

血管平滑肌细胞凋亡的相关调控因子

吴光哲综述 韩雅玲审校

【摘要】 血管平滑肌细胞(VSMC)凋亡参与了动脉粥样硬化及冠状动脉介入治疗后再狭窄等心血管疾病的发生和发展过程,有关 VSMC 凋亡的研究已经成为冠心病防治研究的热点。细胞凋亡是多种基因参与且复杂的分子调控机制,多种细胞因子在此过程中发挥极其重要的作用。该文对有关 VSMC 凋亡的调控因子概况作一综述。

【关键词】 调控因子;细胞凋亡;血管平滑肌细胞

细胞凋亡是由各种因素相互关联通过不同信号传导通路,调动凋亡相关的基因,最终导致细胞主动死亡的过程。目前对 VSMC 的凋亡过程及其调控因素虽然有了一定的认识,但调控凋亡的确切机制尚需进一步探讨。

1 血管活性物质

1.1 一氧化氮(NO)

研究发现 NO 可以促使 VSMC 中 Fas 抗原高表达,诱导细胞发生凋亡。NO 不仅作为一种细胞因子来诱导 VSMC 发生凋亡,同时又可以作为信号传导分子来介导其他细胞因子引发的 VSMC 凋亡。另有研究发现在巨噬细胞诱导 VSMC 凋亡的过程中,需要生成 NO 来加强 Fas 和 Fas-L 的相互作用^[1]。

1.2 血管紧张素 II (Ang II)

目前认为 Ang II 主要通过受体(AT1R)抑制 VSMC 凋亡,可能的机制是:(1)通过抑制环磷酸鸟苷(cGMP)参与的信号途径;(2)通过刺激 VSMC 分泌血小板衍生生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子等,并使 VSMC 膜上这些生长因子受体表达增多,抑制 VSMC 凋亡;(3)通过刺激血管壁产生细胞外基质分子与细胞表面整合素结合后,调节酪氨酸磷酸酶抑制 VSMC 凋亡;(4)影响凋亡相关基因表达,从而抑制 VSMC 凋亡。

而 AT2R 却发挥着与 AT1R 完全相反的作用^[2]。

AT2R 通过与 Ang II 结合可以抑制细胞增生,促进细胞凋亡^[3]。尽管 Ang II 通过不同受体对 VSMC 凋亡发挥相反作用,但在 VSMC 上 AT1R 占优势,总体上 Ang II 抑制 VSMC 凋亡。

1.3 内皮素-1(ET)

ET 包括 3 种异构肽,即 ET-1、ET-2 和 ET-3,通过靶细胞膜上 ET-受体(ET-R)发挥生物学作用。ET-R 包括 3 种亚型:ETA-R、ETB-R 和 ETC-R。ET-R 在不同组织和细胞上分布不同,VSMC 以 ETA-R 为主。ET-1 与 ETA-R 结合诱导细胞凋亡的可能机制有:(1)在应激情况下,丝裂原活性蛋白激酶家族(MAPK)的激活可诱发细胞凋亡;(2)Ca²⁺ 作为信号传导系统中的第二信使,发挥诱导细胞凋亡的作用;(3)影响调控 VSMC 凋亡的基因如 c-myc、c-jun 和 c-fos 等,诱导特异表型的细胞凋亡。

1.4 血红素氧合酶(HO)

HO 在体内有 3 种同工酶 HO-1、HO-2、HO-3,分别由不同基因所编码。HO-1 在内皮细胞(EC)和 VSMC 中以低含量的形式进行表达,可由血色素、应激状态、感染、ox-LDL 和缺氧状态等因素而激发。HO-2 可能与一氧化碳(CO)的神经信使作用有关。而 HO-3 目前尚未发现在心血管系统中表达。近年研究发现 HO-1/CO 系统与 VSMC 的增殖和凋亡有着密切关系。HO-1 作为内源性保护蛋白,能抑制 EC 及心肌细胞等多细胞的凋亡。目前已证实 HO-1 基因可以促进 VSMC 的凋亡,与显著增加 p53 的转录有关,并且这种促凋亡作用具有细胞专一性^[4]。HO-1 的

作者单位:110016 沈阳,全军心血管病研究所沈阳军区总医院心内科

促 VSMC 凋亡效应与抑制 EC 及心肌细胞的凋亡相反,但与抗氧化剂可以促进细胞凋亡相一致,其具体机制尚不清楚。

2 细胞生长因子

体外培养的 VSMC 在低血清时发生的凋亡,部分可被胰岛素样生长因子和血小板衍化生长因子所阻断。体外实验发现人类 SMC 在加入转化生长因子(TGF- β_1)后凋亡增加 4 倍,而粥样斑块则无增加,可能与斑块中 TGF- β_1 受体表达缺乏有关^[5]。连接组织生长因子(CTGF)在人类粥样斑块中的肩部表达很高,CTGF 过度表达可明显抑制由血小板衍化生长因子刺激所引起的 VSMC 增殖,增加细胞凋亡。

胰岛素对于 VSMC 有强烈的促增殖作用,并且能够明显抑制 VSMC 凋亡。胰岛素可以通过激活 PI3K (phos-phatidylinositol 3-kinase)调节 Bcl-2 和 c-myc 基因的表达而抑制细胞凋亡。研究认为胰岛素对 VSMC 增殖刺激和凋亡抑制都是通过激活 PI3K 产生作用^[6]。

3 活性氧(ROS)

ROS 诱导 VSMC 凋亡的机制主要有:(1)直接引起线粒体膜通透性转运孔(MPT)开放,使线粒体的跨膜电位降低。同时,MPT 开放又促进了 ROS 的产生,从而形成正反馈,导致线粒体不可逆损伤,诱发细胞凋亡;(2)可以引起细胞外 Ca^{2+} 的内流以及线粒体、内质网 Ca^{2+} 的释放,导致胞浆内 Ca^{2+} 浓度升高。 Ca^{2+} 作为第二信使,参与某些细胞凋亡相关的蛋白激酶和核酸酶的活化来介导细胞凋亡;(3)可以激活基因程序引起凋亡,如 Bax、p53 和 Fas 等;(4)可以通过激活 MAPK、应激活化蛋白激酶家族(SAPK)等信号途径诱导细胞凋亡;(5)其他,在 H_2O_2 诱导 VSMC 凋亡的过程中也有 Jak-2 酪氨酸激酶的活化^[7]。

4 氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)

Ox-LDL 可促进 VSMC 的凋亡。可能的机制主要有:(1)与 Fas /Fas-L 所介导的死亡途径有关;(2)与氧自由基的产生有关^[8];(3)与细胞分裂期阻滞相关,ox-LDL 通过将 VSMC 阻滞在 G₂/M 期从而诱导其凋亡;(4)与某些信号通路有关。研究发现 ox-LDL 诱导的 VSMC 凋亡和坏

死作用是通过调节 G 蛋白偶联受体,与 Ras /Raf /MEK/MAPK 通路有关。Ox-LDL 可以升高 VSMC 中 SAPK、c-Jun 氨基端激酶的活性水平,进而影响其下游的底物 ATF-2 和 c-Jun 的磷酸化水平,从而引起 VSMC 凋亡。

5 炎症因子

炎症参与动脉粥样硬化的病理过程,而细胞凋亡在动脉粥样硬化的发生和发展中发挥重要作用,因此炎症与细胞凋亡之间的关系密切。体内活化的巨噬细胞、VSMC 可以产生炎症因子包括肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)- 1β 等,这些细胞因子能够调节多种基因的表达和分化。Geng 等^[9]研究发现,TNF- α 、干扰素(IFN)- γ 、IL- 1β 一起可诱导 VSMC 凋亡。炎症因子联合引起细胞凋亡的机制是:这种细胞因子作用重叠,可以诱导 L-精氨酸合成 NO,产生高浓度的 NO 可以攻击某些重要相关 DNA 合成和线粒体呼吸的含铁酶,导致靶细胞凋亡。

核因子(NF)- κB 是一种调节炎症和免疫相关基因的转录因子。NF- κB 主要通过以下 3 条途径来抑制细胞凋亡:(1)通过调控细胞因子而参与自身及其他细胞的凋亡;(2)通过诱导或上调抗凋亡基因抑制凋亡;(3)通过诱导 TNF 受体相关因子(TRAF)和凋亡抑制因子(IAP)抑制凋亡。

6 E1A 激活基因阻遏子

早期研究认为,E1A 激活基因阻遏子(cellular repressor of E1A-activated genes,CREG)可通过阻遏腺病毒 E1A 和 E2F 对靶基因的转录激活作用,抑制细胞增殖。Veal 和 Di Bacco^[10, 11]等进一步证明,CREG 是小分子量的分泌型糖蛋白,能够诱导细胞分化和成熟,并可能参与成熟细胞分化状态的维持。Han 等^[12, 13]应用 mRNA 差异显示技术首次从体外培养的分化表型人胸腔内动脉 VSMC 中克隆了 CREG 基因,研究证实其表达与 VSMC 的分化状态呈高度正相关。CREG 基因过表达可以诱导体外培养的 VSMC 分化,同时抑制细胞迁移和增殖。通过正、反义 CREG 逆转录病毒干预研究进一步证实,CREG 能够调控体外和在体血管的 VSMC 向分化表型转换,抑制损伤血管新生内膜的形成和再狭窄的发生。还发

现 CREG 过表达能够对抗长期血清饥饿诱导的 VSMC 凋亡;而抑制 CREG 表达后,VSMC 出现明显的自发凋亡现象,细胞不耐受去血清培养而发生大量凋亡^[14]。这些研究提示,CREG 可能通过抑制细胞凋亡发生,维持了细胞的成熟稳态,但 CREG 调控 VSMC 凋亡的分子机制尚需进一步探讨。

7 同型半胱氨酸(Hcy)

Hcy 可促进 VSMC 由收缩表型转化为合成表型,同时分泌胶原蛋白及大量细胞外基质,导致血管壁增厚。有研究显示,Hcy 也可促进 VSMC 凋亡,但相关研究报道不多。Buemi 等^[15]研究表明,培养的人股动脉 VSMC 与 Hcy 孵育 24 h 后,细胞凋亡数目呈浓度依赖性增加。目前认为 Hcy 可能通过诱导 Bax 和 caspases-3 表达增加而促进 VSMC 凋亡。

总而言之,VSMC 增殖和凋亡是由多种因素和相关基因参与的复杂过程,这一过程的失衡,将会影响 VSMC 正常生理功能,继而影响动脉粥样化的发生和发展。对于 VSMC 凋亡的有益调节有望成为临床心血管疾病防治的新举措。

参 考 文 献

- [1] Boyle JJ, Weissberg PL, Bennett MR. Human macrophage-induced vascular smooth muscle cell apoptosis requires NO enhancement of Fas/Fas-L interactions [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2002,22(10):1624-1630.
- [2] Maitland K, Bridges L, Davis WP, et al. Different effects of angiotensin receptor blockade on end-organ damage in salt-dependent and salt-independent hypertension [J]. *Circulation*,2006,114(9):905-911.
- [3] Suzuki J, Iwai M, Nakagami H, et al. Role of angiotensin II-regulated apoptosis through distinct AT1 and AT2 receptors in neointimal formation [J]. *Circulation*,2002,106(7):847-853.
- [4] Durante W. Heme oxygenase-1 in growth control and its clinical application to vascular disease [J]. *J Cell Physiol*, 2003,195(3):373-382.
- [5] McCaffrey TA, Du B, Fu C, et al. The expression of TGF-beta receptors in human atherosclerosis: evidence for acquired resistance to apoptosis due to receptor imbalance [J]. *J Mol Cell Cardiol*,1999,31(9):1627-1642.
- [6] Jung F, Haendeler J, Goebel C, et al. Growth factor-induced phosphoinositide 3-OH kinase/Akt phosphorylation in smooth muscle cells: induction of cell proliferation and inhibition of cell death [J]. *Cardiovasc Res*,2000,48(1):148-157.
- [7] Sandberg EM, Sayeski PP. Jak2 tyrosine kinase mediates oxidative stress-induced apoptosis in vascular smooth muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (33): 34547-34552.
- [8] Hsieh CC, Yen MH, Yen CH, et al. Oxidized low density lipoprotein induces apoptosis via generation of reactive oxygen species in vascular smooth muscle cells [J]. *Cardiovasc Res*,2001,49(1):135-145.
- [9] Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2002,22(9):1370-1380.
- [10] Veal E, Groisman R, Eisenstein M, et al. The secreted glycoprotein CREG enhances differentiation of NTERA-2 human embryonal carcinoma cells [J]. *Oncogene*,2000,19(17):2120-2128.
- [11] Di Bacco A, Gill G. The secreted glycoprotein CREG inhibits cell growth dependent on the mannose-6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor [J]. *Oncogene*,2003,22(35):5436-5445.
- [12] Han YL, Deng J, Guo L, et al. CREG promotes a mature smooth muscle cell phenotype and reduces neointimal formation in balloon-injured rat carotid artery [J]. *Cardiovasc Res*,2008,78(3):597-604.
- [13] Han YL, Guo L, Yan C, et al. Adenovirus-mediated intra-arterial delivery of cellular repressor of E1A-stimulated genes inhibits neointima formation in rabbits after balloon injury [J]. *J Vasc Surg*,2008,48(1):201-209.
- [14] Han YL, Xu HM, Deng J, et al. Over-expression of the cellular repressor of E1A-stimulated genes inhibits the apoptosis of human vascular smooth muscle cells in vitro [J]. *Sheng Li Xue Bao*,2006,58(4):324-330.
- [15] Buemi M, Marino D, Di Pasquale G, et al. Effects of homocysteine on proliferation, necrosis, and apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture and influence of folic acid [J]. *Thromb Res*,2001,104(3):207-213.

(收稿:2009-03-27 修回:2009-08-28)

(本文编辑:金谷英)