

## ·综述 General review·

## 血管发生学与 PTA 后血管壁细胞来源

王永利, 李明华

中图分类号: R543.3 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2006)01-0057-03

**Angiogenesis and cellular source of artery after PTA** WANG Yong-li, LI Ming-hua. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, The Affiliated Sixth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

**【Abstract】** Phenotypic conversion process of cells in blood vessels occurred after percutaneous transluminal angioplasty (PTA), which is similar to "recall" of angiogenesis. This article is an attempt in reviewing the major themes and more recent findings dealing with the phenotypic conversion and cellular source in three layers of arterial wall after PTA in the adult. (J Intervent Radiol, 2006, 15:57-59)

**【Key words】** Angiogenesis, PTA, Phenotypic conversion, Cellular source

血管成形术后术后的再狭窄是一个复杂的病理修复过程,其涉及成形术后,早期的血小板相关的血栓凝集机制以及血液内和管壁组织细胞的一系列生长因子和细胞因子,中后期的血管壁细胞增殖迁移、细胞外基质的重新构建及血管壁再塑型等。对其中重要环节之一的成形术后细胞的发生及来源认识不一,本文根据已有研究结果综述如下。

### 1 新生内膜细胞来源

动脉结构可分为 3 层:内膜、中膜和外膜,其差别在于管壁结构中弹性纤维和血管平滑肌层次和含量的多少。传统认为,血管生发于卵黄囊,管壁上的细胞来源于间质细胞。最初,间质细胞形成一层内皮细胞;随后,其他间质细胞积聚在其周围,并开始分化成血管平滑肌细胞(VSMC);再后,形成外膜细胞,管壁逐渐延伸,并与心腔相通,形成心血管系统。正常血管的内膜由内皮细胞、内皮下层和内弹力板(内弹性膜)构成。新生儿肌性动脉的内膜很薄,内皮大多直接贴附于内弹力板,以后逐渐变厚;发育过程中,内膜增厚的同时中膜内分化较低的 VSMC 穿过内弹力板膜孔,进入内皮下层,在此产生弹性纤维和不完整的弹性膜(板)、基质和一些胶原纤维;增厚的内膜中也可见单核细胞。由此可见,内膜中除内皮细胞外,还有少量的胶原纤维、弹性纤维和少量纵

行排列分化程度不高的 VSMC。病理状态下,如动脉粥样硬化或血管成形术后,内膜改变成为新生内膜,新生内膜有大量的增殖细胞,并分泌大量的胶原纤维和弹性纤维等细胞外基质(ECM),增殖细胞和 ECM 的沉积使内膜增厚,管腔变窄。目前,关于 PTA 后新生内膜中细胞的来源有 4 种观点(图 1):① 新生内膜细胞来源于中膜的 VSMC。中膜的 VSMC,或者在损伤前,作为特异的修复细胞,以不成熟的形式存在;或者在损伤后,已分化的细胞发生去分化或表型转化后,向内膜迁移。② 新生内膜细胞来源于血管中膜:中膜有不同质的 VSMC,PTA 后仅有部分 VSMC 对刺激作出反应,这类细胞被视为“干细胞”;大鼠主动脉和颈动脉上分离出的这类“干细胞”在形态学、基因表达和细胞生物行为上被证实有异于存留在中膜的 VSMC<sup>[1]</sup>。③ 新生内膜的细胞来源于外膜:主要为成纤维细胞,具有高度的增殖、迁移和合成能力;多数分布在血管外膜,中膜罕见;外膜的成纤维细胞可在外膜直接转化为成肌纤维细胞,也可迁移至中膜后再转化为成肌纤维细胞,成肌纤维细胞可继续转变为不成熟的 VSMC<sup>[2,3]</sup>。Scott 等<sup>[4]</sup>报道冠状动脉损伤后,外膜成纤维细胞可发生表型转化,成为成肌纤维细胞,具有合成分泌功能,并向新生内膜迁移,构成内膜的细胞成分。此后, Li 等<sup>[5]</sup>(2000 年)利用基因转导技术,在分子层面进一步论证了 PTA 后再狭窄形成过程中,外膜成纤维细胞的表型转化和迁移。Wallner 等<sup>[6]</sup>(2001 年)检测血管损伤后 Tnc(细胞粘素 c)的表达,最初始于外膜成

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院 介入影像中心

通讯作者:王永利

肌纤维细胞, 7~14 d 表达 Tnc 的成肌纤维细胞穿过中膜进入新生内膜。但 Elisabetta 等<sup>[7]</sup> (1999 年) 利用成肌纤维细胞能够表达平滑肌特异性的 SM22 蛋白, 追踪 PTA 后外膜成纤维细胞, 得出结论为外膜成纤维细胞只穿过中膜外层, 并未向内膜迁移; 同时他们提出另一种假说, 外膜存在干细胞池 (也有人称其为管壁祖细胞), 血管损伤后, 这些细胞发生多级转化, 非肌性细胞转化为成肌纤维细胞, 并可能转化为平滑肌细胞。对这些不同的结果和解释, 有人认为可能是因为实验动物种属不同 (猪、犬类和兔或大鼠) 或实验对象不同 (冠脉和腹主动脉或颈动脉) 所致<sup>[8]</sup>。④ 新生内膜细胞同时来源于中膜的 VSMC 和外膜的成纤维细胞; 迁移的 VSMC 被视为非肌性-VSMC (NM-VSMC) 或不成熟的 VSMC<sup>[9]</sup>。

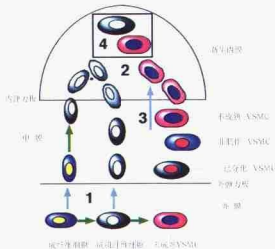


图 1 血管损伤后新生内膜细胞来源示意图

灰色箭表示细胞的迁移方向; 绿色箭表示细胞的表现型转化

1 外膜和中膜内成纤维细胞转化为成肌纤维细胞; 2 成纤维/成肌纤维细胞具有向内膜迁移的特性; 3 新生内膜的细胞也可来源于血管损伤前的不成熟 VSMC、非肌性-VSMC 或血管损伤后发生表型转化的已分化-VSMC; 4 新生内膜中细胞经两条假说性表型转化途径 (成纤维细胞和 NM-VSMC 或成熟的 VSMC) 转化为相同或相似的表现型细胞  
图引自 Sartore S 文章

## 2 中膜的 VSMC 来源

组织胚胎学指出 VSMC 由间质细胞分化而来, 起源于卵黄囊壁上的血管细胞巢—血岛; 但也有学者认为 VSMC 是成纤维细胞的亚型, 或者是多来源的<sup>[10]</sup>。在血管壁发生过程中, 管壁细胞可能有以下来源 (图 2): ① 源于共同的血管壁祖细胞; 祖细胞可能由前心包膜细胞、心脏神经鞘细胞和间质细胞发生 (图 2A-a); ② 源于不同的祖细胞。除图 2A-a 外, 还存在外膜源性的成纤维细胞 (图 2A-b); ③ 由内皮细胞转化; 文献报道血管形成时, 鸡的背主动脉

(dorsal aorta) 内皮细胞可转化为 VSMC<sup>[11]</sup>; ④ 由造血细胞生成; 在血管内皮生长因子 (VEGF) 和血小板衍生活因子-BB (PDGF-BB) 链作用下, 造血细胞可能参与血管形态发生, 形成内皮细胞 (ECs) 和 VSMC<sup>[12]</sup>。VSMC 的前体是成肌细胞 (myoblast), 内皮受剪切力、机械性扩张、血流方式、局部供氧和营养需求等因素作用, 可诱导血管成肌细胞的迁移和分化<sup>[13]</sup>。图 2 中 B 显示中膜的细胞构成有两种方式: 其一, 单纯由不成熟的 VSMC 构成 (图 2B 右半); 其二, 由不成熟的 VSMC 和非肌性-VSMC (NM-VSMC) 构成 (图 2B 左半)。某些种属中, 不成熟的 VSMC, 在成熟龄血管的中膜中可持续存在。在成熟 (熟) 龄的血管中, 可辨别出两类 VSMC 的亚型; 已分化的 VSMC 和 NM-VSMC; NM-VSMC 的 SM 标志物 (表达的蛋白产物) 有限, 尽管 NM-VSMC 和成纤维细胞在抗原特性上相同, 但两者不是一回事; 不同的种属和不同的血管, NM-VSMC 在中膜的分布差别很大。离体实验证实, VSMC 在功能和形态上有两种类型: 梭形和表皮形。前者分化较好, 迁移和增殖倾向较弱; 后者分化低, 无血清环境下仍能生长, 迁移能力强。两者的关系以及是否源自两种不同的祖细胞尚不明。

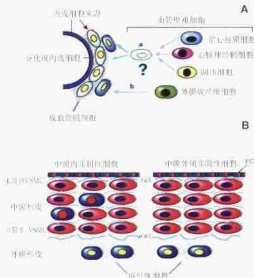


图 2 血管壁细胞的发生机制

(e. i. 内弹力板; e. e. 外弹力板; EC: 内皮细胞)

A 示: 血管壁细胞源自共同的祖细胞 (a), 或不同的祖细胞—成纤维细胞和成肌细胞 (b); B 示: 中膜形成的两种方式: 单纯由不成熟的 VSMC 组成 (B 中右半); 或由不成熟 VSMC 和非肌性 VSMC 组成 (B 中左半) 图引自 Sartore S 文章

## 3 外膜细胞的来源

外膜细胞主要是成纤维细胞。因无特异标记物, 目前仍不能确定 VSMC 和成纤维细胞是源自共

同的祖细胞,还是不同的祖细胞(图 2A)。冠状动脉形成过程中,有种间质细胞,起源于前心包的细胞,经过表皮细胞向间质细胞的转化过程,成为 VSMC 和成纤维细胞的共同祖细胞<sup>[4]</sup>。普遍接受的模式是 VSMC 的祖细胞可以转化为成纤维细胞。成纤维细胞能够发生组胚学来源时的回忆反应,不但分布到外膜,而且迁移到中膜,这就可以解释血管中膜为什么能够观察到 NM-VSMC(图 2B);然而,并不是在所有的成纤维细胞都具有这一特性,某些种属的血管和同种属不同部位血管中,常态下中膜从未发现 NM-VSMC。成纤维细胞的不同细胞学行为表明,其组胚学来源不同即或许和 VSMC 有共同的祖细胞,或者与 VSMC 分别来源各自的祖细胞。

成纤维细胞形态功能改变后形成杂合型 NM-VSMC,称之为成肌纤维细胞。诸多的细胞因子和生长因子能够影响成纤维细胞增殖,以及向成肌纤维细胞的转化水平。有一种假说,血管细胞可以连续方式存在,从成纤维细胞转化为成肌纤维细胞,再转变成不成熟的 VSMC,如图 3 所示:

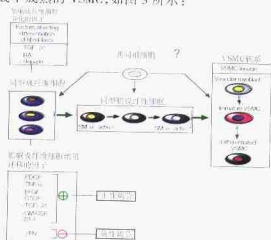


图 3 可能存在几种细胞转化路径假说

共同祖细胞可分化为成纤维细胞,或肌纤维细胞和 VSMC 族系;成纤维细胞也可转化为肌成纤维细胞,后者进一步转化为 VSMC 族系。成纤维细胞增殖、分化和迁移受一系列细胞因子作用。(Vascular myoblast;血管肌成细胞;Immature VSMC;不成熟 VSMC; Differentiated VSMC;分化 VSMC;SM-actin;肌性平滑肌  $\alpha$ -肌动蛋白;SM-actin<sup>+</sup>;肌性平滑肌  $\alpha$ -肌动蛋白)。图引自 Sarnes S 文章

综上所述:成人动脉损伤后,外膜成纤维细胞发生迁移和表型转化,这一过程类似于胚胎期血管形态学中的变化,两者都有暂时性的或永久的杂合型 NM-VSMC 细胞。损伤的血管,惟一 NM-VSMC 细胞是成肌纤维细胞,来源于外膜成纤维细胞;血管发生和形成阶段, NM-VSMC 细胞是成肌细胞,可能来源于成纤维细胞和 VSMC 的共同祖细胞。血管损伤后,已分化的 VSMC 去分化或表型转化,生成不成熟

的 VSMC;此外,已经存在的不成熟 VSMC 或 NM-VSMC 被激活并参与血管损伤后的修复反应。所有上述血管壁细胞的发生和来源多为假说,有待大量的基础研究进一步证实;如能明确其机制,对血管成形术后的再狭窄的防治或许有突破性帮助。

#### [参考文献]

- Nuhnberg TG, Voisard R, Fahlisch F, et al. Rapamycin attenuates vascular wall inflammation and progenitor cell promoters after angioplasty[J]. *FASEB J*, 2004, 18.
- Hofield B, Helgason T, Jemella S, et al. Differentiated vascular myocytes: are they involved in neointima formation[J]? *J Clin Invest*, 1996, 97:814-825.
- Gorski DJ, Walsh K. Control of vascular cell differentiation by homeobox transcription factors[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2003, 13:213-220.
- Scott NA, Cipolla GD, Ross CE, et al. Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries[J]. *Circulation*, 1996, 93:2178-2187.
- Li GH, Chen YF, Geoffrey LG, et al. Estrogen inhibits vascular smooth muscle cell-dependent adventitial fibroblast migration in vitro[J]. *Circulation*, 1999, 100:1639-1645.
- Wallace K, Sharif BG, Shah PK, et al. Adventitial remodeling after angioplasty is associated with expression of tenascin mRNA by adventitial myofibroblasts[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37:655-661.
- Elisabetta F, Massimo P, Lorenza Z, et al. Smooth Muscle-specific  $\alpha$ 2M22 protein is expressed in the adventitial cells of balloon-injured rabbit carotid artery[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19:1393-1404.
- Topouzis S, Majesky MW. Smooth muscle lineage diversity in the chick embryo: two types of aortic smooth muscle cell differ in growth and receptor-mediated transcriptional responses to transforming growth factor- $\beta$ [J]. *Dev Bio*, 1996, 178:430-445.
- Saverio S, Angela C, Elisabetta F, et al. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling from innocent by stander to active participant[J]. *Circulation Research*, 2001, 89:1114.
- Ausoni S, Sarrone S. Cell lineages and tissue boundaries in cardiac arterial and venous poles: developmental patterns, animal models, and implications for congenital vascular diseases[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21: 312-320.
- DeGroot AC, DeRuiter MC, Bergwerf M, et al. Smooth muscle cell origin and its relation to heterogeneity in development and disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 1589-1594.
- Yamashita J, Inoh H, Hishizumi M, et al. Flk-1-positive cells derived from embryonic stem cells serve as vascular progenitors[J]. *Nature*, 2000, 408: 92-96.
- Weinstein BM. What guides early embryonic blood vessel formation? *J Dev Dyn*, 1999, 215: 2-11.
- Detman RW, Denetclaw W Jr, Ordahl CP, et al. Common epicardial origin of the coronary vascular smooth muscle, perivascular fibroblasts, and intermyocardial fibroblasts in the avian heart[J]. *Dev Biol*, 1998, 193: 169-181.