

高血压血管重构的研究进展

李悦梅 综述, 杨永宗 审校

(南华大学心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 病理学; 高血压血管重构; 综述; 血流动力学; 血管紧张素

[摘要] 血管重构是近年高血压病的研究热点之一, 是引起高血压等血管疾病和循环功能紊乱的病理基础。对血管重构的逆转作为高血压临床治疗的靶向之一, 也日益受到重视。通过阐述异常血流动力学、血管紧张素、细胞增殖和凋亡的失衡以及细胞外基质等在血管重构中的作用, 综述了血管重构的研究进展及其重要意义。

[中图分类号] R36

[文献标识码] A

1989 年 Baumbach 等^[1]在研究高血压时发现, 在高血压病的慢性病程中脑动脉血管内径和外径均减小, 血管壁厚度与腔径的比值增加, 而血管壁的横截面积却不变, 他们首次将之称为“血管重构(vascular remodeling, VR)”。近 10 年来随着病理形态学、微结构形态计量学和离体血管灌流等技术的广泛应用, VR 的研究不断深入和丰富, VR 概念也得到很大的拓宽。Dickhout 等^[2]指出, 广义的血管重构现象包括多种形式。血管横截面积可以增大、缩小或不变。血管腔径可以缩小也可以扩大, 毛细血管面积的变化也属于 VR 的研究范畴^[3]。他们认为, 血管重构是一个动态过程, 其内容至少包括细胞的增殖、迁移、凋亡以及基质成分合成、降解及重新排列等过程; 血管重构又是血管对刺激的复杂的动态反应过程, 包括信号的感受、转导和调节因子的合成、释放, 最后产生结构变化^[3]。近年随着对高血压发病机理的深入研究, 证实高血压及其并发症与血管重构密切相关, 高血压过程中血管重构的类型、特点以及发生机制已成为高血压研究领域的热点之一。

1 高血压血管重构的类型

高血压过程中血管重构最典型的特征包括中层增厚、内径缩小和基质增多。但不同的血管 VR 有不同变化, Dzau 等^[4]将其变化概括为 4 种类型: ①血管壁包括内膜和中膜均增厚, 血管腔内径减小, 壁厚与腔径的比值增大。此型变化主要见于高血压的小动脉, 主要是由于平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)的肥大及增殖(细胞数增加)所引起; 也可能没有明显细胞增殖, 仅由 SMC 及其它细胞和非细胞成分重排所致。此型 VR 的特点是血管的收缩反应性增强, 周围血管阻力增大。②血管内径和外径均增大, 血管腔扩张, 血管

壁肥厚相对较轻, 壁厚与腔径的比值减小。这种变化主要见于高血压大血管, 在高血流量状态下, 主要由血管壁的细胞及非细胞成分重排引起, 可无明显的 SMC 增殖。③血管壁厚及内外管径均减小, 壁厚与腔径比值不变, 主要见于血流量减小时的大、中动脉。④微循环数目减少, 如毛细血管面积减少, 是由于血流量长期减少所致。

业已证明, 高血压病人的 VR 几乎波及所有的组织器官, 尽管治疗期间血压可以降至正常范围, 但其血流储备却难恢复正常。这可以解释为什么血压已得到良好控制, 而高血压病伴发的心脑肾等靶器官的损害尚未得到明显改善的原因。文献[5]报道, 特发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rat, SHR)在血压升高前已出现 SMC 和心肌肥厚性变化, 这些结构改变在高血压发生后并不与血压水平明显相关, 提示高血压时 VSMC 的结构改变并非全部继发于血压升高。近年不少学者认为中、小动脉壁肥厚既是高血压的结果又是高血压的原因, 参与高血压的发病过程。重构的血管对缩血管物质的反应性增强, 这在高血压及其并发症的发生中起重要作用^[6]。从血流动力学角度讲, VR 在高血压的维持中起关键性作用。所以, 对高血压 VR 机制的研究具有重要意义, 针对 VR 发生机制以逆转 VR 是防治高血压及其靶器官损害的重要关口。

2 异常血流动力学因素在血管重构中的作用

施于血管组织的异常动力学因素是血管重构的重要刺激因素。异常血流动力学因素主要是指血压升高引起的血管壁张力变化, 以及血流速率改变引起的剪切力变化。血流速率的慢性改变主要引起血管口径的改变, 血压的变化主要引起管壁的厚度改变^[7]。

2.1 剪切力作用的机制

剪切力是指血流对血管壁腔面的牵引力, 它与血流速率成正比, 与血管半径的立方成反比。高血压时血流量或血流速率的变化可引起剪切力的变化。当血流速率变化时, 血管发生重构以保持剪切力的恒定^[8]。这个过程是内皮依赖性的, 内皮起关键的媒介作用^[9]。内皮介导血流动力学变化和血管重构的机制目前认为可能有以下几点: ①剪切力的变化

[收稿日期] 2002-10-18

[修回日期] 2003-01-23

[作者简介] 李悦梅, 女, 1973 年出生, 新疆维吾尔自治区石河子市, 硕士研究生, 主要从事高血压血管重构分子生物学机制的研究, 电话: 0734-8281277, E-mail: margaret_lym@163.net。杨永宗, 男, 1937 年出生, 福建省莆田市人, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的发病机制和防治, 电话: 0734-8281288, E-mail: YZYang@mail.hy.hn.cn。

通过激活流量敏感性钾离子通道,诱导内皮细胞膜超级化,从而促进钙离子内流,诱发局部多种因子释放,如一氧化氮(nitric oxide, NO)、转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)和内皮素(endothelin, ET)等,参与血管重构。有研究证明剪切力的变化还可激活磷酸肌醇的代谢或受体偶联离子通道,从而促使细胞内 Ca^{2+} 浓度的增加,引起血管重构^[4]。

④剪切力可以使内皮细胞膜运动增加,因而膜磷脂中游离花生四烯酸增多,在环氧合酶和前列腺素合成酶依次作用下,促成前列腺素 I_2 (prostaglandin I_2 , PGI_2) 合成,参与血管重构^[10]。⑤血流机械力是内皮细胞基因表达的主要调节因素之一。剪切力变化除可激活内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)之外,还可调节内皮素 1 和前列腺素等重要血管张力调节因子以及参与血栓形成和内稳态有关的许多基因的表达,如组织纤溶酶原激活物、血栓调节素、血管细胞粘附分子 1、细胞间粘附分子 1、TGF- β 和巨嗜细胞趋化蛋白 1 等。血管内皮对剪切力的反应直接与特异性的切应力反应元件(SSREs)有关,后者可与一些转录因子特异性结合,调节相应转录反应^[11]。剪切力的变化可对细胞凋亡产生影响,如通过激活三磷酸肌醇激酶从而激活碱性磷酸酶,使内皮 eNOS 磷酸化而激活,增加 NO 的合成^[12],而 NO 对不同细胞的凋亡有双重的调节作用。

2.2 血管壁张力作用的机制

血压的变化是影响血管壁张力的主要因素。血管壁张力增加可直接诱导 SMC 肌球蛋白基因表达增加,促使其核糖核酸和蛋白增加,细胞肥大;并使促分裂因子产生,诱导 SMC 增殖^[13]。该作用机制尚未阐明,有学者发现机械力可诱导 α -fos 和 α -myc 原癌基因的表达,从而使细胞进入 G1 期。管壁张力还可以促进血管收缩因子及基质调节因子生成,使基质如胶原的产生增多,导致管壁增厚,同时顺应性降低。血压和血管壁张力变化可通过影响动脉细胞的凋亡而参与重构^[14]。异常血流动力学负荷调节也可通过影响细胞外基质和血管壁细胞的积聚来参与血管重构过程。研究表明这个过程可能与凋亡蛋白 Bax 和 Bcl-Xs 有关,但具体的调节机制尚不清楚。

此外,血流量及血压均对微循环的结构产生影响,血流量长期增加可导致小动脉数量增加;而血压的增加则导致小动脉及毛细血管的数目减少^[15]。

3 肾素—血管紧张素系统在血管重构中的作用

血管对血压变化始终发挥着重要的自身调节作用。血管本身是一个功能复杂的器官,它能产生许多活性物质调节血管的结构和功能。这些活性物质主要包括肾素—血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)、细胞因子和生长因子等。

大量研究表明许多组织中存在 RAS 的组分,包括心、脑、肾、血管和生殖器官。Dzau 等^[4]将血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)基因转入血管壁以增加局部 ACE 的表达,结果表明 ACE 是局部的血管紧张素 E (an-

giotensin E , Ang E)产生的限速步骤,ACE 可以诱导局部 Ang E 的生成增加,从而促进血管细胞生长,血管壁肥厚,但不伴发血压及大循环 RAS 的改变。所以认为局部自分泌旁分泌 RAS 是与内分泌性 RAS 相平行的,在血管的内稳态中具有相互补充的重要调节作用。一些学者认为大循环 RAS 的作用是针对一些短期变化进行调节,如急性血管收缩和急性肾脏水盐重吸收等;而组织 RAS 则主要与长期的变化有关,特别是与心血管等组织的结构有关,如心血管重构和肾功能变化等。

新生血管的内皮和 SMC 的 ACE 表达明显增加,有时比成熟血管内皮细胞及 SMC 高 4~5 倍^[16]。动脉内膜损伤后,局部 ACE 的表达及活性明显增高。两肾一夹高血压大鼠的动脉壁组织中 ACE 的表达也明显增加,导致局部 Ang E 生成增多,从而诱导血管局部生长因子如 PDGF、TGF- β 、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)的自分泌增加,促进 VSMC 的增长及迁移^[17]。Ang E 可以导致内皮功能障碍,激活 NF- κ B,刺激血管细胞粘附分子的表达和 IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放^[18],造成血管的炎症反应,参与重构。

血管紧张素 E 刺激 SMC 合成及释放基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)^[19];Ang E 可通过其 IV 型受体 AT1 激活 AP-1,从而使纤维粘连蛋白(fibronectin, FN)合成增加^[20];Ang E 通过 AT1 来激活 ERK1/2 和 P38MAP 激酶,进一步促进 SMC 的胶原合成和增殖^[21];Ang E 还可促进 SMC 产生自由基,使内皮细胞合成的 NO 迅速灭活,从而削弱其抑制血管重构的作用^[22]。

血管紧张素 E 的作用是通过其受体发生的,目前研究了解较多的主要是 AT1 和 AT2。Ang E 的大多数作用包括血管收缩、肥厚、细胞生长、儿茶酚胺的释放和醛固酮的分泌等均主要通过 AT1 介导发生影响^[23]。许多研究表明 AT2 途径则与 AT1 途径作用相反,与生长抑制、凋亡诱导以及缓激肽介导的血管舒张有关^[24]。值得注意的是,在血管重构过程中出现 AT2 高表达,结合其与 AT1 相反的作用,设想 AT2 或许与血管重构的逆转有关。

4 细胞凋亡与增殖失衡在血管重构中的作用

尽管在血管重构中很强调细胞的增殖,但细胞增殖与凋亡的失衡可能是决定性因素,多种因素如 NO、内皮素 1、Ang E 和 TGF- β 等控制细胞凋亡与增殖的平衡。有实验表明血管壁张力的变化可诱发细胞凋亡^[25,26],而血流剪切力增加可通过激活三磷酸肌醇激酶途径使 NO 合成增加^[15],也可通过激活血管内皮生长因子的受体 FIK-1 使 NO 合成增加^[27]。NO 一方面通过形成过氧亚硝酸酯诱导 DNA 损伤及增加 P53 活性从而诱导 SMC 凋亡^[28];另一方面 NO 又可通过抑制 Caspases 特别是 Caspases-3 来抑制内皮细胞凋亡^[35]。与 NO 作用相反,内皮细胞生长抑制因子和 TGF- β 可促进内皮细胞凋亡,但对平滑肌细胞却有促进增殖的作用^[29]。PDGF、FGF 和 IGF-1 对 SMC 具有促其增殖的作用。血管生成素 1(angiotensin 1, ANG-1)通过激活三磷酸肌醇激酶途径而促进内皮的增殖。C

型排 Na⁺ 肽和前列腺素均可促进 SMC 的凋亡。目前研究已表明 Fas/Fas 配体在介导细胞凋亡中起重要作用。Fas 被称为死亡受体, 在各种细胞膜表面表达, 而 Fas 配体则在炎症细胞表面表达^[30], SMC 表达 Fas, 炎症细胞表达 Fas 配体, 故 Fas/Fas 配体相互作用导致 SMC 凋亡。干扰素 γ 可促进 Fas 的表达从而促进细胞凋亡^[31]。而内皮细胞对 Fas 介导的凋亡有抵抗作用^[32], 因为血管细胞对 Fas 诱导的凋亡的敏感性是由细胞 FLICE 样抑制蛋白 (FLICE-like inhibitory protein, FLIPS) 的表达水平调节的, 高表达则为抑制作用, 内皮细胞正是高表达 FLIPS。

基因家族成员调节的促凋亡及抗凋亡信号之间的失衡影响了细胞的变化。最突出的就是 Bcl-2 家族, 此家族成员中促凋亡的成员是 Bax、Bad 和 Bid, 抗凋亡的成员包括 Bcl-2、Al 及 Bcl-X_L^[33, 34]。这两种成员表达的相对平衡影响调节蛋白如凋亡蛋白酶激活因子 1 (apoptotic protease activating factor-1, APAF-1) 和 Fas 相关死亡区 (Fas-associated death domain, FADD) 与半胱氨酸天冬氨酸特异性酶 (cysteine-specific protease, Caspases) 的相互作用, Caspases 是以无活性酶原形式存在, 在与 APAF-1 等蛋白作用后被激活, Caspases 的激活会产生一个反馈环使细胞死亡信号放大促进凋亡^[35]。细胞凋亡的调节也可通过包含 P53 的重叠通路介导^[36], 转录因子 P53 通过上调 Bax 表达、Fas 表达和诱导环化素依赖性激酶抑制剂 P21 而促进凋亡^[37]。近年来, 同源异型盒基因家族 (homeobox genes) 在 VR 中的作用逐渐引起学者的重视。同源异型盒转录因子在血管的内皮细胞和平滑肌细胞中均有表达, 通过激活或抑制某些基因的表达调节细胞的分化、增殖和迁移, 但其调节下游靶基因的精确机制尚不清楚^[38]。

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 或 ECM 降解产物可通过与细胞上的整合素结合而使其激活, 提供一个生存信号, 维持细胞生存^[39]。但是也有证据表明: MMP2 的降解片段可以阻断上述作用, 从而促进细胞凋亡。基质及 MMPs 的表达变化可诱发凋亡^[40]。韧粘素 C (Tenascin C, TN-C) 对 SMC 的凋亡及表皮生长因子调节增殖都有重要的调控作用^[41]。

综上所述, 血管细胞对由不同的促凋亡及抗凋亡因子调节的凋亡有不同的敏感性, 这在血管重构中起着至关重要的作用。

5 细胞外基质在血管重构中的作用

细胞外基质是存在于组织细胞表面或细胞之间的一组蛋白大分子, 主要包括胶原蛋白、非胶原蛋白和蛋白多糖。ECM 一方面起着支撑和连接细胞, 维持器官形态的机械性作用; 另一方面与生长因子结合, 与细胞表达的整合素作用传导和整合细胞间的信号, 从而调节细胞的分化、增殖和其它功能, 并且协调细胞间的相互作用。同时, ECM 又受多种细胞因子及酶调节其组成处于动态变化之中。ECM 通过与血管细胞的相互作用参与血管重构。

高血压时血管细胞受多种细胞因子和生长因子的刺激, 增殖和分泌大量的细胞外基质, 如胶原 iv、 α FN 和富含半胱

氨酸酸性分泌蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 等合成明显增加。FN 是 ECM 的重要成分之一, 对细胞的粘附、迁移、转化和死亡有调节作用。FN 还参与 SMC 的表型及生长调节, 并具有化学趋化作用且有许多细胞结合位点, 可以被识别和与细胞整合素结合, 从而促进细胞的粘附和迁移^[42]。FN 可因 SMC 受 Ang Ⅱ的作用而合成增加^[20]。SPARC 是一种在重构组织中表达增高的基质蛋白, 它可以通过与结构基质蛋白如胶原等结合, 调节细胞与基质的相互作用, 与 PDGF、VEGF 和 FGF 结合抑制它们介导的细胞增殖, 并调节生长因子的活性, 具有抗粘附和抑制细胞周期的作用。SPARC 受到多种因子的调节, TGF- β 、PDGF 和 IGF-1 均可上调 SPARC 的表达, FGF 和 IL-1 可抑制其活性^[43]。TN 是多聚糖蛋白, 在重构的血管中表达增加。它对细胞功能的调节依赖于细胞的类型和分化状态。多种生长因子、细胞因子、血管活性肽、细胞外基质蛋白和生物力学因素产生的信号通过特殊的转录激活因子或增强子, 作用于 cis 调节元件复合体影响 TN 的表达^[44]。FN、Laminin 和其他一些细胞外基质蛋白水解产生的肽段, 可以诱导胶原酶的表达, 促进血管的生成和重构^[42]。在众多活性物质中较突出的是 TGF- β , 通过刺激细胞分泌胶原, 抑制金属蛋白酶分泌, 刺激蛋白酶抑制剂的表达, 从而抑制 ECM 的降解。

相反, 在大量 ECM 合成的同时, SMC 和内皮细胞合成基质金属蛋白酶 MMPs 增加, MMPs 是最重要的基质降解酶, 在 ECM 重组的部位易于表达。金属蛋白酶 MMPs 对于 VSMC 的增殖、迁移、凋亡和细胞外基质的降解都有重要的调节作用。MMPs 对 ECM 成分降解的过程需要 MMPs 和其体内激活剂如胞质素 (plasmin) 和抑制剂如 MMPs 组织抑制剂 (tissue inhibitors metalloproteinases, TIMP) 的协调作用。TIMP 和 tPA 主要由内皮细胞释放调节 MMPs 的活性。TIMP 转染的内皮细胞的迁移明显降低, ECM 的合成也明显受抑制, TIMP 是 MMPs 的主要组织抑制剂^[45]。ECM 的重构是一个活跃的降解与重合成的过程。

血管重构的过程可大致分为 4 个环节, 即信号的感受、信号的转导、调节子的释放和血管结构的变化。除异常动力因素之外, 血液循环中的 Ang Ⅱ、血栓素、炎症因子、粘附因子、氧化低密度脂蛋白、脂蛋白 (a) 和高血糖等诸多因素均可作为信号, 被感受器 (主要是内皮细胞) 感受, 再通过多种信号转导途径转导至其他感受器和效应器, 进而释放调节因子如生长因子、血管活性物质、细胞因子和基质调节因子等, 引起血管结构和功能的变化; 同时, 调节子又可作为反馈信息, 与感受器及信号发生作用, 而调节子之间又可相互作用。以上四环节之间形成复杂的网络调控关系, 调控血管重构的发生发展过程。

基于对 VR 的分子机制的了解, VR 不仅是高血压病也是多种心血管疾病的病理生理基础, 现已在治疗原发病如高血压、动脉硬化和糖尿病等的同时也注意对 VR 的防治。对逆转 VR 的研究也已成为血管生物学的热点之一, 并取得了不少进展。如人们发现 ACEI 在降压的同时又可逆转心血管重构; 抗氧化剂等减少自由基的产生, 抑制 LDL 氧化, 有利于

改善内皮功能紊乱,改善重构等等。同时,基因治疗也为VR的防治提供了广阔的前景。通过药物干预及基因治疗,逆转VR将成为多种心血管疾病治疗的重要措施。

[参考文献]

- [1] Baumbach, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension*, 1989, **13** (6 Pt 2): 968-972
- [2] Dickhout JG, Lee RM. Structural and functional analysis of arteries from young spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*, 1997, **29** (3): 781-789
- [3] Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med*, 1994, **330** (20): 1 431-438
- [4] Dzau VJ, Gibbons GH, Morishita R, Pratt RE. New perspectives in hypertension research: potentials of vascular biology. *Hypertension*, 1994, **23** (6 Pt 2): 1 132-140
- [5] Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, Bettoni G, Muesan ML, Cinelli A, et al. Vascular structure and functional alterations before and after the development of hypertension in spontaneously hypertension rat. *AJH*, 1994, **10** (9 Pt 1): 1 034-043
- [6] 孙宁玲, 徐成斌 (主编). 今日高血压. 中国医药科技出版社, 2000; 49-50
- [7] Langille BL. Blood flow-induced remodeling of the artery wall. In: Bevan JA, Kaley G, Rubanyi G, eds: *Flow-Dependent regulation of vascular function*. New York NY: Oxford, 1995; 277-299
- [8] Kamiya A, Togawa T. Adaptive regulation of wall shear stress to flow change in the canine carotid artery. *Am J Physiol*, 1980, **239** (1): H14-H21
- [9] Greene AS, Tonellato PJ, Lui J, Lombard JH, Cowley AW Jr. Microvascular rarefaction and tissue vascular resistance in hypertension. *Am J Physiol*, 1989, **256** (1 Pt 2): H126-H131
- [10] Brotherton AFA, Ioark JC. Prostacyclin biosynthesis in cultured vascular endothelium is limited by deactivation of cyclooxygenase. *J Clin Invest*, 1983, **72**: 1 255
- [11] Khachigian LM, Anderson KR, Halton NJ, Gimbrone MA Jr, Resnick N, Collins T. Egr-1 is activated in endothelial cells exposed to fluid shear stress and interacts with a novel shear-stress-response element in the PDGF A-chain promoter. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (10): 2 280-286
- [12] Dimmeler S, Hermann C, Galle J, Zeiher AM. Upregulation of superoxide dismutase and nitric oxide synthase mediates the apoptosis suppressive effects of shear stress on endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (3): 656-664
- [13] Dimmeler S, Assmus B, Hermann C, Haendeler J, Zeiher AM. Fluid shear stress stimulates phosphorylation of Akt in human endothelial cells: involvement in suppression of apoptosis. *Circ Res*, 1998, **83** (3): 334-341
- [14] Krieger JE, Dzau VJ. Molecular biology of hypertension. *Hypertension*, 1991, **18** (3 Suppl): I3-17
- [15] Skalak TC, Price RJ. The role of mechanical stresses in microvascular remodeling. *Microcirculation*, 1996, **3** (2): 143-165
- [16] Rakugi H, Kim DK, Krieger JE, Wang DS, Dzau VJ, Pratt RE. Induction of angiotensin converting enzyme in the neointima after vascular injury: possible role in restenosis. *J Clin Invest*, 1994, **93** (1): 339-346
- [17] Dzau VJ. Theodore cooper lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*, 2001, **37** (4): 1 047-052
- [18] Han Y, Runge MS, Brasier AR. Angiotensin I induces interleukin-6 transcription in vascular smooth muscle cells through pleiotropic activation of nuclear factor-kappa B transcription factors. *Circ Res*, 1999, **84** (6): 695-703
- [19] Rouet-Benzineb P, Contero B, Dreyfus P, Lafuma C. Angiotensin I induces nuclear factor-kappa B activation in cultured neonatal rat cardiomyocytes through protein kinase C signaling pathway. *J Mol Cell Cardiol*, 2000, **32** (10): 1 767-778
- [20] Tamura K, Chen YE, Lopez-Illasaca M, Daviet L, Tamura N, Ishigami T, et al. Molecular mechanism of fibronectin gene activation by cyclic stretch in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*, 2000, **275** (44): 34 619-627
- [21] Touyz RM, He G, El Mabrouk M, Schiffrin EL. P38 MAP kinase regulates vascular smooth muscle cell collagen synthesis by angiotensin I in SHR but not in WKY. *Hypertension*, 2001, **37** (2 part 2): 574-580
- [22] Haller H, Drab M, Luft FC. The role of hyperglycemia and hyperinsulinemia in the pathogenesis of diabetic angiopathy. *Clin Nephrol*, 1996, **46** (4): 246-255
- [23] Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal disease. *Circ Res*, 1998, **83** (12): 1 182-191
- [24] Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, Kurihara H, Murasawa S, Takai S, et al. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest*, 1999, **104** (7): 925-935
- [25] Bayer IM, Adamson SL, Langille BL. Atrophic remodeling of the artery-cuffed artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (6): 1 499-505
- [26] Lauth M, Berger MM, Cattaruzza M, Hecker M. Elevated perfusion pressure upregulates endothelin-1 and endothelin B receptor expression in the rabbit carotid artery. *Hypertension*, 2000, **35** (2): 648-654
- [27] Gerber HP, McMurtrey A, Kowalski J, Yan MH, Keyt BA, Dixit V, et al. Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase Akt signal transduction pathway: requirement for Flk-1/KDR activation. *J Biol Chem*, 1998, **273** (46): 30 336-343
- [28] Fukuo K, Hata S, Suhara T, Nakahashi T, Shinto Y, Tsujimoto Y, et al. Nitric oxide induces upregulation of Fas and apoptosis in vascular smooth muscle. *Hypertension*, 1996, **27** (3 pt 2): 823-826
- [29] Pollman MJ, Naumovski L, Gibbons GH. Vascular cell apoptosis: Cell type-specific modulation by transforming growth factor- β 1 in endothelial cells versus smooth muscle cells. *Circulation*, 1999, **99** (15): 2 019-026
- [30] Nagata S, Golstein P. The Fas death factor. *Science*, 1995, **267** (5203): 1 449-456
- [31] Sata M, Suhara T, Walsh K. Vascular endothelial cells and smooth muscle cells differ in their expression of Fas and Fas ligand and in their sensitivity to Fas ligand-induced cell death: implications for vascular disease and therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (2): 309-316
- [32] Sata M, Walsh K. Oxidized LDL activates Fas-mediated endothelial cell apoptosis. *J Clin Invest*, 1998, **102** (9): 1 682-689
- [33] Perlman H, Maillard L, Krasinski K, Walsh K. Evidence for the rapid onset of apoptosis in medial smooth muscle cells following balloon injury. *Circulation*, 1997, **95** (4): 981-987
- [34] Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation*, 1998, **97** (23): 2 307-315
- [35] Nicholson DW, Thornberry NA. Caspases, killer proteases. *Trends Biochem Sci*, 1997, **22** (8): 299-306
- [36] 邹飞燕, 杨和平, 涂玉林, 杨永宗. 动脉粥样硬化时平滑肌细胞凋亡的研究进展. 中国动脉硬化杂志, 1997, **5** (1): 75-79
- [37] Miyashita T, Reed JC. Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell*, 1995, **80** (2): 293-299
- [38] Gorski DH, Walsh K. The role of homeobox genes in vascular remodeling and angiogenesis. *Circ Res*, 2000, **87** (10): 865-872
- [39] Drake CJ, Cheres DA, Little CD. An antagonist of integrin $\alpha_v\beta_3$ prevents maturation of blood vessels during embryonic neovascularization. *J Cell Sci*, 1995, **108** (pt 7): 2 655-661
- [40] Baker AH, Zaltsman AB, George SJ, Newby AC. Divergent effects of tissue inhibitor of metalloproteinases 1, 2, 3 overexpression on rat vascular smooth muscle cell invasion, proliferation and death in vitro, TIMP-3 promotes apoptosis. *J Clin Invest*, 1998, **101** (6): 1 478-487
- [41] Jones PL, Crack J, Rabinovitch M. Regulation of tenascin-C, a vascular smooth muscle cell survival factor that interacts with the $\alpha_v\beta_3$ integrin to promote epidermal growth factor receptor phosphorylation and growth. *J Cell Biol*, 1997, **139** (1): 279-293
- [42] Kenneth MY. Fibronectin peptides in cell migration and wound repair. *J Clin Invest*, 2000, **105** (11): 1 507-509
- [43] Brekken RA, Sage EH. SPARC, a matricellular protein: at the crossroads of cell-matrix communication. *Matrix Biol*, 2001, **19** (8): 816-127
- [44] Jones FS, Jones PL. The tenascin family of ECM glycoproteins: structure, function, and regulation during embryonic development and tissue remodeling. *Dev Dyn*, 2000, **218** (2): 235-259
- [45] Fernandez HA, Kallenbach K, Seghezzi G, Grossi E, Colvin S, Schneider R, et al. Inhibition of endothelial cell migration by gene transfer of tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *J Surg Res*, 1999, **82** (2): 156-162

(此文编辑 朱雯霞)