维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2006年第15卷第2期
J Regional Anat & Operative Surg, 2006, Vol. 15, No. 2

·综 述·

前列环素的抗动脉粥样硬化作用及其血流调控

Prostacyclin: effects of anti-atherosclerosis and control by blood flow

夏 蕾[1],陈卫军[2] (第三军医大学:1. 学员旅二队; 2. 基础医学部解剖学教研室,重庆 400038)

[关键词] 前列环素;动脉粥样硬化;血流;切应力
[中图分类号] R36 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2006)02-0128-02

动脉粥样硬化(Atherosclerosis,AS)是心脑血管疾病中常见的病理过程,好发于动脉分杈、分支开口及弯曲处。有关AS的发病机制目前仍不十分明确,人们发现,动脉内皮细胞合成和分泌的血管活性物质、生长因子、及其它化学介质,在促进或拮抗AS形成中起重要作用,其中前列环素(Prostacyclin, PGI2)的作用及其调控受到广泛关注。

1 前列环素的化学结构与类属

前列环素是前列腺素(Prostancid,PGs)家族中的一个系列[1]。PGs是一族含有20个碳原子的不饱和脂肪酸。天然的PGs均为前列腺烷酸的衍生物。前列腺烷酸以20个碳酸分子为骨架,由一个五碳环(环戊烷)和两条侧链组成,其中一条侧链末端为羧基。根据环上的取代基和双链的位置不同,PGs可分为9个系列:PGA、PGB、PGC、PGD、PGE、PGF、PGG、PGH、PGI等不同脂肪酸,依其环外侧链上的双腱和数目不同,又可分为1、2、3类。而PGI2有双环,除环戊烷外,还有含氧的五原子环,故称前列环素。

2 前列环素的合成,分泌,分布及其代谢

血管内皮细胞(Vascular endothelial cells,VEC)是合成PGI2的主要场所。VEC可摄取循环血液中的花生四烯酸(Arachidonic,AA),也可由磷酯酶A(phospholipase A)催化内皮细胞膜磷脂生成AA,AA再经环氧合酶(Cyclooxygenase,cox)代谢途径先生成内过氧化物,再经血管壁细胞的微粒体中的前列环素合酶(prostacyclin synthase,PGIs)的作用生成PGI2。PGI2占内皮细胞产物的66%。在内皮细胞完整时,内皮细胞也可利用由激活的血小板及中性粒细胞释放的血栓素(thromboxane A2,TXA2)前身物,不经环氧合酶而直接经内皮细胞的PGI3合成酶产生PGI2,血管内皮细胞利用这种捷径方式使PGI2合成量增加。血管内皮细胞较平滑肌细胞生成的PGI2要多10~20倍。

PGI2在水溶液中极不稳定,半衰期约几秒,降解后的稳定代谢产物是无活性的6-酮-PGF1α(6-keto-PGF1alpha)从尿中排出[2]。由于半衰期短,PGI2不是一个循环的活性物质,而是在局部释放和局部起作用的活性物质。

[收稿日期] 2005-11-26 [修回日期] 2006-02-28

3 前列环素在动脉粥样硬化发生过程中的作用

PGI2是血管内皮细胞合成和释放的内皮因子,它有多种功能,包括强烈的血管平滑肌舒张作用,抑制血小板的聚集和抑制平滑肌的增生等[3]。

PGI2的作用是通过与细胞膜上G蛋白偶联受体相结合,激活腺苷酸环化酶,增加cAMP的含量,促进颗粒膜上的蛋白磷酸化,增加颗粒膜对Calciumions[Ca^{2+}]i的吸收,降低血小板内游离的[Ca^{2+}]i水平,从而发挥其松弛平滑肌细胞和抑制血小板聚集作用,此外也可使已聚集的血小板解聚。

AS的易患人群,如高血压、高血脂、糖尿病、维生素E缺乏、老年人、吸烟等,其血中脂过氧化物和低密度脂蛋白(LDL)含量增加,均抑制VEC合成和分泌PGI2和NO,而TXA2合成增加[4-6]。研究发现,静脉血中PGI2的含量比动脉多八倍,因此静脉不易发生粥样硬化。冠心病患者血小板产生TXA2比对照组明显增多,而血管壁的PGI2减少。易患AS的人和猪动脉产生PGI2较少,而AS发生率较低的兔,豚鼠和绵羊等PGI2合成相对较多。近年来的研究克隆出的PGI2激活因子(PGI2 stimulating factor,PSF),能刺激血管内皮细胞分泌PGI2,而在局部心肌缺血的病人的冠状动脉中,PSF的表达水平有所减少[7]。

PGI2的前体物质PGH2,若经血小板代谢则合成释放血栓素TXA2,TXA2是强烈的血管收缩剂和血小板聚集剂,其作用正好与PGI2相拮抗,两者之间的动态平衡是调控血管紧张度、血小板功能及血管壁细胞迁移生长的重要因素。在AS、低氧性肺动脉高压和冠心病等病理过程中,均发现PGI2/TXA2的比例失调,即均有PGI2的相对或绝对的减少。目前,实验和临床用TXA2合成酶抑制剂或PGI2治疗AS和冠心病已取得一定疗效。Gryglewski(1979年)甚至认为AS是一种缺乏PGI2的疾病,由此可见,前列环素代谢障碍在AS发生中占有重要的地位。

总之,内皮细胞的功能障碍,促使AS形成相关因子的代谢和作用增强,而拮抗AS形成相关因子的代谢和作用减弱,其中PGI2的代谢调控起重要作用。

4 血流切应力对前列环素的调控

VEC内衬于血管壁的内面,直接与血液接触,处于血液动

维普资讯 http://www.cqvip.com

力的作用下,VEC能感知血液动力的变化,在调节血管的功能和结构中起着重要的作用。研究证实,AS的发生部位与局部血液动力环境密切相关,最常发生在动脉弯曲、分权和分支管入口等血管壁形状急剧变化的部位。Kolpakov等(1996年)在尸检时观察到脂肪条纹多分布在动脉分叉处的外壁以及弯曲的侧壁和颈动脉窦内等低切应力区,并发现主动脉区(低切应力区)较外周动脉更易出现脂肪条纹。

研究表明,血液动力学因素如血流切应力和环周张力能促使内皮细胞释放PGI2[8]。培养的牛主动脉的内皮细胞置于流动腔装置中,在无流体流动时,PGI2为(0.170±0.062)ng·cm^{-2}·min^{-1},切应力为0.09 Pa作用时,其峰值达(0.60±0.13)ng·cm^{-2}·min^{-1}。在切应力1.4 Pa作用下,则可达(2.33±0.67)ng·cm^{-2}·min^{-1},PGI2生成的峰值随切应力增加而明显上升,增大切应力时,PGI2在1~2 min内爆发性增高达峰值,持续数分钟后逐渐下降。在共培养或单一培养的视网膜微血管内皮中,通过增加血流切应力的大小,PGI2、Phosphorylated eNOS(PP-eNOS)蛋白和ET-1释放水平均升高[9]。

切应力诱导PGI2释放,其机械信号的转导可能依赖胞内[Ca^{2+}]i的动员[10]。切应力通过调节对PGI2合成起关键作用的限速酶Prostaglandin H synthase-2(PGHS-2),影响PGI2的合成。增大切应力,内皮细胞PGHS-2表达减少,从而促使内皮细胞PGI2释放的增加[11]。此外,对PHI2的代谢产物和环氧化酶基因表达的研究表明,6-酮-PGF1α和COX-1mRNA的表达随切应力的增大呈时间依赖性的增加[3]。而对培养的内皮细胞施加5 d的切应力,PGIs蛋白水平仅有微弱改变[8]。这些研究表明:PGI2的合成和释放不仅受局部血流切应力的调控,而且与切应力的大小和作用时间密切相关。

除直接刺激PGI2的合成和释放外,切应力还能通过诱导NO产物的增加间接促进内皮细胞释放PGI2,使多种因子协同作用[12]。在AS形成初期,病灶处的血液流变发生改变,内皮细胞所受的血流切应力降低,局部的PGI2合成减少,内皮依赖性舒张反应与抗血小板粘附作用减弱。同时,强效的缩血管物质内皮素(Endothelin-1, ET-1)表达增加,促使中层的平滑肌细胞移行至动脉壁内膜;另一方面,低切应力激活血液中的血小板,致使其形态、功能改变并聚集,血小板聚集时释放的血栓球蛋白(β-TG)可能象脂蛋白一样浸入血管壁中而干扰PGI2的合成。这些病理改变致使动脉粥样硬化斑块病变的内膜层增厚,同时伴有脂质沉积,周围组织坏死的病变斑块中产生胶原和弹力纤维,最终导致AS的形成。提示"血流切应力-内皮细胞-前列环素"这一生物学效应链在拮抗AS形成中可能起到重要作用。

5 展望

AS的发生、发展和演变的过程是多种因素综合致病的病理过程,其中内皮细胞介导的PGI2和其他多种因子的拮抗或协同发挥了重要作用。但同时还有很多问题待以解决:如局部动脉血液动力改变调节内皮细胞合成和分泌PGI2的机制;PGI2和TXA2平衡失调的机制;PGI2和EDNO协同作用的特点和机制;LysoPC诱导的PSF表达的降低而导致PGI2分泌降低在AS初期和演变中的作用等。随着研究的深入,对PGI2的调控因素、作用特点、生物学效应及其分子机制等,将有更深入的认识,有助于阐明AS的发病机制,并为临床防治提供理论依据。

[参考文献]

[1] Dominguez Z, Merhi soussi F, MacOvschi O, et al. Endothelial cell prostacyclin synthesis induced by lymphocytes is independent of the membrane fatty acid composition of both cell types and of E-selectin, VCAM-1 or ICAM-1- mediated adhesion[J]. Br J Haematol, 2001,113(2):521-532.

[2] Oravec S, Demuth K, Myara I, et al. The effect of high density lipoprotein subfractions on endothelial eicosanoid secretion[J]. Thromb Res, 1998,92(2):65-71.

[3] Okahara K, Sun B, Kambayashi J. Upregulation of prostacyclin synthesis-related gene expression by shear stress in vascular endothelial cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,1998, 18(12):1922-1926.

[4] Gryglewski RJ, Chlopicki S, Uracz W, et al. Significance of endothelial prostacyclin and nitric oxide in peripheral and pulmonary circulation [J]. Med Sci Monit, 2001,7(1):1-16.

[5] Dancu MB, Berardi DE, Vanden-Heuvel JP, et al. Asynchronous shear stress and circumferential strain reduces endothelial NO synthase and cyclooxygenase-2 but induces endothelial-1 gene expression in endothelial cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2004,24(1):2088-2094.

[6] Zhang H, Schmeisser A, Garlichs CD, et al. Angiotensin Ⅱ-induced superoxide anion generation in human vascular endothelial cells roles of membrane-bound NADH/NADPH-oxidases[J]. Cardiovasc Res, 1999, 44(1):215-222.

[7] Hashimoto, Imamura M, Etoh T, et al. Lysophosphatidylcholine inhibits the expression of prostacyclin stimulating factor in cultured vascular smooth muscle cells[J]. J Diabetes Complications, 2002,16(1):81-86.

[8] Segurola RJ, Oluwole B, Mills I, et al. Cyclic strain is a weak inducer of prostacyclin synthase expression in bovine aortic endothelial cells [J]. J Surg Res, 1997, 69(1):135-138.

[9] Walshe TE, Ferguson G, Connell P, et al. Pulsatile flow increases the expression of eNOS, ET-1 and prostacyclin in a novel in vitro coculture model of the retinal vasculature[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005,46(1):375-382.

[10] Hanada T, Hashimoto M, Nosaka S, et al. Shear stress enhances prostacyclin release from endocardial endothelial cells[J]. Life Sci, 2000, 66(3):215-220.

[11] McCormick SM, Whitson PA, Wu KK, et al. Shear stress differentially regulates PGHS-1 and PGHS-2 protein levels in human endothelial cells[J]. Ann Biomed Eng, 2000, 28(7):824-833.

[12] Wang W, Diamond SL. Does elevated nitric oxide production enhance the release of prostacyclin from shear stressed aortic endothelial cells? [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1997,233(3):748-751.

(编辑:兰阳军)