

急性心肌梗死后血管紧张素转换酶抑制剂对 endothelial 细胞的作用

孟楠

【摘要】 近 10 年来,我国急性心肌梗死(AMI)的发病率明显上升。作为一种新的治疗方法,血管再生治疗因能促进心肌缺血区血管再生及增加心肌灌注,日益受到重视。内皮祖细胞(EPCs)一直是此方面研究的重点之一。该文主要介绍 AMI 后血管紧张素转换酶抑制剂在 EPCs 促进血管新生方面的作用。

【关键词】 急性心肌梗死;血管紧张素转换酶抑制剂;内皮祖细胞;肾素-血管紧张素-醛固酮系统

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.06.010

目前临床应用于急性心肌梗死(AMI)的血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)包括培哚普利、依那普利、雷米普利、贝那普利、卡托普利等,其主要作用为抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),降低循环和组织中的血管紧张素 II 的含量,抑制缓激肽及血管紧张素 1-7 的降解,舒张血管并抑制组织增生,从而促进 AMI 后微循环血运重建,延缓心室重构,防止心室扩大,改善患者预后及提高长期生存质量。

1 概述

1.1 血管紧张素 II (Ang II)在动脉粥样硬化炎症反应中的作用

Ang II 促进黏附分子如细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和趋化蛋白(MCP-1)的表达,促进巨噬细胞的活化和迁移,刺激超氧化物产生,脂质过氧化和 NO 的灭活,导致氧化应激。Ang II 刺激炎症细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、生长因子和金属蛋白酶的生成,导致平滑肌细胞增生、迁移和肥大,基质增生和纤维化。

1.2 ACEI 在心血管保护方面的作用

(1)抑制血管外及组织局部的 RAAS 活性,减少血管紧张素 II 的产生,从而阻止血管病理性重构。(2)抑制缓激肽酶 II,减慢缓激肽的降解。(3)保钾作用。防止缺血时心肌发生低钾,维持缺血心肌

细胞内外的钾平衡,防止恶性心律失常的发生。

麦炜颐等^[1]发现,雷米普利的短期干预可以抑制 AMI 后心肌细胞凋亡,改善心室重构,保护心功能,其部分机制可能与降低 Ang II 含量相关。赵育洁等^[2]认为培哚普利能降低 Ang II 的含量,改善左心室重构。AMI 后尽早应用 ACEI 类药物,可以抑制 RAAS 系统激活,使 Ang II 生成减少,缓激肽堆积,达到抗炎及保护心血管内皮细胞的作用。

2 AMI 后内皮祖细胞(EPCs)的动员及 ACEI 的作用

2.1 促血管生长因子的作用

AMI 后,组织缺氧导致缺氧诱导因子(HIF)生成,进而促使实质细胞和炎症细胞合成并释放血管内皮细胞生长因子(VEGF)、基质细胞衍生因子-1(SDF-1 α)等促血管生长因子,动员 EPCs 释放入外周血。作为一种具有定向分化能力的祖细胞,EPCs 可以修复受损血管内皮,减少炎症细胞在内皮的黏附和迁移,抑制粥样斑块的形成;趋化 EPCs 整合到血管新生的活跃区域,参与内皮修复及血管新生^[3]。更多的 EPCs 又可进一步促进 VEGF、成纤维细胞生长因子(bFGF)等释放,进一步促进循环外周血中 EPCs 的动员及释放。AMI 动物模型的研究表明,VEGF 可以促进新生血管的形成并减少 AMI 的缺血心肌面积^[4-5]。研究显示,SDF-1 α 及 VEGF 诱导祖细胞动员,促进角膜新生血管形成^[6]。高璐等^[7]的研究显示,培哚普利能增加 VEGF 的表达,并对大鼠缺血肢体的血管再生有明

显促进作用。SDF-1 α 在调节细胞“归巢”受损心肌中起关键作用,对治疗缺血性心脏病有重要意义^[8]。SDF-1 α 剂量依赖性地促进 EPCs 增殖,并显著增强 EPCs 的克隆形成能力^[9]。SDF-1 α 参与介导血管损伤后 EPCs 的动员,其介导动员的 EPCs 参与调节动脉内膜损伤后的再内皮化过程^[10]。也有研究表明 SDF-1 α 促大鼠骨髓源性 EPCs 增殖、迁移、黏附、克隆生长及血管样结构形成,还能抑制 EPCs 凋亡。ACEI 可增加多种信号分子的表达,如 SDF-1 α 和 VEGF,而这些分子均可参与 EPCs 的动员。

然而,朱强峰^[11]发现,培哚普利能抑制动脉粥样硬化病变中 VEGF mRNA 及蛋白的表达,同时降低外周血中 VEGF 水平。谭钧等^[12]发现培哚普利能够浓度依赖性地下调氧化修饰的低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的 U937 泡沫细胞 VEGF mRNA 的表达,进而减少 VEGF 的生成。过度表达的 VEGF 可以通过介导内膜炎症反应和血管新生,加剧粥样硬化的进展,降低斑块稳定性,但是 VEGF 的生成对 AMI 后梗死区内新生血管形成及血运重建又至关重要,因此其中利弊应通过更多的实验进行验证。

2.2 一氧化氮合酶(eNOS)信号通路参与 EPCs 的动员

AMI 后,缺血缺氧组织释放大量的 VEGF,VEGF 可结合受体 VEGFR-2,使受体的酪氨酸残基磷酸化,进而激活三磷酸肌醇/蛋白激酶 B 信号通路,使丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)磷酸化,促进下游丝氨酸磷酸化,进而使 eNOS 活性增强,NO 释放增多。增多的 NO 可活化基质金属蛋白酶 9(MMP-9),动员 EPCs 向外周血迁移。ACEI 类药物可以抑制 RAAS 系统,抑制激肽酶 II 的降解,增加 NO 的释放,从而活化 MMP-9 通路,动员 EPCs 向外周血迁移,进而改善内皮功能,抑制心室重构。Ang II 除可以调节水电解质平衡、血压和血管张力外,还能够通过 Ang II 的 1 型受体介导,促进 EPCs 的衰老,减少外周血循环中 EPCs 的数量^[13-14],减弱 EPCs 的内皮修复能力^[15]。研究表明 Ang II 抑制血管内皮细胞释放 NO,抑制血管活性物质的表达,从而导致血管内皮的功能障碍,影响受损心肌的再灌注^[16-17]。

2.3 AMI 后炎症反应对 EPCs 的影响

AMI 后产生 C 反应蛋白(CRP)等大量炎症因子。CRP 能够调节糖基化终产物受体(RAGE),后

者下调 eNOS 的表达,促进 EPCs 的凋亡。ACEI 具有抗炎作用,使循环中超敏 CRP(hs-CRP)水平降低,从而减少 EPCs 的凋亡,增加外周血中 EPCs 的数量,促进血管新生。齐杰等^[18]发现 ACEI 和他汀类药物早期应用于 AMI 患者,能够有效降低炎症因子水平。

2.4 ACEI 对伴糖尿病 AMI 的患者 EPCs 的作用

Segal 等^[19]证实,与正常人群相比,1 型和 2 型糖尿病患者的 EPCs 迁移能力减弱,且分离出的 EPCs 细胞骨架的可塑性也较低,采用外源性 NO 可以改善 EPCs 迁移障碍和成血管功能。此外,受血糖及蛋白激酶 C 调节的 eNOS 非偶联,可增加氧化压力而非生成 NO,也会导致糖尿病患者 EPCs 迁移能力下降^[20]。糖尿病晚期糖基化终末产物(AGEs)的生成增多,会削弱 EPCs 的迁移能力并增加其凋亡,而这种作用可通过抑制与 AGEs 相结合的抗体而阻断^[21]。Sun 等^[22]用不同浓度的 AGEs 作用于 EPCs,也证实了 AGEs 对 EPCs 的损伤作用。

ACEI 类药物是治疗 2 型糖尿病患者心血管疾病以及及 2 型糖尿病相关血管并发症的有效药物。孙佳音等^[23]证实,培哚普利可改善糖尿病患者的 EPCs 动员及心肌梗死后 EPCs 的动员,提高糖尿病伴心肌梗死患者血浆 VEGF 和 SDF-1 α 的水平及改善 hs-CRP 的表达。

3 EPCs 促进血管新生

Kawamoto 等^[24]将体外扩增的 EPCs 经静脉注射到心肌缺血动物模型,发现 EPCs 能够增加缺血心肌的血液供应,减少缺血面积,改善左心室功能。Ott 等^[25]发现,CD34⁺ EPCs 衍生细胞可在体外扩增培养,并达到临床可用的数量,在心肌梗死动物模型中,这些细胞可增殖、形成血管结构,并促进心肌梗死后左室功能的恢复。

EPCs 促进血管新生的作用机制包括 2 个方面:(1)通过自身的分化增殖,不依赖原来的血管系统,直接形成新生血管;(2)分泌 VEGF、SDF-1 以及 bFGF 等细胞因子和生长因子,并通过旁分泌效应促进局部血管内皮细胞增殖,促进血管生成,改善供血^[26]。

综上所述,AMI 后在维持血压正常的前提下,应积极应用 ACEI 类药物,以促进心肌梗死区及梗死周边区血管新生。

参 考 文 献

[1] 麦炜颐,马 莉,黄裕立,等. ACE 抑制剂 Ramipril 对大鼠

- 急性心肌梗死后心肌细胞凋亡和左室重构的影响[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2008, 29(5):550-555.
- [2] 赵育洁, 秦志平, 刘宗芳. 培哚普利对急性心肌梗死后大鼠心肌组织中 Ang II、ERK1/2、c-fos mRNA 含量的影响[J]. 郑州大学学报:医学版, 2008, 43(1): 146-149.
- [3] Ho TK, Shiwen X, Abraham D, et al. Stromal-cell-derived factor-1 (SDF-1)/CXCL12 as potential target of therapeutic angiogenesis in critical leg ischaemia[J]. *Cardiol Res Pract*, 2012, 2012(2):143209.
- [4] Hagikura K, Fukuda N, Yokoyama S, et al. Low invasive angiogenic therapy for myocardial infarction by retrograde transplantation of mononuclear cells expressing the VEGF gene[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 142(1):56-64.
- [5] Ye L, Zhang W, Su LP, et al. Nanoparticle based delivery of hypoxia-regulated VEGF transgene system combined with myoblast engraftment for myocardial repair[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(9):2424-2431.
- [6] Liu G, Lu P, Li L, et al. Critical role of SDF-1 α -induced progenitor cell recruitment and macrophage VEGF production in the experimental corneal neovascularization[J]. *Mol Vis*, 2011, 17(12):2129-2138.
- [7] 高 璐, 于德民. 培哚普利促进肢体缺血后血管新生的实验研究[J]. 天津医科大学学报, 2007, 13(3):340-342.
- [8] 高永兴, 钱菊英. SDF-1 α /CXCR4 轴在干/祖细胞“归巢”治疗缺血性心脏病中的作用及其调控[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2009, 9(3):177-182.
- [9] 夏艺萍, 危当恒, 童中艺, 等. SDF-1 α 对大鼠骨髓源性内皮祖细胞克隆形成能力及增殖的影响[J]. 中国实用医药, 2008, 3(21):3-5.
- [10] 尹扬光, 黄 岚, 赵晓辉, 等. 基质细胞衍生因子 1 α 参与血管损伤后内皮祖细胞动员及再内皮化[J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(10):928-932.
- [11] 朱强峰. RAS 阻断剂对兔主动脉粥样硬化病变内 VEGF 表达的影响[D]. 广州:中山大学, 2007.
- [12] 谭 钧, 刘金来. 培哚普利对 U937 泡沫细胞血管内皮生长因子表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(1):10-14.
- [13] You D, Cochain C, Loinard C, et al. Combination of the angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril and the diuretic indapamide activate postnatal vasculogenesis in spontaneously hypertensive rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(3):766-773.
- [14] Min LJ, Mogi M, Iwanami J, et al. Angiotensin II type 2 receptor deletion enhances vascular senescence by methyl methanesulfonate sensitive 2 inhibition[J]. *Hypertension*, 2008, 51(5):1339-1344.
- [15] Li H, Liu Q, Wang N, et al. Correlation of different NADPH oxidase homologues with late endothelial progenitor cell senescence induced by angiotensin II: effect of telmisartan[J]. *Intern Med*, 2011, 50(16):1631-1642.
- [16] Yung LM, Wong WT, Tian XY, et al. Inhibition of renin-angiotensin system reverses endothelial dysfunction and oxidative stress in estrogen deficient rats[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3):e17437.
- [17] Sakuta T, Morita Y, Satoh M, et al. Involvement of the renin-angiotensin system in the development of vascular damage in a rat model of arthritis: effect of angiotensin receptor blockers[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(5):1319-1328.
- [18] 齐 杰, 王继荣, 来春林. 血管紧张素转化酶抑制剂与他汀药物对控制血管炎症反应的协同作用[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(4):450-451.
- [19] Segal MS, Shah R, Afzal A, et al. Nitric oxide cytoskeletal-induced alterations reverse the endothelial progenitor cell migratory defect associated with diabetes [J]. *Diabetes*, 2006, 55(1):102-109.
- [20] Thum T, Fraccarollo D, Schultheiss M, et al. Endothelial nitric oxide synthase uncoupling impairs endothelial progenitor cell mobilization and function in diabetes [J]. *Diabetes*, 2007, 56(3):666-674.
- [21] Chen Q, Dong L, Wang L, et al. Advanced glycation end products impair function of late endothelial progenitor cells through effects on protein kinase Akt and cyclooxygenase-2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 381(2):192-197.
- [22] Sun C, Liang C, Ren Y, et al. Advanced glycation end products depress function of endothelial progenitor cells via p38 and ERK 1/2 mitogen-activated protein kinase pathways [J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(1):42-49.
- [23] 孙佳音, 翟 琳, 叶嘉欣, 等. 培哚普利对急性心肌梗死伴 2 型糖尿病患者内皮祖细胞动员及预后的影响[J]. 上海医学, 2012, 35(3):189-193.
- [24] Kawamoto A, Gwon HC, Iwaguro H, et al. Therapeutic potential of ex vivo expanded endothelial progenitor cells for myocardial ischemia[J]. *Circulation*, 2001, 103(5):634-637.
- [25] Ott I, Keller U, Knoedler M, et al. Endothelial-like cells expanded from CD34⁺ blood cells improve left ventricular function after experimental myocardial infarction[J]. *FASEB J*, 2005, 19(8):992-994.
- [26] Hamano K, Li TS, Kobayashi T, et al. The induction of angiogenesis by the implantation of autologous bone marrow cells: a novel and simple therapeutic method[J]. *Surgery*, 2001, 130(1):44-54.

(收稿:2016-03-02 修回:2016-07-21)

(本文编辑:丁媛媛)