

血管生物学

主編

韩启德
文允镒

北京医科大学 联合出版社
中国协和医科大学

1
R331.3

HQD

血管生物学

主 编 韩启德

文允鎰

yx151=7

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

(京) 新登字 147 号

图书在版编目 (CIP) 数据

血管生物学/韩启德, 文允镒主编. - 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997.5

ISBN 7-81034-672-5

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (96) 第 21709 号

责任编辑: 白 玲

责任印制: 郭桂兰

北 京 医 科 大 学 联合出版社出版发行
中国协和医科大学
(100083 北京学院路 38 号 北京医科大学院内)
泰山新华印刷厂莱芜厂印刷 新华书店经销

※ ※ ※

开本: 787×1092 1/16 印张: 26.25 字数: 672 千字
1997 年 9 月第 1 版 1997 年 9 月山东第 1 次印刷 印数: 1—2000 册
定价: 68.00 元 (精)

本书由
北京医科大学科学出版基金
资助出版

内 容 简 介

80年代后期以来,关于血管的基础研究取得了突飞猛进的发展,血管生物学已成为一门新兴的独立学科。血管生物学的研究成果一旦与临床医学相结合,必将使人们对冠心病、脑卒中、高血压、动脉粥样硬化等血管疾病的诊断与治疗取得显著改观。本书分血管生理学、血管病理生理学和血管药理学与治疗学三部分,从血管的形态、功能、受体、信号转导、调节至血管与血液成分间的相互关系;从主要血管疾病的发病机理至治疗药物的作用特点与应用等对血管生物学领域内的基本概念及最新研究进展作了系统、完整的介绍。本书体现多学科交融特色,内容丰富,各章间既有关联,又有一定独立性,便于查找有关信息。是与心血管有关的临床医师与基础科研工作者有用的大型参考书,也可作为高等院校的教学参考书与研究生教材。

本书作者

(按章节先后排序)

宋 为	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
孙仁宇	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
齐人立	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
郑永芳	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
王国勇	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
韩启德	北京医科大学第三医院血管医学研究所
王淑霞	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
文允镒	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
徐承焄	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
朱广瑾	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
武文心	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
钱冠清	中国医学科学院血液病研究所
苏静怡	北京医科大学心血管基础研究所
陈孟勤	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
陈 修	湖南医科大学药理教研室
陈维洲	中国科学院上海药物研究所
蔡英年	中国医学科学院基础医学研究所生理研究室
方达超	同济医科大学药理教研室
金满文	同济医科大学药理教研室
郑 恒	同济医科大学药理教研室
吴葆杰	山东医科大学药理教研室
徐理纳	中国医学科学院药物研究所
汤 健	北京医科大学心血管基础研究所

前 言

冠心病的根本病因在于冠状动脉的病变,心脏只是血管病变的“旁观者”与“受害者”(innocent bystander);脑卒中本身就是脑血管的病变;高血压病的直接发病学环节为外周血管阻力增高。因而就上述三种目前发病率最高、危害最大的心血管病而言,根本上都是血管疾病。而要有效地预防和治疗这些疾病,首先必须充分了解血管的正常结构、功能,以及发生病理改变的机理与规律,也就是要以血管生物学作为基础。

近年来血管生物学方面的研究取得了飞速的进展。血管不再被认为仅是血液的通道,而被证明是一种具有复杂功能的器官。它不仅可以合成与分泌前列腺素、内皮依赖性舒张因子、内皮依赖性超极化因子、内皮素、血管紧张素等一系列血管活性物质调节自身的张力,可以分泌多种生长因子改变自身的结构,而且还可以通过其分泌的一系列与凝血、纤溶等有关的物质及粘附分子而影响血液的流动性及血液细胞的功能。总之,它能接受周围环境的信息,将信号传递到其本身或周围组织的细胞,通过其整合而产生功能或结构反应。在所有这些功能中一个突出的特点就是存在一系列相互对立的机制,例如血管平滑肌或内皮细胞既产生缩血管物质又产生舒血管物质;既产生致凝血物质,又产生抗凝血物质;既产生炎症介质,又产生抗炎介质;既产生刺激生长的物质,又产生抑制生长的物质。这些相互对立的活活动处于精细的动态平衡之中,以实现血管的生理功能,而这种平衡的失调就是血管疾病发生的重要原因。血管生物学的研究成果一旦与临床医学相联系,必将使人们对血管疾病的诊断与治疗取得飞速的发展。本书的目的就是尽可能系统与完整地向心血管领域的研究者及临床医师介绍血管生物学范畴内的基础知识与最新研究进展。

全书分为三大部分。第一篇为血管生理学。其中第一~三章介绍血管基本组成部分的形态结构及其相应的基本功能;第四~七章介绍细胞膜离子通道与受体、受体激动时的信号转导过程,以及血管活动的调节;第八~十章介绍血管与血液成分之间的相互关系;第十一章综合介绍血管的一个基本特征——个性化(individuality);阴茎海绵体虽不属于血管,但具备血管的基本特征,加上对其特性的了解有较直接的应用意义,因而专列第十二章予以介绍。第二篇为血管病理生理学,其中第十三~十七章分别论述动脉粥样硬化、高血压、冠心病、脑卒中以及肺动脉高压等血管疾病的发病机制。第十八章介绍老年人血管改变的普遍规律。第三部分为血管药理学与治疗学。其中第十九~二十四章按作用环节与机制分述6大类与血管疾病治疗有关药物的分类、作用特点与应用。药物的发展和应用与血管生理、病理生理学有极其密切的联系,为避免与前两部分内容的重复,因而对药物的详细作用机制仅点到为止,必要时读者可结合前两篇内容来加深理解。最后一章(第二十五章)概述基因治疗的基本原理、基本技术及其在血管疾病治疗中的潜在意义,其实不属于药理学范畴,但因与治疗有关,故仍纳入第三篇中。

为了便于读者阅读与查索,本书除总目录外,还在每章内容前列出章以下三级目录及本章中特用缩写词的英、中文全名。

血管生物学是一门综合性的学科,它的形成与发展是由于包括细胞生物学、分子生物学、病理学、心脏病学、药理学、组织学、发育学、血液学、脂质生物化学等在内的各领域

研究进展的结果。因此本书各章只能由各领域中的专家来分头完成。他们对自己负责章节的内容，不仅了解全面，理解深刻，而且能结合自己的科研工作来进行写作，这是本书的显著优点。但与此同时，由于各章内容之间有着密切而不可分割的联系，因此不可避免地出现一些重复，甚至由于研究的切入点不同、视角不同，参阅的参考文献不同，对个别问题还有不一致的看法。尽管主编在组织与统稿时在这方面作了不少努力，但上述缺点仍难避免。此外，血管生物学的进展日新月异，作者的知识面与精力有限，信息来源有限，本书仍可能遗漏某些重要内容；即使作者写作当时对某一领域内的进展了解非常清楚与全面，但在本书出版过程中一定又会有不少新的进展。最后，由于主编水平有限，时间仓促，书中可能存在较多纰漏与错误，敬请读者指正。

韩启德 文允镒

1997年3月

《血管生物学》目录

第一篇 血管生理学	(1)
第一章 血管平滑肌.....	(3)
第二章 血管内皮细胞	(24)
第三章 血管内皮下结缔组织	(39)
第四章 细胞膜钙通道与钾通道	(50)
第五章 血管受体	(64)
第六章 血管平滑肌细胞的信号转导	(85)
第七章 血管活动的调节.....	(107)
第八章 凝血与抗凝血、血栓形成与溶栓.....	(125)
第九章 流体流动力对血管内皮细胞形态和功能的影响.....	(148)
第十章 细胞粘附.....	(160)
第十一章 血管活动的个性化.....	(173)
第十二章 阴茎海绵体.....	(194)
第二篇 血管病理生理学	(203)
第十三章 动脉粥样硬化的发病机制.....	(205)
第十四章 高血压时的血管改变及其机制.....	(213)
第十五章 冠状动脉疾病.....	(234)
第十六章 脑血管疾病病理生理.....	(246)
第十七章 肺动脉高压形成的血管机理.....	(260)
第十八章 血管的老年性改变.....	(279)
第三篇 血管药理学与治疗学	(287)
第十九章 钙通道阻滞剂.....	(289)
第二十章 肾素-血管紧张素系统药物.....	(301)
第二十一章 肾上腺素受体药物.....	(322)
第二十二章 血管扩张药.....	(342)
第二十三章 抗动脉粥样硬化药.....	(355)
第二十四章 抗血小板和抗血栓药.....	(375)
第二十五章 血管疾病的基因治疗.....	(394)

CONTENTS

Part 1 Vascular physiology

- Chapter 1 Vascular smooth muscle
- Chapter 2 Vascular endothelial cell
- Chapter 3 Vascular subendothelial connective tissue
- Chapter 4 Cellular membrane calcium and potassium channels
- Chapter 5 Vascular receptors
- Chapter 6 Signal transduction of vascular smooth muscle
- Chapter 7 Regulation of vascular activities
- Chapter 8 Coagulation and anticoagulation, thrombosis and thrombolysis
- Chapter 9 Effects of blood flow on morphology and function of vascular endothelial cells
- Chapter 10 Cellular adhesion
- Chapter 11 Vascular individualities
- Chapter 12 Corpus cavernosum

Part 2 Vascular pathophysiology

- Chapter 13 Pathological mechanisms of atherosclerosis
- Chapter 14 Vascular alterations and their mechanisms in hypertension
- Chapter 15 Coronary artery diseases
- Chapter 16 Pathophysiology of cerebral vascular diseases
- Chapter 17 Vascular mechanisms of pulmonary hypertension
- Chapter 18 Vascular alteration in aging

Part 3 Vascular pharmacology and therapeutics

- Chapter 19 Calcium blockers
 - Chapter 20 Drugs acting on renin-angiotensin system
 - Chapter 21 Drugs acting on adrenoceptors
 - Chapter 22 Direct-acting vasodilators
 - Chapter 23 Antiatherosclerosis agents
 - Chapter 24 Platelet-related drugs and thrombolytic agents
 - Chapter 25 Gene therapy of vascular diseases
-

第一篇

血管生理学

第一章 血管平滑肌

第一节 血管平滑肌细胞的生长发育	(12)		
..... (4)		(二) 表型状态与细胞增生及肥厚	(12)
第二节 血管平滑肌细胞的结构特征	(5)	(三) 表型变化与细胞功能的关系	(13)
..... (5)		(四) 表型变化与血管病变	(13)
第三节 血管平滑肌细胞的结构与功能的相互关系	(6)	四、影响血管平滑肌细胞表型的因素 ...	(13)
一、血管平滑肌的表型状态	(6)	(一) 接种密度对表型的影响	(14)
二、血管平滑肌的收缩反应	(6)	(二) 血管内皮细胞的影响	(14)
(一) 兴奋-收缩耦联	(7)	(三) 细胞外基质与细胞表型	(14)
(二) 钙的来源	(8)	(四) 前列腺素和白三烯与细胞表型 ...	(15)
(三) 张力的产生	(9)	(五) 炎症-免疫反应与细胞表型	(15)
(四) 收缩装置的组成及功能	(9)	(六) 聚胺对 VSMC 表型的影响	(15)
(五) 收缩反应的调节机制	(11)	(七) 缺氧对 VSMC 表型的影响	(16)
三、血管平滑肌细胞的表型转变	(12)	(八) 原癌基因与细胞表型转变的关系	(16)
(一) 从胚胎发育期到成熟期表型的变化			

AA arachidonic acid 花生四烯酸 ODL *L*-ornithine decarboxylase *L*-鸟氨酸脱羧酶 F-actin filamentous actin 丝状肌动蛋白 IP₃ inositol 1, 4, 5, trisphosphate 三磷酸肌醇 LT leukotrienes 白三烯 MLC myosin light chain 肌球蛋白轻链 MLCK myosin light chain kinase 肌球蛋白轻链激酶 PG prostaglandin 前列腺素 SMC smooth muscle cell 平滑肌细胞 VEC vascular endothelial cell 血管内皮细胞 VSM vascular smooth muscle 血管平滑肌 VSMC vascular smooth muscle cell 血管平滑肌细胞

血管平滑肌 (vascular smooth muscle, VSM) 是血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 及其所分泌的细胞外间质成分的总称。通常指血管的中膜部分。在不同的血管段, VSMC 的数量及其周围间质成分, 在不同生理状态下也有区别。如在微血管, 血管壁仅由一层内皮细胞及其下基质组成。在向动、静脉移行的过程中, VSMC 逐渐增多, 开始为不连续的一层细胞及稀疏的间质成分, 之后由连续的一层并逐渐增至多层, 构成血管的中膜。动脉管壁中膜的平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 明显多于静脉。即使在动脉的不同节段也存在细胞数量与间质成分的差别, 如在中、小动脉、中膜细胞成分与间质成分的比例较大动脉大, 解剖学上称该部分为肌性动脉。而在大动脉, 间质所占的比例要大一些, 且就其成分而言, 含有明显增多的弹力纤维, 在中膜内构成许多在光学显微镜下可见到的弹力膜, 解剖学上称该部分为弹性动脉。

在不同的血管节段中, VSMC 的数量及细胞间质成分的区别与该节段血管的功能密切相关。例如, 毛细血管是机体进行物质交换, 保证新陈代谢正常进行的场所。为保证血液与组织

(实际上为细胞间液)(体循环),血液与吸入气体(肺循环)之间有充分的接触,需要:①容纳多量血液;②血流速度减慢;③管壁通透性大。在该部位缺少具有收缩与屏障功能的 VSMC 层(包括其分泌的细胞间质)。这是毛细血管具有执行上述功能的一个重要基础。中、小动脉需要不断向微血管供给进行物质交换的血液,因此强大的收缩活动是执行该功能的一个重要条件。该部位 VSMC 数量多且发达,这是执行其功能的物质基础。与心室相延续的大动脉则是“泵”血的心脏与中、小动脉之间的通路。其中膜内较多的弹力膜是该部血管伸展性好,同时在强大的“泵”——心脏和远端血管之间起缓冲地带作用的一个重要结构基础。静脉收集毛细血管的血液,因此,其不可能具有动脉壁那样丰富的平滑肌细胞层;但同时,它又需对来自毛细血管的血液起一定的托送作用,因此,亦不可能像毛细血管壁那样缺乏平滑肌细胞层。

VSMC 是血管壁的主要细胞成分之一,它是决定血管活性(vascular activity)和血管构型(vascular modeling)的重要因素。在与心血管系统有关的许多疾病中,血管活性或(和)血管构型皆会发生明显变化。如高血压(hypertension)、缺氧性肺动脉高压(hypoxic pulmonary hypertension)时,相应的血管,例如高血压主要在阻力血管,肺动脉高压主要在肺动脉,收缩增强而舒张减弱;高血压、动脉粥样硬化(atherosclerosis)和慢性缺氧性肺动脉高压时血管壁均增厚,细胞间质如胶原沉积增加,血管壁顺应性下降,管腔狭窄。这些血管结构和功能的变化均涉及 VSMC 参与。实际上血管舒缩反应就是 VSMC 的收缩和舒张;而血管壁增厚,顺应性下降则主要是源于 VSMC 肥大、增生、产生和分泌细胞外基质的增加等。

VSMC 的活动取决于其结构状态。例如,当收缩装置(亚细胞成分)在细胞中居显著地位时,细胞功能活动以舒缩反应为主,而当具有合成分泌功能的细胞器在细胞中居主导地位时,细胞功能活动则以产生和分泌细胞外基质成分为主。

本章主要介绍 VSMC 的结构、功能活动以及它们之间的相互关系和影响因素。

第一节 血管平滑肌细胞的生长发育^[1~3]

VSMC 由胚胎的间充质分化而来。它起源于卵黄囊壁上的血管细胞堆索——血岛。随着卵黄囊、胚体和绒毛膜的生长,血岛不断分化和发育。最初,间充质细胞形成一层内皮细胞,环绕着充满液体的腔隙;随后,其它间充质细胞积聚在其周围并开始分化成 VSMC,再后,形成外膜细胞,管壁逐渐增厚。管腔逐渐延伸,并与心腔相通,形成心血管系统。

成熟的 VSMC 是一种高度特异化的细胞。但从出生到成年, VSMC 要经历由合成表型到收缩表型状态,由增生活跃到生长静息等一系列变化,从而完成发育。在新生儿期,无论体动脉,还是肺动脉, VSMC 均呈不同程度的合成表型形态,表现在细胞轮廓不规则,胞核形态不同,核大且呈异染性,核浆比例及平均细胞直径较成熟 VSMC 大;与合成和分泌功能有关的细胞器丰富。对大鼠主动脉的观察,出生后 1~15 天,增生也是一个重要现象(中膜 VSMC 数增加一倍)。随着机体生长发育趋于成熟, VSMC 体积缩小,变为纺锤形,核近似长杆状,核体积密度减小(提示核浆比例减小);与合成和分泌功能有关的细胞器减少,分布仅限于核周区域。同时,胞浆内肌丝由少到多,肌丝附着结构密体和密斑亦随年龄而增加,执行收缩功能的蛋白质成分增多,逐渐转变为收缩表型。相应,出生后 15 天~1 年,大鼠主动脉 SMC 的 DNA 复制进行性减少。

初生时,动脉中膜弹力膜及胶原纤维非常少,反映胚胎期由间充质演变而来的 VSMC 尚未获得很强的产生间质能力。随着增龄,胞外基质增加, VSMC 被增宽的弹力膜和胶原纤维

分隔。以后, VSMC 逐渐向收缩表型转化, 胞外间质增加速度也变慢。至成年 VSMC 皆变为收缩表型后, 间质和纤维的含量才基本保持恒定。

成年机体, 动脉中膜由高度分化的收缩表型 VSMC 构成, 排列成同轴心层。每个细胞都由一层基底膜围绕, 这层基底膜由 IV 型胶原, 层粘蛋白 (laminin), 硫酸乙酰肝素蛋白多糖 (heparin sulfate proteoglycans) 和巢蛋白 (entactin nidogen) 等组成。这个大分子网络可调节出入细胞的分子运输, 连接周围细胞间质, 从而实现 VSMC 间的相互作用, 成为稳定内环境的一个因素。VSMC 间质主要成分为弹力膜、I、III 型胶原、硫酸软骨素 (chondroitin sulfate) 及硫酸皮肤素 (dermatan sulfate proteoglycans)。

第二节 血管平滑肌细胞的结构特征^[4~6]

VSMC 有两个主要功能, 即收缩与合成及分泌细胞外基质的功能。在机体的不同发育阶段及在不同生理或病理状态下, VSMC 的功能常发生显著变化。与此相应, 其结构也相应改变。但无论在胚胎及新生儿期或是成熟机体的不同状态, VSMC 均以一种功能为主。以执行收缩功能为主的 VSMC 称为收缩表型; 执行合成及分泌细胞外基质为主要功能的胚胎及新生儿期或成熟机体在某些病理状态下的 VSMC 称为合成表型。

收缩表型的 VSMC 的胞浆主要被成束的微丝占据, 电镜下可根据不同直径将微丝分为三类。

1. 细丝 直径为 5~8nm, 主要成分为肌动蛋白 (actin), 该蛋白在肌细胞及非肌细胞中均可见到。肌动蛋白有 α 、 β 和 γ 三种同源型。收缩表型细胞中以 α -actin 为主, β -actin 次之, γ -actin 最少。在胎儿及新生儿的 VSMC (合成表型) 中, 以 β -actin 为主。哺乳动物的非肌性细胞不含 α -actin, 仅有 β -actin 和 γ -actin。

在骨骼肌的细丝上还分布原肌球蛋白 (tropomyosin) 和肌钙蛋白 (troponin)。但在 VSMC 中是否存在这两种蛋白还颇有争议。有些实验未在平滑肌细胞 (SMC) 中找到原肌球蛋白, 但多数学者从牛、兔及人子宫、牛膀胱、鸭砂囊、受孕及未受孕的猪子宫以及牛的冠状动脉中分离出了原肌球蛋白。不同来源的原肌球蛋白的结构相似, 其氨基酸序列仅与来源骨骼肌的略有区别。值得一提的是在某些体外实验中, 来源于 SMC 的原肌球蛋白可与骨骼肌的肌动蛋白及肌钙蛋白结合, 并与后者一起发挥收缩调节作用。提示在 SM 来源的原肌球蛋白上有与肌钙蛋白结合的位点。

此外, 在 SMC 中还分离出一种高分子量 (24 000) 的蛋白质, 其与肌动蛋白结合, 称为细丝蛋白 (Filamin)。体外研究发现, 该蛋白质可显著减弱肌动蛋白对肌球蛋白的活化。而当 Filamin 与肌动蛋白的分子比例达到 1:3 时, 肌动蛋白对肌球蛋白的活化作用可 100% 受到抑制。因此, 从功能上看, Filamin 起收缩调节作用。但研究发现 Filamin 仅存在于 SMC 和非肌性细胞, 未在骨骼肌细胞中发现。推测, Filamin 有可能是通过调节肌动蛋白的结构状态继而影响到肌球蛋白 ATP 酶活性。

2. 粗丝 直径 12~18nm, 含肌球蛋白 (myosin)。肌球蛋白为执行收缩功能的蛋白质。该蛋白质分子大体可分为头、尾两部分, 尾部组成了粗丝的主干, 头部伸向粗丝外。所谓细胞的收缩, 即为细胞的肌动蛋白与肌球蛋白头部结合, 激活肌球蛋白头部的 ATP 酶, 从而使该酶分解 ATP 释放能, 产生头部的摆动, 从而肌节缩短, 细胞收缩。详细机制将在后面述及。肌球蛋白是收缩型 SMC 的主要结构基础。电镜下观察, 在合成表型的 VSMC 中, 肌

丝的分布明显减少,尤为显著的是,粗丝几乎全部消失。有人用抗小鸡砂囊 SMC 的肌球蛋白重链的抗体(平滑肌细胞特异的肌球蛋白抗体),能使体内和离体培养的收缩表型 SMC 强烈着色,但合成表型的 SMC 和成纤维细胞则为阴性。提示不同表型的 SMC 中,肌球蛋白的含量存在很大区别。

3. 中间丝 直径介于粗、细丝之间(10nm),无收缩能力,是 SMC 的细胞骨架,并具有在收缩时传导张力的作用。其所含的结构蛋白在不同表型的细胞有所不同。如胚胎期主动脉,87%的中膜 SMC(合成表型)只有波型蛋白(vimentin);仅 13%的 SMC 同时含有波型蛋白和结蛋白(desmin)。随着个体发育,只含波型蛋白的细胞比例减少,同时含有波型蛋白和 desmin 的细胞比例增加。

在收缩表型的 VSMC 中,三种微丝的构型分别为粗丝沿细胞长轴分布,被细丝围绕,后者的一端联结在相当于骨骼肌 Z 线的密体或密斑上;中间丝则分布于密体(斑)间;合成表型 VSMC 中,粗丝和密体(斑)减少或消失。

收缩表型的 VSMC,高尔基体粗面内质网和游离核糖体含量很少。合成表型 VSMC 游离核糖体增多,粗面内质网腔扩张,高尔基体发达,反映细胞有很强的合成与分泌功能。

第三节 血管平滑肌细胞结构与功能的相互关系^[7~121]

血管壁的力学特性主要是由中膜决定的。而中膜唯一的细胞成分是 VSMC。可见在血管功能活动中 VSMC 占有极重要的地位。许多研究表明在许多疾病,VSMC 可以发生明显的结构改变,与此相应,细胞功能也会产生“量”甚至“质”的改变。本节主要探讨 VSMC 结构与功能之间的相互关系及其主要影响因素。

一、血管平滑肌细胞的表型状态

在机体不同的发育阶段,在生理或病理状态下的成熟机体,已经特异化的 VSMC 在结构上主要呈现两种形态——收缩表型(contractile phenotype)及合成表型(synthetic phenotype);在这两极形态之间是程度不同的过渡形式,如所谓的“部分合成表型”(partially synthetic phenotype)。两种不同结构形态的平滑肌细胞所执行的功能活动在成熟机体生理及病理状态下的相互转换,与所能观察到的有两极及其间程度不同的过渡形式的形态表现相一致。

正常成年机体 VSMC 几乎皆为收缩表型,主要执行舒张和收缩功能。而在胚胎发育期或在某些病理状态下,如某些体、肺循环的血管病变时,VSMC 可发生表型转化(phenotypic switch),即从收缩型向合成型转变。与此相应,细胞的合成与分泌等功能增强,从而导致某些血管活动异常。目前多数人认为 VSMC 为收缩表型时,细胞生长代谢活力较低,对外界各种有丝分裂原(mitogens)不能发生有效反应。只有经过向合成表型转化的 VSMC 才能对各种有丝分裂原起反应而活跃增生。可见 VSMC 表型转变对其增生功能具有决定性影响。以下介绍正常成熟的 VSMC 的结构与功能的关系,表型变化与细胞功能的关系及其在血管病变中的意义和可能机制。

二、血管平滑肌细胞的收缩反应

收缩反应是正常成熟的 VSMC 的重要功能活动标志。其产生的基础首先是细胞兴奋。产生兴奋的必备条件是胞外各种刺激通过细胞表面受体系统的介导,以及细胞质膜发挥其本身

内在的电特性。

(一) 兴奋 - 收缩耦联

VSMC 受到刺激兴奋后, 经过肌细胞特有的兴奋 - 收缩耦联 (excitation-contraction coupling) 机制产生收缩反应。

已有的研究表明, VSMC 的兴奋 - 收缩耦联主要包括电机械耦联 (electromechanical coupling) 和药理机械耦联 (pharmacomechanical coupling) 两大机制。对前者的研究最多。认为它主要是通过电压门控的膜离子通道的 Ca^{2+} 内流 (Ca^{2+} -influx through voltage-gated channel), 其次为滑面内质网的 Ca^{2+} 释放 (Ca^{2+} -release); 而在药理机械耦联中所启动的主要是胞内信息传递信使三磷酸肌醇 (inositol trisphosphate, IP_3) 所致的 Ca^{2+} 释放, 其次为激酶和磷酸酶所调节的 Ca^{2+} 的增敏或脱敏 (Ca^{2+} sensitization/desensitization-regulation of kinase/phosphatase), 以及化学门控膜离子通道的钙内流 (Ca^{2+} -influx through ligand-gated channels)。

1. 电机械耦联 细胞受刺激引起细胞膜的去极化和产生动作电位, 导致电压门控膜离子通道的开放和胞外 Ca^{2+} 内流。有两个主要的电压门控 Ca^{2+} 通道——L 型和 T 型。前者电导较高, 对钙通道阻断剂异搏定及其同类药物和双氢吡啶敏感。在生理状态下的去极化不能完全失活, 因此, 在膜维持去极化的状态下有持续的 Ca^{2+} 内流; T 型通道电导较低, 而且失活较快。因此, 许多人认为 L 型通道在兴奋 - 收缩耦联中起的作用更大。

有实验表明, 在电机械耦联机制中, 细胞膜的去极化不仅能导致上述的胞外 Ca^{2+} 内流, 而且还能释放胞内 Ca^{2+} (滑面内质网的 Ca^{2+} 释放), 增加胞内游离 Ca^{2+} 浓度。如高 K^+ 可导致无 Ca^{2+} 溶液中的培养 SMC 伴随着膜的电活动、出现胞内 Ca^{2+} 释放和自主的节律性收缩。电机械耦联中 Ca^{2+} 释放的机制还不十分清楚。有实验表明, 为使胞膜去极化, 用 K^+ 取代 Na^+ 可活化磷脂酶 C。设想在该酶作用下, PIP_2 被分解为 DG 和 IP_3 , 后者与肌浆网 (SR) 膜上的受体结合, 导致 SR 释放钙。

在对肌细胞的研究中发现, 在胞外有 Ca^{2+} 的情况下, 由细胞膜动作电位引起的 Ca^{2+} 内流可以触发 Ca^{2+} 诱导的 Ca^{2+} 释放 (Ca^{2+} -induced Ca^{2+} -release, CICR)。但是在 VSMC, 启动 CICR 所需要的胞内 Ca^{2+} 水平相当高。此外, 用普鲁卡因抑制 CICR 并不能减少 Ca^{2+} 释放, 与预想结果不符。上述结果表明 CICR 在 VSMC 兴奋 - 收缩耦联中的作用及其机制均不清楚。

2. 药理机械耦联 这种耦联最初被认识是基于这样一个实验现象: 即用一化学物质与其在肌细胞表面的受体结合后, 在引起收缩或舒张的同时, 并不一定总伴有细胞膜电位的变化。自从提出药理机械耦联 20 多年后, 现已知该耦联可能存在 3 条途径: ① IP_3 诱导的肌浆网的 Ca^{2+} 释放; ② 通过化学门控膜离子通道的 Ca^{2+} 内流; ③ 通过对收缩调节装置上的 Ca^{2+} 敏感性的调节。

应用膜片钳技术 (patch-clamp technology) 已直接证实 SMC 上存在可由胞外 ATP 开启的化学门控性通道。该类通道无选择性, 既允许单向, 亦允许双向离子流。虽然该类通道最初是通过能起激动剂作用的化学物质的诱导而发现的, 但在膜片钳技术被应用前, 尚不能排除 Ca^{2+} 流动有可能是通过电压门控通道实现的。值得注意的是, 在胞内高钠低钙的生理状态下, 仅有 5% ~ 10% 的 Ca^{2+} 内流是通过该类通道。因此, 这类通道有可能在兴奋 - 收缩耦联中的作用极为有限。

在药理机械耦联的 Ca^{2+} 释放机制中, 磷脂酰肌醇的瀑布式反应 (phosphatidylinositol cascade) 是主要的生理途径。在此途径中, 激动剂作用于受体, 通过 G 蛋白与磷脂酶 C 偶联, 活化后者, 将 PIP_2 水解为 IP_3 和 DG, IP_3 使 Ca^{2+} 从 SR 中释放引起收缩。应用 IP_3 的抑制剂肝