

综述

血管外膜与血管稳态和重构

李军综述, 丁文惠、唐朝枢审校

摘要 血管结构与功能的自稳态平衡是机体生命活动的重要基础。其中, 血管外膜可能是血管病变的起始部位, 是疾病发生和进展的“积极参与者”。在炎症反应、氧化应激、血管活性因子和气体信号分子等作用下, 血管外膜在高血压、动脉粥样硬化、血管内再狭窄、肺动脉高压等血管重构性疾病的发生、发展中起了重要的作用。

关键词 综述; 血管疾病

血管是一个由内膜、中膜和外膜及其附属结构组成的并通过自-旁分泌作用相互偶联形成的主动整合性器官, 它负责机体营养物质、电解质、气体、激素、细胞等在组织器官间的传输和交换, 并产生多种活性物质参与调节, 是人体内最大的网络组织与内分泌器官。血管结构与功能的自稳态平衡是机体生命活动的重要基础, 在维持机体的正常生理功能中发挥重要作用。各种物理、化学、生物因素及内外环境改变等致病因素的作用, 造成血管稳态失衡, 导致血管功能或结构改变与损伤; 血管通过感知内环境变化并经由细胞间“交叉对话”(Cross-Talking)将这些信号加以整合, 通过局部活性物质的产生使血管自身发生结构与功能的改变, 即血管重构, 它是血管结构发生改变的主动过程, 取决于局部生长因子、血管活性物质以及血液动力学之间动态的相互作用, 涉及细胞生长、死亡、迁移及细胞外基质的产生和降解。血管重构既是维持血管稳态的适应性生理过程和方式, 又是许多重要血管疾病共同的关键病理环节^[1]。血管外膜是血管的重要组成部分, 它是维持血管稳态的结构基础, 但既往对它的认识仅停留在支持和营养层面, 本文拟对血管外膜在血管稳态和重塑中的进展进行综述。

1 血管外膜在维持血管稳态作用中的再认识

血管外膜是位于血管最外层的组成结构, 主要包括外弹力层、滋养血管、神经末梢及周围疏松结缔组织(含成纤维细胞和组织巨噬细胞), 某些部分有特殊的感受器如颈动脉体, 支配血管收缩的交感及副交感神经纤维从外膜进入血管, 滋养血管也从外膜进入为外膜层提供养料。血管外膜过去长期被认为仅起营养中膜和血管支持作用, 血管病变起于内膜, 同时有中膜层参与, 而外膜是血管病变中“旁观者”, 疾病起始顺序为“由内向外”。但越来越多的证据表明, 血管外膜不仅仅是血管壁的一层支持结构, 而是可以通过和血管壁其他成分复杂的交互效应来发挥作用^[2]。血管外膜通过分泌活性因子、参与细胞表型转化、增殖、凋亡、迁移、内膜增生以及胶原合成分泌, 从而在血管生长、功能调节、维持血管稳态以及血管重构、钙化和纤维化等过程中发挥重要作用, 在

高血压、动脉粥样硬化、血管再狭窄等血管重构性疾病中, 血管外膜是血管病变起始部位, 是疾病发生和进展的“积极参与者”, 血管疾病发生顺序应该是“由外向内”。血管外膜现已成为治疗血管功能异常的新靶点。

2 经外膜途径影响血管稳态的机制和方式

血管外膜与炎症反应: “外膜炎”是指血管外膜中有较多炎细胞浸润, 形成“血管外膜三级淋巴样器官”(ATLO), 除具有炎症最具特征性的渗出改变外, 外膜还有明显的巨噬细胞、成纤维细胞的增殖、迁移和表型转化^[3]。新近的观念认为动脉粥样硬化(AS)是一种血管壁的炎症反应, 且“外膜炎”是 AS 的始动环节, 是炎症细胞侵入血管壁引起 AS 的门户^[4]。2009 年 Gräbner 等^[3]即发现载脂蛋白 E (ApoE^{-/-})基因敲除小鼠腹主动脉外膜中可见 ATLO, 且其尺寸与大小与冠状动脉粥样硬化病变相关。在体外实验中, 多种活性物质可使大鼠胸主动脉外膜成纤维细胞上炎症介质表达上调, 并增加大鼠血管外膜成纤维细胞的迁移能力和炎症反应^[5]。这些研究提示, 动脉外膜炎与 AS 的发生相关, 外膜炎在 AS 发生的早期即被激活, 且外膜炎程度与血管病变的严重程度之间呈正相关。

血管外膜与氧化应激: 血管稳态的维持与血管壁产生的活性氧(ROS)和活性氮(RNS)密切相关^[6,7], 当氧自由基的产生和消除失衡或外源性氧化物质摄入过量, 导致 ROS 和 RNS 在体内或细胞内过量蓄积, 出现细胞损伤, 即氧化应激(OS)。血管外膜 OS 水平的增加参与了血管重构的发生, ROS 主要来源于还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶(NOX), 而血管外膜的 NOX 是 ROS 的主要来源, 中膜和内膜也可以产生 NOX, 但量比外膜少, OS 诱导炎症与血管壁成分活化, 促进外膜成纤维细胞的增殖, 抑制凋亡, 调节成纤维细胞的表型转换, 最终出现血管壁功能障碍, 导致高血压、AS 等心血管疾病(图 1)^[8]。

外膜与血管活性肽: 血管活性多肽具有分子量小、种类繁多、分布广泛、调节灵活和生物作用复杂等特点, 它们以内分泌和旁分泌/自分泌的方式, 通过其靶细胞表面的 G

基金项目: 湖北省自然科学基金(项目编号: 2011CDC049); 国家自然科学基金培育基金项目(项目编号: B20102104)

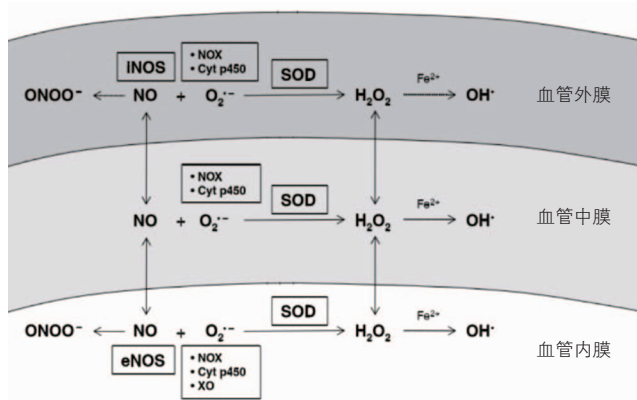
作者单位: 100034 北京市, 北京大学第一医院 心内科(李军、丁文惠); 北京大学医学部生理与病理生理学系(唐朝枢)

作者简介: 李军 主治医师 博士研究生 研究方向为血管活性物质在血管稳态和重构中的作用机制 Email: 1411110201@bjmu.edu.cn 通讯作者: 丁文惠

Email: dw_h_rld@126.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 01-0101-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.01.023

蛋白偶联受体,在血管局部发挥其调节血管舒缩、细胞增殖、迁移和分泌等复杂的生物学作用,对循环系统功能进行复杂调节,以维持心血管稳态^[8]。脂肪细胞因子是近年关注比较多的血管活性肽,它们具有脂肪组织特异性,其种类包括瘦素、脂联素(ADI)、抵抗素、内脏脂肪素、网膜素、Chemerin、内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin)和铁调素等。其中 ADI 是体内的一种重要负性调控因子,除脂肪细胞外,ADI 在心肌细胞、成骨细胞、肌细胞以及血管外膜成纤维细胞均有表达和分泌,它通过一磷酸腺苷活化的蛋白激酶(AMPK)、p38 促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)等信号通路来抑制 AS 过程中的炎症反应、抑制泡沫细胞的形成、抑制血管平滑肌的增殖和迁移、促进内皮细胞产生和释放一氧化氮(NO)、促进脂肪酸氧化、改善胰岛 β 细胞功能、促进葡萄糖摄取并抑制糖异生等多种机制参与调控高血压、冠心病和糖尿病等疾病^[9-13],在血管稳态的维持中发挥重要作用。



注: O_2^- : 超氧阴离子; H_2O_2 : 过氧化氢; OH^- : 羟基; NOX: 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶; XO: 黄嘌呤氧化酶; NOS: 一氧化氮合酶; ONOO $^-$: 过氧亚硝基阴离子; NO: 一氧化氮; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; SOD: 超氧化物歧化酶; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶; Cyt p450: 细胞色素 P450; Fe^{2+} : 铁

图1 血管外膜在调节氧化应激中的作用^[8]

尾加压素 II (urotensin II, U II) 是血管活性肽的另一个重要代表, U II 在血管外膜成纤维细胞的表型转化, 胶原合成和细胞迁移方面都起到了重要的作用, U II 能够以浓度方式促进血管外膜成纤维细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SM-actin), 向肌成纤维细胞表型转化, 并促进成纤维细胞分泌 I 型胶原。U II 也是一种新的促进血管外膜成纤维细胞迁移的活性因子, 其作用可通过蛋白激酶 C (PKC)、MAPK、钙调神经磷酸酶、Rho 激酶途径来实现^[14]。U II 还能刺激血管外膜成纤维细胞分泌骨桥蛋白, 促进转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素(IL)-6、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的分泌, 参与血管外膜的炎症反应过程和稳态的维持^[15-17]。

血管外膜与气体小分子: 气体小分子可以充作信号分子, 在血管的稳态和重构中发挥作用。它们可以在酶催化下内源性产生, 不依赖于相应的质膜受体自由通过细胞膜, 受体代谢途径的调控, 在生理浓度下有明确特定的功能, 其细胞学效应可以依赖或不依赖第二信使介导, 具有特定的细胞和分子作用的靶点, 具有连续产生、传播迅速、快速弥散等特

点。目前体内已知的气体信号分子包括 NO、一氧化碳(CO)、硫化氢(H_2S)、二氧化硫(SO_2)等。其中 NO 在血管外膜中的作用机制认识比较深入。研究发现血管外膜成纤维细胞存在独立的一氧化氮合酶(NOS)/NO 系统, 具有独立的 L-Arg/iNOS/NO 通路, 是血管壁 NO 的重要来源之一, 参与血管功能的调节, 在自发性高血压大鼠中, 醛固酮受体拮抗剂可以通过 iNOS/NO 通路而发挥抗 AS 作用^[18]。此外, 外膜产生的 NO 可降低血管平滑肌(VSM)对缩血管物质(如去甲肾上腺素)的反应性, 引起血管舒张, 提示外膜生成的 NO 有血管内皮源舒张因子(EDRF)样作用, 对血管的舒缩功能具有重要调节作用。CO、 H_2S 、 SO_2 也在外膜介导的血管稳态和重构中起到了重要的作用, 其生理与病理生理意义值得更进一步的研究。

3 外膜稳态失衡与心血管疾病

高血压: 高血压是血管稳态失衡的一种表现形式, 发病机制目前尚未完全阐明, 新近研究发现高血压患者全身均存在低度炎症反应, 炎症和氧化应激协同参与了高血压的发病机理, 炎症还参与了高血压并发症的发生^[19]。高血压可导致血管结构和功能的改变, 称为高血压血管重构, 表现为管壁增厚、血管壁/腔比值增高、血管阻力增加等。既往的研究多集中于内膜损伤后内膜增生和中膜平滑肌细胞的增殖和肥大等方面。针对外膜在高血压中的作用, 国内学者进行了一系列研究, 在自发性高血压大鼠(SHR)和普通大鼠的对比试验中, SHR 血管外膜成纤维细胞增殖加快, 对多种生长因子的反应增强, 并通过合成 I、III 型胶原参与血管重构^[20]。国外学者发现高血压动物模型中, 病变血管外膜巨噬细胞浸润与血管壁肥厚一致, 机械应力刺激血管平滑肌细胞可引起 MCP-1 表达增加。CC 家族趋化因子受体-2 基因缺陷的高血压小鼠外膜巨噬细胞浸润显著减少, 血管增厚显著减轻。血管外膜滋养血管在维持血管稳态中发挥作用, 在肾动脉狭窄的高血压模型中, 高血压不仅诱导中膜和外膜增厚, 对滋养血管的外膜也有显著的作用, 且外膜病变先于内膜和中膜^[21]。上述研究提示外膜通过分泌活性因子, 诱导炎症细胞聚集, 与中膜和内膜发生交互作用, 导致高血压血管重塑, 在这一过程中, 滋养血管也起到了一定的作用。

AS: AS 的本质是血管壁的炎症反应, 且外膜是 AS 的起点, 外膜炎症过程中成纤维细胞活化, 向肌成纤维细胞转化, 分泌和迁移能力增加, 所表达的细胞因子发生 cross-talking, 上调趋化因子和黏附分子的表达, 呈级联放大效应, 进一步刺激炎症因子的表达, 与 AS 的发生和进展密切相关。链霉素诱导的猪糖尿病模型中, 冠状动脉外膜 IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、MCP-1、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 表达增加。晚期糖基化终末产物 AGEs 可上调大鼠胸主动脉外膜成纤维细胞上 IL-6、VCAM-1、MCP-1 表达^[22]。U II 刺激大鼠血管外膜成纤维细胞, 骨桥蛋白、TGF- β 、IL-6、MCP-1、白三烯 c_4 (LTC $_4$) 的分泌增加^[15-17, 23]。大鼠的主动脉移植血管病模型中, 同种异体移植组与对照组相比, 血管外膜在新生内膜出现前就表达 TGF- β_1 、基质金属蛋白酶-7 (MMP-7)、MCP-1、TNF- α 和 IL-1 β 等炎症因子, 并且随时间延长炎症因子的表达显著增加^[24]。

血管损伤后再狭窄: 损伤是血管稳态失衡的一个重要原因, 损伤的种类包括血液动力学异常、机械力作用、病毒感染、

免疫反应等。血管损伤后,除病变起始部位出现抗损伤反应,外膜也出现相应变化。在球囊过度拉伸引起猪冠状动脉损伤模型中发现,血管拉伤 0.5 h 后,外膜就可检测到中性粒细胞,而在拉伤 2 h 到 3 天之后,内膜/中膜的弹力板上才可检测到黏附的中性粒细胞,且外膜的中性粒细胞比内膜、中膜要多,外膜同时增加的还有巨噬细胞,提示血管在局部损伤之后,最先出现抗损伤反应的部位不是受损部位,而是外膜,其形式为分泌血管活性物质及趋化作用。Li 等^[25]在大鼠颈动脉球囊拉伤模型中进一步发现,拉伤早期外膜显著表达血管内皮生长因子(VEGF),晚期新生内膜、中膜和外膜均有表达。当血管外膜注入 VEGF 的受体抗 Flt-1 后,VEGF 表达下调,外膜巨噬细胞浸润减少,新生内膜形成减少。

肺动脉高压:肺动脉高压(PH)是一种渐进性疾病,以肺动脉重构与肺动脉狭窄为表现,导致肺动脉压力升高,最终出现右心衰竭。氧化应激和炎症反应在 PH 的病理生理机制中发挥了重要作用。Barman 等^[26]拟评估通过 NADPH NOX4 产生 ROS 与增加 PH 压力的关系,在 PH 大鼠模型和 PH 患者的血管中,使用多聚酶链式反应(PCR)、蛋白免疫印迹(Western blot)、免疫荧光的方法检测血管表达 NOX4 的情况,结果发现 NOX4 在血管外膜成纤维细胞显著表达,它改变了成纤维细胞的行为,参与了 PH 血管重塑,与 PH 的发展密切相关。

4 结语与展望

血管结构与功能的自稳态平衡是机体生命活动的重要基础,血管稳态失衡导致各类心血管疾病的发生。对血管稳态维持及血管重构的分子机制的深入研究,对于血管相关重大疾病的防治至关重要。血管外膜是血管的重要组成部分,随着研究的深入,现在认为在氧化应激、炎症反应、自由基作用、兴奋性氨基酸、细胞内钙超载等作用下,血管外膜屏障功能丧失,局部结构发生改变,通过增殖、迁移、活化等重构性反应,产生一系列适应性变化,此为高血压、AS、血管内再狭窄、PH 等血管重构性疾病的病理生理学基础,外膜在维持血管稳态过程中发挥了重要的作用。进一步阐明血管外膜结构与功能稳态和疾病过程中重构调控的关键信号通路和网络模式,对寻找心血管疾病防治的新靶点与新药开发具有重要意义。

(路丹和罗丽敏为本文也做出了贡献,特此致谢!)

参考文献

- [1] 孙瑞娟,朱毅,汪南平,等.血管病变机制与血管功能调控研究的现状与趋势.中国科学:生命科学,2013,2:103-111.
- [2] Fischer EC, Santana DB, Zocalo Y, et al. Effects of removing the adventitia on the mechanical properties of ovine femoral arteries in vivo and in vitro. *Circ J*, 2010, 74: 1014-1022.
- [3] Gräbner R, Lotzer K, Dopping S, et al. Lymphotoxin beta receptor signaling promotes tertiary lymphoid organogenesis in the aorta adventitia of aged ApoE^{-/-} mice. *J Exp Med*, 2009, 206: 233-248.
- [4] Akhavanpoor M, Wangler S, Gleissner CA, et al. Adventitial inflammation and its interaction with intimal atherosclerotic lesions. *Front Physiol*, 2014, 5: 296.
- [5] Liu Y, Liang C, Liu X, et al. AGEs increased migration and inflammatory responses of adventitial fibroblasts via RAGE, MAPK and NF- κ B pathways. *Atherosclerosis*, 2010, 208: 34-42.
- [6] Urbanski K, Nowak M, Guzik TJ. Oxidative stress and vascular function. *Postepy Biochem*, 2013, 59: 424-431.
- [7] 刘亚洋,李鹤,吴宗贵,等.晚期糖基化终产物对大鼠血管外膜成纤维细胞中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 p22phox 亚基及活性氧表达的影响.中国循环杂志,2012,:228-231.
- [8] Di Wang H, Ratsep MT, Chapman A, et al. Adventitial fibroblasts in vascular structure and function: the role of oxidative stress and beyond. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88: 177-186.
- [9] Oriowo MA. Perivascular adipose tissue, vascular reactivity and hypertension. *Med Princ Pract*, 2015, 24 (Suppl 1): 29-37.
- [10] AlSaif S, Mumtaz S, Wray S. A short review of adipokines, smooth muscle and uterine contractility. *Life Sci*, 2015, 125C: 2-8.
- [11] Titov VN. Leptin and adiponectin in pathogenesis of metabolic syndrome. *Klin Med (Mosk)*, 2014, 92: 20-29.
- [12] Yoo HJ, Choi KM. Adipokines as a novel link between obesity and atherosclerosis. *World J Diabetes*, 2014, 5: 357-363.
- [13] Wu ZJ, Cheng YJ, Gu WJ, et al. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*, 2014, 63: 1157-1166.
- [14] Zhang YG, Li J, Li YG, et al. Urotensin II induces phenotypic differentiation, migration, and collagen synthesis of adventitial fibroblasts from rat aorta. *J Hypertens*, 2008, 26: 1119-1126.
- [15] Zhang YG, Hu YC, Mao YY, et al. Transforming growth factor- β 1 involved in urotensin II-induced phenotypic differentiation of adventitial fibroblasts from rat aorta. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123: 3634-3639.
- [16] Zhang YG, Kuang ZJ, Mao YY, et al. Osteopontin is involved in urotensin II-induced migration of rat aortic adventitial fibroblasts. *Peptides*, 2011, 32: 2452-2458.
- [17] Zhang Y, Bao S, Kuang Z, et al. Urotensin II promotes monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic adventitial fibroblasts of rat. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127: 1907-1912.
- [18] 邓次妮,沈璐华,唐朝枢.螺内酯对自发性高血压大鼠血管外膜诱导型一氧化氮合酶活性的影响.中华医学杂志,2010,90:424-426.
- [19] Crowley SD. The cooperative roles of inflammation and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20: 102-120.
- [20] Che ZQ, Gao PJ, Shen WL, et al. Angiotensin II-stimulated collagen synthesis in aortic adventitial fibroblasts is mediated by connective tissue growth factor. *Hypertens Res*, 2008, 31: 1233-1240.
- [21] Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α /vascular endothelial growth factor pathway for adventitial vasa vasorum formation in hypertensive rat aorta. *Hypertension*, 2002, 39: 46-50.
- [22] Liu Y, Liang C, Liu X, et al. AGEs increased migration and inflammatory responses of adventitial fibroblasts via RAGE, MAPK and NF- κ B pathways. *Atherosclerosis*, 2010, 208: 34-42.
- [23] Dong X, Ye X, Song N, et al. Urotensin II promotes the production of LTC4 in rat aortic adventitial fibroblasts through NF- κ B-5-LO pathway by p38 MAPK and ERK activations. *Heart Vessels*, 2013, 28: 514-523.
- [24] Ji J, Xu F, Li L, et al. Activation of adventitial fibroblasts in the early stage of the aortic transplant vasculopathy in rat. *Transplantation*, 2010, 89: 945-953.
- [25] Li XD, Chen J, Ruan CC, et al. Vascular endothelial growth factor-induced osteopontin expression mediates vascular inflammation and neointima formation via Flt-1 in adventitial fibroblasts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 2250-2258.
- [26] Barman SA, Chen F, Su Y, et al. NADPH oxidase 4 is expressed in pulmonary artery adventitia and contributes to hypertensive vascular remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 1704-1715.

(收稿日期:2015-03-23)

(编辑:梅平)