

血管重塑与动脉粥样硬化的关系

任彩霞¹, 常青¹, 李自成²

(暨南大学医学院 1. 组织学与胚胎学教研室, 广东省广州市 510632; 2. 附属第一医院心内科, 广东省广州市 510630)

[关键词] 病理学; 血管重塑的发生与很多因素有关; 综述; 动脉粥样硬化; 内膜增生

[摘要] 斑块形成或内膜增生多年来一直被认为是动脉粥样硬化管腔狭窄的主要决定因素。但近年越来越多的研究表明血管重塑可能是管腔狭窄发生的另一关键因素。血管重塑概念的提出为动脉粥样硬化及其相关研究开辟了一个新的领域, 本文就血管重塑的概念、动脉粥样硬化发生中血管重塑的成因、发生机理以及目前存在问题等方面的研究现状进行综述。

[中图分类号] R361

[文献标识码] A

长期以来, 学术界普遍认为斑块形成或内膜增生是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)管腔狭窄的主要决定因素。据此, 人们通过各种动物实验和临床试验对内膜增生的发生机理进行了深入的研究, 但在人群研究中采取的针对内膜增生而进行的干预措施并未取得明显的成效, 且造影显示部分管腔狭窄的血管内膜并无增生。近年来, 学者们在上述研究基础上提出了血管重塑(vascular remodeling, VR)这一概念, 并认为血管重塑可能是管腔狭窄发生的另一关键因素^[1-3]。本文就血管重塑的概念、动脉粥样硬化中血管重塑的成因、发生机理以及目前存在问题等方面的研究现状予以综述。

1 有关血管重塑的概念

重塑的原义是指物体大小和形状的改变, 应用到血管上是指血管直径的慢性变化或血管壁的结构改变, 也就是说是指血管腔/壁比例和几何形状的改变, 包括血管横截面积的增大或缩小^[4]。血管重塑是一种普遍现象, 可贯穿整个生命过程^[5]。目前有关血管重塑的概念并不统一。Gibbons等^[6]认为血管重塑是细胞增殖、坏死、迁移以及细胞外基质合成、降解所致的动态性血管构型变化过程。也有学者用血管重塑来解释由于新生内膜增厚而动脉扩张不足所致的管腔狭窄, 以及可引起管腔狭窄的动脉收缩过程^[7]。较为一致的看法是血管重塑可分为代偿性重塑(或称为扩张性重塑、向外重塑和正性重塑)和失代偿性重塑(或称为收缩性重塑、向内重塑和负性重塑)两大类^[8-10]。

2 动脉粥样硬化血管重塑的成因及其发生机理

动脉粥样硬化的发生主要涉及血管内皮细胞(vascular

endothelial cell, VEC)功能和形态的损伤、内膜下脂质沉积、单核细胞与内皮粘附进而进入内皮下并转化为巨噬细胞吞噬脂质、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖并向内膜迁移且合成细胞外基质等过程。

动脉粥样硬化的血管重塑包括血管内膜、中膜和外膜的代偿性和失代偿性改变, 涉及内皮依赖性血管扩张以及血管内皮细胞功能不全时内皮依赖性血管扩张作用减弱, 中膜血管平滑肌细胞增殖、迁移、凋亡及新生内膜的形成, 外膜成纤维细胞表型改变、迁移、增殖, 和细胞外基质合成、降解等过程。但其成因及发生机理尚不完全清楚, 根据现有文献报道, 可能与下述因素有关。

2.1 血流动力学刺激

血液的流动会对血管壁不断产生各种力的作用, 包括: 切应力(剪切力)、周应力和压应力等, 其中切应力是与动脉粥样硬化最相关的力学因素^[11]。已知血管内皮细胞是切应力作用于血管的关键媒介。研究认为, 低水平剪切力常作用于小动脉、血管弯曲和分叉处等, 可造成血管内皮细胞损伤, 并参与细胞增殖、迁移、死亡, 进而诱导动脉粥样硬化的发生^[12], 而高水平剪切力则可能有保护作用。在动脉粥样硬化早期, 随斑块增大局部剪切力也随之增加, 后者刺激血管内皮细胞在内皮源性一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的作用下合成一氧化氮(nitric oxide, NO)。NO通过激活血管平滑肌细胞内鸟苷酸环化酶而导致平滑肌松弛, 从而维持管腔的直径, 起到保护作用^[13]。但当斑块面积占内弹性膜(internal elastic lamina, IEL)包围面积的40%及其以上时, 这种代偿作用减弱导致管腔狭窄^[14]。如果血管内皮细胞功能不全, 对血流高剪切力的反应减弱, 也会造成血管内皮源性松弛作用减弱而致管腔狭窄。

2.2 氧化还原状态改变

在血管重塑过程中, 内皮细胞功能不全与细胞氧化还原状态的改变密切相关。氧化应激是血管对损伤的一种反应, 由许多与动脉粥样硬化相关的高危因素(如高血脂、糖尿病、高血压等)诱发而成^[15]。这些高危因素加强了超氧阴离子的产生并促使低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)氧化。超氧阴离子可与NO作用形成亚硝酸盐, 导致NO生物活性显

[收稿日期] 2002-03-11 [修回日期] 2003-01-06

[基金项目] 国家自然科学基金(39800068)资助

[作者简介] 任彩霞, 女, 1974年出生, 山西省交口县人, 组胚学硕士研究生, E-mail: dxrener@sina.com。常青, 女, 1963年出生, 副教授, 硕士研究生导师。李自成, 男, 1962年出生, 副教授, 硕士研究生导师。

著降低,从而使内皮依赖性动脉扩张作用减弱^[13]。脂质过氧化也可负性影响内皮功能及 NO 生物活性,如氧化型 LDL (oxidized LDL, $\alpha\omega$ -LDL) 不仅对血管内皮细胞有细胞毒作用,而且可通过增强 NO 的分解作用而使 NO 生物活性降低^[15]。此外, $\alpha\omega$ -LDL 还可减少内皮细胞 eNOS 而减少 NO 的产生^[13]。

许多天然及合成的抗氧化剂在临床应用已取得一定抗动脉粥样硬化疗效^[13],从反面也证明了脂质过氧化对血管重塑的作用。

2.3 血管平滑肌细胞的增殖与迁移

血管平滑肌细胞增殖、迁移是动脉粥样硬化的核心病理过程,最终使新生内膜形成、血管壁增厚,在血管重塑中起着重要的作用。多种生长因子、细胞因子、血管活性多肽等均可促进血管平滑肌细胞增殖、迁移。如血小板源生长因子、成纤维细胞生长因子、白细胞介素 1 和 6、肿瘤坏死因子、神经肽 Y 等可使 σ myc、 σ fos、 σ jun 等原癌基因显著表达,从而调控血管平滑肌细胞增殖和迁移^[16]。而血管平滑肌细胞的增殖抑制因子研究较多的主要是 NO。

2.4 细胞外基质的改变

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 主要由三种血管细胞 (内膜内皮细胞,中膜 SMC 及外膜成纤维细胞) 合成。ECM 的合成和降解是一个动态过程,存在于血管重塑的整个过程中。ECM 的降解主要通过细胞外基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的非特异性上调来完成。MMP 包括胶原酶 (MMP-1、MMP-8)、明胶酶 (MMP-2、MMP-9) 和弹性蛋白酶 (MMP-7、MMP-12) 等。MMP 的蛋白水解活性主要在三种水平上进行调节:基因表达与蛋白质分泌水平;非活化酶原的活化;MMP 组织抑制剂或其它抑制剂的抑制作用^[17]。最近研究表明纤溶系统在 ECM 降解中也起重要作用^[18]。

动脉粥样硬化的血管重塑类型不同,其中所含的 MMP 也不同。Pasterkamp 等^[19]证明扩张型重塑比收缩型重塑的动脉粥样硬化斑块中 MMP-2 和 MMP-9 免疫组织化学染色强,说明扩张性重塑中 MMP 对 ECM 的降解强于收缩性重塑。但由此也引出了以下矛盾现象:扩张性重塑虽可防止管腔狭窄,但在 MMP 降解作用下斑块易损伤而导致斑块不稳定;收缩性重塑虽加速了管腔狭窄,但由于 MMP 对 ECM 的降解作用较弱而使斑块相对较稳定^[8]。

2.5 外膜的改变

血管外膜在管腔狭窄形成机理中的作用越来越受到人们的重视。在猪冠状动脉过度扩张模型中观察到术后 2~3 天血管壁增殖的细胞主要集中在外膜,一周后在新生内膜中才观察到大量的增殖细胞,通过免疫组织化学染色证实了外膜增殖的细胞也参与了新生内膜的形成^[20]。在兔腹主动脉球囊损伤后也观察到损伤后血管外膜显著增厚,尤其在损伤后 7 天最为明显。血管外膜细胞密度在损伤后 3 天开始增加,7 天显著增加。外膜细胞增殖指数在损伤后 3 天达到高峰,7 天仍显著增高^[21]。在血管外膜主要是成纤维细胞,通常成纤维细胞不表达 α 肌动蛋白。在某些刺激因子作用下,成纤维细胞的表型可以转变为肌成纤维细胞,表达 α 肌动蛋白,并从外膜迁移至内膜^[22]。一些研究还表明,血管外膜受

损、剥脱后,在血管内皮细胞正常的情况下血管内同样出现动脉粥样硬化病变;血管内皮细胞受损、剥脱后,血管壁外膜给药可明显抑制管腔面积的丢失,均提示血管壁外膜在管腔狭窄的形成和防止过程中可能起重要作用^[21]。

血管重塑中胶原的改变以往多认为与血管中膜血管平滑肌细胞有关,目前认为外膜胶原成份也发生了变化。外膜成纤维细胞表型转变为肌成纤维细胞后表现出合成活性,而且成纤维细胞迁移形成新生内膜后继续表现出合成活性,且外膜胶原在合成的同时也被 MMP 所降解^[7]。

2.6 细胞凋亡

以往一直认为细胞迁移增殖参与血管重塑过程,最近研究表明血管重塑过程中也存在细胞凋亡。而且细胞增殖活性越高,其伴随凋亡活性也越高,增殖与凋亡间的平衡状态直接影响细胞的数量并最终决定血管壁的厚度和血管腔的大小。动脉粥样硬化的各个时期都存在凋亡,凋亡的细胞除血管平滑肌细胞和巨噬细胞外,也包括血管内皮细胞^[23,24]。

一般情况下凋亡细胞被巨噬细胞快速吞噬和清除。但 $\alpha\omega$ -LDL 沉积可能干预凋亡细胞的清除,尤其在动脉粥样硬化斑块的脂质坏死核心部位, $\alpha\omega$ -LDL 主要通过清道夫受体 CD36 及其自身抗体竞争性抑制巨噬细胞识别凋亡细胞^[25]。

细胞凋亡对斑块稳定是否有利,主要取决于其所含细胞的数量与类型,血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的凋亡不利于斑块的稳定,而巨噬细胞凋亡则对斑块有利^[26]。

3 存在的问题

尽管血管重塑概念的提出为动脉粥样硬化研究开辟了新的领域,但还存在一些具体问题尚待进一步解决。

3.1 研究方法上的限制

研究人体动脉粥样硬化病变的血管重塑过程,理想的方法应该是在同一部位多个时间点进行纵向观察^[27],但由于动脉粥样硬化病变本身进展缓慢,以及病变的不可预测性都使得这种方法难以实现。此外,缺乏两个方向重塑都具备的动物模型^[8]。这就妨碍了人们对血管重塑确切机理的正确认识。

3.2 选择参照部位的问题

理论上在诱发因素作用下重塑可能在整个动脉系统都会发生,这样就会有足够的随机样本来研究血管重塑过程。但是普遍发生的只是局部血管重塑,而且在整个人体及动物模型各动脉区段内血管重塑的变化较大。这就要求应用血管内超声检查、血管造影术和组织学方法对重塑部位及周围参照部位进行细致的比较。参照部位要求没有斑块的存在,但是一些动脉粥样硬化性疾病可能妨碍准确参照部位的识别,而且动脉的逐渐变细也影响动脉的大小,这些都会影响参照部位的选择^[8]。

3.3 动物模型与人体血管重塑存在的差异

人体动脉粥样硬化病变进展较慢,而动物模型中动脉粥样硬化性损伤发生相对较快;模型中斑块形态虽与人体中观察到的相似,但重塑方式却有所不同;扩张性重塑首先在动物模型中发现并予以描述,但缺乏收缩性重塑的模型;人体

动脉粥样硬化病变中可见斑块的破裂,但在动物模型中并未观察到。可见,动物模型与人体的血管重塑是有差异的^[8]。因此,从动物模型的结果推断人体血管重塑的变化时应考虑到这些差别的存在。

3.4 血管重塑与内膜增生的关系不明确

血管重塑与内膜增生是两种独立的现象,还是相互依存的不同概念,学术界目前还存在不同看法。按照 Gibbons 等^[6]对血管重塑概念的解释,血管重塑是细胞增殖、坏死、迁移以及细胞外基质合成、降解所致的动态性血管构型变化过程。笔者认为新生内膜正是在这些变化过程中形成的,内膜增厚属于血管构型改变的一部分内容。因此认为内膜增生属于血管重塑范畴。

4 展望

血管重塑在动脉粥样硬化管腔狭窄中的作用日益受到人们的关注。通过干预血管重塑过程中的某些环节可使其朝着有利于人类健康的方向发展。选择合适的靶点进行干预,需要掌握与此过程相关的 mRNA 和蛋白质的基本知识和检测手段,以监测血管重塑过程中相应 mRNA 及其蛋白质表达的变化,从而探讨血管重塑的机理。血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、ECM 及外膜成纤维细胞等均可能作为目标靶点来进行干预。随着分子水平研究的进展,相信对动脉粥样硬化中血管重塑机理的研究将会有更大的突破。

综上所述,血管重塑已成为动脉粥样硬化管腔狭窄的又一重要决定因素。其发生机理涉及血流动力学刺激,氧化还原状态的改变,细胞增殖、迁移、凋亡以及 ECM 合成与降解等,是一种多因素、多阶段、多基因参与的过程,且各因素又并非孤立存在,而是相互渗透、相互影响,共同作用于血管,使血管构型发生改变。虽然在临床上通过干预负性血管重塑已取得一定的效果,但仍有一些问题并没有得到解决。这就说明人们对这一病变的认识还不够深入,其详尽机理可能比人们已了解的要复杂得多,仍然需要进行进一步深入的研究。

[参考文献]

- [1] Pasterkamp G, Wensing PJW, Post MJ, Hillen B, Mali WPTM, Borst C. Paradoxical arterial wall shrinkage contributes to luminal narrowing of human atherosclerotic femoral arteries. *Circulation*, 1995, **91** (5): 1 444-449
- [2] Pasterkamp G, Borst C, Post MJ, Mali WP, Wensing PJ, Gussenhoven EJ, et al. Atherosclerotic arterial remodeling in the superficial femoral artery: individual variation in local compensatory enlargement response. *Circulation*, 1996, **93** (10): 1 818-825
- [3] Post MJ, de Smet BJGL, van der Helm Y, Borst C, Kuntz RE. Arterial remodeling after balloon angioplasty or stenting in the Yucatan atherosclerotic micropig model: an angiographic, serial intravascular ultrasound and histology study. *Cir-*

culation, 1997, **96** (3): 996-1 003

- [4] 肖敏, 黄从新, 张群林. 血管重塑与判断再狭窄的标准. 邵阳医学院学报, 2000, **19** (3): 186-188
- [5] Cowan DB, Langille BL. Cellular and molecular biology of vascular remodeling. *Curr Opin Lipidol*, 1996, **7** (2): 94-100
- [6] Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *Mech Dis*, 1994, **330** (20): 1 431-438
- [7] Labinaz M, Pels K, Hoffert C, Aggarwal S, O'Brien ER. Time course and importance of neoadventitial formation in arterial remodeling following balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Cardiovasc Res*, 1999, **41** (1): 255-266
- [8] Pasterkamp G, de Kleijn DPV, Borst C. Arterial remodeling in atherosclerosis, restenosis and after alteration of blood flow: potential mechanisms and clinical implications. *Cardiovasc Res*, 2000, **45** (4): 843-852
- [9] Herity NA, Ward MR, Lo S, Yeung AC. Review: Clinical aspects of vascular remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999, **10** (7): 1 016-024
- [10] Hong MK, Mintz GS, Hong MK, Abizaid AS, Pichard AD, Satler LF, et al. Intravascular ultrasound assessment of the presence of vascular remodeling in diseased human saphenous vein bypass grafts. *Am J Cardiol*, 1999, **84** (9): 992-998
- [11] 常小飞, 曾衍钧, 胡金麟. 剪切力对血管内皮细胞内 Ca^{2+} 的影响及其信号传导机制. 微循环学杂志, 1999, **9** (1): 36-38
- [12] Muller JM, Chilian WM, Davis MJ. Integrin signaling transduces shear stress dependent vasodilation of coronary arterioles. *Circ Res*, 1997, **80** (3): 320-326
- [13] Tomasian D, Keaney JF, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res*, 2000, **47** (3): 426-435
- [14] Labropoulos N, Zarge J, Manour MA, Kang SS, Baker WH, Illinois M. Compensatory arterial enlargement is a common pathobiologic response in early atherosclerosis. *Am J Surg*, 1998, **176** (2): 140-143
- [15] Dzau VJ, Gibbons GH, Mann M, Brauer Dullaues R. Future horizons in cardiovascular molecular therapeutics. *Am J Cardiol*, 1997, **80** (9A): 331-391
- [16] 曾嵘, 李进. 血管平滑肌细胞增殖的有丝分裂剂研究进展. 解剖科学进展, 1996, **2** (3): 198-203
- [17] Jacob MP, Badier-Commander C, Fontaine V, Benazzoug Y, Feldman L, Michel JB. Extracellular matrix remodeling in the vascular wall. *Pathol Biol*, 2001, **49** (4): 326-332
- [18] Lijnen HR. Plasmin and matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Thromb Haemost*, 2001, **86** (1): 324-333
- [19] Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hijnen DJ, de Kleijn DPV, Teepen H, van der Wal AC, et al. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery. *Atherosclerosis*, 2000, **150** (1): 245-53
- [20] 王日胜, 霍勇. 血管成形术后血管壁细胞表型的改变与再狭窄. 中国介入心脏病学杂志, 2000, **8** (2): 107-109
- [21] 聂如琼, 王景峰, 伍卫, 薛迎生, 张旭. 损伤动脉外膜重塑和成纤维细胞表型的变化. 中国动脉硬化杂志, 2002, **10** (4): 288-290
- [22] 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
- [23] Walsh K, Isner JM. Apoptosis in inflammatory-fibroproliferative disorders of the vessel wall. *Cardiovasc Res*, 2000, **45** (3): 756-765
- [24] Mayr M, Xu Q. Smooth muscle cell apoptosis in arteriosclerosis. *Exp Gerontol*, 2001, **36** (7): 969-987
- [25] Kockx MM, Herman AG. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res*, 2000, **45** (3): 736-746
- [26] Shiran A, Mintz GS, Leiboff B, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, et al. Serial volumetric intravascular ultrasound assessment of arterial remodeling in left main coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1999, **83** (10): 1 427-432

(此文编辑 文玉珊)