

血管内皮功能障碍及其检测与防治

李建军

(武汉大学人民医院心内科, 武汉市 430071)

[主题词] 血管; 内皮功能障碍; 危险因素

[摘要] 血管内皮是人体的一个重要组成部分, 其功能众多。各种损伤刺激均首先作用于血管内皮细胞, 导致功能的降低或紊乱, 出现内皮功能障碍。凡是能够引起内皮损伤的各种因素均应看作是导致内皮功能障碍的危险因子包括血脂异常、高血压、糖尿病、炎症与感染、高同型半胱氨酸、吸烟、衰老和绝经。因此, 积极寻找内皮功能障碍的早期诊断与治疗的方法具有重要意义。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

血管内皮是人体的一个重要组成部分, 其解剖部位位于一易损伤的功能性界面。近年来的研究发现, 内皮功能的改变与多种疾病的发生与发展有关。因此, 内皮功能障碍与内皮保护的研究已成为关注的热点。本文结合新近研究结果, 就内皮功能障碍的检测与防治作一综述。

1 血管内皮研究的简要历史

成年人约有 10^{12} 个血管内皮细胞, 覆盖 $400\sim 500\text{ m}^2$ 的血管内腔表面, 重约 1.5 kg, 相当于肝脏的重量。因此, 血管内皮是人体的一个重要组成部分^[1]。但有关血管内皮及其功能的研究经历了 100 多年的探索。1865 年 His 首先提出了内皮(endothelium)的概念。而 50 年代以前, 人们对血管内皮功能的认识颇为肤浅, 仅看作是血管内壁的屏障。1967 年, Vane 发现内皮细胞合成并分泌前列腺素 I_2 (PGI_2), 打破了血管内壁为单纯屏障的初浅认识。1976 年 Ross 与 Glomset 创立内皮细胞损伤学说, 开辟了血管病理学的新领域。1980 年 Furchgott 首先提出内皮依赖舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)的概念并于 1987 年由 Palmer 和 Lgarro 证实为一氧化氮(nitrite oxide, NO)^[2]。1988 年 Yanagisawa 从内皮细胞中分离出一种有极强的收缩血管和促进血管增生作用的物质, 称为内皮素(Endothelin, ET)^[3]。1993 年 Ross 提出内皮功能障碍的概念, 从而完成了对内皮从结构到功能, 从生理到病理的认识飞跃^[4], 现已证明血管内皮是一个十分活跃的代谢及内分泌器官, 其功能众多。因此, 内皮功能障碍与内皮保护的研究已成为关注热点。

2 血管内皮的功能

血管内皮的完整和功能的正常对于维持血流的通畅具有重要意义。已证实, 内皮是一种兼有感知与效应的器官。它作为中介环节, 在感受血流压力变化、炎症信号及循环中

激素水平的同时, 作出相应反应, 调节血管舒缩状态, 从而维持平衡。概括而言, 血管内皮具有以下功能^[1,5]。

2.1 屏障功能

血管内皮作为血管壁与血液之间的屏障, 可选择性地允许血液的部分物质进入血管壁。当其屏障作用减弱后, 血液中所携带的脂质易渗入血管壁。当血管内皮剥脱, 内皮下胶原组织暴露后, 可引起血小板的粘附、聚集并可引起血栓形成, 促进炎症细胞浸润。

2.2 信息传递与内分泌功能

广布全身的血管内皮细胞能通过膜受体感知血流动力学和血源性信号的变化, 可通过不同机制和生化信息, 释放多种小分子物质、脂类、蛋白质与酶类等, 如组胺、NO、前列腺素、白三烯、血小板激活因子、内皮素、缓激肽、生长因子、粘附分子、凝血因子与抗凝血因子、血管紧张素转换酶等, 调节细胞的生长、分裂、迁移、死亡与血管的舒缩等。

2.3 转化与灭活功能

血管内皮细胞还可促进血液循环中某些物质的转化与灭活, 调节脂质的代谢。此外, 血管内皮细胞对循环中的血管扩张剂与收缩剂也起介导或灭活信号的作用。

2.4 抗凝与抗血栓作用

血管内皮是涉及抗凝血酶凝血反应的重要部位。内皮的完整性具有抗凝血、抗血小板和纤维蛋白溶解的特性, 同时血管内皮细胞能够合成与释放多种促使血小板聚集与血栓形成的因子。

2.5 调节血管张力

自从强有力的血管扩张剂前列环素与 NO 发现之后, 血管内皮细胞控制血管张力的重要作用已被认识。血管内皮细胞能控制内膜下平滑肌细胞对药物性和生理性刺激的反应, 其间包括众多的管腔膜受体和复杂的细胞内机制, 合成与释放多种血管活性物质。

2.6 对心肌舒缩功能的影响

存在于心内膜的内皮细胞与血管内皮细胞在胚胎学上具有同源性。此外, 心脏血管的内皮细胞等均具有调节心肌功能的作用。

[作者简介] 李建军, 男, 1957 年 8 月出生, 湖北汉阳人, 主任医师, 教授, 留美博士后, 硕士研究生导师, 主要研究方向为冠心病的基础与临床。

3 内皮功能障碍的危险因子

由于内皮细胞所处的解剖部位是一易损伤的功能性界面,各种损伤刺激和心血管危险因素均首先作用于血管内皮细胞,导致功能的降低或紊乱,出现内皮功能障碍。亦称之为内皮功能障碍综合征(endothelial dysfunction syndrome, EDS)^[4]。理论上而言,凡是能够引起内皮损伤的各种因素均应看作是导致内皮功能障碍的危险因子,但目前研究较多且关系密切的危险因子包括以下几种。

3.1 血脂异常

目前认为,各种血脂异常可导致血管内皮损伤,它们包括高胆固醇血症、脂蛋白- α 的异常增高等,均可致内皮功能受损。其中最为重要的是低密度脂蛋白(LDL)增加^[6]。多数学者认为,其机制是LDL增加氧化张力。在内皮功能障碍时,氧化张力增高,超氧阴离子生成增加并可启动脂质过氧化过程,如使LDL氧化生成氧化型LDL(ox -LDL), ox -LDL可抑制内皮细胞NO的释放,诱导内皮细胞分泌多种细胞因子和趋化因子等,刺激平滑肌细胞迁移与增殖。其中最为重要的是 ox -LDL可明显刺激内皮细胞表达和释放内皮素,而内皮素除具有强烈而持久的缩血管作用外,还具有促进平滑肌细胞迁移与增殖的作用。

3.2 高血压

目前认为,血管内皮细胞分泌的内皮素与NO的失衡在高血压的发生与发展中起着重要作用^[5,7]。当血管内皮受到各种刺激,如缺血·缺氧而大量合成释放内皮素,而不能相应增加NO的合成与释放时,则可导致高血压。反过来,高血压又可加重内皮损伤,使内皮功能障碍加剧,内皮素与NO间更趋于不平衡,加重高血压的发展,形成恶性循环。

3.3 糖尿病

糖尿病患者由于脂质代谢紊乱可导致明显的血管内皮功能障碍。

3.4 炎症与感染

炎症与感染可直接损伤内皮细胞或间接释放炎性细胞因子而导致内皮功能障碍^[8]。

3.5 高同型半胱氨酸

同型半胱氨酸(homocystein, Hcy)是一种衍生的含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸的中间产物。在正常人体内,Hcy的生成和代谢保持平衡。血浆中Hcy的浓度升高是遗传因素和环境因素相互作用的结果。因遗传和膳食导致甲硫氨酸代谢中酶及其辅助因子如叶酸、维生素B6、维生素B12缺乏是引起血中Hcy增高的主要原因。现有研究认为,Hcy可在金属离子介导下自身氧化生成过氧化物及氧自由基,而引起血管内皮细胞受损,导致血管内皮功能障碍的发生^[9]。此外,Hcy还可抑制血管内皮细胞一氧化氮的释放,伴脂质代谢紊乱,导致泡沫细胞的生成,促进了粥样硬化斑块的发展。

3.6 吸烟

烟草中含有多种致病因子可导致血管内皮细胞受损与血管内皮功能障碍。烟草中的主要成分是尼古丁和一氧化

碳,它们可通过刺激儿茶酚胺的释放,影响血流动力学、脂质代谢等多个环节,损伤血管内皮细胞,引起血管内皮功能障碍。

3.7 衰老

正常成人的血管内皮细胞的寿命大约为30年。人体研究发现大于30年者的冠状动脉内皮明显地表现为对乙酰胆碱的血管舒张功能损害^[1]。有研究认为增龄导致的血管内皮功能障碍可能与血管内皮的信号传递异常有关。严格地说,衰老是指一种生理性的老化过程。有关血管的老年性变化亦是血管在年龄增长的过程中,其机能·代谢和结构上发生的生理性的老化过程,其中亦包括血管内皮功能的受损。

3.8 绝经

研究表明,妇女绝经后存在着性激素比例失衡及脂质代谢紊乱,此与绝经后妇女血管内皮功能障碍的发生与发展有关^[5]。

4 内皮功能障碍的检测

迄今为止,尚无可靠而公认的检测内皮功能障碍的“金标准”,且现有的检测方法多系间接反映内皮功能状态,其中常用的检测手段包括测定血管内皮细胞合成并分泌多种生物活性因子的含量或代谢产物,血管内皮细胞计数及其形态的完整性,常用的试验包括药物性刺激如麦角新碱、乙酰胆碱和血素素;生理性刺激主要有体力或脑力活动如运动实验·寒冷如冷加压实验和心房快速起搏等。其可靠性有待进一步大规模临床验证。

4.1 实验室检查

因血管内皮细胞可合成并分泌多种生物活性因子,故可检测其含量或代谢产物的含量来间接评价内皮的功能。内皮功能障碍时具有代表性的血清指标是内皮素-1和NO,其中NO是血管内皮释放的重要的舒血管物质,其作用集中代表了正常的血管内皮功能。内皮素除具有强烈的缩血管功能,还可促进平滑肌细胞游走和迁移。高血压时内皮功能异常主要表现为内皮素与NO的失衡。因此,可检测其含量来评价内皮的功能。目前开展的实验室检测项目包括:内皮素-1、NO、前列腺素、内皮细胞生长因子、内皮细胞粘附因子等^[5]。

4.2 内皮细胞计数及形态学检查

当内皮细胞受到各种因素而发生损伤时,可导致血循环中内皮细胞的形态和数量异常。有研究证实,高血压患者血循环中内皮细胞的数量明显高于正常人,且细胞形态为胞核和胞浆清晰可见,提示为脱落的新鲜细胞。而正常人的外周血内皮细胞多为核缺如,细胞皱缩,提示为正常组织新陈代谢致衰老导致的细胞脱落。此外,急性损伤时循环中内皮细胞计数如急性心肌梗死或急性心肌梗死时,其计数可明显增加。此方法可反映内皮细胞的异常变化,简单直观,对临床判断血管性疾病的病情变化、指导治疗有参考价值。

4.3 冷加压试验

冷加压试验是识别高血压易感者的一个重要的激发实验,且可以此判断血管对缩血管物质的反应性,间接表示高

血压时内皮功能异常。

4.4 外周血管内皮功能检测

血管反应性是指血管对各种定量的内外刺激的反应性质和反应程度。目前临床主要是通过测定血管内皮舒张活性来研究和评价人血管内皮功能。生理或药理性刺激时血管舒张活性减弱通常被看作是内皮功能障碍的佐证。正常肱动脉阻断 5 min 后血流介导的肱动脉直径扩张为 10%~20%，而伴有内皮功能障碍者扩张率明显减少或无扩张^[10-12]。亦有人采用高分辨超声，通过反应性充血增加对内皮细胞的切应力，使内皮细胞释放 NO，探测动脉直径和血流变化，这是评价周围血管内皮功能的一种非侵入性方法。

越来越多的临床和实验研究表明，病理条件下血管内皮功能障碍是一种全身性的血管功能异常。因此，理论上外周血管内皮功能可反映冠状动脉内皮功能，而具有潜在的诊断“窗口”作用。肱动脉的解剖学特点使之成为冠状动脉内皮功能诊断“窗口”的理想血管。前臂短暂性缺血后反应性充血过程中，为代偿前臂组织血流增加的需要，肱动脉血流量相应增加并产生明显肿胀称为肱动脉血流介导性扩张(flow-mediated dilation, FMD)。肱动脉 FMD 现象具有内皮依赖性，给予 NO 合酶抑制剂 EDNO 后，肱动脉 FMD 现象消失，而阿司匹林抑制内皮 PGI₂ 生成后，其活性不发生明显改变，表明肱动脉 FMD 活性与肱动脉内皮细胞“L-精氨酸-NO 通路”代谢活性密切相关^[13]。

高分辨率超声线阵探头测定外周血管直径，其精确度可达 0.1 mm。Celermajer 等首次报道用于前臂反应性充血过程中和舌下含服硝酸甘油后肱动脉的舒张活性，观察到具有发生动脉粥样硬化危险内的成人和儿童肱动脉 FMD 活性明显减弱。虽然肱动脉 FMD 超声测定具有良好的可重复性和可重现性，而且对反映冠状动脉 FMD 活性和/或粥样硬化病变程度的“窗口”作用亦初步得到了肯定，从而使动态观察干预治疗对内皮功能的影响成为了可能^[14]，但其临床价值在获得肱动脉 FMD 活性与心血管疾病或其并发症发生率间相关性的前瞻性资料之前尚难以确定。

4.5 冠状动脉内皮功能检测

人类冠状动脉内皮功能检测是在 1985 年首次报道。其方法是在冠状动脉内注入乙酰胆碱，通过心血管造影测量注射前后冠状动脉内径。正常情况下受乙酰胆碱刺激，内皮细胞释放 NO 引起血管扩张，而在有内皮功能障碍的受试者，则观察到血管收缩，然后将这种反应和硝酸甘油反应相比较(外源性 NO，内皮非依赖舒张剂)^[15]。在使用超声多普勒导管，测定冠状动脉血流对给予内皮依赖性和外源性非以血管扩张剂的反应，从而检测冠状动脉循环中内皮细胞功能。

5 内皮功能障碍的防治

改变不良生活习惯，如戒烟，避免情绪激动等。以及适量运动^[10,11] 都有利于预防内皮功能障碍。此外，下列措施亦应采取。

5.1 抗氧化剂

流行病学研究证实，饮食中抗氧化剂摄入减少或血浆中抗氧化剂水平降低与高血压的危险性增加相关。临床资料

亦提示高血压患者血浆维生素 C、红细胞或低密度脂蛋白(LDL)中维生素 E(维生素 E)浓度降低，血浆氧化型 LDL(ox-LDL)浓度升高。而补充抗氧化维生素后血浆维生素 C、红细胞或 LDL 中维生素 E 浓度提高。这可能与高血压患者氧化张力增加·抗氧化维生素消耗较大有关^[15]。维生素 E 和维生素 C 分别是主要的水溶性及脂溶性抗氧化维生素。它们通过清除氧源性自由基抑制脂质过氧化损伤，并通过与谷胱甘肽作用在调节细胞内氧化还原状态方面起作用。维生素 C 还可使维生素 E 从自由基形成再生。两者联合应用，其抗氧化活性有协同作用。维生素 E 能恢复 ox-LDL 所抑制的细胞 NO 的释放。动物和人体长期口服补充维生素 C 可降低血压。给高血压患者静脉注射维生素 C 后，代表内皮功能障碍的乙酰胆碱介导的心外膜冠状动脉收缩反应显著减弱，罂粟碱介导的流量依赖性血管扩张明显增强^[4]。可见，积极的抗氧化维生素治疗，可通过清除超氧化阴离子等氧源性自由基，降低氧化压力，减少脂质过氧化，减少内皮毒性物质的生成，增加 NO 的生成或提高其生物利用度，逆转和改善内皮功能障碍。

5.2 降脂治疗

高胆固醇血症是诱发内皮细胞功能障碍的重要因素，由此造成血管壁的氧化环境可能使 NO 的活性降低。大量研究证实，HMG-CoA 还原酶抑制剂可减少氧自由基的产生，明显改善内皮功能^[16]。

5.3 一氧化氮(NO)前体物

随着对于 NO 生物信使和效应的阐明，发现 L-精氨酸是机体合成 NO 的前体。它可以促进 NO 的合成与释放。随后的观察亦发现 L-精氨酸对多种疾病具有良好的治疗作用。有学者采用静脉输入 L-精氨酸治疗高血压患者，发现 L-精氨酸可使收缩压下降 16.6%，舒张压下降 11%，但停药后，血压又恢复到原有水平^[17]。有人连续 4 天使用静脉输入 L-精氨酸治疗高血压患者，发现其降低血压的作用仅见于第一天，且以舒张压下降为主，但此后血压再无明显下降。可见，NO 前体物的降压作用较小，改善内皮的作用亦可想而知。

5.4 外源性一氧化氮(NO)的应用

当内皮功能减退时，血管内皮细胞分泌 NO 减少，给以外源性的 NO 可发挥替代作用，从而使内皮功能改善。最为常用的是外源性的硝酸酯类药物^[11]。

5.5 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)

血管紧张素为强氧化剂，可改变 LDL 和受体结合的方式，增加内皮对 LDL 的摄取，加快缓激肽的降解，促使氧自由基的产生，使 NO 的产生和释放减少，导致内皮功能失调。ACEI 可抑制血管紧张素的产生，从而改善内皮功能^[13,18]。

5.6 钙拮抗剂

动物实验研究表明，钙拮抗剂可改善高血压动物模型的血管内皮功能。且钙拮抗剂对内皮功能的改善作用不可能是通过钙依赖机制，因为内皮细胞并不表达电压依赖钙通道。实验资料表明，钙拮抗剂发挥抗氧化效应因而可保护内皮细胞免受氧自由基损害^[19]。但有关人类的治疗研究尚无大规

模的临床研究报告。

5.7 雌激素

对具有高冠心病危险的绝经妇女进行激素替代治疗,可改善其心血管功能,使其冠心病发病率下降^[1]。雌激素能改善血管内皮功能,使内皮依赖的血管舒张活性提高。有实验研究表明,雌激素改善血管功能与细胞诱导内皮依赖的 NO 介导的血管舒张作用有关。

5.8 血脂净化术

采用 LDL 净化术使血中总 LDL 及氧化型低密度脂蛋白下降,可明显改善内皮诱导的血管舒张功能。但该方法价格昂贵,暂难以广泛应用。

5.9 内皮种植

采用自体血管内皮细胞经体外培养后,使用球囊导管附着,在经皮球囊成形术时带入冠状动脉病变部位,种植在内皮剥脱的血管上,使其覆盖血管受损表面^[5]。目前此种方法尚处于实验研究阶段。另一种方法是将新生血管内皮种植于人造血管上,然后使用这种人造血管作冠状动脉搭桥术,此法目前已用于临床。

5.10 基因治疗

将携带有能够促进血管内皮生长和改善内皮功能的基因如 NO 合酶基因经球囊或支架带入病变血管,使其产生 NO 的能力大大增加,以达到治疗高血压患者的血管病变,改善血管内皮功能的目的^[20]。

5.11 抗血栓素 A2 (TXA₂) 治疗

阿斯匹林可使血小板膜上 TXA₂ 受体生成减少,前列环素/ TXA₂ 增加,对血管扩张,抑制血小板粘附,聚集有利,从而改善血管内皮功能^[21]。

5.12 吡达帕胺

吡达帕胺是一种具有利尿及钙拮抗作用的降压药,具有多种心脏保护作用。已有研究表明,吡达帕胺可促进前列环素的生成,增强由缓激肽和二磷酸腺苷所致的内皮依赖性血管扩张作用,使内皮素/ NO 比值降低^[22,23]。目前认为,吡达帕胺改善血管内皮功能的可能机制包括: ①降低血压; ②对血管活性物质的有益作用; ③氧自由基清除作用; ④减少氧化型 LDL 的生成。由此可见,血管内皮对维持正常的心血管功能起着重要的作用,血管内皮功能的异常可能与多种心象管疾病的发生与发展密切相关。因此,在其治疗过程中,保护和改善血管内皮功能应受到应有的重视。

参考文献

[1] Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31**: 61- 74

[2] Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [J]. *Nature*, 1980, **299**: 373- 376

[3] Yanagisawa, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells [J]. *Nature*, 1988, **332**: 411- 418

[4] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, **362**: 801- 809

[5] Drexler H, Hornig B. Endothelial dysfunction in human disease [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31**: 51- 60

[6] Pierdomenico SD, Costantini F, Bucci A, et al. Low- density lipoprotein oxidation and vitamins E and C in sustained and white- coat hypertension [J]. *Hypertension*, 1998, **31**: 621- 626

[7] 岗良隆, 竹下彰. 血管内皮常と高血压[J]. 最新医学, 1999, **29**: 1 009- 014

[8] 李建军. 感染与冠心病的关系 [J]. 心血管病进展, 1999, **20**: 297- 299

[9] 李建军. 冠心病发生与发展的新的危险因素 [J]. 岭南心血管病杂志, 1998, **4**: 276- 278

[10] Celemajer DS. Endothelial dysfunction: Do it matter? Is it reversible [J]? *J Am Coll Cardiol*, 1997, **30**: 325- 333

[11] Rajagopalan S, Harrison DG. Reversing endothelial dysfunction [J]. *Circulation*, 1996, **94**: 240- 243

[12] Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31**: 23- 37

[13] Anderson TJ, Elstein E, Habar H, et al. Comparative study of ACE- inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow- mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF study) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**: 60- 66

[14] Davies PE. Flow- mediated endothelial mechano- transduction [J]. *Physiol Rev*, 1995, **75**: 519- 560

[15] Gokce N, Keaney JJ, Frei B, et al. Long- term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1999, **99**: 3 234- 240

[16] Heller R, Munscher-Paulig F, Grabner R, et al. L- ascorbic acid potentiates nitric oxide synthesis in endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 1999, **274**: 8 254- 260

[17] 赵水平, 刘玲, 高梅, 等. 维生素 C 对高脂餐后内皮依赖性血管舒张功能的保护作用 [J]. 中华心血管病杂志, 2001, **29**: 29- 32

[18] Boulanger CM. Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31**: 39- 49

[19] Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, et al. Effect of antihypertensive treatment on endothelium- dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, **21**: 1 145- 151

[20] Takase H, Moreau P, Kung CF, et al. Antihypertensive therapy prevents endothelial dysfunction in chronic nitric oxide deficiency: Effect of verapamil and trandolapril [J]. *Hypertension*, 1996, **27**: 25- 31

[21] Harrison DG. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction [J]. *J Clin Invest*, 1997, **100**: 2 153- 157

[22] Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress [J]. *Clin Cardiol*, 1997, **20** (Suppl. 2): 11- 17

[23] Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension [J]. *Circulation*, 1995, **91**: 1 981- 987.

(此文 2000- 08- 07 收到, 2001- 03- 05 修回)

(此文编辑 胡必利)