DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.04.032

人脐静脉内皮细胞的生物学特性及细胞内信号传导机理*

The biological characteristics of endothelial cells of human umbilical vein and the mechanism of intracellular message transduction

姚忠祥** 蔡文琴 (第三军医大学基础医学部组织学与胚胎学教研室)重庆,630038

我们在原先发现人脐血管内皮细胞(VEC)能合成与释放多种血管活性多肽(VPs)的基础上,进一步研究:① 无神经支配血管(NINBV)的 VEC生物学特性,包括 VPs的合成与释放、细胞的增殖与凋亡等,并与有神经支配血管(INBV)及病理状态下等不同类型血管相比较;② NINBV的 VEC合成和释放的 VPs能否激活细胞内信号传导通路及其可能机理,以期阐明 VEC内 VPs能否作为 NINBV的调控机理而存在。在建立了体外培养 NINBV的人脐静脉内皮细胞(HUVEC)模型的基础上,对体外培养 HUVEC合成与释放 VPs进行了研究,并对其舒张人脐静脉(HUV)的可能机理进行了探讨;通过应用膜片钳单通道记录、激光共聚焦扫描显微镜(CLSM)和放射免疫法(RIA)等技术对体外培养 HUVEC表达受体、膜上离子通道、胞浆内游离 Ca^{2+} 浓度($[Ca^{2+}]i$)及 cAMP和 cGMP含量变化进行了观察,以期对 VPs作用于 HUVEC后的细胞内信号传导途径进行探讨。研究结果表明:

(1)健康成人肠系膜血管可作为 INBV的模型,健康人新生儿脐血管可作为 NINBV的模型。

(2)健康人新生儿 HUV具有肌性动脉结构特征,HUA具有中静脉结构特征。健康人新生儿 HUVEC中细胞器较健康人肠系膜血管 VEC丰富,揭示 HUVEC功能活跃;在脐血管与肠系膜血管均可偶见 VEC与血管平滑肌(VSMC)间的连接,其确切的生理意义还有待进一步研究。

(3)RIA测定结果表明健康人新生儿脐血管 VEC,特别是 HUVEC中所含 VPs较健康成人肠系膜血管 VEC多,可能表明 INBV和 NINBV的调控机理存在差异,在 NINBV中 VEC起主要调节作用,而在 INBV中神经丛起主要调节作用,VEC只起辅助性调节作用。

(4)妊高征(PHS)患者新生儿脐血管 VEC存在代偿性调节作用,即通过 VEC合成和释放更多的具有舒张血管作用的降钙素基因相关肽(CGRP)和心钠素(ANP),减少合成和释放具有收缩血管作用的内皮素-1(ET-1)和血管紧张素Ⅱ(ATⅡ)。

(5)体外培养 HUVEC不仅能合成 CGRP、ET-1、ANP、ATⅡ和一氧化氮(NO)等多种血管活性物质,而且还能将 VPs释放到细胞外,其释放量受血管活性肠肽(VIP)、P物质(SP)和生长抑素(SOM)调节,即它们分别使具有舒张血管作用的 CGRP、ANP和 NO合成和/或释放量增加,使具有收缩血管作用的 ET-1和 ATⅡ的合成和/或释放量减少。另外,VIP、SP和 SOM舒张 HUV主要是 VEC依赖性的。

(6)VIP和 SP促使体外培养 HUVEC增殖速度明显加快,SOM则明显减缓 HUVEC的增殖速度,其调控机理与转化生长因子 TGF-β-1和血小板源性生长因子 PDGF-B、促凋亡物质 Bax和白介素-1β-转换酶(ICE),抑制凋亡物质 bcl-2和 bcl-XL等均存在明显的相关性,说明细胞凋亡机理可能参与了体外培养 HUVEC增殖速度的调节。

(7)VIP、SP和 SOM均能明显升高体外培养 HUVEC细胞内 cAMP含量,同时降低 cGMP含量;G蛋白 αs的激动剂霍乱毒素(CT)亦有类似作用,并与 VIP、SP和 SOM分别存在协同效应。另外,VIP和 SP使体外培养 HUVEC胞膜上 Ca^{2+} 通道和 K_{Ca}通道开放概率明显增加,SOM则使其开放概率明显降低;但它们均使胞浆内 $[Ca^{2+}]i$明显升高。并证实体外培养 HUVEC膜表面存在 SP受体等 VPs的受体。这一结果说明 VIP、SP和 SOM对 HUVEC的调控过程可能为首先分别与 HUVEC膜上相应的受体结合,激活 G蛋白,使细胞内腺苷酸环化酶(AC)活性升高,同时降低细胞内鸟苷酸环化酶(GC)活性,导致细胞内 cAMP浓度升高而 cGMP浓度降低,并可能激活磷脂酰肌醇(IP)系统通过细胞内储存 Ca^{2+} 释放和细胞膜上离子通道开放变化来升高胞浆内 $[Ca^{2+}]i$,从而达到其调节效应。

综上所述,本实验进一步证明在 NINBV人脐血管存在调控机理,而这调控机理可能是通过 VEC源性的 VPs等多种途径实验的。

关键词 脐血管;肠系膜血管;内皮细胞;妊高征;血管活性物质;细胞内信号传导;细胞凋亡

中图法分类号 R322.123

(收稿:1997-06-11;修回:1997-08-05)

(编辑 汪勤俭)

* 国家自然科学基金资助项目,No.39670382

** 姚忠祥,男,30岁,博士研究生

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net