

•专题报告摘要•

[文章编号] 1007-3949(2007)15-07-0530-01

外膜成纤维细胞的激活是动脉粥样硬化早期事件之一

胡 维 诚

(山东大学医学院病理生理学教研室, 山东省济南市 250012)

[关键词] 病理学与病理生理学; 血管外膜; 成纤维细胞; 动脉粥样硬化

在本课题组和其它学者有关研究的基础上, 本文提出一个新的假说: 各种造成内皮细胞损伤的危险因素激活动脉外膜成纤维细胞, 成纤维细胞被激活的表现: ①呈现增生样改变; ②分化为肌成纤维细胞表型并向血管内膜迁移; ③合成和释放细胞外基质成分增多; ④合成和释放促炎性细胞因子。外膜成纤维细胞的激活促使动脉粥样硬化(As)早期病灶的形成。本假说为从血管外膜用药和从外膜进行基因治疗治疗血管疾病提供了理论依据。

传统上认为血管外膜主要起到支撑作用。在近几十年对全世界 AS 研究起到最重要作用的“损伤-反应假说”和“炎症说”提到的是内膜损伤和包括中膜平滑肌细胞在内的反应, 主要涉及到动脉壁的内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞和 T 淋巴细胞等。

近些年来对动脉外膜, 特别是对动脉外膜成纤维细胞研究日见增多。目前的基本观点是: 在 As 病灶形成过程中动脉外膜出现了炎症反应, 外膜炎症如同动脉中膜萎缩是晚期 As 病灶的病理学特征之一。

我们观察了载脂蛋白 $E^{-/-}$ 小鼠从主动脉起始部直接延伸进入冠状动脉主干的“延伸病灶”, 冠状动脉主干外膜无炎性细胞聚集的不发生延伸病灶, 发生延伸病灶的外膜部位均有炎性细胞聚集, 而且是以淋巴细胞为主。对 6 周龄载脂蛋白 $E^{-/-}$ 小鼠喂高脂食物, 连续观察主动脉根部 As 病灶形成的过程, 我们发现在高脂喂养后第 2 周单核细胞趋化蛋白及其受体的 mRNA 最早表达于动脉外膜的间质细胞; 首先在外膜出现大量 BrdU 和 ICAM-1 阳性细胞聚集。分离高脂喂养 2 周后载脂蛋白 $E^{-/-}$ 小鼠主动脉外膜成纤维细胞培养, 用基因芯片技术发现大量与细胞增殖有关的基因及许多促炎因子基因表达上调。我们还发现在主动脉移植大鼠, 移植后 1 周外膜有大量 Vimentin 阳性细胞聚集, PCNA、Ki-67 和 ICAM-1 阳性细胞首先出现在移植血管外膜部位。

血管腔内定位基因转染无疑是一种有效途径, 但有相当多的局限性。血管外膜的特定位置决定了作为给药途径和基因治疗的部位有着“先天”的优势。

[作者简介] 胡维诚, 教授, 博士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化发病机制的实验研究和家族性高脂血症基因突变研究, E-mail 为 huweicheng@sdu.edu.cn

(此文编辑 胡必利)