用,也可通过体液途径,经血循环发挥激素样的作用。目前,在心血管系统中已发现的调节肽共有 20 多种,其中以神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)和血管活性肠肽(vasocive intestinal peptide, VIP)最为丰富^[22]。NPY 和 VIP 不仅大量见于中枢神经系统的心血管调节中枢^[19,20];而且在外周,NPY 和 VIP 也广泛分布于支配心血管系统的交感神经纤维之中^[21,22],NPY 常与去甲肾上腺素共存于交感神经纤维之中,主管血管的收缩;而 VIP 则与乙酰胆碱共存于副交感神经纤维之中,对血管具有明显的舒张作用。对心血管系统的调节作用,NPY 和 VIP 既可以神经递质的形式通过分布于支配血管的神经末梢参与神经系统的调节活动,也可以被神经内分泌中枢或交感和副交感神经纤维末梢分泌释放入血,以体液的形式参与神经-体液调节,改变血管的基础张力^[23,24]。因此,无论是由于血管周围 NPY 阳性神经纤维的功能异常所造成 NPY 释放增多,使血管收缩能力增强,损害血管内皮细胞^[21],还是由于外周血中 NPY、VIP 等神经肽含量变化引起血管内皮细胞合成、分泌、释放血管活性物质功能的改变^[24,25],都可能成为动脉粥样硬化发生的致病因素。

此外,这类神经肽还包括血管紧张素(angiotensin)、P 物质(SP)、促皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、血管加压素(AVP)、催产素(OXT)及胰多肽(pancreatic polypeptide, PP)等。从所在器官的定位研究来看,它们都参与心血管系统功能的调节;在其合成过程中,许多神经肽都属于一个相关多基因产物的大分子家族,通过酶的逐级分解修饰,产生几种生物活性多肽。这些多肽的生物活性和协同释放可诱导产生对刺激形成相应的病理反应^[26];同时,还发现了许多针对神经肽类家族不同成员的神经肽受体及其亚型^[26]。这些都使神经系统对心血管功能的调节更具复杂性、多样性和可塑性。

3 内皮细胞对神经系统血管调节功能的修饰作用

动脉粥样硬化的发生损害了血管内皮细胞的功能,就可改变血管对交感神经的反应性^[27];尽管支配血管的交感神经纤维密度并未发生改变,但血管平滑肌细胞对交感神经纤维释放去甲肾上腺素的反应性明显增高^[28]。切断支配血管的交感神经纤维,缓解血管平滑肌细胞的收缩可阻止动脉粥样硬化的发生发展^[29]。因

此,动脉粥样硬化的发生与神经系统功能活动之间存在着某种必然的内在联系。Tesfamariam 等^[30]在进行离体动脉组织条的电生理研究时发现:电刺激引起离体动脉的收缩,如果用药物阻滞去甲肾上腺素作用,离体动脉对电刺激的收缩反应明显减弱,但在内皮细胞完整的离体动脉条中,收缩反应减弱的程度明显大于去内皮细胞的离体动脉条。Cohen 等^[27]也发现:在电刺激强度相同的情况下,血管内皮细胞完整与否,离体动脉中交感神经纤维末梢释放去甲肾上腺素的量不同。血管内皮细胞完整的离体动脉,其交感神经纤维末梢释放去甲肾上腺素的量要明显低于去内皮细胞离体动脉交感神经纤维末梢所释放的量。这些观察说明血管内皮细胞不仅可以摄取并代谢降解去甲肾上腺素使其失活,而且还可抑制交感神经纤维末梢释放去甲肾上腺素,从而大大降低交感神经对血管的收缩作用。此外,在调节支配血管交感神经纤维末梢功能活动的过程中,内皮细胞本身合成、分泌和释放的血管活性物质也可影响血管对交感神经的反应。哇巴因(Oubain)是一种内源性钠泵抑制剂,它可通过促进分布于血管周围的交感神经纤维末梢释放去甲肾上腺素,引起血管的收缩^[31],但在血管内皮细胞完整的动脉中,哇巴因激发的神经源性的血管收缩作用可以得到修饰,而这种修饰作用主要是由于内皮细胞合成和释放内皮源舒张因子(EDRF/NO)等血管活性物质,并直接作用于血管平滑肌细胞,抑制其收缩而形成的^[27]。血管内皮细胞的功能障碍,必然降低内皮细胞对交感神经系统的调节作用,使血管平滑肌细胞对去甲肾上腺素等缩血管物质的反应性增高,血管易发生痉挛。因此,血管内皮细胞与神经系统间相互作用对血管平滑肌细胞舒缩功能状态的调节具有十分重要的意义。

特别值得一提的是:EDRF 的合成酶系和抑制剂是一个独立的调节系统,它与交感神经系统、肾素-血管紧张素系统无任何关联,它介导体内许多内源性或外源性的舒血管效应,是血管舒张的主要调节因子^[32]。对 EDRF 合成酶系的免疫组织化学定位分析发现:体内 EDRF 绝大部分来源于神经系统的神经元和血管的内皮细胞^[33],这种 EDRF/NO 来源的选择性进一步表明神经系统与血管内皮细胞之间在动脉粥样硬化发生上的密切联系。

参考文献

- 1 Flavahan N. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. *Circulation*, 1992, 85(5): 1 927~938.

- 2 Klinins VI, et al. The reorganization of cytoskeletal fiber system in spreading porcine endothelial cells in culture. *Eur J Cell Biol*, 1981, **24**: 26.
- 3 Schnittler HJ, Wilk A, Gress T, et al. Role of actin and myosin in the control of paracellular permeability in pig, rat and human vascular endothelium. *J Physiol*, 1990, **431**: 379~401.
- 4 Schnittler HJ, Wilke A. Role of actin and myosin in the pig, rat and human vascular endothelium. *J Physiol*, 1990, **431**: 379~401.
- 5 Gottlieb AI, Langille LB, Wong MKK, et al. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest*, 1991, **65**(2): 123~137.
- 6 张荣, 楼定安. 培养内皮细胞与平滑肌细胞之间间隙连接形成及连接通讯的研究. *实验生物学报*, 1993, **26**: 119~125.
- 7 Bahimon K, Babimon JJ, Penny W. Endothelium and atherosclerosis. *J Hypertens Suppl*, 1992, **10**(2): S43~50.
- 8 Chobanian AV. Pathophysiology of atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 1992, **70**: 3G~7G.
- 9 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, **362**: 801~809.
- 10 蔡海江, 高达, 朱敏天, 等. 免疫性损伤对家兔实验性动脉粥样硬化的影响. *中华心血管病杂志*, 1979, **7**(4): 287~289.
- 11 Matsumoto Y, et al. Do anger and aggression affect carotid atherosclerosis? *Stroke*, 1993, **24**: 983~986.
- 12 黄承才. 情绪与冠心病. *心血管病学进展*, 1992, **13**(3): 148~151.
- 13 Steptoe A 著; 唐秀民, 张遗美译. 心血管疾病的心理因素. 山东科学技术出版社, 1985, P2229.
- 14 Gustein WH. Central nervous system and atherosclerosis: Endothelial injury. *Atherosclerosis*, 1988, **70**: 145~154.
- 15 Gustein WH. Central nervous system and atherosclerosis: role of the arterial smooth muscle cell. *Atherosclerosis*, 1990, **82**: 145~155.
- 16 Marzilli M, Golsdtein S, Trivella MG, et al. Some clinical considerations regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis: A hypothetical pathogenesis. *Am J Cardiol*, 1980, **45**: 882~888.
- 17 Gustein WH, Wang CH, Korcek L, et al. Proliferation of smooth muscle cell incubated in serum from brain-stimulated rats. *Life Sci*, 1984, **34**: 2 627~631.
- 18 张远强, 苏慧慈. 心血管系统调节肽. 国外医学心血管病分册, 1990, **17**(4): 222~226.
- 23 杨绍年. 神经肽 Y 的的心血管中枢效应. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 1990, **10**(3): 113~116.
- 19 Karen S L Lam. VIP in hypothalamus and pituitary. *Neuroendocrin*, 1991, **53**(Suppl): 45~51.
- 20 Stewart-Lee AL, Aberdeen J, Burnstock G. The effect of atherosclerosis on neuromodulation of sympathetic neurotransmission by NPY and CGRP in the rabbit mesenteric artery. *Eur J Pharmacol*, 1992, **216**: 167~174.
- 21 缪家培, Jeny Yong. 血管活性肽与乙酰胆碱在自主神经系统内共存的问题. *中国应用生理学杂志*, 1991, **7**: 90~94.
- 22 Soott TM, Honey AC, Martin JF, et al. Perivascular innervation is lost in experimental atherosclerosis. *Cardioscience*, 1992, **3**(3): 145~153.
- 23 You J, Gulbenkian S, Jansen DI, et al. Peptidergic innervation of guinea pig brain vessels: Comparison with immunohistochemistry and in vitro pharmacology in rostrally and caudally located arteries. *J Auton Nerv Syst*, 1995, **55**(3): 179~188.
- 24 Kawamura K, Smith TL, Zhou Q, et al. NPY stimulates prostacyclin production in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, **179**(1): 309~313.
- 25 Evequoz D, Grouzmann E, Beck-Sticknger AG, et al. Differential vascular effects fo neuropeptide Y selective receptor agonists. *Experientia*, 1994, **50**(10): 936~938.
- 27 Cohen A, Weisbrod RM. Endothelium inhibits norepinephrine release from adrenergic nerves of rabbit carotid artery. *Am J Physiol*, 1988, **254**: H871~878.
- 28 Stewart-Lee AL, Aberdeen, J, Burnstock G. Sympathetic neurotransmission in the WHHL rabbit mesentery artery. *Circ Res*, 1991, **25**: 1 035~1 041.
- 29 Lichtor T, Davvis HR, Johns L, et al. The sympathetic nervous system and atherogenesis. *J Neurosurg*, 1987, **67**: 906~914.
- 30 Tesfamariam B, Weisbrod RM, Cohen RA. Endothelium inhibits reponses of rabbit carotid artery to adrenergic nerve stimulation. *Am J Physiol*, 1987, **253**: H792~810.
- 31 Rodriguez-Marin L, Sanchez-Ferrer C, Pareja A, et al. Neurogenic component of Ouabain-evoked contractions is modulated by endothelium. *Hypertens*, 1994, **23**: 10~17.
- 32 Pucci ML, Lin L, Nasjletti A. Pressor and renal vasoconstrictor effects of N^G-Nitro-L Argine as affected by blocked of pressor mechanisms mediated by the sympathetic nerve system, angiotensin, prostanoide and vaso-

pressin. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992, **26**(1): 240~
245.

NOS indicating a neural role for NO. *Nature*, 1990,
347: 768~772.

33. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of (1997-07-14 收到)