

血管内皮细胞功能紊乱与心血管疾病关系的研究进展^{*}

周颖 陈虹

(石河子大学药学院 新疆 石河子 832002)

摘要: 本文综述了血管内皮细胞合成与释放的一氧化氮、内皮素、血管紧张素 II 等多种生物活性物质及 VEC 功能紊乱与心血管疾病的关系, 为进一步深入研究提供了思路。

关键词: 血管内皮细胞; 一氧化氮; 内皮素; 血管紧张素 II; 疾病

中图分类号: R541, R543 文献标识码: A

Relationship between Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease

ZHOU Ying, CHEN Hong

(Shihezi University 832002, Shihezi, Xinjiang, China)

ABSTRACT: This article reviews that vascular endothelial cell synthesize and release several biologically active substances, such as nitric oxide, endothelin and angiotensin- II, and the relationship between endothelial dysfunction and cardiovascular disease, which offers the theoretical basis for further study.

Key words: Vascular endothelial cell; Nitric oxide; Endothelin; Angiotensin- II; Disease

60 年代以前, 人们仅认为血管内皮细胞(VEC)衬附在血管内壁, 维持血管内膜的光滑, 并作为半透膜, 将血管内外分开。自 His 于 1865 年首先提出内皮(endothelium)这一概念以来, 人们对 VEC 功能的研究逐渐深入。70 年代, Vane 等发现由 VEC 产生的前列环素(PGI₂)具有很强的舒张血管和抗血小板聚集活性。到了 80 年代, 随着血管内皮舒张因子(EDRF/NO)的发现及对其重要功能的认识, 人们对 VEC 功能的研究逐渐进入一个崭新的时代。现已证明 VEC 除了完成血液和组织液的代谢交换以外, 还是机体最大的内分泌腺^[1], 可以产生和分泌十余种生物活性物质, 具有维持正常的血管张力、血液的正常状态和动态平衡等作用, 并通过其屏障和分泌功能, 影响着炎症反应的发生、发展, 参与调节机体的免疫应答。VEC 功能紊乱在高血压、心力衰竭、动脉粥样硬化(AS)等心血管疾病的发病过程中具有重要意义。

1 血管内皮细胞的解剖与功能^[2]

VEC 总数约为 12×10^{18} , 总面积约为 400m^2 , 成人的重量约为 1.5kg, VEC 的功能极其重要和复杂。1 维持血管内膜的光滑, 防止血小板及白细胞黏附, 防止有害物质侵入血管壁。2 具有半透膜的作用, 维持血液、组织液中物质的交换。3 合成并释放多种生物活性物质, 如一氧化氮(NO), PGI₂, 内皮素(ET)等, 调节血管张力, 维持正常血压。4 合成致栓及抗栓物质, 维持其动态平衡, 如肝素, 组织型纤溶酶原激活物(t-PA)及血管性假血友病因子(vWF)等。5 合成胶原基底膜及血管平滑肌保护层。6 合成血管生长因子及血管紧张素转化酶

(ACE)。7 影响血管壁对脂蛋白等物质的代谢。

2 血管内皮细胞合成与释放的血管活性物质

2.1 VEC 合成与释放的收缩血管因子

VEC 合成与释放的收缩血管因子包括 ET、血管紧张素 II(Ang II)、血栓素 A₂(TXA₂)等。ET 可分为 ET-1, ET-2, ET-3 种。ET-1 是目前发现的最强烈的缩血管活性多肽, 它通过激活钙通道, 增加钙内流, 促进血管平滑肌收缩, 其缩血管作用是 Ang II 的 10 倍。Ang II 主要在 VEC 生成, 一部分通过内分泌方式进入血液循环, 另一部分则通过旁分泌、自分泌等方式作用于血管壁细胞。Ang II 能增加内皮细胞或内膜的通透性, 影响 VEC 的物质交换, 有助于脂质的沉积, 成为引发 AS 的重要原因之一。Ang II 也可直接作用于血管平滑肌细胞, 引起血管收缩, 从而起到调节血压的作用。此外, Ang II 对于 VEC 产生其他血管活性物质也有影响, 它能促进 VEC 表达 ET-1, 促进一氧化氮合成酶(NOS)合成 NO^[3]。

2.2 VEC 合成与释放的舒张血管因子

VEC 合成与释放的舒张血管因子包括内皮依赖性舒张因子(EDRF)、内皮依赖性超极化因子(EDHF)、PGI₂ 等。它们有很强的舒张血管及抗血小板凝集功能, 其作用机理是通过 cGMP 或 cAMP 途径降低细胞内钙离子浓度或阻断钙内流, 使平滑肌舒张。

1987 年, Moncada 证实 EDRF 的化学本质是 NO, 左旋精氨酸(L-Arg)是合成 NO 的前体物, 乙酰胆碱(ACh)与内皮细胞

* 新疆生产建设兵团医药专项基金资助(No. 04GG24)

作者简介: 周颖, (1974-), 男, 主治医师, 药理学硕士研究生, 研究方向: 心血管药理。

Tel: 013201097787. E-mail: zhouying742004@126.com

通讯作者: 陈虹, 女, 药理学教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管药理的研究

(收稿日期: 2006-04-26 接受日期: 2006-05-30)

膜上的M2受体结合后,使内皮细胞中的三磷酸肌醇(IP₃)浓度升高,进而升高[Ca²⁺],在钙调素的辅助作用下,激活细胞内的NOS,NOS在辅酶存在时便可使L-Arg转变为对羟基-L-Arg,后者与氧发生反应生成等克分子量的NO和L-肌氨酸。NO通过激活鸟苷酸环化酶使细胞内cGMP增高,而产生一系列生物效应:松弛血管平滑肌、维持血管舒张状态;抑制血小板的粘附聚集;抑制平滑肌细胞分裂增殖;减少胶原纤维、弹力纤维的产生^[4];清除自由基,抑制脂质过氧化反应。内皮源性NO不仅是内皮依赖血管舒张因子,而且具有重要的调节、保护健康内皮的功能^[5]。在心血管疾病的发生发展过程中,VEC合成EDRF减少,血小板黏附聚集增加。EDHF:可激活平滑肌细胞上的钾通道,使其超极化,进而关闭钙通道,阻止钙离子内流,使血管平滑肌舒张。

2.3 VEC合成与分泌的致栓与抗栓因子

内皮细胞能利用花生四烯酸在前列环素合成酶的催化下合成PGI₂,一些血管活性物质如缓激肽、AngII,能刺激VEC合成PGI₂。PGI₂是迄今所知最强烈的血小板聚集抑制剂,其抑制血小板聚集的功能是通过结合到血小板膜表面的特异性受体刺激腺苷酸环化酶(cAMP)活性,引起血小板内的cAMP水平增高而实现的。降低血小板聚集功能,可起到抗血栓形成的作用^[6]。PGI₂还具有抗血栓素(TXA₂)作用。内皮细胞也能合成硫酸乙酰肝素,硫酸乙酰肝素分子有类似肝素的功能,它同血浆中的ATII相结合,促进ATII的抗凝作用。一旦血管内有小量的凝血因子被激活,这个硫酸乙酰肝素-ATII系统立即使之灭活,防止血管内的血栓形成。VEC合成硫酸乙酰肝素素,或者ATII的分子有缺陷,均可引起动脉或静脉内的血栓性疾病。vWF由VEC和骨髓巨核细胞合成,然后分泌到细胞外或者在Weibel-Palade小体内贮存。vWF是VEC表面的特征性抗原,当VEC受损造成内皮下组织暴露时,vWF合成、释放迅速增加,是一个反映VEC损伤的分子标记物^[7]。vWF与血小板结合使血小板黏附于受损的血管表面,并介导血小板形成血栓而诱发急性心肌梗死^[8]。

3 血管内皮细胞与心血管疾病

VEC结构与功能的完整,是机体维持血管张力,调节止血与抗血栓形成功能平衡的重要环节;但在吸烟、高脂、氧化应激等因素刺激下,血管内皮功能障碍,则可发生多种心血管疾病。

3.1 血管内皮细胞与高血压

研究认为高血压时VEC损伤,其受损程度与高血压的严重程度呈正相关,经抗高血压治疗,内皮功能可以得到改善^[9]。VEC分泌的ET与NO的失衡在高血压的发生发展中起着重要作用。在原发性高血压(EH)患者及实验性高血压动物,均发现血浆ET水平较对照组高,其升高水平与高血压程度相关,在中、重度高血压病人的阻力血管其内皮细胞ET-1基因表达增强,均说明高血压时ET的合成、释放、生成增加^[10]。其引起EH的可能机制为:(1)强烈收缩血管,明显增加外周阻力;(2)ET促进平滑肌细胞增殖,增加血管张力;(3)促使形成心肌肥大并对心肌具有正性变力作用,增加心脏做功;(4)加强5-HT、肾上腺素等物质的缩血管作用;(5)内皮细

胞受损,ET受体激活释放NO或PGI₂引起血管舒张的作用减弱。高血压时血管的结构和功能发生明显改变,阻力血管的基础的和ACh诱发的EDRF合成与释放均显著降低。vWF是由VEC产生的调节因子,当内皮损伤时,伴随着ET、NO的血浆浓度的改变,vWF释放量增多,其水平在一定程度上反映高血压的轻重。目前认为血浆中vWF浓度是检测EH患者血浆中血管内皮功能损伤程度的最有价值且具特异性的敏感指标。增加NO的产生或协同其作用,抑制ET-1的产生或拮抗其作用,以及抗氧化损伤延长NO在血管壁内的存在时间,都能有效地减轻高血压引起的血管变化,也有可能进一步减少心肌梗死和脑血管意外等并发症的发生^[11]。纠正血管内皮细胞功能失调是抗高血压药物研制的发展方向。

3.2 血管内皮细胞与心力衰竭

越来越多的研究证明eNOS功能下降,不仅导致充血性心力衰竭(CHF)病人的血管运动功能障碍,而且会引起许多其他的病理综合症,如左心室重塑及功能失调。尽管由NO引起的心功能变是复杂的,但是,近年来许多研究已经证明血管内皮及心肌的eNOS的大量表达都可以改善心肌梗塞(MI)后的左室功能^[12]。而且,他丁类药物可改善无eNOS功能缺陷大鼠MI后的左室功能并提高生存率,进一步表明eNOS对MI后左室功能的重要作用^[13]。对于eNOS基因多形态的分析研究也表明了eNOS功能下降的临床相关性。在近年的一项研究中,Cattanzuza等^[14]证实了在能引起eNOS应激表达敏感性下降的eNOS启动序列中,eNOS基因多形态在冠心病病人中出现几率高得多,进一步表明eNOS活性下降与冠心病相关。吴淑群等^[15]探讨了CHF患儿VEC的功能变化,以循环内皮细胞(CEC)作为VEC损伤的指示物,以血浆ET反映VEC的功能改变,结果显示,CHF患儿血CEC、血浆ET水平均较正常对照组显著升高,CHF患儿血CEC与血浆ET水平呈显著性正相关。侯凡等^[16]测定35例CHF患者血浆NO、ET、ACE活性。发现患者存在肺动脉高压,心衰组血浆NO及ET数值都有增高,但ET的增幅大于NO,NO/ET比值下降。上述改变均与心衰严重程度有关。NO、ET与NO/ET等改变与肺动脉高压和局部血管内皮细胞损伤有关,参与心衰的病理生理。

3.3 血管内皮细胞与动脉粥样硬化

AS的形成是由于众多危险因素损伤VEC而发生的一系列炎症反应,其中内皮功能障碍是这一过程的始动因素和中心环节。EDRF缺乏在AS的发生、发展过程中是个特征性的变化,它直接与心血管疾病的预后有关。同时,炎症反应在AS过程中是个关键因素,人们对引起血管内膜炎症的C-反应蛋白(CRP)已经做了许多研究。ET通过激活磷脂酶C起到有丝分裂原的作用,刺激血管平滑肌细胞(VSMC)内c-fos、c-myc原癌基因的表达,增加VSMC的DNA合成,促进VSMC的增殖。许多研究表明,高胆固醇喂养的动物或离体的AS病人的冠状动脉,内皮依赖性舒血管效应显著降低,其降低程度与动脉粥样硬化程度相关。NO可通过多种途径发挥抗动脉粥样硬化效应,如抑制白细胞粘附于内皮细胞、抑制血小板聚集、抑制平滑肌细胞的增生等。eNOS是NO合成的主要限速因素,在动脉粥样硬化状态下或炎症细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF)和低密度脂蛋白(LDL)刺激下,eNOS的表达明显降

低^[17]。动物模型给予 NOS 抑制剂明显加速动脉粥样硬化进程;给予 NOS 底物 L- 精氨酸或外源性 NO 供体可改善动脉粥样硬化病变中降低的舒血管效应并延缓病变进程。研制作用于 NO 环节的抗动脉粥样硬化药物是目前新药研究的一个热点。

4 未来及展望

炎症反应是 VEC 功能紊乱的一个中心环节。血管内皮功能紊乱不仅能引起血管内膜的炎症反应,而且,系统性的炎症也可以诱发内皮功能紊乱^[18],这已经在近年的一个大规模的研究中得到证实:600 名患儿在急性感染期间,他们的内皮依赖性的血管舒张功能下降^[19]。而且,研究也发现肺部及泌尿系统感染患者患心血管疾病的风险性明显增加。炎症诱发的内皮功能紊乱也是类风湿性关节炎患者心血管事件发生率增高的一个原因。这为一些抗炎药改善内皮功能、防治心血管疾病提供了依据。

随着细胞培养技术的进步,人们对 VEC 的发生、功能及其与疾病的关系有了更为深入的认识。通过对 VEC 标记物的检测,可帮助人们判断内皮细胞的功能,并为防治心血管疾病提供新的思路。Rehman J 等从脐带静脉血中分离出 VEC 的前体细胞- 内皮祖细胞(EPC)并对其进行研究,证明 EPC 可以分泌多种细胞生长因子,从而促进血管新生过程,有利于新生血管的形成^[20]。已有人探索移植 EPC 治疗心血管疾病,增强缺血性疾病的侧枝血管生长和血管再生^[21]。

改变 eNOS 活性也是目前心血管疾病研究的一个热点,eNOS 的适量表达具有调节血管张力、清除氧自由基、维持血管内皮功能稳定的作用。然而,eNOS 也密切参与多种心血管疾病的病理生理过程。在感染性休克中后期,eNOS 的表达被显著下调,eNOS 蛋白质出现功能异常,产生大量超氧自由基($O_2^{\cdot-}$)^[22],证实 eNOS 蛋白质表达不足并且出现功能异常是血管内皮损伤及功能失常的重要原因之一。同时,eNOS 的 mRNA 水平在暴露于剪切力和血管内皮细胞生长因子时显著增高;而氧化型低密度脂蛋白则降低其含量;雌激素有时也调节其的表达。目前国外很多实验室采用 NOS 基因敲除的方法来研究 NO 的作用。此外,研究作用于细胞生长因子的药物,干预 VEC 的损伤、调亡也是心血管药物研究的一个方向。

参考文献

- [1] 曾正陪. 血管内皮的内分泌功能[J]. 中华内科杂志, 1998, 37(2): 77- 77
- [2] Lascher TB, Barton M. Biology of the endothelium[J]. Clin Cardiol, 1997, 20(suppl II): 3- 10
- [3] Ruiz- Orlega, M, Lorenzo O, Ruperez M, et al. Role of renin- angiotensin system in vascular disease[J]. Hypertension, 2001, 38: 1382- 1387
- [4] 徐永红, 边城, 李定国, 等. 一氧化氮对成纤维细胞增殖及胶原合成的影响[J]. 中国药理学通报, 2002, 18(5): 195- 197
- [5] Kuhlencordt PJ, Gyurko R, Han F, et al. Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/ endothelial nitric oxide synthase double- knockout mice[J]. Circulation, 2001, 104: 448- 454
- [6] Spisni, Enzo, Griffoni, et al. Colocalization prostacyclin (PGI₂) synthase- caveolin- 1 in endothelial cells and new roles for PGI₂ in angiogenesis[J]. Experimental Cell Research, 2001, 266(1): 31- 43
- [7] 施文瑜, 王迎春. vWF 胶原结合实验的建立极其临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(4): 200- 203
- [8] Montalescot G, Philippe F, Ankri A, et al. Early increase of von willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease beneficial effects of enoxaparin. Circulation. 1998, 98: 294- 299
- [9] 毛镇华. 原发性高血压与血管内皮细胞损伤的研究[J]. 右江民族医学院学报, 2005, 1: 14- 17
- [10] 王纯敬. 原发性高血压患者血浆内皮素检测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2004, 11(4)
- [11] Ferrer, Mercedes, Salas, et al. Endogenous prostacyclin increases neuronal nitric oxide release in mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats[J]. European Journal of Pharmacology, 2004, 506(2): 151- 156
- [12] Janssens S, Pokreisz P, Schoonjans L, et al. Cardiomyocyte- specific overexpression of nitric oxide synthase- 3 improves left ventricular performance and reduces compensatory hypertrophy after myocardial infarction[J]. Circ Res, 2004, 94: 1256- 1262
- [13] Landmesser U, Engberding N, Bahlmann F, et al. Statin- induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, LV function and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase[J]. Circulation, 2004, 110: 1933- 1939
- [14] Cattanaza M, Guzik TJ, Słodowski W, et al. Shear stress insensitivity of endothelial nitric oxide synthase expression as a genetic risk factor for coronary heart disease[J]. Circ Res, 2004, 95: 841- 847
- [15] 吴淑群, 黄星原, 曾华松, 等. 充血性心力衰竭循环内皮细胞的变化及临床意义[J]. 中华儿科杂志, 1997, 3: 46- 147
- [16] 侯凡, 祝善俊, 李隆贵, 等. 充血性心力衰竭患者血浆一氧化氮和内皮素等的改变[J]. 中华内科杂志, 1999, 5: 306- 308
- [17] Russo, Giulia, Leopold, et al. Vasoactive substances: Nitric oxide and endothelial dysfunction in atherosclerosis[J]. Vascular Pharmacology, 2002, 38(5): 259- 269
- [18] Hingorani AD, Cross J, Kharbanda RK, et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium- dependent dilatation in humans. Circulation, 2000, 102: 994- 999
- [19] Charakida M, Donald AE, Terese M, et al. Endothelial dysfunction in childhood infection[J]. Circulation, 2005, 111: 1660- 1665
- [20] Rehman J, Li J, Orschell CM, et al. Peripheral blood " endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/ macrophages and secrete angiogenic growth factors[J]. Circulation, 2003, 107: 1164- 1169
- [21] Losordo DW, Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease Part II: cell- based therapies[J]. Circulation, 2004, 109: 2692- 2697
- [22] Weiha Wang, Shuibang Wang, Liang Yan, et al. Superoxide production and reactive oxygen species signaling by endothelial nitric oxide synthase[J]. J Biol Chem, 2000, 275(22): 16899- 16903