

冠状动脉侧支循环形成机制及慢性肾病的影响

史宇航 张瑞岩

【摘要】 冠状动脉(冠脉)侧支循环主要包括血管新生和动脉生成两种方式,内皮生长因子(VEGF)、内皮抑素、单核细胞、一氧化氮(NO)等多种物质参与这一过程。慢性肾病特别是尿毒症合并冠心病患者侧支循环生成不佳,这与慢性肾病患者体内积蓄的各种肾毒性物质,如甲状旁腺素、白介素-6 等以及各种并发症不利于冠脉侧支循环形成有关,这些因素主要影响循环中内皮祖细胞的数量、功能以及 NO 的敏感性和生物活性。良好的冠脉侧支循环有利于冠心病患者的预后,在合并慢性肾病的冠心病患者中,使用血管紧张素转化酶抑制剂类药物以及他汀类药物可以有效地促进侧支循环的形成,降低不良事件的发生概率,利于患者的预后。

【关键词】 侧支循环;慢性肾病;尿毒症;内皮祖细胞;一氧化氮

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.04.004

冠状动脉侧支循环(CCVs)的形成是慢性或反复性心肌缺血的一种代偿机制。临床上不同的患者在发生冠状动脉病变后,其形成 CCVs 的能力不同,并受多种因素的影响,如合并症、用药状况、机体反应等^[1],冠心病合并慢性肾病(CKD),较非慢性肾病患者更容易出现心肌梗死后的不稳定心绞痛且病死率上升,而 CCVs 的建立不足可能是一个重要原因。

1 CCVs 的形成方式

CCVs 的形成包括血管新生和动脉生成两种相互关联的方式。血管新生是指毛细血管的新生,一个重要特征是内皮下缺乏平滑肌细胞,因而较脆弱,不能提供有效的血液灌注。刺激血管新生的因素有很多,其中低氧是一种较为强烈的因素。血管新生可能是心内膜下侧支循环形成的主要方式。动脉生成是指发育完好,具有动脉中膜的新生小动脉。心外膜的血管阻塞时在远近两端产生一个压力阶差,此剪切压力可激活中小动脉的内皮细胞,刺激其产生各种生长因子和细胞因子^[2]。动脉生成是心外膜侧支血管形成的主要方式,大多数血管造影下可见的侧支血管都是由动脉生成这一方式所产生^[3]。

2 侧支循环的形成机制

2.1 生长因子

血管内皮细胞可以分泌多种生长因子及多种血管活性物质,参与调节细胞的增殖与分化,促进血管的形成。血管内皮生长因子(VEGF)是一种肝素结合生长因子,主要由内皮细胞等直接分泌产生,已知参与血管生成的有 VEGF-1、2、4。VEGF 可刺激毛细血管形成并增加血管通透性,具有强大的促进新血管生成作用,是目前公认的最具特异性且作用最强的内源性血管生长因子。

2.2 内皮抑素

内皮抑素是一种内源性血管生成抑制剂。Mitsuma 等^[4]对疑似或曾经诊断为冠心病的患者行冠脉造影检查,在采血分析冠状窦与左心室内皮抑素的差异中值后发现,CCVs 分级(Rentrop) 0~1 级的患者内皮抑素的差异中值为 34.7 (16.9~65.6) ng/ml,而 CCVs 分级 2~3 级的患者为 18.4 (-9.1~35.2) ng/ml。前者差异中值明显高于后者($P<0.05$)。结果还显示,在 CCVs 循环较差的患者中,其冠状动脉及心包内的内皮抑素明显上升。其次,内皮抑素也可能对冠脉侧支血管的生成及维持有着一定的调控作用。在低氧环境的刺激下,多种血管生长因子都能促进新的血管再生,而抗血管生成因子(如内皮抑素)维持这一正常生成过程。在已经形成的侧支血管中,血管生长因子

与抗血管生成因子多数情况下是同时存在的,所以内皮细胞如何发挥作用是由这两种因素的平衡所决定的。

2.3 一氧化氮(NO)

CCVs形成的主要刺激因素是低氧。研究表明,低氧环境可增加内皮细胞 NO 的分泌,NO 作为一个重要的扩张血管物质及信号递质,在冠脉侧支的形成中起重要作用^[5]。NO 是内皮细胞中氨基酸转化过程中内皮一氧化氮合酶(eNOS)所催化产生的副产品,NO 能够通过舒张小血管来调节 CCVs 的功能,还可以介导 VEGF 的血管生成作用。动物实验证实 NOS 对 CCVs 形成的作用主要是基于血管新生这一机制^[6]。

2.4 单核细胞

单核细胞表达有 VEGF 受体 1 (Flk-1),与 VEGF-A 具有高度的亲和力,在血管新生和动脉生成过程中发挥重要作用。当冠状动脉闭塞后,内皮细胞激活,释放各种生长因子、细胞因子,如 VEGF、碱性成纤维生长因子(bFGF),单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等。在急性心肌梗死(AMI)早期的侧支循环形成中,Rentrop 分级 2~3 级的患者血浆 MCP-1 水平明显高于无侧支形成的患者,而 VEGF、内皮抑素、趋化因子基质细胞衍生因子(SDF)-1 等在两组内并无明显差异^[7]。

3 CKD 与 CCVs

3.1 内皮祖细胞

内皮祖细胞是骨髓单个核细胞中的一种,在毛细血管形成、防止冠状动脉粥样硬化,以至在 CCVs 的形成中起着重要作用^[8]。不论是急性血管闭塞还是进展性慢性阻塞病变,闭塞血管两端会产生一种剪切力,这种压力能够激活内皮细胞,使其分泌多种细胞因子,同时因趋化作用吸引循环血液中的单核细胞,激活血管内皮细胞,产生 NO,促进侧支形成。Matsuo 等^[9]选取了 35 例在某一主要血管发生慢性闭塞的患者,在造影后抽取其外周血进行内皮祖细胞培养,记录群落形成单位(CFUs)以及培养基中的血管生长因子。对比侧支循环形成不良的患者(Rentrop = 0~1, $n = 13$),侧支循环良好(Rentrop = 2~3, $n = 23$)的患者内皮祖细胞的 CFUs 数量上升($P = 0.023$),衰老细胞下降($P = 0.010$),bFGF 的水平上升($P = 0.036$)。而在患有 CKD 的患者,特别是尿毒症的患者中,其内皮祖细

胞的数量以及功能都会受到影响。在体外试验中已经表明,尿毒症患者血浆中的肾毒性物质可以导致内皮祖细胞的功能障碍,甚至于影响单核细胞向内皮祖细胞的分化。一般的肾脏毒性物质包括甲状旁腺素,白细胞介素-6,同型半胱氨酸,对甲酚等。过量的甲状旁腺素可以抑制促红细胞生成素的作用,而后者正是刺激内皮祖细胞从骨髓中分化的重要因素。而甲状旁腺素还能引起骨髓的纤维化,减少红细胞生成的可能空间。炎症也是 CKD 中的重要标志,Holmen 等^[10]证实了炎症能够导致内皮祖细胞的功能障碍,使其增殖、迁移以及 NOS 的表达均受到了不同程度的抑制。

3.2 NO

血管新生需要有活性的 NO 参与,当环境中活性 NO 不足时血管新生会受到损害。CKD 患者血清的非对称二甲基左旋精氨酸(ADMA)水平高于普通人群,而 ADMA 具有显著降低 NO 敏感性和生物学效应的作用,且影响内皮细胞基因表达。这种慢性 NO 缺乏状态可导致无功能或功能失调的内皮细胞增殖以及损害冠心病患者侧支形成的进程。此外,在调控 NO 生成的 NOS 活性不足患者中,侧支循环的生成明显受损,这也同样表明了 NO 在侧支形成中的作用^[11]。有研究证实,VEGF 的生理作用部分是由 NO 介导的,NOS 抑制剂能抑制 VEGF 的血管生成活性^[12]。动脉形成主要由循环中的单核细胞所参与,而在尿毒症的患者中,因为长期的肾毒性物质的积蓄,单核细胞的凋亡率明显上升,冠脉侧支形成不佳。发生心肌梗死的尿毒症患者,其预后差,死亡率较一般心肌梗死患者明显上升^[13]。如此高的死亡率不仅仅见于透析的患者,甚至发生于在尚未发生肾衰竭而仅仅为肾功能中、重度不全的患者中^[14]。动物实验证明,尿毒症小鼠模型中,冠状动脉结扎后导致的心肌梗死面积较对照组明显增加^[15]。在 Sezer 等^[16]的研究中,选取了 134 例尿毒症合并冠心病的患者(肌酐清除率 <80 ml/min)行冠状动脉造影检查。与对照组相比(134 例非 CKD 冠心病患者),尿毒症患者冠脉侧支评分(Rentrop 分级)显著低于对照组[(1.29 ± 0.88)对(2.18 ± 1.3), $P < 0.001$],而冠脉侧支评分与患者的肌酐值有着明显的负相关性($r = -0.68$, $P < 0.01$)。此外,该研究还发现,肾功能不全对 CCVs 的影响独立于糖尿病外,尿毒症对侧支循环的不利

影响更甚于糖尿病。从生理学角度,组织的低氧或缺血状态是刺激血管新生的因素,但在尿毒症患者中,血红蛋白降低引发的组织缺氧状态,使这些患者的冠脉侧支形成能力显著下降。

4 促进 CCVs 形成的药物

目前冠心病的治疗主要还是通过药物降低心脏负荷、扩张冠状动脉、降低血脂,调控各种危险因素以达到防止病变进展。但是由于担心发生出血、肾功能恶化等预后不良风险因素增加,临床上对 CKD 患者的抗血小板药物、 β 受体阻滞剂、转换酶抑制剂、溶栓药物及介入治疗等应用较少。实际上对 CKD 合并冠心病的患者,并没有明确统一的治疗原则。作为患者自身代偿所形成的 CCVs 对预后有着很大作用,而良好的 CCVs 可改善介入治疗的疗效。

4.1 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)

长期服用 ACEI 类药物的患者,不论有无糖尿病,都能够延缓肾功能的减退^[17]。PEACE 研究显示,群多普利能够明显降低稳定型心绞痛合并肾功能不全[GFR<60 ml/(min·1.73 m)]患者的死亡率;但在肾功能正常的患者中,却未见此作用^[18],说明冠心病合并 CKD 的患者服用 ACEI 类药物后获益要高于单纯的冠心病患者,其中可能与 ACEI 有益于侧支循环的生成有关,在研究中发现应用培哚普利 1 年能够使冠心病患者 eNOS 表达上调 19%并抑制细胞凋亡 31%^[19],而 NOS 则有利于侧支循环的形成。

4.2 他汀类药物

他汀类药物,羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,能够通过阻断异戊二烯化过程,减少 Rho 激酶系统(ROCK)内的信号转导,稳定 NOS mRNA,促进 NO 的合成,而 NO 能够为 CCVs 形成提供良好的条件,亦介导了部分 VEGF 的生理功能,促进新生血管的形成。他汀类药物还能够调节细胞周期基因的表达,抑制内皮祖细胞衰老,促进其增殖。同时,也有临床研究证明大剂量的阿托伐他汀(80 mg/d)能够降低 CKD 患者发生不良心脏事件的概率,对于冠心病合并 CKD 的患者的肾小球滤过率也有一定程度的改善^[20]。

总之,影响 CCVs 形成的因素很多,而 CKD 可通过多种途径抑制侧支循环的生成。对于合并 CKD 的冠心病患者,如何促进其侧支循环的生成是目前研究的一个重要方面。

参 考 文 献

- [1] Gulec S, Ozdemir AO, Maradit-Kremers H, et al. Elevated levels of C-reactive protein are associated with impaired coronary collateral development[J]. Eur J Clin Invest, 2006, 36(6):369-375.
- [2] Helisch A, Schaper W. Arteriogenesis: the development and growth of collateral arteries [J]. Microcirculation, 2003, 10(1):83-97.
- [3] Heil M, Schaper W. Influence of mechanical, cellular, and molecular factors on collateral artery growth (arteriogenesis) [J]. Circ Res, 2004, 95(5):449-458.
- [4] Mitsuma W, Kodama M, Hanawa H, et al. Serum endostatin in the coronary circulation of patients with coronary heart disease and its relation to coronary collateral formation[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(4):494-498.
- [5] Prior BM, Lloyd PG, Ren J, et al. Arteriogenesis: role of nitric oxide[J]. Endothelium, 2003, 10(4-5):207-216.
- [6] Amano K, Matsubara H, Iba O, et al. Enhancement of ischemia-induced angiogenesis by eNOS overexpression [J]. Hypertension, 2003, 41(1):156-162.
- [7] Hun-Jun Park, Chang K, Park CS, et al. Coronary collaterals: The role of MCP-1 during the early phase of acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2008, 130(3):409-413.
- [8] Tongers J, Roncalli JG, Losordo DW. Role of endothelial progenitor cells during ischemia-induced vasculogenesis and collateral formation [J]. Microvasc Res, 2010, 79(3):200-206.
- [9] Matsuo Y, Imanishi T, Hayashi Y, et al. The effect of endothelial progenitor cells on the development of collateral formation in patients with coronary artery disease[J]. Int Med, 2008, 47(3):127-134.
- [10] Holmen C, Elsheikh E, Stenvinkel P, et al. Circulating inflammatory endothelial cells contribute to endothelial progenitor cell dysfunction in patients with vasculitis and kidney involvement[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(10):3110-3120.
- [11] Matsunaga T, Wartlier DC, Weihrauch DW, et al. Ischemia-induced coronary collateral growth is dependent on vascular endothelial growth factor and nitric oxide[J]. Circulation, 2000, 102(25):3098-3103.
- [12] Gulec S, Karabulut H, Ozdemir AO, et al. Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene is associated with coronary collateral development[J]. Atherosclerosis, 2008, 198(2):354-359.
- [13] Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis[J]. N Engl J Med, 1998, 339(12):799-805.
- [14] Hemmelgarn BR, Ghali WA, Quan H, et al. Poor long-term survival after coronary angiography in patients with renal insufficiency[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(1):64-72.

(下转第 212 页)

- EuroSCORE in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement[J]. *J Card Surg*, 2011, 26(2):124-129.
- [9] Wendt D, Osswald BR, Kayser K, et al. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement[J]. *Ann Thorac Surg*, 2009, 88(2):468-474.
- [10] Ranucci M, Guarracino F, Castelvechio S, et al. Surgical and transcatheter aortic valve procedures. The limits of risk scores[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11(2):138-141.
- [11] Berq KS, Stenseth R, Pleyrn H, et al. Mortality risk prediction in cardiac surgery comparing a novel model with the EuroSCORE[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011, 55(3):313-321.
- [12] Piazza N, Wenaweser P, van Gameren M, et al. Relationship between the logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality score in patients implanted with the CoreValve ReValving system--a Bern-Rotterdam Study[J]. *Am Heart J*, 2010, 159(2):323-329.
- [13] Dimarakis I, Rehman SM, Grant SW, et al. Conventional aortic valve replacement for high-risk aortic stenosis patients not suitable for trans-catheter aortic valve implantation; feasibility and outcome[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011 Feb 21. [Epub ahead of print].
- [14] Olsen LK, Arendrup H, Engstrøm T, et al. When operable patients become inoperable; conversion of a surgical aortic valve replacement into transcatheter aortic valve implantation [J]. *Interact Cardiovasc Surg*, 2009, 9(5):837-839.
- [15] Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(17):1597-1607.
- [16] Forbes TL. The PARTNER trial[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53(1):239-240.
- [17] Lefèvre T, Kappetein AP, Wolner E, et al. One year follow-up of the multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(2):148-157.
- [18] Masson JB, Kovac J, Schuler G, et al. Transcatheter aortic valve implantation; review of the nature, management, and avoidance of procedural complications[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2(9):811-820.
- [19] Masson JB, Al Bugami S, Webb JG. Endovascular balloon occlusion for catheter-induced large artery perforation in the catheterization laboratory[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 73(4):514-518.
- [20] Sinhal A, Altwegg L, Pasupati S, et al. Atrioventricular block after transcatheter balloon expandable aortic valve implantation [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, 1(3):305-309.
- [21] Piazza N, Onuma Y, Jesserun E, et al. Early and persistent intraventricular conduction abnormalities and requirements for pacemaking after percutaneous replacement of the aortic valve[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2008, 1(3):310-316.
- [22] Berry C, Cartier R, Bonan R. Fatal ischemic stroke related to non permissive peripheral artery access for percutaneous aortic valve replacement [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69(1):56-63.
- [23] Isner JM. Acute catastrophic complications of balloon aortic valvuloplasty. The Mansfield Scientific Aortic Valvuloplasty Registry Investigators[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 17(6):1436-1444.
- [24] Ferrari E, Marcucci C, Sulzer C, et al. Which available transapical transcatheter valve fits into degenerated aortic bioprostheses? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2010, 11(1):83-85.

(收稿:2011-04-27 修回:2011-05-10)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 205 页)

- [15] Dikow R, Kihm LP, Zeier M, et al. Increased infarct size in uremic rats; reduced ischemia tolerance? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(6):1530-1536.
- [16] Sezer M, Ozcan M, Okeular I, et al. A potential evidence to explain the reason behind the devastating prognosis of coronary artery disease in uraemic patients; Renalinsufficiency is associated with poor coronary collateral vessel development[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 115(3):366-372.
- [17] Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta blocker, and angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(2):201-208.
- [18] Solomon SD, Rice MM, A Jablonskik K, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the prevention of events with ACE inhibitor (PEACE) trial[J]. *Circulation*, 2006, 114(1):26-31.
- [19] Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study; PERTINENT [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 73(1):237-246.
- [20] Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2(6):1131-1139.

(收稿:2011-03-03 修回:2011-05-20)

(本文编辑:金谷英)