

抑制血管增生可能是动脉粥样硬化新的治疗策略

孙海燕¹ 摘译, 刘舒² 校

(首都医科大学附属安贞医院 1. 心内科; 2. 动脉粥样硬化研究室, 北京市 100029)

在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发展过程中, 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)对血管壁炎症、脂蛋白沉积以及斑块纤维帽的形成和稳定起重要作用。在支架内再狭窄、旁路移植血管阻塞、移植血管病的形成和发过程中, VSMC 表现为增殖反应。实验和临床证据表明对于血管内再狭窄及其他血管增生等疾病, 抗增殖治疗有着很大潜力。因此, 调节细胞周期抑制血管增生已成为一种新的治疗策略。

1 细胞周期和血管增生

促有丝分裂生长因子最终有一个共同的信号转导途径——细胞周期。细胞周期各阶段由细胞周期依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDK)调节。CDK 和其调节亚单位

——细胞周期蛋白(cyclin)形成全酶起作用。细胞周期的进程也被细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(cyclin dependent kinase inhibitors, CKI)如 P27^{KIP1}和 P21^{CIP1}调节, 其与 CDK 结合可以抑制后者的活性。细胞周期的进程除了被 cyclin CDK 复合体调控外, 还被转录因子调节, GAX 和 GATA-6 是 VSMC 中与细胞周期相关的转录因子, 可转录激活 CDK 和 CKI。另外, NO 可以抑制有丝分裂原刺激的周期蛋白 A 启动子活性, 并可通过上调 P21^{CIP1}抑制细胞增殖。GAX、GATA-6 和 NO 的抗增殖作用使得它们成为治疗血管增生性疾病有吸引力的作用靶点。

血管 MSC 能合成和分泌生物活性物质以调节其收缩和舒张、炎症反应、增殖和其质改变。细胞增殖和其他细胞过程密切相关。

(下转第 44 页)

(上接第 9 页)

例如,控制细胞周期的细胞器可调节细胞分化和调亡。当细胞周期进展被过度表达的细胞周期抑制蛋白 P21^{CIP1}或抗 σ -myc 的反义寡聚核苷酸(ligonucleotides, ODN)阻滞时,VSMC 也被抑制。增殖和炎症也是相互联系的,通过抑制粘附因子的表达能够使细胞保持一种非活性的表型,从而降低细胞对 As 和血管疾病的反应。炎症反应中必需的酶环加氧酶 2 也以细胞周期依赖的方式进行表达。相反,细胞因子也可影响细胞周期的进程,例如,单核细胞迁移抑制因子能稳定细胞周期抑制蛋白 P27^{KIP1},抑制细胞增殖。

2 细胞周期抑制剂作为治疗策略

随着对血管增生性疾病分子机制的了解,抑制或阻断血管增生这一病理过程已经发展成为新的治疗策略。抗增殖

治疗中,研究的焦点转移到作用于“最后共同通路”——细胞周期。药物、周位素放射线、基因治疗都能达到抑制细胞周期的目的。它们可以通过细胞毒性或细胞生长抑制作用来抑制血管增生。

2.1 药物治疗

药物治疗的重点是细胞生长抑制分子。最有前景的药物是雷帕霉素(rapamycin, RAPA)。RAPA 是一种大环内酯类抗生素,是吸水性链霉菌自然发酵的产物。最近研究已经阐明 RAPA 对 VSMC 细胞周期的调节作用以及抑制新生内膜形成分子机制。

雷帕霉素(RAPA)和 FK 结合蛋白 12(FK binding protein, FKBP)形成复合体,

(下转第 115 页)

(上接第44页)

FKBP 是一组特殊的细胞内结合蛋白,称之为亲免疫素。这种 RAPA-FKBP 复合物抑制哺乳类动物 RAPA 作用位点 mTOR。此外,它可以调节 G1 期 CDK。mTOR 激活 70 kDa 的 S6 蛋白激酶,此酶能够调节 40 kDa 核糖蛋白 S6 磷酸化水平。mTOR 通过磷酸化和灭活真核启动子 4E(eIF4E)抑制剂-eIF4E 结合蛋白而增加 eIF4E 的活性。70 kDa 的 S6 蛋白激酶和 eIF4E 是启动蛋白质翻译的关键因素,通过 mTOR 抑制翻译启动是 RAPA 抑制细胞增殖的主要机制。另外,RAPA 还可以抑制 VSMC 迁移、AngII 引起的细胞肥大和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)介导的细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子的表达。

在随机双盲 VAVEL 实验中,238 名患者分别接受标准支架和 RAPA 包被支架治疗,结果显示,RAPA 组 1 年内再狭窄率为 0%,对照组为 20%,($P \leq 0.001$)。正在进行的临床实验也证明了 RAPA 在防治由于内膜增生引起的动脉血管疾病或慢性移植血管疾病的有效性。

另一个有意义的药物是紫杉醇(taxol),它有细胞毒作用并被用于治疗卵巢肿瘤。紫杉醇促进微管聚合,抑制微管分解,从而通过抑制有丝分裂抑制细胞分裂,促进细胞死亡,在动物模型中可以防止新生内膜的形成。临床上能否防治再狭窄,现已有临床实验(ELUTES, TAXUSI, ASPECT)通过包被支架局部释放药物进行评估。在最初 15 个用紫杉醇包被支架的病人中,术后 6 个月内支架内再狭窄显示有微小病变。

2.2 近距离放射治疗

局部释放 β 或 γ 射线到置放支架的动脉。其最主要的作用是放射线导致血管细胞 DNA 的破坏使细胞停滞于 G1 期,或通过 P53 介导 P21^{CIP1} 上调促进细胞凋亡,以减少内膜组织的增生反应。迄今为止,未见令人信用的资料表明放射治疗在非支架动脉阻塞的有效性。安全性主要考虑再内皮

化延迟增加了支架内血栓的危险、迟发动脉瘤形成和因损伤细胞而导致的组织过度增生。

2.3 基因治疗

基因治疗的观点从反义 ODN 到转录因子“decoy 法”再到某些特殊基因的过度表达,通过基因转移达到抑制细胞生长的目的。反义 ODN 用来抑制细胞周期调节基因如编码 $c-myc$ 、 $c-myb$ 、PCNA 或各种 CDK 基因的表达,已经成功应用于血管病变模型中。但最近一个抗 $c-myc$ 反义 ODN 临床实验没有说明有防止支架内再狭窄的作用。

转录因子 decoy OCN 直接作用于 E2F(称之为“E2F decoy OCN”),抑制 E2F 激活多个细胞周期调节基因的表达,从而抑制球囊损伤引起的动脉和移植静脉新生内膜过度增生。第一个用基因工程技术抑制静脉移植血管中细胞周期的临床实验 PREVENT I 是前瞻性随机对照实验,阐明了外周血管阻塞的高危人群,在外科手术中用 E2F decoy ODN 转染人旁路移植静脉的安全性和生物功效。尽管结果是初步的,但该实验提供了抗增殖基因治疗可行性的证据。在常规外科旁路手术治疗时联合基因治疗,为防止冠状动脉和外周旁路血管狭窄提供了一种安全和有效的方法。

3 前景和瞻望

血管增生是 As 的中心环节,并与细胞迁移、炎症、凋亡和细胞外基质改变等细胞反应相关。血管增生是介入术后再狭窄、移植血管病和冠状动脉搭桥术后再狭窄的主要病理生理过程。尽管对于 As,抗增殖治疗的利弊尚在争论,但通过作用于细胞周期调节蛋白,抑制细胞增殖防止支架内再狭窄和静脉桥阻塞无疑是一个重要的进步。

[摘译自 Victor J Dzau. Vascular proliferation and atherosclerosis: New perspectives and therapeutic strategies.

Nat Med, 2002, 8 (11): 1 249-256]

(此文编辑 胡必利)