

血管 平滑肌细胞

温进坤 韩 梅 主编



科学出版社
www.sciencep.com

血管平滑肌细胞

温进坤 韩 梅 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

血管平滑肌细胞是构成血管壁组织结构及维持血管张力的主要细胞成分,其结构及功能的改变是导致高血压、动脉粥样硬化和血管成形术后再狭窄等多种心血管病的细胞病理学基础。近年来,血管平滑肌细胞研究进展迅速,新成果不断涌现。本书重点介绍生理及病理情况下的血管平滑肌细胞表型重塑及调控机制、血管平滑肌细胞收缩蛋白的结构和功能、血管平滑肌细胞功能调节的信号转导途径、血管平滑肌细胞与基质的相互作用及其与血管重塑的关系、血管舒-缩活性肽网络及其对血管平滑肌细胞张力的调节、NO介导的血管平滑肌细胞舒张机制、血管平滑肌细胞凋亡机制、血管发育与血管新生、益气活血化瘀中药的心血管效应和研究血管平滑肌细胞结构与功能的常规技术。本书对心、脑血管研究领域的临床与科研人员、博士和硕士研究生了解血管平滑肌细胞的研究现状与发展趋势,以及进行心、脑血管病基础与临床研究的科学选题具有参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

血管平滑肌细胞/温进坤,韩梅主编. —北京:科学出版社,2005
ISBN 7-03-014516-X

I. 血… II. ①温…②韩… III. 人体-血管-平滑肌-机能(生物)
IV. R331.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第119970号

责任编辑:马学海 乐俊河/责任校对:刘小梅
责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年5月第一版 开本:787×1092 1/16

2005年5月第一次印刷 印张:28 3/4

印数:1—1 500 字数:657 000

定价:78.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

本书编写人员

主 编

温进坤 韩 梅

编著者 (按汉语拼音排序)

程云会 韩 梅 李菁菁

刘智敏 聂 磊 温进坤

郑 斌

前 言

心、脑血管病是危害人类生命和健康的最严重的疾病,我国每年因该类疾病死亡的人数约有 260 万,平均每小时死亡约 300 人,成为人类健康的头号杀手。同时,由于环境的污染、饮食习惯的改变和生活节奏的加快,促使心、脑血管病的发病率逐年上升。

高血压、动脉粥样硬化和血管成形术后再狭窄是导致冠心病、心肌梗死、脑卒中等心、脑血管病的主要诱发因素,作为构成血管壁组织结构及维持血管张力的主要细胞成分——血管平滑肌细胞,在该类病变中扮演着重要角色,各种原因诱发的血管平滑肌细胞生物学行为改变是心、脑血管病的主要细胞学基础。近年来,随着分子生物学和细胞生物学的进展,人类对血管平滑肌细胞表型的可塑性、增殖、迁移、分化、凋亡和细胞外基质的合成与分泌等方面的认识不断深化,有关血管平滑肌细胞研究的新理论、新概念和新技术层出不穷。为了便于广大科研和临床工作者能够紧密跟踪该领域研究的前沿,从浩如烟海的信息中捕捉有价值的研究成果、开阔科研思路,本书结合作者多年在该领域所取得的研究成果,并在查阅国内外最新进展的基础上编纂而成。

本书共包括 11 章,其内容涵盖血管平滑肌细胞研究领域的各个方面,包括生理及病理情况下的血管平滑肌细胞表型重塑及调控机制、血管平滑肌细胞收缩蛋白的结构和功能、血管平滑肌细胞功能调节的信号转导途径、血管平滑肌细胞与基质的相互作用及其与血管重塑的关系、血管舒-缩活性肽网络及其对血管平滑肌细胞张力的调节、NO 介导的血管平滑肌细胞舒张机制、血管平滑肌细胞凋亡机制、血管发育与血管新生、益气活血化瘀中药的心血管效应和研究血管平滑肌细胞结构与功能的常规技术。相信本书对心、脑血管病领域的临床和科研人员了解血管平滑肌细胞的研究现状与进展,以及进行心、脑血管病基础与临床研究的科学选题会有一定的帮助。

但是,血管平滑肌细胞是一个十分活跃的研究领域,进展迅速,新的研究成果不断涌现,书中难免存在欠缺和不妥之处,恳请专家和读者提出宝贵意见,以便今后修订和再版时进行完善。

本书出版受到国家自然科学基金委员会科学出版专项基金和河北省教育厅学术著作出版基金资助。

温进坤 韩 梅

2004. 9. 8

目 录

前言

第一章 血管平滑肌细胞概论	1
第一节 血管平滑肌细胞的起源和不均一性	1
一、血管平滑肌细胞的起源	1
二、血管平滑肌细胞的不均一性	2
三、弹性与肌性分化	3
四、血管平滑肌细胞的来源和不均一性相关	4
五、血管平滑肌细胞不均一性的意义	4
第二节 血管平滑肌细胞的生长	5
一、血管平滑肌细胞生长的生理意义	5
二、血管平滑肌细胞生长的类型	7
第三节 血管平滑肌细胞表型转化	9
一、影响血管平滑肌细胞表型转化的因素	9
二、血管平滑肌细胞基因标志物的分离	10
三、表型特异转录因子	13
四、调节血管平滑肌细胞表型的信号转导途径	16
五、在人类疾病中的意义	18
第四节 血管平滑肌细胞特异性基因表达及其分化的分子机制	19
一、SRF、GATA 和 NK 三元复合物调控肌特异基因	19
二、Myocardin 作为 SRF 的辅助因子激活肌特异基因表达	21
三、HAND 因子增强肌特异基因的表达	26
四、血管平滑肌细胞分化的分子机制	28
第五节 平滑肌收缩蛋白基因转录调节	31
第六节 SRF 调节平滑肌细胞分化的研究进展	33
一、SRF 表达与 SMC 分化	33
二、SRF 结合与 SMC 分化	34
三、SRF 剪接变异体与 SMC 分化	35
四、CArG 的染色质重塑与 SMC 分化	35
五、RhoA 介导的肌动蛋白微管掺入与 SMC 分化	36
六、转录因子复合物形成与 SMC 分化	37
参考文献	38
第二章 血管平滑肌细胞收缩蛋白	41
第一节 血管平滑肌细胞收缩功能的结构基础	41
一、致密体和致密斑	42

二、中间纤维	42
三、肌丝	42
四、平滑肌细胞的三维结构模型	45
第二节 血管平滑肌的收缩及调节机制	46
一、肌丝滑动学说	46
二、横桥循环与平滑肌张力的维持	47
第三节 收缩蛋白	47
一、肌动蛋白	47
二、肌球蛋白	55
第四节 收缩调节蛋白	58
一、Caldesmon (CaD)	58
二、Calponin (CaP)	63
第五节 SM22 α : 血管平滑肌细胞的表型标志基因	67
一、SM22 α 基因及产物结构	67
二、SM22 α 的表达调控	68
第六节 其他收缩调节蛋白	75
一、原肌球蛋白	75
二、肌球蛋白轻链激酶/端蛋白	76
三、结蛋白	77
第七节 平滑肌细胞骨架的调节机制	77
一、表型弹性和平滑肌的异质性	77
二、收缩表型标志蛋白表达的调控	79
三、平滑肌的机械弹性	81
四、平滑肌机械弹性的分子机制	82
五、展望	84
参考文献	84
第三章 血管平滑肌细胞信号转导	87
第一节 调节血管平滑肌细胞收缩的信号转导途径	89
一、MLCK 途径	89
二、PKC 途径	89
三、Ca ²⁺ 及钙调蛋白对平滑肌细胞收缩的调节	89
第二节 血管平滑肌细胞中的 Ca ²⁺ 转运机制	91
一、Ca ²⁺ 内流机制	91
二、细胞内 Ca ²⁺ 的吸收机制	95
三、细胞内的 Ca ²⁺ 释放机制	96
四、Ca ²⁺ 的排出机制	97
五、Ca ²⁺ 信号整合	98
六、结论	100
第三节 平滑肌肌球蛋白磷酸化的调节	101

一、rMLC 对收缩的调节作用	101
二、rMLC 磷酸化和收缩对 Ca^{2+} 敏感性的调节作用	102
三、展望	105
第四节 调节血管平滑肌细胞骨架的信号转导途径	105
一、Rho 相关小 G 蛋白调节应力纤维的形成	105
二、蛋白激酶 C 对微丝骨架重构的调节	107
第五节 黏着斑和小热激蛋白在血管平滑肌细胞收缩和肌动蛋白重建中的调节作用	109
一、整合素介导张力传递	109
二、整合素介导的信号转导途径	110
三、FAK 和 c-Src 在平滑肌细胞骨架的信号转导途径调节中的作用	113
四、平滑肌信号转导途径中细胞骨架重建的下游靶分子	114
五、小热激蛋白是平滑肌微丝重建的效应蛋白	116
六、结论	118
第六节 血管平滑肌细胞中 cGMP 依赖性蛋白激酶信号途径调节细胞张力和基因表达的机制	118
一、平滑肌细胞的舒张机制	119
二、血管平滑肌细胞的表型调节	121
三、PKG 基因的表达调节	123
参考文献	125
第四章 血管平滑肌细胞与细胞外基质的相互作用	128
第一节 整合素的分子生物学	128
一、整合素的结构	129
二、整合素的配体	133
第二节 整合素与细胞外基质的关系	136
一、细胞外基质的种类	136
二、血管中细胞外基质的组成	138
三、整合素介导细胞—细胞外基质的耦联	138
第三节 整合素与细胞骨架的关系	141
一、肌动蛋白结合蛋白在整合素介导的信号转导过程中的作用	142
二、整合素调控肌动蛋白结构和功能的相关信号途径	145
第四节 整合素与生长因子受体的协同作用	148
一、生长因子及其受体的生物学特征和功能	148
二、整合素与生长因子受体的协同作用	151
第五节 整合素与心血管疾病的关系	153
一、整合素与血管平滑肌细胞	153
二、整合素与心血管疾病的关系	156
参考文献	157
第五章 血管壁细胞外基质重塑	159
第一节 概述	159

一、糖蛋白	160
二、胶原	161
三、蛋白聚糖	162
第二节 胶原	162
一、血管胶原的分子结构	163
二、血管壁胶原的生物学作用	165
三、血管壁胶原与动脉粥样硬化	165
四、胶原与血管重塑	166
第三节 弹性蛋白	166
一、弹性蛋白的分子结构	167
二、动脉壁弹性蛋白的功能	167
三、弹性蛋白与平滑肌细胞	168
四、弹性蛋白与动脉粥样硬化	168
第四节 纤连蛋白	168
一、纤连蛋白的分子结构	168
二、纤连蛋白与血管平滑肌细胞	169
三、纤连蛋白与动脉粥样硬化	170
第五节 层黏连蛋白	170
一、层黏连蛋白的分子结构	171
二、层黏连蛋白与基底膜结构	172
三、层黏连蛋白与血管平滑肌细胞	172
第六节 骨桥蛋白	173
一、骨桥蛋白的分子结构	173
二、骨桥蛋白的基因结构及其表达调控	174
三、骨桥蛋白调节血管平滑肌细胞的黏附和迁移	175
四、骨桥蛋白与心血管疾病	175
第七节 其他细胞外基质成分	176
第八节 细胞外基质对血管平滑肌细胞生物学行为的影响	177
一、细胞外基质与血管平滑肌细胞表型	177
二、细胞外基质对血管平滑肌细胞迁移的影响	177
三、细胞外基质对血管平滑肌细胞增殖的影响	178
四、细胞外基质对血管平滑肌细胞凋亡的影响	179
第九节 基质金属蛋白酶与血管细胞外基质重塑	180
一、基质金属蛋白酶的分类	180
二、基质金属蛋白酶的结构与底物	181
三、基质金属蛋白酶活性的调节	184
四、基质金属蛋白酶与血管重塑性疾病	187
参考文献	188

第六章 血管活性肽与血管平滑肌细胞	191
第一节 肾素—血管紧张素系统	192
一、肾素—血管紧张素系统主要成员	192
二、血管紧张素受体	199
三、血管紧张素Ⅱ对血管平滑肌细胞生物学行为的影响	202
四、血管紧张素Ⅱ与动脉粥样硬化	206
第二节 血管内皮素系统	209
一、内皮素家族的分子生物学	210
二、内皮素受体	216
三、内皮素-1的功能	217
四、内皮素-1与动脉粥样硬化	219
五、内皮素-1与肾素—血管紧张素系统的关系	221
第三节 降钙素/降钙素基因相关肽超家族	221
一、概述	222
二、降钙素基因相关肽的分子生物学	225
三、肾上腺髓质素的分子生物学	227
第四节 其他血管活性肽	232
一、激肽释放酶—激肽系统	232
二、利尿钠肽家族	234
三、其他一些血管活性肽及其对血管的作用	236
参考文献	237
第七章 一氧化氮与血管平滑肌细胞	243
第一节 一氧化氮合酶在血管中的表达与调节	243
一、NOS结构	243
二、NOS在血管系统中的分布	244
三、NOS活性调节	246
四、NOS敲除后的血管表型变化	250
第二节 一氧化氮调节血管功能的作用机制	251
一、NO从血管内皮的释放	251
二、NO在心血管系统中的生理功能	252
三、NO调节血管平滑肌细胞功能的作用机制	255
第三节 一氧化氮的血管病理生理学	257
一、引起NO缺乏或生物活性降低的原因	257
二、NO缺乏与血管疾病	261
三、iNOS源性的NO过多是造成脓毒血症低血压的主要原因	264
四、基于NO作用机制的临床治疗策略	264
第四节 NOS基因治疗心血管疾病	266
一、心血管病基因治疗的原则	267
二、血管NOS基因转移的生物学作用	268

三、NOS 基因转移对心血管病的治疗作用	269
四、哪种类型的 NOS 更适用于基因治疗?	273
五、NOS 基因治疗的辅助策略	274
六、小结	275
参考文献	275
第八章 血管平滑肌细胞凋亡	279
第一节 概述	279
一、细胞凋亡的特征	279
二、细胞凋亡与细胞坏死的区别	280
三、细胞凋亡的意义与应用前景	281
第二节 参与细胞凋亡的酶类	283
一、内切核酸酶	283
二、Caspase 蛋白酶	283
三、转谷氨酰胺酶	288
第三节 细胞凋亡的分子机制	288
一、促进(诱导)细胞凋亡的基因	288
二、细胞凋亡的抑制基因	294
三、细胞凋亡的诱导因素	299
四、细胞凋亡的调节	299
第四节 血管平滑肌细胞凋亡	301
一、血管平滑肌细胞凋亡的影响因素	302
二、影响凋亡的因素之间的相互作用	305
三、VSMC 凋亡的基因调控	306
四、参与 VSMC 凋亡的信号途径	309
五、凋亡通路的调节	317
第五节 细胞凋亡与血管重塑性疾病	321
一、细胞凋亡与动脉粥样硬化	321
二、血管再狭窄过程中的细胞凋亡和增殖	324
第六节 血管平滑肌细胞凋亡抑制蛋白的研究进展	325
一、IAP	326
二、HIAP-1 和 HIAP-2	328
三、XIAP	328
四、ML-IAP	329
五、Survivin	329
六、Livin	330
参考文献	330
第九章 血管发育与血管新生	334
第一节 血管壁的组成和一般结构	334
一、血管内膜	335

二、血管中膜	335
三、血管外膜	336
第二节 血管发生及其转录调节	336
一、血管发生的一般过程	336
二、血管发育的转录调节	338
第三节 血管新生	343
一、血管新生的简要过程	345
二、血管新生中细胞的来源及其特征	346
三、血管新生的调节因素	347
四、血管退化	351
第四节 动脉生长	352
一、动脉生长的一般模式	353
二、动脉生长的过程	354
三、动脉生长的调节	355
四、动脉生长和动脉粥样硬化之间的关系	358
参考文献	359
第十章 益气活血化痰与血管平滑肌细胞功能调节	361
第一节 基因组和蛋白质组学与中医药研究	361
一、基因组学与蛋白质组学	361
二、筛查药物作用的靶标	362
三、筛选中药新的有效成分	363
四、中药作用机制的研究	363
第二节 益气活血化痰与血管平滑肌细胞基因表达调节	364
一、益气活血调节血管活性肽在血管平滑肌细胞中的表达	365
二、益气活血抑制 VSMC 表型转化和细胞增殖相关基因表达	365
三、益气活血调节细胞外基质代谢和 VSMC 黏附与迁移能力	366
四、益气活血调整 VSMC 增殖与凋亡之间的动态平衡	366
第三节 益气活血化痰中药抑制血管平滑肌细胞增殖及迁移	367
一、中药单体对 VSMC 增殖及迁移的影响	367
二、中药复方对 VSMC 增殖和迁移的影响	370
第四节 益气活血化痰中药抑制血管内皮剥脱后内膜增生	371
一、血管内皮剥脱后内膜增生的发生机制	371
二、益气活血化痰中药抑制血管内膜增生	372
第五节 益气活血化痰中药抑制动脉粥样硬化斑块形成	375
一、中医学对动脉粥样硬化的认识	375
二、益气活血化痰中药抑制动脉粥样硬化斑块形成	376
参考文献	376
第十一章 血管平滑肌的细胞与分子生物学研究技术	378
第一节 血管细胞的培养	378

一、血管平滑肌细胞的分离与培养	378
二、血管内皮细胞的培养	381
三、血管的器官培养	384
第二节 血管平滑肌细胞凋亡的分析	385
一、细胞凋亡的形态学研究方法	385
二、细胞凋亡的生物化学研究方法	392
三、细胞凋亡的免疫化学分析方法	396
四、细胞凋亡的分子生物学研究方法	398
五、细胞凋亡时 Ca^{2+} 浓度测定	402
六、细胞凋亡研究方法的选择	403
第三节 血管平滑肌细胞增殖的分析	404
一、细胞计数法	404
二、台盼蓝染色法	404
三、MTT 比色法	405
四、细胞生长曲线法	406
五、 $[\text{H}^3]$ -TdR 掺入法	407
六、BrdU 掺入法	407
第四节 血管平滑肌细胞黏附与迁移的分析	409
一、细胞与基质的黏附实验	409
二、细胞间黏附的分析	409
三、血管平滑肌细胞迁移分析	410
第五节 其他血管平滑肌细胞和分子生物学研究技术	411
一、ABC 免疫酶标技术 (DAB 显色法)	411
二、免疫荧光染色法	415
三、细胞骨架的染色方法	415
四、平滑肌细胞收缩能力的测定	417
五、生物大分子相互作用的研究方法	418
第六节 常用心血管疾病动物模型的制备	425
一、动脉粥样硬化动物模型	425
二、高血压动物模型	429
三、球囊血管内皮剥脱动物模型	430
参考文献	432
英汉对照名词索引	434

第一章 血管平滑肌细胞概论

血管平滑肌细胞 (VSMC) 位于血管壁中膜, 呈长梭形, 长约 $6\ \mu\text{m}$, 宽 $2\ \mu\text{m}$, 细胞核为圆形或椭圆形, 多位于细胞中央。VSMC 的主要功能是通过舒缩调节血管的张力。VSMC 可合成与分泌细胞外基质成分和多种细胞因子, 并通过其细胞表面的细胞因子和生长因子受体, 接受不同因子对细胞的刺激以及发生细胞生物学行为的改变。

第一节 血管平滑肌细胞的起源和不均一性

一、血管平滑肌细胞的起源

血管平滑肌细胞是维持血管张力和功能的主要细胞成分, 在血管壁病理过程中也发挥重要作用。胚胎期血管系统从脏壁中胚层招募其第一批构筑材料, 即内皮细胞。内皮细胞的分化在内胚层—间充质的界面处开始, 内皮祖细胞一旦被启动, 它们立即成为可移动的细胞, 并形成具有很大可塑性的血管网。此后, 再进一步发育便成为较大的血管, 即动、静脉的中膜。脏壁中胚层作为血管平滑肌细胞主要来源的理由如下: 首先, 围绕着内皮管的脏壁中胚层被分化为平滑肌细胞系, 不过, 目前尚缺乏支持这一观点的细胞系研究结果; 其次, 虽然人们一直在寻找鉴定成年血管平滑肌的分化标志, 但至今在血管平滑肌细胞系尚未找到像横纹肌中的 myoD 那样公认的标志物。

从早期血管发育向成熟血管壁的发展过程中, 伴随着血管平滑肌细胞的分化, 有一些细胞骨架和收缩蛋白标志物发生有价值的变化。从不同物种 (包括人) 中所鉴定的收缩蛋白标志物的数目不断增加, 例如, SM22 α 、1E12、smoothelin 和平滑肌 (SM) 肌球蛋白。值得注意的是, 这些蛋白的表达均在 SM α -肌动蛋白之后。在血管发育早期, 上述标志物并不是血管平滑肌细胞所特有的, 它们也在骨骼肌和心肌细胞中进行表达。对于血管成熟而言, SM α -肌动蛋白是早期最有用的标志物, 因为在胚胎发育过程中这种蛋白在血管内皮细胞中不表达。将细胞骨架标志物结蛋白 (desmin)、黏着斑蛋白 (vinculin) 和 meta-vinculin 作为平滑肌细胞分化指标的价值正在被研究。

血管平滑肌细胞来自中胚层的另一个证据是体内实验所提供的。体内实验显示, 表达 SM α -肌动蛋白的第一层细胞围绕在内皮细胞所形成的管腔周围, 该层细胞是由内皮细胞反向分化而来。这种反向分化机制首先发现于鸡胚的背腹主动脉, 目前还不清楚这种机制是背腹主动脉所特有的还是存在于血管壁正常发育 (包括疾病状态下的血管内膜增厚) 过程中的较普遍的现象。

与血管平滑肌细胞起源于内皮细胞和脏壁中胚层不同的实验证据是冠状动脉的平滑肌细胞一部分来自脏壁中胚层, 一部分来自心外膜。有实验表明, 心外膜也可以生成冠状血管壁的外膜细胞。最近, 有人用反转录病毒报告基因示踪心外膜也取得类似的结

果。在冠状动脉发育过程中，至今尚未观察到内皮细胞反向分化为平滑肌细胞的现象。

血管平滑肌细胞的另一个来源是神经胚层，即神经嵴中外胚层，也就是以前认为的内皮细胞-平滑肌细胞转化。鸡—鹌鹑嵌合体图谱分析和反转录病毒报告基因转移实验结果均表明，神经嵴细胞能够分化成胸、头、颈部动脉的平滑肌细胞。另外，神经嵴细胞也存在于大静脉的血管壁中。

神经嵴图谱分析显示，在含有和不含神经嵴细胞的血管之间存在着明显的边界。目前已知，非神经嵴动脉有肺动脉、冠状动脉和锁骨下动脉。血管平滑肌细胞的已知来源列于表 1-1。

表 1-1 主动脉中膜平滑肌细胞的胚胎来源

动脉名称	中胚层	内皮细胞	神经嵴	心外膜来源细胞
升主动脉	?	?	+	-
主动脉弓	?	?	+	-
降主动脉	+	+	-	-
锁骨下动脉	+	?	-	-
肺动脉干	?	?	+	-
肺动脉	?	?	-	-
导管动脉	?	?	+	-
冠状动脉	-	-	-	+

?, 表示未进行研究或未知; +, 表示存在; -, 表示缺乏或未发现。

在研究血管平滑肌细胞起源过程中发现，血管平滑肌细胞和成纤维细胞在起源上有很多共同的特征，例如有人报告，血管外膜与中膜细胞具有类似的胚胎发生过程，提示成纤维细胞和平滑肌细胞有着共同的起源。

综上所述，血管平滑肌细胞起源于神经胚层（神经嵴）和在一定程度上发生分化（内皮、心外膜）的多种中胚层细胞。此外，仍未分化的脏壁中胚层在形成血管中膜的过程中也起着相当重要的作用。

二、血管平滑肌细胞的不均一性

血管平滑肌细胞的不均一性是已为人们所熟知的现象。然而，关于对平滑肌细胞表型及分化标志物表达意义的解释目前还有很大的争议。这是因为，实验结果有的来自体外实验，有的来自整体动物，实验材料有的来自成年血管，有的是胎儿血管或不同动物种类的细胞。体外所培养细胞可以是来自正常和患病血管的内膜、中膜的内层或外层，也可以是血管的外膜。

来自体外研究的结果大部分能够反映在体的情况。对早期胚胎发育的研究结果显示，在 1E12 期血管平滑肌细胞就开始表达 SM α -肌动蛋白、辅肌动蛋白标志物和 smoothelin；相对出现较晚的分化标志物有 SM22 α 、calponin、1-钙调蛋白结合蛋白和 SM 肌球蛋白，这些蛋白的表达水平逐渐增加，直至达到成熟血管壁的表达水平为止。在血管发育过程中，也有一些标志物，如细胞角蛋白和一些纤连蛋白剪接变异体的表达

被下调。从血管壁分层角度来说,位于血管壁内膜侧的平滑肌细胞比中膜靠近中间及外侧的细胞分化程度低。

在内膜增生,如动脉粥样硬化斑块形成和血管再狭窄发生过程中,胚胎期表达的基因出现重新表达的现象。

一般情况下,位于血管中膜外侧部分的平滑肌细胞的排列具有一定的方向性,但靠近管腔侧的细胞以比较无序的方式存在。少数血管中存在着显示特异分化谱型的细胞簇。在牛的肺动脉,细胞簇以稳定的方式表达 *meta* 黏着斑蛋白,以便为向收缩细胞亚群分化做好准备。在导管动脉还可见到一种不同的现象,即在导管关闭过程中,伴随着胚胎基因的再表达,在胚胎细胞角蛋白表达消失之后,又出现细胞角蛋白阳性细胞簇。

结合来自体外的实验资料,能够得出下述结论:从形态学的观点,可以将血管平滑肌细胞至少分为两种表型,即上皮样细胞和梭形细胞,也可称为细长形细胞和衰老的细胞。呈梭形的收缩型细胞不能进行增殖和迁移,上皮样的合成型细胞是已进入细胞周期的正处于增殖状态的细胞。这些在形态学上不同的细胞很可能与体内收缩型细胞(梭形)和合成型细胞(上皮样形状)的功能分类相一致。在一些研究中,合成型细胞也被称为非肌型细胞,因为这种细胞缺乏收缩型分化标志物。对胚胎、新生儿和成年血管进行比较时发现,在发育早期血管平滑肌细胞的表型差异已经开始出现,此后差异越来越明显;到成年血管壁,已变得特别明显,即在血管内膜中存在合成型细胞,在中膜为收缩型细胞。用体外培养的细胞进行研究时发现,在细胞成为融合的单层细胞时,这种表型特征相对稳定。改变细胞培养条件,梭形平滑肌细胞可使其表型转变为上皮样表型,但这种表型变化能否在体内观察到尚不清楚。近年有人证实,血管内膜和中膜层是各种表型细胞的混合物。不同表型平滑肌细胞的最终命运是不相同的,上皮样(合成型)细胞无论是在体和离体还是在生理抑或是病理性内膜增厚过程中都更易于凋亡。

一般来说,平滑肌细胞的表型状态与一些分化标志物表达相关,占收缩型细胞绝大多数的梭形平滑肌细胞可表达分化标志物,如 *SM22 α* 、*calponin* 和 *h*-钙调蛋白结合蛋白,这些蛋白与细胞的收缩能力有关。这些标志物的表达出现于一些纤连蛋白分化标志物,如纤连蛋白剪接变异体、肌钙蛋白和黏着斑蛋白的表达之前,后一标志物在胎儿平滑肌细胞表型中比较明显,但有些标志物在新生儿和成年细胞中被丢失。然而,这些胎儿期平滑肌细胞标志物在血管内膜增生过程中再次表达,并成为平滑肌细胞去分化的标志。与此类似的现象也见于导管动脉闭锁过程中的中膜细胞溶解性坏死。胎儿标志物的再表达伴有细胞凋亡的增加,胎儿细胞骨架分化标志物在所谓成肌纤维细胞系中持续存在,这种类型的细胞是作为外膜细胞还是作为平滑肌干细胞尚待进一步研究。用完整的血管壁器官培养物证实,这些成肌纤维细胞可从外膜迁移到血管腔表面,并在此部位反向分化成内皮样细胞及在内膜增厚过程中分化成合成表型的平滑肌细胞。在这方面,所谓树状细胞也需要进一步研究,因为这类细胞的来源和作用仍不清楚。

三、弹性与肌性分化

迄今,关于血管分化为弹性还是肌性表型的调节问题还没有解决。血管的结构能很好地适应维持血压和推动血液到达各种器官的需要,但是一个特定的血管如何和怎样分

化为具有弹性的升主动脉、肌性的冠状动脉和肌性的导管动脉尚不清楚。在这方面，早期调节基因，如决定咽弓形状形成或在血管壁中进行表达的成对同源框基因 *Prx1* 和 *Prx2* 均难以解释血管壁的形成。因为多种分子在导管动脉中的表达均具有其特殊的谱型，所以这种动脉仍然是很引人注意的血管。在胎儿导管动脉中，血管紧张素 II 和 *Prx2* 具有很高的表达。导管动脉的中膜外侧部分存在视黄酸应答信号，说明这一部位的平滑肌细胞分化程度较高。

四、血管平滑肌细胞的来源和不均一性相关

动脉粥样硬化新生内膜中的平滑肌细胞的特殊特征使人们试图分离单一来源的单克隆细胞，这样一种干细胞来源的细胞主要存在于中胚层和中外胚层，即平滑肌细胞起源的部位。因为血管内膜增厚是可发生在很多血管中的一种病理过程，而这些血管含有或不含神经嵴来源的平滑肌细胞成分。因此，神经嵴细胞可能不形成特异的平滑肌细胞表型或平滑肌干细胞。然而，有证据表明，神经嵴来源的平滑肌细胞对血管壁弹性结构的形成具有调节效应，但这是一种发生较晚的现象。神经嵴来源的平滑肌细胞的行为不同于中胚层来源的细胞，后一来源的细胞能在体外培养中演变生成，但这种细胞对 TGF- β 显示不同的反应。

第二种干细胞的候选者可能是内皮细胞，因为近年发现，内皮细胞可以反向分化为平滑肌细胞。通过用反转录病毒介导的报告基因示踪内皮细胞证明，内皮细胞可以进入中膜，甚至迁移到外膜，在这些部位它们表达报告基因和平滑肌细胞标志物钙调蛋白结合蛋白和 calponin，但是目前尚不清楚在动脉硬化发生过程中是否需要内皮细胞来源的平滑肌细胞。在这方面，虽然血管外膜的成纤维细胞也有不同的胚胎来源，但这种细胞也可能发挥重要作用。

五、血管平滑肌细胞不均一性的意义

血管平滑肌细胞是构成正常血管中膜的惟一的细胞群。在血管中膜，这类细胞起维持血管张力的作用。因此，收缩表型的血管平滑肌细胞是稳定血流动力学所必需的。除了血管外膜被损伤之外，血管平滑肌细胞是惟一能通过迁移、增殖和合成细胞外基质来修复受损血管壁的血管细胞，因而，血管平滑肌细胞能转化成执行这些功能的表型是至关重要的。血管平滑肌细胞表型的不均一性或可塑性正好适合其发挥不同的功能。血管平滑肌细胞可转化成能够分泌各种生长因子并对其进行应答的表型是与 Ross 等人于 1976 年提出的动脉粥样硬化发生发展的损伤—反应假说相一致的。然而，近年越来越多的证据表明，内膜中的血管平滑肌细胞在合成和稳定晚期斑块纤维帽方面发挥一定作用。因为血管平滑肌细胞是惟一能合成纤维帽的细胞，所以，血管修复反应障碍可以造成纤维帽变薄和斑块破裂，引发致命性心血管事件。由此可见，旨在抑制血管平滑肌细胞从收缩型向合成型转化的治疗策略可能是错误的。的确，有人认为，在血管发育成熟过程中所激活的基因表达程序有利于促进动脉粥样硬化斑块的稳定。因此，如果实施旨在稳定动脉粥样硬化损伤的治疗策略，有必要了解人血管平滑肌细胞的基因表达调节机