

冠状静脉向动脉转化的研究进展

谭兰兰¹, 武晓静², 周 骐³

(1. 重庆医科大学, 重庆市 400000; 2. 深圳大学总医院心血管内科, 广东省深圳市 518000;

3. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆市 400000)

[关键词] 静脉内皮细胞; 动脉内皮细胞; 血管分化; 心肌梗死

[摘要] 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)病理特征为不稳定粥样硬化斑块破裂或糜烂基础上血小板聚集、并发血栓形成、冠状动脉痉挛收缩、微血管栓塞导致急性或亚急性心肌供氧的减少和缺血加重,有研究表明冠状静脉可向冠状动脉转化。本文综述了血管生成的分类、冠状静脉向动脉转化的过程、冠状静脉向动脉转化的临床意义和潜在治疗靶点的探索,为今后冠状动脉再生提供治疗依据。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Research progress of coronary vein to arterial transformation

TAN Lanlan¹, WU Xiaojing², ZHOU Qi³

(1. Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China; 2. Department of Cardiology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China; 3. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400000, China)

[KEY WORDS] venous endothelial cells; arterial endothelial cells; vascular differentiation; myocardial infarction

[ABSTRACT] The pathological characteristic of coronary heart disease (CHD) is rupture or erosion of atherosclerotic plaques of coronary artery which induces platelet aggregation, thrombosis, coronary artery spasm, microvascular embolism. They cause acute or subacute hypoxia or ischemia of myocardium. Studies show that coronary arterial endothelial cells can differentiate from venous endothelial cells. This review illustrates the classification of angiogenesis, the process of differentiation and clinical significance of coronary venous endothelial cells to arterial endothelial cells and the exploration of potential therapeutic targets. It aimed at providing reference for the future coronary angiogenesis.

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)是引起人类死亡的主要疾病之一,目前每年有大量患者接受药物治疗、血管介入或冠状动脉搭桥手术;因此,探索心肌缺血后血管新生以及组织修复的机制将有助于为临床提供新的治疗潜能。以往普遍认为心外膜的前体细胞由于具有向心肌深层扩散及分化的能力形成了冠状动脉内皮的主要来源^[1];然而,近年来发现冠状动脉起源于静脉窦的静脉内皮出芽生长,当静脉内皮细胞移行到心肌间时会发生去分化;心肌间的静脉细胞分别转化为动脉和毛细血管,而留在表面的细胞再分化成静脉^[2]。这些结果表明,一些已经分化的静脉细胞仍然保持发育可塑性,而位置特异性的心脏局部

微环境信号能够触发它们的去分化和转化为冠状动脉、毛细血管或者再次分化为静脉。深入理解这种新的细胞分化重组过程以及明确位置特异性的调节分化的内源性信号,对于心脏血运重建具有重大的意义。本文综述了近年来静脉内皮细胞再分化为动脉内皮细胞的机制,为今后的冠状动脉再生治疗提供依据。

1 血管生成的分类

组织的血管化过程就是血管丛向动脉、静脉或者毛细血管分化的过程,在器官特异性和其内部环境共同作用下,诱导血管床向动脉或者静脉进行重

[收稿日期] 2019-06-17

[修回日期] 2019-08-29

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81370404)

[作者简介] 谭兰兰,硕士研究生,研究方向为冠心病病理生理机制, E-mail 为 1322673856@qq.com。通信作者周骐,博士,副主任医师,硕士生导师,研究方向为冠心病病理生理机制, E-mail 为 drzhouqi@126.com。

塑,这一过程需要细胞增殖、迁移、管腔形成等多种不同的细胞行为紧密协调,而出芽生长是最初的细胞事件^[3]。有研究利用动脉环出芽分析及细胞示踪方法观察了出芽生长期间内皮细胞的迁移动力学,发现内皮细胞在延长的分支上具有更高的活性^[4];在顶端位置形成了内皮细胞与尖端细胞并存的混合细胞群,内皮细胞通过向顶端生长来抑制已经形成的尖端细胞,其结果是在促进血管新生的同时又防止了过度生长^[5],这种平衡关系对于调控血管新生的出芽生长非常重要。在静脉芽的迁移过程中,心脏局部微环境的信号诱导了血管生成、去分化并逐步转化为冠状动脉、毛细血管或维持静脉表型;但是确切的机制尚不清楚。

2 冠状静脉向动脉转化的过程

冠状动脉发育和再生始终是研究的热点,早期研究表明冠状动脉萌芽于主动脉^[6-9];然而,通过鸡-鹌鹑嵌合体的实验发现冠状动脉起源于胚胎中的一种短暂结构-心外膜原,心外膜原与发育中的心脏接触并扩散,形成心外膜和部分心脏内部结构^[10-11];因此形成了当前普遍观点:冠状动脉来源于心外膜原,经过上皮细胞-间充质细胞转化,分化为内皮前体细胞,经过再次诱导和组装后形成内皮细胞^[12]。最近通过小鼠谱系追踪实验表明,尽管心外膜原可形成间充质细胞和血管平滑肌细胞,但如果局部存在冠状动脉内皮细胞,心外膜原向内皮细胞的分化能力大大降低^[13-16]。进一步研究发现,冠状动脉内皮主要来源是静脉窦的静脉内皮细胞再分化:静脉窦是位于胚胎心脏流入部位内皮衬里的腔^[2],在巨头鲸经典胚胎学研究中,已经确定静脉窦是心脏最早出现血管的部位^[17],在小鼠中也已经证实未分化的冠状动脉血管网与静脉窦相连^[18],静脉细胞在心肌间出芽生长,然后去分化并扩散形成冠状丛,随后再分化并重塑成冠状动脉、毛细血管和静脉;次要来源是心内膜:静脉细胞首先形成孤立的“细胞岛”,然后在室间隔附近连接成冠状血管丛,进一步发生再分化。一位因急性冠状动脉综合征而行心脏隐静脉移植的患者,静脉血管在光学相干断层成像术下(optical coherence tomography, OCT)呈现动脉化的三层血管壁结构,伴内膜血栓形成,与以往推测内膜形成的现象不同^[19]。综上,关于冠状动脉的起源研究较多:主动脉、心外膜原、冠状静脉窦、心内膜原、移植后静脉动脉化等。

3 冠状静脉向动脉转化的调控机制

3.1 COUP-TF2 介导的调控机制

单细胞 RNA 测序可以描述单个细胞基因转录的动态转变,有研究将单细胞 RNA 测序数据库按照连续变量或者离散变量进行分类来确定与发育相关的转录,通过静脉窦细胞向冠状动脉表型转化的数据计算分析以及体内实验,发现即使在部分细胞群落跨过转录阈值形成前动脉之前,小鼠的静脉窦细胞仍然始终发生着向动脉的转化,并不断产生前-动脉状态的细胞群落,并最终形成了冠状动脉;而阻断前动脉细胞的形成能够抑制动脉新生。在冠状动脉血流形成之前,在不成熟的冠状血管丛内的前-动脉细胞已经能够表达成熟动脉的标志物,并伴有细胞周期减慢。虽然 COUP-TF2 是导致静脉形成的主要基因,但是 COUP-TF2 维持静脉表型并抑制向动脉分化的机制尚不清楚;单细胞测序发现 COUP-TF2 并不能促进内皮细胞向静脉分化,也不能抑制动脉表型的基因表达;COUP-TF2 是通过抑制前动脉细胞形成(通过促进细胞循环基因表达抑制血管丛内的静脉细胞克服转录阈值向前动脉细胞转化)来抑制成熟动脉的形成,一旦前动脉细胞形成,COUP-TF2 并不发挥作用^[20]。因此,COUP-TF2 是通过抑制静脉细胞周期基因来发挥功能,这一过程并不依赖于血液灌注。

3.2 趋化因子梯度介导的调控机制

组织的血管化过程就是血管丛向动脉、静脉或者毛细血管分化的过程。趋化因子能够为白细胞、内皮细胞、内胚层细胞、生殖细胞和神经细胞等多种细胞通过提供梯度或激活整合素信号提供迁移的位置信息^[21]。有研究在斑马鱼鳍模型上分析了血管丛形成和重塑过程中内皮细胞的迁移,发现生长中的血管内皮细胞最初通过出芽的方式迁移到无血管区域,这一细胞行为与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的信号转导相关;鳍再生过程中出现 VEGF-A mRNA 表达,并且抑制 VEGF 信号传导能够消除鳍血管的生长^[22]。在小鼠视网膜的研究还发现,VEGF 可诱导尖端细胞特异性基因表达,如 Notch 配体 DLL4 和趋化因子受体 CXCR4,同时其配体在中心区域高表达,因此 CXCR4 阳性的内皮细胞改变了原来的运动方向而向中心迁移,并向动脉形态分化^[23-26];当 CXCR4 发生突变后,内皮细胞不再向中心迁移,而是继续向无血管区域的方向迁移。说明作为引导信号的梯度差异会诱导尖端细胞的迁移方向,因此, CXCR4

的梯度分布对于血管生长方向平衡方面发挥重要作用。目前认为趋化因子梯度形成的机制可能有以下方面:①趋化因子受体 CXCR7 在周围组织中充当“诱饵”,使目标趋化因子的浓度下降^[27];②迁移的组织可以自我生成趋化因子梯度^[28-29]。

3.3 血液灌注介导的调控机制

在小鼠心脏胚胎发育过程中,来源于窦静脉的静脉内皮细胞通过出芽方式迁移到不成熟的冠状血管丛,与来源于心内膜的静脉内皮细胞一起,分别重塑为动脉、静脉或者毛细血管^[30-31]。但是当血管丛与主动脉连接之前,由于冠状血管丛缺乏血液灌注,虽然有动脉的标志物表达,但是并不能产生动脉形态的血管,说明血液灌注启动并加速了动脉成熟^[32-34]。然而,由于仅能检测有限的分子标志物以及不同的细胞群落均发生了大量的细胞转录,在冠状血管新生过程中描述进一步转化机制非常困难。

上述研究是在体外进行的,因此缺乏动脉-静脉分化后形成的血管丛对组织灌注效果的直接证据;而体内血管丛成像的研究主要集中在透明的斑马鱼胚,因此,尽管冠状血管丛的转化重塑对于组织灌注非常重要,但是仍然缺乏新生动脉的体内功能学研究。

4 冠状静脉向动脉转化的临床意义和潜在治疗靶点探索

根据研究表明,已经分化的静脉细胞仍然保持发育可塑性,而位置特异性的心脏局部微环境信号能够触发它们的去分化和转化为冠状动脉、毛细血管或者再次分化为静脉。COUP-TF2 维持静脉表型并抑制向动脉分化,CXCR4 的梯度分布对于血管生长方向平衡方面发挥重要作用、血液灌注启动并加速了冠状动脉成熟深入,理解冠状静脉细胞分化重组过程以及明确位置特异性的调节分化的内源性信号,对于心脏血运重建具有重大的意义,有望通过在细胞周期、趋化因子浓度、血流灌注等方面进行干预进一步为冠心病治疗提供新的靶点。

5 总结与展望

关于冠状动脉的起源相关试验大多在动物进行,且冠状静脉向动脉转化过程涉及基因、分子、细胞等多层面,深入研究冠状静脉向动脉转化的过程及相关调控机制有望以后为在传统方法的基础上

更深层次的治疗冠心病提供新的靶点及治疗思路,本文总结的冠状静脉向动脉转化的过程及机制仅供参考,有关冠状血管起源、新生、调控还需更多的实验研究来进一步阐述。

[参考文献]

- [1] Pérez-Pomares JM, Carmona R, González-Iriarte M, et al. Origin of coronary endothelial cells from epicardial mesothelium in avian embryos[J]. *Int J Dev Biol*, 2002, 46(8): 1005-1013.
- [2] Kristy RH, Hiroo U, Irving LW, et al. Coronary arteries form by developmental reprogramming of venous cells[J]. *Nature*, 2010, 25: 464(7288): 549-553.
- [3] Swift MR, Weinstein BM. Arterial-venous specification during development[J]. *Circ Res*, 2009, 104(5): 576-588.
- [4] Arima S, Nishiyama K, Ko T, et al. Angiogenic morphogenesis driven by dynamic and heterogeneous collective endothelial cell movement[J]. *Development*, 2011, 138(21): 4763-4776.
- [5] Jakobsson L, Franco CA, Bentley K, et al. Endothelial cells dynamically compete for the tip cell position during angiogenic sprouting[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(10): 943-953.
- [6] Lewis FT. The question of sinusoids[J]. *Anat Anz*, 1904, 25: 261-279.
- [7] Grant RT. Development of the cardiac coronary vessels in the rabbit[J]. *Heart*, 1923, 13: 261-271.
- [8] Bennett HS. The development of the blood supply to the heart in the embryo pig[J]. *Am J Anat*, 1936, 60(1): 27-54.
- [9] Hutchins GM, Kessler-Hanna A, Moore GW. Development of the coronary arteries in the embryonic human heart[J]. *Circulation*, 1988, 77(6): 1250-1257.
- [10] Mikawa T, Gourdie RG. Pericardial mesoderm generates a population of coronary smooth muscle cells migrating into the heart along with in growth of the epicardial organ[J]. *Dev Biol*, 1996, 174(2): 221-232.
- [11] Manner J. Does the subepicardial mesenchyme contribute myocardioblasts to the myocardium of the chick embryo heart? A quail-chick chimera study tracing the fate of the epicardialprimordium[J]. *Anat Rec*, 1999, 255(2): 212-226.
- [12] Majesky MW. Development of coronary vessels[J]. *Curr Top Dev Biol*, 2004, 62: 225-259.
- [13] Merki E, Zamora M, Raya A, et al. Epicardial retinoid X receptor alpha is required for myocardial growth and coronary artery formation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(51): 18455-18460.
- [14] Wilm B, Ipenberg A, Hastie ND, et al. The serosal mes-

- othelium is a major source of smooth muscle cells of the gut vasculature [J]. *Development*, 2005, 132 (23): 5317-5328.
- [15] Cai CL, Martin JC, Sun Y, et al. A myocardial lineage derives from Tbx18 epicardial cells [J]. *Nature*, 2008, 454(7200): 104-108.
- [16] Zhou B, Ma Q, Rajagopal S, et al. Epicardial progenitors contribute to the cardiomyocyte lineage in the developing heart [J]. *Nature*, 2008, 454(7200): 109-113.
- [17] De Andres AV, Munoz-Chapuli R, Sans-Coma V. Development of the coronary arteries and cardiac veins in the dogfish (*Scyliorhinus canicula*) [J]. *Anat Rec*, 1993, 235(3): 436-442.
- [18] Van den Akker NM, Caolo V, Wisse LJ, et al. Developmental coronary maturation is disturbed by aberrant cardiac vascular endothelial growth factor expression and Notch signalling [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2): 366-375.
- [19] Hameau DR, Veas PN, Mendez LM, et al. Focal arterIALIZATION and neoatherosclerosis of a saphenous vein graft. Improving our understanding of late graft failures [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2016, 107(5): 495-496.
- [20] Su T, Stanley G, Sinha R, et al. Single cell analysis of early progenitor cells that build coronary arteries [J]. *Nature*, 2018, 559(7714): 356-362.
- [21] Raz E, Mahabaleswar H. Chemokine signaling in embryonic cell migration: a fisheye view [J]. *Development*, 2009, 136(8): 1223-1229.
- [22] Bayliss PE, Bellavance KL, Whitehead GG, et al. Chemical modulation of receptor signaling inhibits regenerative angiogenesis in adult zebrafish [J]. *Nat Chem Biol*, 2006, 2(5): 265-273.
- [23] Siekmann AF, Affolter M, Belting HG. The tip cell concept 10 years after: New players tune in for a common theme [J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(9): 1255-1263.
- [24] del Toro R, Prahst C, Mathivet T, et al. Identification and functional analysis of endothelial tip cell enriched genes [J]. *Blood*, 2010, 116(19): 4025-4033.
- [25] Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M. Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching [J]. *Blood*, 2010, 115(24): 5102-5110.
- [26] Stratman AN, Davis MJ, Davis GE. VEGF and FGF prime vascular tube morphogenesis and sprouting directed by hematopoietic stem cell cytokines [J]. *Blood*, 2011, 117(14): 3709-3719.
- [27] Boldajipour B, Mahabaleswar H, Kardash E, et al. Control of chemokine-guided cell migration by ligand sequestration [J]. *Cell*, 2008, 132(3): 463-473.
- [28] Donà E, Barry JD, Valentin G, et al. Directional tissue migration through a self-generated chemokine gradient [J]. *Nature*, 2013, 503(7475): 285-289.
- [29] Venkiteswaran G, Lewellis SW, Wang J, et al. Generation and dynamics of an endogenous, self generated signaling gradient across a migrating tissue [J]. *Cell*, 2013, 155(3): 674-687.
- [30] Wu B, Zhang Z, Lui W, et al. Endocardial cells form the coronary arteries by angiogenesis through myocardial endocardial VEGF signaling [J]. *Cell*, 2012, 151(5): 1083-1096.
- [31] Chen HI, Sharma B, Akerberg BN, et al. The sinus venosus contributes to coronary vasculature through VEGFC-stimulated angiogenesis [J]. *Development*, 2014, 141(23): 4500-4512.
- [32] Volz KS, Jacobs AH, Chen HI, et al. Pericytes are progenitors for coronary artery smooth muscle [J]. *Elife*, 2015, 4: e10036.
- [33] Ivins S, Chappell J, Vernay B, et al. The CXCL12/CXCR4 axis plays a critical role in coronary artery development [J]. *Dev Cell*, 2015, 33(4): 455-468.
- [34] Sharma B, Chang A, Red-Horse K. Coronary artery development: progenitor cells and differentiation pathways [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 10(79): 1-19.

(此文编辑 朱雯霞)