维普资讯 http://www.cqvip.com

些肿瘤细胞的表面也表达slex抗原，只要其它的组织表面有异常的选择蛋白的表达，两者的粘着就导致肿瘤的转移。用slex及有关的衍生物封闭选择蛋白可防治肿瘤的转移。

微生物对敏感细胞的入侵也与糖链识别有关，如AIDS病毒的外壳中糖蛋白gp120表现有糖结合活性，可识别CD4淋巴细胞表面的糖链而粘合，而AIDS病毒表面的高甘露糖也可与CD4细胞膜相应受体结合，从而感染并破坏淋巴系统。此类粘合感染都能被对应糖类所抑制，故目前试用于AIDS病的药物大多为合成的4.8糖的寡糖。随着糖生物学的发展，多糖药物将在许多疑难病的治疗上发挥其不可替代的作用。

(本文经苗德林教授指正，特此致谢)

参 考 文 献

1.Takeuchi M, et al. Glycobiology 1991;1:337
2.Kanauchi, et al. Biosci Biotechnol Biochem 1996;59:786
3.Ishii H, et al. Int J BiolMacromol 1995;17:21
4.Zielinski B et al. Biomaterial 1994;15:1049
5.Mardassi H, et al. Virology 1996;221:98
6.Mertens G, et al. J Cell Biol 1996;132:487
7.Song Y, et al. Biol Pharm Bull 1993;16:48
8.Rao.B.N.N, et al. J. Biol. Chem. 1994;269

(收稿日期 1998－06－16)

103-107

细胞凋亡在心血管疾病中的研究现状

38

R540.2

临床学院内科 李法琦* 综述 陈运贞 审校

心血管病、细胞凋亡
冠心病、高血压、心力衰竭

中图分类号 R543.3

细胞凋亡(Apoptosis)是一种与细胞坏死(Necrosis)截然不同的在某些生理或病理情况下发生的有序的主动性非炎症性的细胞死亡形式，具有独特的形态学特征(细胞变小和皱缩、胞膜鼓泡或出芽、胞浆浓集、胞核固缩、染色质致密或断裂及凋亡小体形成)和生物化学特征(核小体间脱氧核糖核酸—DNA的断裂)，并受特定的基因调控。近年来，细胞凋亡与心血管疾病发生发展的关系越来越受到人们的关注。最近的研究显示，细胞凋亡存在于冠心病、高血压、心力衰竭、心肌炎、心肌病、心律失常等心血管疾病[1,2]，这些发现为人类从全新的角度来研究和探索心血管疾病的发病机制及防治措施提供了重要的理论和实验依据。本文就细胞凋亡在心血管疾病中的研究现状进行综述和评价。

1 细胞调亡与冠心病

细胞凋亡发生于冠状动脉内皮细胞和平滑肌细胞(SMC)则与冠状动脉病变及由此所引起的冠心病密切相关。Bennett等[3]采用录像电镜观察及分子生物学方法对正常的和有动脉粥样硬化(AS)斑块的冠状动脉的血管SMC进行比较研究发现：①正常的和AS的血管SMC均有凋亡发生。培养的正常冠状动脉的SMC仅在去除血清生长因子后发生凋亡，而AS斑块中的SMC即使在高血清生长因子存在的情况下仍发生凋亡，去除血清生长因子后

*男，1956－06出生、副教授

维普资讯 http://www.cqvip.com

则凋亡明显加剧；②胰岛素样生长因子－1(IGF－1)和血小板源性生长因子(PDGF)是血清中强有力的促生长因子，具有强烈促血管SMC生存的作用，而表皮生长因子(EGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)几乎没有这样的作用；③Bcl－2原癌基因的稳定表达能防止SMC凋亡。提示血管SMC凋亡在AS斑块的形成和破裂中起重要作用，并且受特异性基因产物和起生长因子作用的局部细胞因子的调控。Bjorkerud等[4]对AS斑块的研究也显示血管SMC凋亡在AS斑块中常见且伴有动脉内膜下富含凋亡物质的炎症细胞的增多。提示AS斑块中SMC凋亡失调和(或)凋亡细胞的清除失效可能是AS发展的重要因素。

冠心病急性心肌梗塞(AMI)时心肌细胞凋亡极为常见。Itoh等[6]对19例AMI病人的尸解心肌标本进行检查，结果发现用HE染色具有AMI组织学特征的切片中其TUNEL染色呈强阳性，心肌细胞大多数有核固缩和胞浆退化，DNA琼脂糖凝胶电泳呈梯状电泳图谱。提示AMI时存在心肌细胞凋亡现象。Kajstura等[6]对AMI鼠凋亡性和坏死性心肌细胞进行定量研究，结果表明冠状动脉阻塞后2－4.5h凋亡性心肌细胞显著多于坏死性心肌细胞。同时，Bcl－2基因表达轻度增加，Fas基因表达显著增加。提示不管保护细胞存活的Bcl－2是否增加，其Fas表达的增加可能意味着细胞凋亡被激活。Cheng等[7]的研究也发现Bcl－2基因表达显著降低和Bax基因表达显著增加可能是触发AMI心肌细胞凋亡的机制。上述研究提示，加强Bcl－2基因的表达，抑制Bax和Fax基因的表达有可能成为防止AMI心肌细胞凋亡的基因治疗方法。限制心肌缺血坏死最有效的方法是尽快恢复血流进行再灌注。然而，对较长时间缺血的心肌，再灌注本身也可导致心肌组织的损伤即再灌注损伤。心肌细胞凋亡可能是这种再灌注损伤导致心肌细胞延迟死亡的特征。Gottlieb等[8]在家兔离体心脏灌注模型上发现，缺血5min、30min和4.5h后再灌注4h，唯有缺血30min后再灌注4h组出现心肌细胞凋亡，其余两组均无心肌细胞凋亡发生。心肌缺血/再灌注导致心肌细胞凋亡的机制目前尚未完全阐明，有研究提示再灌注时氧自由基的产生可能是再灌注时心肌细胞凋亡的原因[9,10]。另外，心肌缺血预适应能降低TNF－α在缺血边缘区的表达和通过PKC通路降低细胞内酸化程度从而阻止心肌细胞凋亡[11,12]。这些发现为通过药物等方法模拟缺血预适应来防止心肌缺血/再灌注损伤和AMI时的心肌细胞凋亡提供了实验依据。

冠状动脉血管成形术后发生再狭窄(RS)的主要病理改变为冠状动脉血管SMC的增生和迁移以及新生内膜的增厚。目前认为，细胞凋亡机制参与了这一过程。Murie－Luce等[13]对大鼠主动脉球囊损伤后血管重构过程进行研究，结果显示损伤后15天起出现血管SMC凋亡、20天时达高峰，45天时当新生内膜重新内皮化后便不再有凋亡出现。提示大鼠主动脉内皮剥脱后15～45天血管SMC数目的减少基本上是由于凋亡所致。Isner等[14]也用免疫组织化学方法对旋切获得的56例原发AS和发生RS患者的AS斑块进行研究，结果发现有63％的标本中存在血管SMC凋亡。其中，RS患者的标本中的血管SMC凋亡较原发AS患者更为显著。提示细胞凋亡可能通过调节细胞构成在AS和RS中起重要作用，而血管SMC的凋亡不足有可能是RS发生的一个重要机制。目前，已有人试图通过增加血管SMC凋亡的转基因治疗来达到防治RS的目的[2,15]。

2 细胞凋亡与高血压病

Hamet等[16]用TUNEL法和DNA Ladder检查对自发性高血压大鼠(SHR)靶器官的细胞凋亡程度进行研究，结果发现SHR的所有靶器官包括心脏(心室心肌细胞)、肾脏(皮质和髓质)和脑(皮层、纹状体、海马和脑垂体)均存在细胞凋亡，且细胞凋亡的程度随高血压的进展而逐渐增加。提示心血管组织的细胞凋亡失调与高血压病的病理形成及靶器官损害有关。Hamet等的研究还发现：①8周鼠龄以上的SHR的心室肌细胞已有凋亡发生，1岁鼠龄者则更明显；②从8周鼠龄的SHR心脏中提取DNA进行分析，可以观察到DNA Ladder，而在正常血压的对照组WKY大鼠中则无DNA Ladder。SHR心脏中提取的DNA片段的量也随高血压的进展逐渐增加；③16周鼠龄的SHR的心脏重量/体

维普资讯 http://www.cqvip.com

重较WKY大鼠增加了40～50%，其心室肌细胞的凋亡程度是WKY大鼠的2.6倍。提示细胞凋亡可能在高血压后主动脉狭窄、心肌尚未肥大的初期开始增加，持续一段时间后，当心肌细胞发生肥大时，凋亡则减少。推测细胞凋亡在心肌细胞的增生、重构方面起了一定的对抗作用，当代偿性心肌细胞凋亡少于心室肌细胞的增生时，就会出现心肌细胞肥大[16,17]。最近，Moreau等[18]对新生SHR的细胞凋亡进行研究，结果发现出生后24h的新生SHR 心脏和肾脏的细胞凋亡较正常血压对照组显著降低，提示新生SHR的靶器官细胞以增生为主，其细胞凋亡明显不足。综上可见，不同年龄的SHR，其靶器官细胞增生与凋亡的程度不同，可能存在明显的细胞增生与凋亡的时间窗。因此，在制定改善高血压靶器官损害和心血管重构的治疗方案时，必须考虑细胞凋亡窗的存在，以便更为恰当地采用刺激或抑制细胞凋亡的方法来更为有效地改善高血压靶器官损害和心血管重构[19]。

高血压病时，血管SMC凋亡也是很常见的，它存在于高血压病的大血管、小血管和微血管，提示血管SMC凋亡在高血压大、小血管重构和微血管减少方面起一定作用[16-18,20-25]。因此，通过调控血管SMC凋亡来改善高血压血管重构和微循环障碍，有可能成为高血压治疗的新方法。新近，已有研究者[24,26]对SHR的血管SMC凋亡进行调控研究，结果显示氯莎坦(losartan)、依那普利(enalapril)和硝苯地平(nifedipine)显著增加血管SMC凋亡，而普萘洛尔 (propranolol) 和氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazid)对血管SMC凋亡无明显影响。长期血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)增加血管SMC凋亡的机理可能与ACEI抑制Bcl－2和刺激Bax基因表达从而恢复血管SMC对凋亡的易感性有关。

高血压慢性压力负荷过重等诸多因素常常引起心肌肥厚并最终导致心力衰竭。在高血压、心肌肥厚、心力衰竭演进过程中，心肌细胞凋亡造成心肌细胞的明显减少是最终导致心力衰竭的主要原因。心肌细胞凋亡的增加伴随着胶原和纤维连接蛋白mRNA水平的显著增加，提示特异性心肌细胞外基质基因表达的增加是高血压、心肌肥厚、心力衰竭演进过程中心肌纤维化、心肌组织硬化和心脏功能损害的重要原因[26-29]。由此可见，防止心肌细胞凋亡和抑制心肌细胞外基质基因的表达有可能成为阻止高血压、心肌肥厚、心力衰竭演进的有效措施。

3 细胞凋亡与心力衰竭

心力衰竭的确切发病机制至今尚未完全阐明。近年来，一些研究人员提出一个全新的假说：慢性压力负荷过重致心肌肥厚并发展成心力衰竭的机制可能是一些诱发即刻早期反应基因表达和细胞肥厚的生长因子使慢性压力负荷过重的心肌细胞发生凋亡所致[26-30]。最近，一些研究者在起搏和由多发性冠状动脉内微血栓形成建立的心力衰竭模型上发现心肌细胞具有DNA断裂等细胞凋亡的特征性改变，提示心力衰竭时左心室功能的进行性损害可能是由于能生存的心肌细胞的进行性丢失引起，这种心肌细胞的进行性丢失可能是由于(或部分由于)心肌细胞凋亡所致[31,32]。另外，James等[33]的研究还发现右心室心肌细胞凋亡可引起致命性的右心室衰竭，提示心肌细胞凋亡与右心衰相关。血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和硝酸盐制剂有生长抑制和血管扩张作用，可能通过抑制转录因子的生成而改善心力衰竭的预后，其机制可能是抑制心肌的不适当生长和凋亡[30]。心力衰竭发生的细胞凋亡学说为在分子水平上阐明心力衰竭的发病机制和探讨新的防治措施提供了重要的理论指导。

4 细胞凋亡与心肌炎

有研究已经证实，多种病毒可以诱发细胞凋亡。因此，许多研究者提出病毒性心肌炎的发病可能与病毒所致的心肌细胞凋亡有关。Kawano等[34]对6例病毒性心肌炎患者心肌细胞的病理学进行研究，结果发现急性心肌炎患者的心肌细胞未显示出细胞凋亡特征，但3例慢性或持续性心肌炎患者中有1例存在许多凋亡的心肌细胞。虽然本研究的样本量和阳性发现例数不多，但它提示细胞凋亡有可能是心肌炎细胞损伤的机制之一。Huber等[35]用柯萨奇B3病毒的两种变异体(H3病毒和H310A1病毒)建立鼠病毒性心肌炎模型并就其发病机制进行研究，结果发现H3病毒引起中度心肌炎而H310A1

维普资讯 http://www.cqvip.com

病毒引起轻度心肌炎。用TUNEL法和DNA Ladder分析证实其存在细胞凋亡现象，且细胞凋亡局限于浸润的CD4+和CD8+T淋巴细胞群。提示CD4+和CD8+T淋巴细胞等Fas配体阳性的细胞通过Fas－Fas配体系统介导心肌细胞凋亡可能是心肌炎的发病机制。

5 细胞凋亡与心肌病

心肌病的病理组织学特征是广泛存在的局限性心肌纤维化和存活心肌细胞的肥大。这些病理改变的机制尚不清楚，有人推测心肌细胞凋亡可能参与该病的发生。Liu等[31]通过心室快速起搏建立狗扩张型心肌病模型模拟人类特发性心肌病的形成，并在这一模型上以心肌细胞Fas蛋白表达和DNA Ladder作为心肌细胞凋亡的分子标记来研究心肌细胞凋亡与心肌病发病的关系。结果显示起搏引起的扩张型心肌病中心肌细胞凋亡现象明显且Fas蛋白表达显著增加，提示Fas介导的心肌细胞凋亡可能在扩张型心肌病的发病中起着关键作用。Obrador和Haider等[36,37]通过对扩张型心肌病患者心肌组织的研究也获得了同样的结果，提示人类特发性扩张型心肌病患者存在的非炎症性心肌损伤很可能是心肌细胞凋亡的结果。细胞凋亡参与心肌病发病的方式可能是选择性的和散在性的部分心肌细胞凋亡并释放三磷酸腺苷(ATP)，后者又可进一步刺激邻近的心肌细胞凋亡，从而形成恶性循环，凋亡的心肌细胞被胶原纤维所取代，产生局灶性心肌纤维化。

6 细胞凋亡与心律失常

心脏的电稳定性有许多先天的起源。新生儿的窦房结主要由大量的起搏细胞(P细胞)和少量的胶原组成，而成年人的窦房结仅有少量的P细胞，绝大部分为胶原成分。发育过程中的这种转变可能是P细胞正常凋亡的结果。除窦房结外，心脏的房室结和其它传导组织细胞的发育过程中也有类似的情况。这些细胞的凋亡过度或凋亡不足或凋亡延迟均可导致心律失常。凋亡过度常常引起病态窦房结综合征、房室传导阻滞等缓慢性心律失常和长Q－T间期综合征；凋亡不足则可能导致自主性和折返性心律失常如期前收缩、心动过速、预激综合征等[38]。在心肌细胞凋亡与心律失常发病关系的研究中，James等[38,39-41]的研究最令人注目。他们用免疫组织化学方法经光镜和电镜观察发现，几乎所有的长Q－T间期综合征和完全性心脏阻滞患者的窦房结、房室结、房室束和希氏束均存在典型的细胞凋亡现象，提示这类疾病的发病及其典型的临床发作特点和最终的致命性事件可能均是由于细胞凋亡过度所致。

总之，心肌细胞凋亡与许多心血管疾病的发生发展密切相关。细胞凋亡机制与调控研究的不断深入，必将进一步提高人类对心血管疾病发病过程及本质的认识水平，为诊断和防治心血管疾病提供新的思路和策略。

参 考 文 献

1.魏向荣，等.心血管病学进展 1997;18:1
2.刘京波，等.心血管病学进展 1997;18:4
3.Bennett MR, et al. J Clin Invest 1995;95:2266
4.Bjorkerud S, et al. Am J Pathol 1996;149:367
5.Itoh G, et al. Am J Pathol 1995;146:1325
6.Kajstura J, et al. Lab Invest 1996;74:86
7.Cheng W, et al. Exp Cell Res 1996;226:316
8.Gottlieb RA, et al. J Clin Invest 1994;94:1621
9.Giuseppe A, et al. Circulation 1994;90(4 pt 2):I－428
10.Tanaka M, et al. Circ Res 1994;75:426
11.Shirakawa K, et al. Circulation 1995;92(suppl I):I－773
12.Gottlieb RA, et al. J Clin Invest 1996;97:2391
13.Murie－Luce BP, et al. Am J Pathol 1995;146:1059
14.Isner JM, et al. Circulation 1995;91:2703
15.Vaux DL, et al. Cell 1994;76:1
16.Hamet P, et al. Hypertension 1995;26:642
17.张 艳，等.国外医学内科学分册 1997;24:429
18.Moreau P, et al. Hypertension 1997;30(part 2):720
19.Hamet P, et al. J Hypertens 1996;14(suppl 5):S65
20.Schiffrin EL. Hypertension 1992;19(suppl Ⅱ):Ⅱ－1
21.Heagerty AM, et al. Hypertension 1993;21:391
22.Hamet P. Curr Opin Nephrol Hypertens 1995;4:1

维普资讯 http://www.cqvip.com

23.Tagami M, et al. Cell Tissue Res 1996;285:205
24.Diez J, et al. Hypertension 1997;29:776
25.deBlosi D, et al. Hypertension 1997;29(part 2):340
26.Bing OHL, J Mol Cell Cardiol 1994;26:943
27.Li Z, et al. Circulation 1995;92(suppl Ⅰ):Ⅰ-526
28.Boluyt MO, et al. Eur Heart J 1995;16(suppl N):19
29.Teiger E, et al.J Clin Invest 1996;97:2891
30.Katz AM. Clin Cardiol 1995;18(9 suppl 4):Ⅳ36
31.Liu Y, et al. Lab Invest 1995;73:771
32.Sharov VG, et al. Am J Pathol 1996;148:141
33.James TN, et al. Circulation 1996;93:1588
34.Kawano H, et al. Jpn Heart J 1994;35:745
35.Huber SA, et al. J Virol 1996;70:3039
36.Obrador D, et al. J Am Coll Cardiol 1993;21:1667
37.Haider N, et al. Circulation 1995;92(suppl Ⅰ):Ⅰ-724
38.周受儒,等.高血压杂志 1995;3:176
.39.James TN, et al. J Lab Clin Med 1993;122:309
40.James TN. Circulation 1994;90:556
41.James TN, et al. Circulation 1996;93:1424

(收稿日期 1997-09-17)

肿瘤·细胞凋亡·基因调控
107-109

Bcl-2及Bax基因对肿瘤细胞凋亡的调控

bcl-2基因 (39)
Bax基因

临床学院普外科 郑 军* 综述 姚榛祥 审校

R730.23

中图分类号 R730.23

最新的研究表明肿瘤不仅是一种细胞增殖异常疾病，同时也是一种死亡异常性疾病。早在1967年Iversen等就提出肿瘤既可看作一种较之其起源组织生长更快的组织，也可看作一种细胞死亡率大为减少的组织。很多肿瘤的发生与细胞增殖和死亡之间平衡失调有关。在实体瘤组织中一般可表现两类细胞死亡：一类是散在于肿瘤实质中的一些单个致密细胞，即通常指的凋亡细胞；另一类是成团块状的死亡细胞群，即坏死细胞。已有大量研究证实许多抗肿瘤药物及放射线治疗均是通过诱导肿瘤细胞凋亡而达到治疗目的。这些研究结果已将原来抗癌药物使肿瘤细胞坏死的结论改为诱导肿瘤细胞凋亡或凋亡及坏死两种形式并存。

虽然在细胞凋亡过程中有多种癌基因和胞内信使参与调节，但bcl-2基因族所起的作用愈来愈受到重视。Lotem等学者的研究提示各类型白血病细胞对化疗药物敏感性的差别来源于bcl-2表达水平的不同，而不是多抗耐药基因(MDR)活性不同所致。bcl-2可抑制许多因素引起的细胞凋亡，提示bcl-2基因族似乎位于凋亡通路的中心，而bcl-2本身活性已证明是由一个21Kd的bcl-2相关蛋白bax来调节的。

1 bcl-2与bax基因来源及生物功能

bcl-2为滤泡状B淋巴性瘤细胞内分离之原癌基因，当细胞内18号染色体上bcl-2基因与14号染色体上的免疫球蛋白重链基因(IgH)转位，可引起bcl-2基因过度表达[1]。其产物为线粒体外膜、核膜及内质网的膜蛋白，分子量26Kd。目前已陆续发现与bcl-2同源的基因，如BHRF1、LMW5-HL、bcl-x、bax、bad和mcl-1基因等，这些基因构成bcl-2基因家族。另外，由于mRNA剪切方式不同，bcl-x可产生两种不同大小的分子：bcl-xl和bcl-xs。

Bax基因是bcl-2基因族内的同源基因，在人