

血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化

龙 盼综述 张俊峰审校

【摘要】 血管内皮不仅是血液与内皮下组织的屏障,还具有内分泌功能。当血管内皮功能障碍时,会引起一系列的病理生理反应,导致动脉粥样硬化。在内皮功能障碍向动脉粥样硬化演变的过程中,血管紧张素 II 和氧化型低密度脂蛋白起重要作用。内皮细胞损伤时,机体自身的修复机制发挥作用,相关药物可改善内皮功能,稳定动脉粥样硬化,改善预后。内皮细胞功能的评估对临床和科研具有指导意义,其价值越来越受到重视。

【关键词】 内皮功能障碍;动脉粥样硬化;微粒;修复

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2011.02.005

血管内皮是位于血管壁和血流之间的器官,血液的机械冲刷使其容易受损。Schwartz 等^[1]研究表明,内皮功能障碍(ED)与动脉粥样硬化(AS)的发病密切相关,保护内皮功能可以防治 AS。

1 ED 和 AS

血管内皮作为血管内、外物质交换和主动运输的通透性屏障,起着重要的生理作用^[2-6]。内皮功能受损是 AS 发生的始动环节,能反映 AS 发展的严重程度,可依此预测 AS 疾病的预后^[7]。另外,保护内皮功能可减轻或延缓 AS 的进展,改善预后^[8]。高脂血症、高血压、糖尿病、吸烟、高尿酸血症是 AS 的危险因素^[9]。它们可损害内皮功能,首先导致 ED,进而引起 AS。ED 以内皮依赖血管舒张功能障碍为代表,内皮细胞合成与释放的一氧化氮(NO)减少是其主要原因^[10]。NO 对血管的作用广泛,除了具有内皮依赖的血管舒张功能外,还具有抑制内皮细胞分泌血管收缩因子如内皮素、抑制血小板聚集、抑制黏附分子的表达及阻止单核细胞黏附内皮细胞等^[11]。

2 ED 和氧化低密度脂蛋白、血管紧张素 II

ED 存在于 AS 的整个病程中,在早期 ED 仅表现为血管舒张功能的减退,据目前的研究,其进一步发展为 AS 斑块病变,氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和血管紧张素 II(Ang II)起着重要的作用。

当存在 AS 相关的危险因素时,机体会产生大量的活性氧簇(ROS)^[12]。还可通过线粒体呼吸链、

一氧化氮合酶(eNOS)解偶联产生 ROS。

ED 时,血液中的低密度脂蛋白(LDL)易于侵入血管壁。ROS 氧化 LDL 后生成 ox-LDL,ox-LDL 和内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞的外源凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 结合,诱发内皮细胞凋亡,降低 eNOS 水平^[13]。同时诱导 P-选择素等黏附分子和单核细胞趋化因子、白细胞介素(IL)-6 的表达,使单核细胞黏附、侵入内皮下组织,成为巨噬细胞。巨噬细胞吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,随着泡沫细胞的崩解、坏死,纤维组织的增生,最终形成 AS。

Sata 等^[14]认为,Ang II 在 AS 的进展中也起了关键的作用,Ang II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的组成部分。研究显示,Ang II 可以在局部激活,特别是在心脏、血管壁、肾、脑。在这些部位有 RAAS 组件,如血管紧张素转化酶。有证据表明 AS 的斑块中存在高表达的血管紧张素转化酶和 Ang II,AS 局部血管壁的细胞内还存在一种酶,可直接产生 Ang II^[15]。局部血管紧张素转化酶产生的 Ang II 不依赖肾素,主要因氧化压的增高而激活。Ang II 在血管内皮有如下作用:(1)上调表达黏附分子、炎症趋化因子、细胞因子,这些分子引起 ED、LDL 的摄取和氧化、平滑肌细胞的增殖、炎症细胞的侵入。(2)水解缓激肽,减少 NO 的产生。(3)通过诱导产生 ROS,直接灭活 NO,氧化 LDL,也是 Ang II 致 AS 最重要的因素。

3 内皮细胞的损伤和修复

当内皮细胞受到危险因素的侵袭时,受损的内皮细胞会释放出直径 $<1\ \mu\text{m}$ 的内皮微粒(EMP)到外周血中。其表面不仅含有内皮细胞的膜性蛋白,如 CD146、CD144、CD31 等,还含有内皮细胞活化后

基金项目:上海市卫生局科研计划课题资助项目(2008081)

作者单位:201900 上海交通大学医学院附属第三人民医院心内科

通信作者:张俊峰,Email:zhangjif1222@yahoo.com.cn

表达的活性蛋白,如细胞间黏附分子(ICAM)-1、血管内皮细胞黏附分子(VCAM)-1等。同时,EMP亦含有多种活性成分,如组织因子、磷酸丝氨酸、炎症介质及少量的信使核糖核酸和微小核糖核酸等。Deanfield等^[16]研究表明,EMP在血管炎症、血栓形成方面起重要作用。

当内皮细胞受损时,机体自身具有新陈代谢的能力,修复受损的内皮细胞,这时内皮细胞脱落,循环于血液中,形成循环内皮细胞(CEC)。内皮祖细胞(EPC)黏附在血管壁上,和周围内皮细胞形成细胞连接,成为内皮细胞,完成修复。EPC起源于骨髓,循环于外周血中,是内皮细胞修复的重要形式,外周血中CEC的增多和EPC的减少可以作为ED的评价指标^[17]。

4 内皮细胞功能的评估

ED引起的AS对机体造成了危害,因此,内皮细胞功能障碍的评估对临床和科研都很有意义。内皮细胞功能的评估有3种方法:(1)侵入性测量;(2)非侵入性测量;(3)生物标志物的定量分析。

内皮依赖的血管舒张活动是内皮功能评估的有效指标^[18]。早期的血管内皮功能评估方法是侵入性的。在冠状动脉造影时,向冠状动脉内注入硝酸甘油后,观察冠状动脉直径的变化,以此获得内皮功能的评价,这种方法可重复性差,不便于推广。为了更广泛地使用,出现了以非侵入的方法测定内皮细胞的功能。流量介导的血管舒张(FMD)就是非侵入的方法,便于操作,成本较低,得到了广泛的使用。近来出现了一种新的非侵入方法来判定血管内皮的功能,由于吸入 β_2 受体兴奋剂沙丁胺醇所产生的NO能减少动脉的硬化度,通过脉搏波形分析的方法获得脉搏在使用药物前后的差异,进而得知内皮的功能。它的成本更低,但误差较大,需要很大的样本量。在应用于儿童时,可靠性较低,这些都限制了其使用。此外,通过超声测定颈动脉内中膜厚度已是评估ED、判断疾病预后价值较高的指标。

生物学指标对评估ED具有明显的优势,EMP、CEC、EPC常作为一组复合指标用来评价内皮功能。还可通过测定ED发生、发展过程中的炎症因子和活性分子及其代谢产物来评估内皮细胞的功能,如IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α 、黏附分子、内皮素、亚硝酸盐、硝酸盐、C反应蛋白等。

5 能改善内皮功能的药物

考虑到内皮在AS形成过程中的作用,作为血

管结构和功能的决定因素,血管内皮是干预血管AS病变、防治多种相关心血管病的有效靶点。以下几类药物有助于改善内皮功能。

5.1 甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂

近年来临床研究表明,甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂不仅具有明显降低血清低密度脂蛋白胆固醇的作用,还具有改善内皮细胞功能,促使粥样斑块稳定及体积减小^[19]。HMG-CoA还原酶抑制剂治疗保护内皮功能的机制:(1)改善血脂代谢,从而预防脂质在内膜的沉积并可抑制LDL氧化成ox-LDL,预防其对血管内皮的损伤。(2)可能与他汀类药物对血管的直接作用有关。通过升高血清NO浓度,调节内皮分泌的血管活性物质平衡而引起血管舒张。(3)抗炎作用,他汀类药物干预后,可以增加eNOS的合成,提高NO的合成,减轻内皮功能受损^[20]。

5.2 钙拮抗剂

使用钙离子拮抗剂后,NO的合成增加。在临床中,长期应用钙离子拮抗剂后,FMD获得改善,这些作用和内皮功能的改善密切相关。

5.3 肾素抑制剂

在动物实验中,肾素抑制剂能改善动物的内皮功能,肾素抑制剂可增加血液中NO的浓度,减少斑块的面积。通过和血管紧张素受体抑制剂-缬沙坦的联合使用,这些效果得到增强。

5.4 血管紧张素转化酶抑制剂

Zdionchenko等^[21]报道,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)能改善内皮功能。起初,人们认为主要和特异性地抑制缓激肽的降解、刺激缓激肽受体释放NO有关,现在认为ACEI还可以抑制ROS、炎症细胞的浸润,具有改善内皮细胞功能的作用。

5.5 血管紧张素II受体拮抗剂

血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)改善AS患者的内皮功能主要有以下机制:(1)Ang II-1型受体的拮抗作用;(2)激活Ang II-2型,具有血管舒张和抗内皮凋亡作用;(3)Ang II的代谢产物可增加NO的释放;(4)增加2型糖尿病患者血液EPC的数量。ARB可在短时间内改善内皮功能的药物^[22]。

5.6 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂的内皮保护作用不强^[23]。它主要的机制是激活磷脂酶C提高内皮细胞内钙离子浓度,增加NO的释放,抗氧化作用。

此外,他汀类、ARB、ACEI、罗格列酮及促红细胞生成素等均药物具有提高EPC数量的作用,有利

于内皮的修复^[24]。

6 展望

ED 所致 AS 引起的心脑血管疾病, 严重地危害人类健康, 在疾病发展过程中, ox-LDL、Ang II 起重要的推动作用, 针对这两个环节的药物可明显改善内皮功能。竞争性的阻断 ox-LDL 与内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞的结合, 是目前研究的热点。提高 EPC 的数量, 修复受损的内皮细胞, 是很有意义的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Schwartz BG, Economides C, Mayeda GS, et al. The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy [J]. *Int J Impot Res*, 2010, 22(2):77-90.
- [2] Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, et al. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness[J]. *Rev Port Cardiol*, 2009, 28(10):1121-1151.
- [3] Braam B, Verhaar MC. Understanding eNOS for pharmacological modulation of endothelial function: a translational view[J]. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(17):1727-1740.
- [4] Gates PE, Strain WD, Shore AC. Human endothelial function and microvascular ageing [J]. *Exp Physiol*, 2009, 94(3):311-316.
- [5] Heistad DD. Endothelial function in the time of the giants[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(5):385-392.
- [6] Hu X, Xu X, Zhu G, et al. Vascular endothelial-specific dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1-deficient mice reveal that vascular endothelium plays an important role in removing asymmetric dimethylarginine [J]. *Circulation*, 2009, 120(22):2222-2229.
- [7] Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis[J]. *Cir J*, 2009, 73(4):595-601.
- [8] Cozzolino M, Ketteler M, Zehnder D. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(10):1031-1041.
- [9] Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6):1234-1242.
- [10] Higashi Y, Noma K, Yoshizumi M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases[J]. *Circ J*, 2009, 73(3):411-418.
- [11] Hollenberg SM, Cinel I. Bench-to bedside review: nitric oxide in critical illness—update 2008 [J]. *Crit Care*, 2009, 13(4):218.
- [12] Stocker R, Kearney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis[J]. *Physiol Rev*, 2004, 84(4):1381-1478.
- [13] Brown J, Nallamshetty S, Plutzky J. Intersecting vectors of basic science research and clinical medicine: LOX-1? [J]. *Clin Chem*, 2010, 56(4):499-501.
- [14] Sata M, Fukuda D. Crucial role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *J Med Invest*, 2010, 57(1-2):12-25.
- [15] Miyazaki M, Takai S. Tissue angiotensin II generating system by angiotensin-converting enzyme and chymase[J]. *J Pharmacol Sci*, 2006, 100(5):391-397.
- [16] Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance [J]. *Circulation*, 2007, 115(10):1285-1295.
- [17] Sabatier F, Camoin-Jau L, Anfosso F, et al. Circulating endothelial cells, microparticles and progenitors: key players towards the definition of vascular competence[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(3):454-471.
- [18] Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9):1472-1473.
- [19] Punithavathi N, Ong LM, Lena YL, et al. A multicenter study in Malaysia to determine the efficacy and safety of a generic atorvastatin [J]. *Med J Malaysia*, 2009, 64(2):150-154.
- [20] Subramani J, Kathirvel K, Leo MD, et al. Atorvastatin restores the impaired vascular endothelium-dependent relaxations mediated by nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factors but not hypotension in sepsis[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2009, 54(6):526-534.
- [21] Zdzionchenko VS, Leksina KS, Timofeeva NIu, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors on oxidative stress, endothelial function in patients with myocardial infarction[J]. *Kardiologija*, 2009, 49(7-8):32-37.
- [22] Ferrario C. Effect of angiotensin receptor blockade on endothelial function: focus on olmesartan medoxomil [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5(1):301-314.
- [23] Jawa A, Nachimuthu S, Pendergrass M, et al. Beta-blockers have a beneficial effect upon endothelial function and microalbuminuria in African-American subjects with diabetes and hypertension [J]. *J Diabetes Complications*, 2008, 22(5):303-308.
- [24] Hirata Y, Nagata D, Suzuki E, et al. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease [J]. *Int Heart J*, 2010, 51(1):1-6.

(收稿:2010-10-20 修回:2011-02-16)

(本文编辑:朱 映)