

心血管病时冠状动脉微血管重构研究进展

董现锋 综述, 洪华山 审校

(福建医科大学附属协和医院心内科 福建省冠心病研究所, 福建省福州市 350001)

[关键词] 病理学与病理生理学: 血管重构机制: 综述: 冠状动脉: 微血管

[摘要] 冠状动脉微血管在冠状动脉血流量的调节中起着重要作用。研究表明高血压、冠心病、糖尿病、心肌病等都有冠状动脉微血管重构的发生, 其机制尚未完全清楚, 可能与血流动力学、神经体液因素、内皮功能障碍、平滑肌细胞和血管外膜成纤维细胞增殖及细胞外基质堆积等多种因素有关。

[中图分类号] R36

[文献标识码] A

既往对冠状动脉研究的焦点大多集中在心外膜的冠状动脉, 而心肌壁内冠状动脉微血管的研究常被忽视。冠状动脉微血管在冠状动脉血流量的调节中起着重要作用, 因而, 近年来, 心脏冠状动脉微血管重构已逐渐被重视。正常时, 冠状动脉阻力的大部分(95%)来自心肌壁内的小动脉和微动脉^[1]。即使大血管无明显狭窄, 由于微循环阻力增加亦可引起心肌灌注不足, 而导致缺血性心脏病事件的发生。在许多疾病中, 如高血压、冠心病、糖尿病及心肌病等患者中, 都存在明显的冠状动脉微血管重构。本文就冠状动脉微血管重构的定义、特点及发生机制等做一综述。

1 冠状动脉微血管及血管重构

对于微血管, 目前还没有统一的描述性术语。1998年 Podesser 等^[2]提出了动脉壁厚度与直径的双对数分类法, 但其主要是基于血管结构特点的分类, 由于定义不严谨而未被广泛采用。将微血管定义为血管内径 < 300 μm , 向毛细血管灌注血流的动脉性微血管和从毛细血管抽吸血液的静脉性微血管, 动脉性微血管包括直径小于 100~150 μm 的微动脉和直径大于 100~150 μm 的小动脉^[3]。本文所述冠状动脉微血管指动脉性微血管。

早在 1989 年 Baumbach 等^[4]提出高血压病可能与阻力血管结构的改变相关, 这些变化有: 血管腔变小及血管中层/管腔比值升高。但中层横截面积无变化, 并把这种变化描述为重构。此后, 血管重构一词就被单独用来描述伴有血管成份重排的管腔改变。1996 年一些心脏病专家对血管重构做了更精确的描述。根据重构过程中血管腔内径的改变分为管腔内径缩小的内向性重构和管腔内径增大的外向性重构。根据重构是否引起了血管壁成份的变化分为: ①伴有血管壁成份增加称为肥厚性重构; ②血管壁成份无改变时称为营养佳良性重构; ③血管壁成份减少时称为萎缩性重构^[5]。

[收稿日期] 2003-06-23

[修回日期] 2003-12-22

[作者简介] 董现锋, 硕士研究生, E-mail: dxfl16@hotmail.com。洪华山, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 享受国务院政府特殊津贴, 《高血压杂志》编委, 研究方向为冠心病、慢性心肌缺血的防治。E-mail: honghuashan@hotmail.com。

2 病理状态下冠状动脉微血管重构特征

2.1 高血压病

早期的研究表明, 高血压病时, 由于血流动力学因素及非血流动力学因素(如神经体液因素、胰岛素抵抗等), 可发生左心室肥厚, 同时可引起心肌间质纤维化及冠状动脉微血管结构和功能的改变, 壁应力增加, 血液流变学改变(如血液粘度增加)。Rizzoni 等^[6]通过组织病理及血管内超声等方法对高血压患者的冠状动脉微循环研究表明, 高血压时冠状动脉微循环有明显的重构发生, 包括血管腔缩小, 中膜厚度增加, 而中膜厚度/管腔比值下降, 并引起冠状动脉循环阻力增大, 血流贮备及冠状动脉舒张能力降低。冠状动脉血流量的异常可使高血压患者发生心衰、心肌梗死、猝死等多种并发症。高血压病时因压力负荷过重而发生左心室肥厚时, 心肌灌注不足而引起了冠状动脉微血管床的生长不足, 使单位心肌内微血管数量和总横截面积减少, 而密度下降, 血管中膜发生肥厚, 管腔直径变小, 中膜厚度/管腔比值下降, 血管外周纤维化^[7]。血管外周纤维化及胶原沉积的增加亦可影响冠状动脉血流量, 但冠状动脉血流量贮备还是主要取决于中膜增厚。这些改变一部分本身是适应性的保护机制, 如血管壁增厚可降低血管壁张力, 抵抗血管腔内压的增加; 同时血管腔狭窄可降低毛细血管灌注压而保护毛细血管和心肌细胞。另一方面, 可引起冠状动脉微小动脉舒缩功能障碍, 使血管舒张容量下降, 冠状动脉自身调节受损, 反应性充血减弱和血流贮备能力下降; 同时重构的微血管内皮功能明显异常, 表现为内皮依赖性舒张作用减弱, 对血管活性物质的反应性增强, 在应激状态时易发生痉挛收缩, 而导致冠状动脉灌注量大大减少, 而发生有或无症状性心肌缺血^[8,9]。

2.2 冠心病

单纯冠心病时, 仅可见到微冠状动脉密度轻度增加, 中膜无增厚, 管腔无狭窄。但在高血压合并冠心病时, 却发生类似于高血压病时的改变, 包括血管腔面积下降, 血管壁厚度增加, 血管外周纤维化等特征性结构改变, 并且冠心病可以加重高血压时的冠状动脉微血管病变^[10]。血管重构可引起舒张功能并最终导致收缩功能失调。Hong 等^[11]在慢性心肌缺血/心肌冬眠动物模型的研究发现, 冠状动脉左前降支

重度狭窄后其远端心肌壁内的小冠状动脉发生重构,特点是小冠状动脉血管壁内膜增生引起管壁增厚,管腔变小,壁/腔比值明显增加和血管外周纤维化,这一特殊的病理生理变化进一步降低心肌血流量,影响缺血心肌的再灌注,降低冠状动脉血流量和已受损的冠状动脉流量贮备,并加剧心肌纤维化和心功能恶化,可能是冠心病血管重建术后某些患者心功能无法完全甚至不能恢复的原因之一。微血管性心绞痛(X综合征)患者的冠状动脉造影是正常的,但却有明显的心肌缺血(心绞痛症状和心电图运动试验阳性等)。冠状动脉血流储备能力的降低是其重要的发病机制,包括冠状动脉微循环功能性和器质性的改变。对X综合征患者心肌活检可看到冠状小动脉外膜、内膜纤维化,中膜肥厚,内皮细胞变性,血管稀疏等改变^[12]。

2.3 糖尿病

糖尿病时,冠状动脉微血管的结构改变包括微动脉壁增厚,血管外周纤维化,毛细血管瘤及微动脉增生和毛细血管密度降低,但血管壁/腔比值改变不明显。这些病理变化可引起小冠状血管阻力增加,最大冠状动脉血流贮备量下降和代谢性冠状动脉血流量下降,这些是糖尿病心肌病变的重要病理基础^[13]。Yu等^[14]对自发性2型糖尿病大鼠和正常大鼠的对比研究发现,早在15周龄糖尿病大鼠的血糖值尚正常时,心脏微动脉血管外周纤维化增加和血管壁/腔比值增加;同时冠状动脉血管阻力增加,血流量下降,并指出在糖尿病早期微血管病变发展过程中,微动脉重构的严重性与冠状动脉循环功能恶化直接相关。

2.4 心肌病

心肌病患者伴有广泛的心肌及血管损害。扩张型心肌病时微血管直径变小,胶原产生增加,而肥厚型心肌病时血管重构明显。Mundhenke等^[15]对肥厚型心肌病患者行心内膜活检发现,心肌壁内小动脉微动脉密度降低,中膜面积及血管外周胶原面积增加。Schwartzkopf等^[16]研究发现,肥厚型心肌病患者平均直径300 μm的心肌壁内微动脉发生了节段性重构,包括血管壁的增厚和管腔面积的减少,而且这种重构多见于室间隔部位;随着疾病的发展,血管腔进一步变小,这表明肥厚型心肌病患者心肌壁内微动脉重构具有重要的预后意义;同时心肌细胞肥大与微动脉密度呈负相关,心内膜下微动脉密度下降可进一步引起微动脉总横截面积下降。这些变化使冠状动脉血流量下降而引起心绞痛和缺血性心脏病事件的发生。

3 冠状动脉微血管重构机制

血管重构的机制十分复杂,至今为止尚未完全清楚。血流动力学、神经体液因素、内皮、血管平滑肌细胞和外膜成纤维细胞及其细胞外基质等均可能参与了重构的过程,亦可能有遗传、环境、精神等多种因素的参与。

3.1 血流动力学因素

多数学者认为血流动力学因素在血管重构中起到了关键作用,包括切变应力、张力等,其中切变应力的属性和大小在长期维护血管的结构与功能中具有重要意义。遵循泊肃

叶定律,切变应力与血流速度、血液粘度成正比,而与管腔半径的立方成反比^[17],如果血流速度增加,血管壁就发生代偿性扩张,而产生的剪切力不足时,血管内径缩小而发生重构(内向性重构);同时,切变应力增加可导致ATP及P物质释放,从而刺激内皮细胞释放前列环素、一氧化氮等舒张因子,并抑制内皮素等缩血管物质释放,导致血管腔增大(外向性重构)^[18]。刘艳春等^[19]采用新的血管体外应力培养系统,研究了切变应力对血管平滑肌细胞增殖的影响,证明低切应力作用于血管内皮细胞,影响血管平滑肌细胞增殖和凋亡之间的平衡,使血管平滑肌细胞增殖超过凋亡,导致血管壁增厚,发生血管重构。

3.2 神经体液因素

多种体液内分泌因素参与微血管的重构,包括血管紧张素 $\text{Ang} \text{ I}$ (angiotensin I , Ang I)、醛固酮、内皮素、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等。另外,糖耐量降低、胰岛素抵抗以及高胰岛素血症等在血管重构中也起着重要作用。下面主要阐述肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在微血管重构中的机制。

RAS通过影响血管紧张性、体液和电解质平衡及交感神经活性在心血管稳态调节中占有极其重要的地位。RAS的过度激活与各种心血管疾病的发生发展密切相关,特别在心血管重构中起着重要作用^[20]。血管紧张素原在肾素作用下转变为血管紧张素 iv (angiotensin iv , Ang iv), Ang iv 又在血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)作用下转变为Ang II 。目前已知人体内Ang II 受体主要有Ang II 型受体(AT $_1$)和2型受体(AT $_2$)两种亚型,其中AT $_1$ 受体介导Ang II 的大部分生理功能。Ang II 是RAS中引起血管重构的主要物质。大量的报道证实Ang II 与细胞(心肌细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞)的特异性受体AT $_1$ 结合,通过G蛋白-磷脂酶C-磷脂酰肌醇系统及酪氨酸蛋白激酶系统,导致细胞内 Ca^{2+} 浓度增高,激活蛋白激酶C。一方面蛋白激酶C可使核内基因转录增加,DNA和蛋白质合成增多;另一方面升高的 Ca^{2+} 又可诱导早期反应基因c-fos、c-myc等的转录,促进细胞的DNA合成和增殖。并诱导各种内皮生长因子、TGF- β 和血小板源生长因子的合成,刺激胶原纤维增生,促进心血管重构^[21, 22]。

大量的研究表明,血管紧张素转化酶抑制剂对高血压患者出现的血管重构具有明显的抑制作用。Rosendorff等^[23]在自发性高血压大鼠出生后即给予卡托普利,则不会发生高血压、心肌肥厚及血管重构。血管紧张素受体拮抗剂也可阻断Ang II 的心血管效应。Li等^[24]用不同剂量的AT $_1$ 受体拮抗剂氯沙坦治疗自发性高血压大鼠和魏-凯二氏大鼠的对照研究表明,氯沙坦可使包括冠状动脉在内的四个血管床的小动脉中膜厚度和中膜/管腔比值降低,并呈剂量依赖性。上述研究的结果说明了Ang II 在血管重构中的重要作用。

3.3 内皮细胞功能障碍与血管平滑肌细胞增殖

内皮是一种具有多种分泌功能的器官,在调节心血管功能方面具有非常重要的作用。血管内皮细胞合成与释放多种缩血管活性物质,如内皮素、前列腺素 H_2 、Ang II 等;舒血

管活性物质如前列腺素、一氧化氮等。其中内皮素 1 是迄今为止体内最强的缩血管活性肽,同时具有较强的生长因子样活性,可通过旁分泌和自分泌方式,激活磷脂酶 C 起到有丝分裂原的作用,刺激血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)内一些原癌基因的表达,增加 VSMC 的 DNA 合成而促进 VSMC 增殖;而一氧化氮可松弛血管平滑肌,抑制血小板粘附聚集,抑制平滑肌细胞分裂、增殖,减少胶原纤维、弹力纤维的产生^[25]。内皮细胞功能障碍是心血管疾病的重要的病理生理过程,它可引起收缩/舒张因子比例失调,主要表现为内皮依赖性舒张功能受损, G-蛋白依赖的细胞外信号转导途径缺陷,粘附分子水平升高,而导致血小板聚集、血管平滑肌细胞增殖,促进血管重构^[11, 25]。周胜华等^[26]研究表明,在 X 综合征患者的病理证实有微动脉纤维肌性增生,管壁肥厚增生和内皮细胞变性等,并有血管内皮依赖性舒张功能明显受损,间接反映其冠状动脉内皮功能失调,提示系冠状动脉微血管内皮功能异常导致其扩张储备功能降低、动力异常,在其发病中起着重要的作用。

血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖是血管重构的细胞学基础。在冠心病和高血压病的发生发展过程中,内皮细胞损伤后的一系列改变导致 VSMC 增殖及胶原合成增加;同时 VSMC 还释放多种生长因子和细胞因子,如血小板源生长因子、成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子等,并形成调节网络,通过丝裂素活化蛋白激酶通路、磷脂酶 C-蛋白激酶 C 通路、Src-FAK 通路等信号转导途径,促进 VSMC 大量增殖;受到刺激的内皮细胞和 VSMC 又合成多种金属蛋白酶,为 VSMC 的游走和迁移创造了条件^[27]。Hong 等^[11, 22]研究表明,慢性缺血/冬眠心肌壁内小冠状动脉重构的细胞学基础是内膜平滑肌细胞增殖,而增殖平滑肌细胞的 AT₁ 受体、β₁ 肾上腺素能受体和 TGF-β₁ 表达增强。

3.4 血管外膜成纤维细胞增殖及细胞外基质堆积

细胞外基质及血管外膜在血管重构中的作用一直被忽视。近年来的研究使人们认识到外膜异常可导致血管病理改变,特别是随着对活性氧物质研究的进展,对外膜在血管重构中的作用开始日益受到关注^[28]。目前认为是多种因素(包括 Ang Ⅱ和一些细胞因子)引起外膜中 NAD(P)H 氧化酶的激活,促使外膜成纤维细胞增殖并转化为肌成纤维细胞,同时产生 O₂⁻, O₂⁻ 被细胞间超氧化物歧化酶转化为 H₂O₂ (一种更稳定的可穿透细胞的中膜平滑肌肥大刺激因子),后者以多种形式(降低鸟苷酸环化酶敏感性,激活细胞外信号调节激酶等)影响血管壁的功能,引起血管内皮功能障碍和血管平滑肌细胞增殖。肌成纤维细胞具有收缩性,可产生大量的细胞外间质,从而使细胞间质的形成失衡,而可能最终导致了中膜平滑肌细胞、内皮细胞生长和血管动力学变化,从而参与了血管重构的发生^[29, 30]。周兴文等^[31]通过反义核苷酸技术探讨了 Ang Ⅱ对血管外膜成纤维细胞的影响,表明 Ang Ⅱ可能与其多个亚型受体结合,并通过多种途径介导了血管外膜成纤维细胞的增殖,在血管重构中起到了重要作用。

4 结语

与心外膜冠状动脉研究比较,目前对心内膜小冠状动脉的研究很少且被忽视。但越来越多的证据表明冠状动脉微血管在心肌的血供中起着重要作用。在多种病态情况下,都有不同程度的冠状动脉微血管重构的发生,而后者常常降低冠状动脉血流量和已受损的冠状动脉流量贮备,并加剧心肌纤维化和心功能恶化。因此,在继续积极研究心外膜冠状动脉病变的同时,关注病态下冠状动脉微血管结构和功能的改变亦是重要的研究领域。但目前对冠状动脉微血管的研究相对滞后,进一步加强对冠状动脉微血管重构机制以及药物干预的研究,必将提高我们对血管重构的认识,对心血管疾病的防治策略的制定从而减少心血管事件的发生有着重要的意义。

[参考文献]

- [1] Bradley AT, Alpert JS. Coronary flow reserve. *Am Heart J*, 1991, **122**: 1116-128
- [2] Podesser BK, Neumann F, Neumann M, Schreiner W, Wollenek G, Mallinger R. Outer radius-wall thickness ratio, a postmortem quantitative histology in human coronary arteries. *Acta Anat*, 1998, **163**: 63-68
- [3] Komaru T, Kanatsuka H, Shireto K. Coronary microcirculation: physiology and pharmacology. *Pharmacol Ther*, 2000, **86**: 217-261
- [4] Baumbach GL, Heistad DD. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension*, 1989, **13**: 968-972
- [5] Mulvany MJ, Baumbach GL, Aalkjaer C, Heagerty AM, Korsgaard N, Schiffrin EL, et al. Vascular remodeling. *Hypertension*, 1996, **28**: 505-506
- [6] Rizzoni D, Palombo C, Porteri E, Muesan ML, Kozakova M, Canna GL, et al. Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodeling in hypertensive patients. *J Hypertens*, 2003, **21**: 625-631
- [7] Preik M, Kelm M, Strauer BE. Management of the hypertensive patient with coronary insufficiency but without atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*, 2003, **18**: 255-259
- [8] 李悦梅, 杨永宗. 高血压血管重构的研究进展. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11**: 171-174
- [9] 李小鹰. 高血压时冠状动脉小动脉及微动脉病变的临床特点. *中国病理生理杂志*, 2000, **16**: 1022-024
- [10] 李小鹰, 李蕊, 于雯, 石怀银, 韦力. 老年高血压左室肥厚患者冠状循环微血管病理改变特点. *中华心血管病杂志*, 2001, **29**: 527-530
- [11] Hong H, Aksentov S, Guan X, Follon JT, Waters D, Chen C. Remodeling of small intramyocardial coronary arteries distal to a severe epicardial coronary artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 2059-065
- [12] 陶以嘉, 戎卫海. 无心外膜冠状动脉病变的微血管性心绞痛. *中国微循环杂志*, 2001, **12**: 273-275
- [13] Nahser PJ, Brown RE, Oskarsson H, Winniford MD, Rossen JD. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus. *Circulation*, 1995, **91**: 635-640
- [14] Yu Y, Ohmori K, Kondo I, Yao L, Noma T, Tsuji T, et al. Correction of function and structural alterations of the coronary arterioles during development of type Ⅱ diabetes mellitus in rats. *Cardiovasc Res*, 2002, **56**: 303-311
- [15] Mundhenke M, Schwartzkopff B, Strauer BE. Structural analysis of arteriolar and myocardial remodeling in the subendocardial region of patients with hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy. *Virchows Arch*, 1997, **431**: 265-273
- [16] Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alteration of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31**: 1089-096
- [17] Landzberg BR, Frishman WH, Lerrick K. Pathophysiology and pharmacological approaches for prevention of coronary artery restenosis following coronary artery balloon angioplasty and related procedures. *Prog Cardiovasc Dis*, 1997, **39**: 361-398

(下转第 120 页)

(上接第 118 页)

- [18] Dull RO, Tarbell JM, Davies PF. Mechanisms of flow-mediated signal transduction in endothelial cells: kinetics of ATP surface concentrations. *J Vasc Res*, 1992, **29**: 410-419
- [19] 刘艳春, 姜宗来, 刘波, 张峰, 张炎, 李玉泉. 低切应力对体外培养动脉的平滑肌细胞增殖和凋亡的影响. *医用生物力学*, 2002, **17**: 198-202
- [20] Campbell SE, Katwa LC. Angiotensin I^{II} stimulated expression of transforming growth factor $\beta 1$ in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol*, 1997, **29**: 1947-958
- [21] De Mello WC, Danser AH. Angiotensin I^{II} and the heart: on the intracrine rennin-angiotensin system. *Hypertension*, 2000, **35**: 1183-1188
- [22] Hong H, Asenov S, Chen CG. Upregulation of angiotensin subtype receptor 1 and beta adrenergic receptor and downregulation of angiotensin subtype receptor 2, transforming growth factor $\beta 1$, and transforming growth factor β receptor I^{II} in intimal hyperplasia of intramyocardial coronary arteries distal to a severe epicardial coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**: 296A
- [23] Rosendorff C. The rennin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 1996, **28**: 803-812
- [24] Li JS, Sharifi AM, Schiffrin EL. Effect of AT_1 angiotensin receptor on struc-

- ture and function of small arteries in SHR. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, **30**: 75-83
- [25] Oparil S, Weber MA. Hypertension: a companion to Brenner & Rector's the kidney. *St Louis WB Saunders Company*, 1999, 158-162
- [26] 周胜华, 刘启明, 祁述善, 沈向前, 赵延恕, 赵水平, 等. 血脂和内皮功能异常在微血管性心绞痛发病学中的意义. *中华心血管病杂志*, 2002, **30**: 269-271
- [27] 秦旭平, 廖端芳, 李元建. 血管平滑肌细胞增殖及其调控. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9**: 450-454
- [28] Rey FE, Pagano PJ. The reactive adventitia fibroblast oxidase in vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**: 1932-971
- [29] Zalewski A, Shi Y. Vascular myofibroblasts: lessons from coronary repair and remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 417-422
- [30] Wang HD, Xu S, Johns DG, Du Y, Quinn MT, Cayatte AJ, et al. Role of NADPH oxidase in the vascular hypertrophic and oxidative stress response to angiotensin I^{II} in mice. *Circ Res*, 2001, **88**: 947-953
- [31] 周兴文, 杨永健, 张鑫, 朱峻, 李刚. 转染血管紧张素 I^{II} 型受体反义核苷酸对血管外膜成纤维细胞增殖的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9**: 294-297

(此文编辑 文玉珊)