

主动脉瘤/夹层中内皮细胞影响平滑肌细胞功能机制的研究进展

李明伟, 叶文学, 邵联波, 沈振亚*

(苏州大学附属第一医院心脏大血管外科, 江苏 苏州 215006)

摘要: 主动脉瘤/夹层是由于各种原因导致的主动脉扩张(主动脉瘤)或内膜撕裂(夹层), 致死率极高。目前主动脉瘤/夹层的发病机制尚不明确。既往对主动脉瘤/夹层发病机制的研究侧重于对中膜平滑肌细胞的研究, 忽略了血管内膜的作用。本文概述了内皮细胞通过分泌生物活性物质、肌-内皮缝隙连接以及细胞外基质对平滑肌细胞增殖、迁移、表型等的影响, 解析了主动脉瘤/夹层的发病机制, 为预防和治疗血管重构性疾病提供了新的思路。

关键词: 心血管疾病; 主动脉瘤/夹层; 内皮细胞; 平滑肌细胞

中图分类号: R543 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2022)09-0699-04

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2022.09.015

主动脉瘤/夹层是由于各种原因导致的主动脉扩张(主动脉瘤)或内膜撕裂(夹层), 致死率极高, 被称为心血管疾病的急危重症^[1]。日常生活中, 吸烟、高血压、胆固醇饮食、压力或污染等是引起主动脉瘤/夹层的危险因素, 这些因素通过增加主动脉壁应力和/或使主动脉中膜异常, 破坏血管稳态, 导致主动脉瘤/夹层的发生^[2]。目前主动脉瘤/夹层的病理机制尚不明确, 因此有必要认清其病理过程中的分子机制, 为早期诊断和治疗提供新的策略。

血管壁由内向外依次分为内膜、中膜和外膜。内膜以基膜为支撑, 并覆盖单层血管内皮细胞, 中膜主要由血管平滑肌细胞组成, 外膜由疏松结缔组织组成。正常生理情况下, 血管内皮细胞不仅具有选择屏障功能, 还能合成并分泌多种活性分子, 参与炎症反应, 调节血管弹性, 是决定血管弹性和构型的重要因素^[3]。

内皮细胞与平滑肌细胞通过细胞间的相互作用, 调节血管的发育和功能。既往研究侧重于平滑肌细胞表型及功能的改变对主动脉瘤/夹层的影响, 忽略了内皮细胞功能的改变对主动脉瘤/夹层的影响^[4]。研究发现, 血管内皮功能失调会导致多种细胞因子和血管活性物质的异常表达, 诱发血管平滑肌细胞功能、结构发生改变, 促进心血管疾病的形成和发展。例如, FoxM1 (Forkhead Box M1) 蛋白是 G₁/S 和 G₂/M 过渡以及 M 期细胞周期进展的关键调控因子, 在特发性肺动脉高压患者和小鼠模型中

内皮细胞功能紊乱, 诱导平滑肌细胞表达 FoxM1, 并激活 FoxM1 依赖的平滑肌细胞增殖, 促进肺血管重构和肺动脉高压^[5]。内皮细胞和血管平滑肌细胞之间的细胞-细胞通讯在血管内稳态中发挥关键作用。本文就内皮细胞对平滑肌细胞的调控机制进行综述。

1 内皮细胞通过旁分泌效应影响平滑肌细胞功能

在正常的血管壁中, 血管平滑肌细胞并不直接暴露于血流中感受机械和化学变化。血管内皮细胞通过旁分泌血管活性物质影响血管平滑肌细胞的增殖、迁移和表型变化, 使血管壁构型发生改变。这些血管活性物质包括一氧化氮(NO)血小板来源生长因子(PDGF)、转化生长因子(TGF)等大分子蛋白以及内皮源性超极化分子(EDHF)和细胞外囊泡(EV)。

1.1 NO NO是细胞内源性产生的一种信号分子, 在血管扩张、神经传递、免疫调节、心脏收缩等多种生理病理过程中发挥重要作用。在生物体内, NO的半衰期很短(只有5~10s), 极易扩散, 可迅速作用于临近的靶细胞, 完成细胞通讯。NO通过激活鸟苷酸环化酶(Gc), 促使细胞产生更多环磷鸟苷(cGMP), 进而作为第二信使激活细胞内的蛋白激酶, 调控离子通道, 舒张平滑肌细胞, 调控细胞凋亡^[6]。研究发现, NO/eNOS信号通路可作为平滑肌细胞生长的负调节因子发挥关键作用; 在X综合征

* 通信作者, E-mail: CardicShenzy@sohu.com

小鼠模型中,高血糖激活内皮细胞中的蛋白激酶 C,导致内皮细胞 NO 合成受损,胸主动脉壁的平滑肌细胞增殖明显^[7]。除此之外,内皮细胞分泌的 NO 还可导致血管平滑肌细胞松弛。例如,在猪主动脉内皮细胞和平滑肌细胞共培养体系中加入丙泊酚,平滑肌细胞中 cGMP 显著增加,若将丙泊酚与平滑肌细胞单独培养时,并没有发现 cGMP 增加。进一步研究发现,丙泊酚通过刺激内皮细胞产生 NO,并通过旁分泌作用扩散到平滑肌细胞中发挥作用^[8]。NO 可调节肌球蛋白轻链 Thr - 695 和 Thr - 852 的亚基磷酸化,导致肌球蛋白轻链的脱磷酸化和收缩性降低,起到扩张肺血管的作用^[9]。以上研究表明,NO 在主动脉瘤/夹层等主动脉相关的疾病中扮演着重要角色。机体中 NO 合成下降,导致 cGMP 产生下降,进而影响平滑肌细胞表型转化,导致主动脉瘤/夹层的发生。

1.2 细胞因子 内皮细胞能够分泌内皮素 - 1 (ET - 1)、PDGF、TGF - β 等大分子活性物质。内皮细胞功能紊乱,导致 ET - 1 和 TGF - β 1 等表达异常,引起平滑肌表型转化与功能异常。内皮来源的 TGF - β 能够诱导平滑肌细胞向分泌型转化,将平滑肌细胞与内皮细胞共培养时,内皮细胞来源的 TGF - β 通过调控平滑肌细胞中 PI3K/AKT 信号通路的活性,进而调控其表型转化^[10]。主动脉二叶式畸形是导致主动脉瘤/夹层的一个重要因素。研究发现,主动脉二叶式畸形患者的内皮细胞障碍导致 TGF - β 合成、分泌异常,引起主动脉血管平滑肌细胞的功能异常。此外,剪切应力信号还可以上调内皮细胞中 TGF - β 1 的表达,激活平滑肌细胞中 TGF - β /Smad 通路,诱导血管平滑肌细胞表型转换和细胞外基质的合成^[11]。

PDGF 是贮存于血小板中的一种细胞因子,主要是由血管内皮细胞产生,参与内皮细胞 - 血管平滑肌细胞之间的信号交流。在胚胎发育过程中,内皮细胞分泌的 PDGF 参与了血管平滑肌细胞的募集、增殖和迁移。在高同型半胱氨酸血症 (HHcy) 中,高浓度的同型半胱氨酸促使内皮细胞中的 PDGF DNA 去甲基化,上调 PDGF 表的表达,促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移,最终导致血管受损^[12]。将内皮细胞和平滑肌细胞共培养,剪切应力激活内皮细胞表达 PDGF - BB,并作用于平滑肌细胞,激活 ERK1/2 通路,触发血管平滑肌细胞的迁移和增殖^[13]。

1.3 EDHF EDHF 是血管平滑肌内皮源性舒张反

应中通过非环氧合酶、非一氧化氮合酶途径形成的一种舒张因子。EDHF 的化学本质尚不清楚,可能是钾离子、细胞色素 P450 源性花生四烯酸代谢物、过氧化氢等物质。在家兔主动脉血管舒张试验中,人为将兔主动脉处于一定收缩状态,然后抑制细胞色素 P450 的表达,发现主动脉平滑肌舒张能力下降,说明细胞色素 P450 在兔主动脉平滑肌的舒张中发挥重要作用^[14]。Brandes 等^[15]在基因敲除内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的小鼠模型中发现,EDHF 可以代偿因为缺乏 NO 导致的血管收缩,起到扩血管作用。进一步研究发现,内皮细胞通过 EDHF 影响血管平滑肌细胞分化、增殖、迁移是由于干扰 IK-Ca 所导致的。EDHF 通过降低电压依赖性钙通道,开放或激活钙通道依赖性肌浆网,使 Ca^{2+} 内流减少或细胞质中 Ca^{2+} 流入肌浆网,导致血管平滑肌细胞松弛^[16]。以上结果表明,内皮细胞分泌的 EDHF 能够舒张血管平滑肌细胞,调节血管张力。但目前关于内皮细胞通过 EDHF 影响血管平滑肌细胞的研究大多与冠脉及外周小血管有关,在主动脉血管中是否如此还有待进一步的研究证实。

1.4 EV EV 是细胞内溶酶体微粒内陷形成多囊泡体,经多囊泡体与细胞膜融合后释放到细胞外基质中。外泌体是 EV 的一种,它装载着 mRNA、miRNA 和 lncRNA 等不同功能性的细胞溶质成分,这些成分释放到细胞外可以调节细胞间通讯,构成一种新的细胞间通讯方式,稳定血管结构和功能。

miRNA 是一种由 20 ~ 22 个核苷酸构成的非编码单链 RNA 分子,通过与 mRNA 中的靶序列结合,调控靶基因的表达,介导细胞间信号转导,参与血管稳态或病理进展。miR - 143/145 是血管壁中表达量最高的 miRNA,生理情况下血管内皮细胞释放的外泌体中含有大量的 miR - 143 和 miR - 145,这些外泌体被邻近的血管平滑肌细胞吸收,调控平滑肌细胞中维持收缩功能的靶基因的表达,参与内皮细胞 - 平滑肌细胞间的通讯。受损动脉中 miR - 143/miR - 145 的表达明显降低,触发了 Krüppel 样因子 - 4、- 5 (KLF - 4、KLF - 5) 依赖基因的转录调控,使收缩型血管平滑肌细胞表型转换为合成型^[17]。此外,miR - 143/miR - 145 也可以通过调控 ELK - 1 和心肌素等其他与血管平滑肌细胞分化有关的关键转录调节因子,导致血管平滑肌细胞向合成型表型分化^[18]。静脉注射含有 miR - 143/145 的细胞外囊泡可以阻断动脉粥样硬化病变的进展,并观察到对内膜病变形形成发挥保护的作用^[19]。以上结果表

明,内皮细胞通过细胞外囊泡中的 miR - 143/145 调控血管平滑肌细胞,稳定血管结构和功能。

在动脉粥样硬化模型中,内皮细胞中的 miR - 24 合成和分泌增加,引起平滑肌细胞中 TRB3 表达下调,激活 TGF - β 通路,促进血管平滑肌细胞增殖、迁移。相反,抑制 miR - 24 合成,TRB3 表达上调,促进平滑肌细胞向收缩型转化^[20]。同时,在动脉粥样硬化患者中,血管内皮细胞受损导致 miR - 26a 过表达,激活 TGF - β 信号通路,促进平滑肌细胞增殖、迁移^[21]。内皮细胞合成 miR - 126,通过旁分泌途径进入平滑肌细胞中调控 FOXO3、BCL2 或 IRS1 等靶基因的表达,维持血管平滑肌细胞收缩表型^[22]。除此之外,血管内皮细胞来源的 miR - 17、miR - 21、miR - 206、miR - 210、miR - 217、miR - 424 等在调控平滑肌细胞功能及表型转化方面也发挥重要作用。调控内皮细胞中 miRNA 的表达,对损伤的血管内皮的逆转、解析动脉瘤/夹层的具体病理机制具有不可估量的前景。

2 内皮细胞通过肌 - 内皮缝隙连接影响平滑肌细胞功能

内皮细胞与血管平滑肌细胞之间的信号传递,除了可扩散介质外,肌 - 内皮缝隙连接也在细胞通讯中发挥重要作用。缝隙连接是一个膜通道结构,由细胞膜上的连接子衔接而成,每个连接子由 6 个连接蛋白(Cx)组成。内皮细胞与平滑肌细胞之间的缝隙连接作为血管平滑肌细胞和内皮细胞之间的反馈通路,促进 Ca^{2+} 、IP₃、cAMP 等第二信使的转移,控制血管的收缩、舒张^[23]。内皮细胞中色氨酸通过色氨酸羟化酶合成 5 - 羟色胺(5 - HT),5 - HT 通过肌 - 内皮缝隙连接扩散到平滑肌细胞中,使与 LAP 结合的 TGF - β 游离。游离的 TGF - β 与其受体 ALK5 结合,激活 SMAD 信号通路和 TAK1 - p/MAPK 信号通路,导致血管平滑肌细胞表型改变、血管发生重塑^[24]。抑制内皮细胞中 5 - HT 的合成,能够抑制接触培养的肺动脉平滑肌细胞中 TGF - β 通路的活化和平滑肌细胞的分化。

在内皮细胞与血管平滑肌细胞共培养体系中,肌 - 内皮缝隙连接对血管平滑肌的张力具有调节作用。在大鼠中给予缝隙连接阻断剂 18 α - GA(18 α - glycyrrhetic acid)可明显增加其血管紧张性^[25]。动脉粥样硬化刺激因子氧化低密度脂蛋白(oxLDL)增加 Cx43 磷酸化,导致内皮细胞和血管平滑肌细胞之间肌 - 内皮缝隙连接减少,使动脉平滑

肌舒张功能受影响,导致舒张压升高^[26]。以上结果表明,使用缝隙连接阻滞剂或敲除内皮细胞的 Cx43 能够抑制血管平滑肌细胞舒张,通过影响血管张力导致血管重塑。

3 内皮细胞通过细胞外基质对平滑肌细胞的影响

细胞外基质(ECM)是由细胞分泌的胶原蛋白、透明质酸等大分子物质构成的复杂网架结构。ECM 的改变不仅引起物理结构的改变,还能通过影响血管平滑肌细胞功能,维持血管稳态。内皮细胞功能紊乱导致 ECM 代谢紊乱,改变主动脉壁滋养血管的分布,使平滑肌细胞发生萎缩、凋亡,导致主动脉壁变薄,形成动脉瘤^[27]。内皮细胞分泌的 IV 型胶原纤维特异性 III 肽,与平滑肌细胞结合,抑制平滑肌细胞增殖,维持血管壁中内皮细胞与平滑肌细胞的生理平衡^[28]。以上结果表明,通过调控内皮细胞 ECM 的组成成分,可以调控平滑肌细胞的功能,进而影响血管稳态。

4 结语及展望

血管壁不同细胞之间的通讯是血管系统行使其正常生理功能的基础。内皮细胞通过分泌活性分子、肌 - 内皮缝隙连接、内皮源性超极化分子以及细胞外基质调控血管平滑肌细胞的表型及功能,稳定血管结构和功能。血管早期的病理性改变通常无临床症状,往往进展到晚期才表现出相应的临床症状。因此,早期发现血管内膜功能障碍对预防和早期发现心血管疾病具有至关重要的意义。检测血管活性分子,评估血管内膜损伤情况,并通过靶向调控这些分子,解决内膜异常对平滑肌细胞的刺激,可以为今后治疗动脉瘤/夹层提供新思路及新的治疗靶点。但目前关于内皮细胞调控血管平滑肌细胞影响血管壁结构和功能的研究仍面临巨大挑战,需要不断的深入研究。

参考文献:

- [1] Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study[J]. *Circulation* 2014, 129(14):1483-1492.
- [2] Lee CC, Lee MG, Hsieh R, et al. Oral fluoroquinolone and the risk of aortic dissection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(12):1369-1378.
- [3] Anstine LJ, Bobba C, Ghadiali S, et al. Growth and maturation of heart valves leads to changes in endothelial cell distribution, impaired function, decreased metabolism and reduced cell prolifera-

- tion[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2016,100:72-82.
- [4] Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, et al. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases; The link between inflammation and hydrogen sulfide[J/OL]. *Front Pharmacol*,2019,10:1568.
- [5] Shi N, Mei X, Chen SY. Smooth muscle cells in vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (12) : e247-e252.
- [6] O'Sullivan S, Medina C, Ledwidge M, et al. Nitric oxide-matrix metalloproteinase-9 interactions; biological and pharmacological significance-NO and MMP-9 interactions[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(3) :603-617.
- [7] Kim SA, Sung JY, Woo CH, et al. Laminar shear stress suppresses vascular smooth muscle cell proliferation through nitric oxide-AMPK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(4) :1369-1374.
- [8] Xu Z, Lu Y, Wang J, et al. The protective effect of propofol against TNF- α -induced apoptosis was mediated via inhibiting iNOS/NO production and maintaining intracellular Ca²⁺ homeostasis in mouse hippocampal HT22 cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 91 :664-672.
- [9] Shimokawa H, Sunamura S, Satoh K. RhoA/Rho - kinase in the cardiovascular system[J]. *Circ Res*, 2016, 118(2) :352-366.
- [10] Goumans MJ, Ten Dijke P. TGF- β signaling in control of cardiovascular function[J/OL]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2) :a022210.
- [11] Han X, Sakamoto N, Tomita N, et al. Influence of TGF- β 1 expression in endothelial cells on smooth muscle cell phenotypes and MMP production under shear stress in a co-culture model[J]. *Cytotechnology*, 2019, 71(2) :489-496.
- [12] Zhang D, Chen Y, Xie X, et al. Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(4) :487-496.
- [13] Jia L, Wang L, Wei F, et al. Effects of Caveolin-1-ERK1/2 pathway on endothelial cells and smooth muscle cells under shear stress[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(1) :21-33.
- [14] Fleming I. The factor in EDHF; Cytochrome P450 derived lipid mediators and vascular signaling[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 86:31-40.
- [15] Brandes RP, Schmitz-Winnenthal FH, Félétou M, et al. An endothelium-derived hyperpolarizing factor distinct from NO and prostacyclin is a major endothelium-dependent vasodilator in resistance vessels of wild-type and endothelial NO synthase knockout mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(17) :9747-9752.
- [16] Pannangpetch P, Tangsucharit P, Thanaruksa R, et al. Antihypertensive effect of Mali-Nil surin rice bran hydrolysate and its mechanisms related to the EDHF-mediated vasorelaxation and L-type Ca²⁺ channel-mediated vasoconstriction in L-NAME hypertensive rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150:113003.
- [17] Rangrez AY, Massy ZA, Metzinger-Le Meuth V, et al. miR-143 and miR-145; molecular keys to switch the phenotype of vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(2) :197-205.
- [18] Nazari M, Ni NC, Lüdke A, et al. Mast cells promote proliferation and migration and inhibit differentiation of mesenchymal stem cells through PDGF[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 94:32-42.
- [19] Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2012, 126(11 Suppl 1) :S81-S90.
- [20] Chan MC, Hilyard AC, Wu C, et al. Molecular basis for antagonism between PDGF and the TGF β family of signalling pathways by control of miR-24 expression[J]. *EMBO J*, 2010, 29(3) :559-573.
- [21] Leeper NJ, Raiesdana A, Kojima Y, et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function[J]. *J Cell Physiol*. 2011, 226(4) :1035-1043.
- [22] Zhou J, Li YS, Nguyen P, et al. Regulation of vascular smooth muscle cell turnover by endothelial cell-secreted microRNA-126; role of shear stress[J]. *Circ Res*, 2013, 113(1) :40-51.
- [23] Pogoda K, Kameritsch P, Mannell H, et al. Connexins in the control of vasomotor function[J/OL]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 225(1) :e13108.
- [24] Nasim MT, Ogo T, Chowdhury HM, et al. BMPR-II deficiency elicits pro-proliferative and anti-apoptotic responses through the activation of TGF β -TAK1-MAPK pathways in PAH[J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(11) :2548-2558
- [25] Mackenzie A, Dunning L, Ferrell WR, et al. Angiotensin II Type 1 receptor blockade protects endothelium-derived hyperpolarising factor-mediated relaxation in a rat model of monoarthritis[J]. *Life sciences*, 2013, 92(23) :1131-1137.
- [26] Zhang Z, Chen Y, Zhang T, et al. Role of myoendothelial gap junctions in the regulation of human coronary artery smooth muscle cell differentiation by laminar shear stress[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(2) :423-437.
- [27] Sun J, Deng H, Zhou Z, et al. Endothelium as a potential target for treatment of abdominal aortic aneurysm[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018 :6306542.
- [28] Kanie K, Narita Y, Zhao Y, et al. Collagen type IV-specific tripeptides for selective adhesion of endothelial and smooth muscle cells[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2012, 109(7) :1808-1816.

收稿日期:2022-05-20 修回日期:2022-08-06

本文编辑:郭昊