

- 16 宋国祥, 田文芳. 眼型 Graves 病的 CT 扫描分析. 中华眼科杂志, 1998, 24: 200-202.
- 17 Trokel SL, Jakobiec FA. Correlation of CT scanning and pathologic feature of ophthalmic Graves disease. Ophthalmology, 1981, 88: 553-564.
- 18 田其昌, 鲜军舫. MRI 脂肪抑制技术和增强技术在诊断眼眶疾病中的应用. 中华放射学杂志, 1999, 33: 395-399.
- 19 王成业, 陈登明. CT 扫描对眼眶炎性病变的诊断价值. 中华眼科杂志, 1996, 35: 366-368.

(收稿: 2003-04-17 修回: 2003-05-11)

细胞外基质与血管成形术后再狭窄的关系

王永利 综述 贺能树 审校

PTA 后血管再狭窄既往研究集中于 VSMCS 的迁移、增殖, 这一过程被认为是内膜增生和术后再狭窄的主要原因^[1]。但文献报道^[2]人和大鼠冠状动脉血管再狭窄部 VSMCS 只占很小比例, 冠状动脉再狭窄处旋切术后的内膜标本中, 细胞外基质 (extracellular matrix ECM) 占据相当大的分量。因此, 可以认为 ECM 在 PTA 后血管再狭窄中比 VSMCS 作用更重要, 是新生内膜的主要成分和血管再狭窄的主要原因。本文对细胞外基质构成及所影响到 PTA 后血管再狭窄的两个重要过程—细胞迁移增殖和血管重塑以及对 ECM 的干预影响血管的再狭窄作一综述。

细胞外基质的构成

弹性(输送)动脉和肌性(分配)动脉从内膜、中膜至外膜除内皮细胞、平滑肌细胞及成纤维细胞 (fibroblast) 或肌成纤维细胞 (myofibroblast) 等细胞成分外大部分为 ECM。ECM 既是血管壁骨架结构也是生化功能单位, 其组成包括胶原、蛋白多糖、糖蛋白、弹性纤维。但由于血管壁某些物质和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases MMPs) 及其抑制剂金属蛋白酶组织抑制物 (tissue metalloproteinase inhibitor TIMPs) 与基质的合成降解密切相关, 故将这两者归类其中介绍。

1. 胶原: 胶原是血管壁的主要结构成分, 目前 ECM 中已发现的胶原有 13 种, 其中有 6 种与血管壁有关, 分别为 I、III、IV、V、VI 及 VII 型。这 6 种胶原与 PTA 后血管再狭窄 (RS) 有明确关系的为 I、III 及 IV 胶原。I、III 型胶原为间质胶原, 占血管胶原总量的 80% - 90%。PTA 后 VSMCS 表型转换由收缩型向合成型转化发生增殖、迁移, 此过程合成和分泌大量的 I、III 型胶原。I 型胶原合成是 PTA 前的 30 倍, III 型胶原合成是术前的 20 倍。PTA 后血管内皮损伤, ECM 暴露于血液成分, I、III 型胶原诱发血小板黏附、聚集、激活并释放血小板源性生长因子 (PDGF), 导致 VSMCS 增殖迁移^[3]。IV 型胶原位于血管内皮基膜下并包绕 VSMCS, 在层粘蛋白 (LN) 的促进作用下, 血管内皮细胞粘附固着于 IV 型胶原上。因此, IV 型胶原既是血管基膜的支架, 同时与层粘蛋白和基膜结合共同构成血管结构屏障, 阻止 VSMCS 与血浆大分子成分接触, 抑制 VSMCS 由静止型向合成型的表型转化, 从而阻抑 VSMCS

的迁移、增殖。

2. 蛋白多糖: 蛋白多糖是由蛋白质和糖胺以共价键结合共同构成的一类 ECM 成分。血管壁中常见的糖胺多糖是硫酸肝素、硫酸软骨素和硫酸肤质。VSMCS 和内皮细胞均能合成不同类型的蛋白多糖, 在动脉壁上有规律地聚集在胶原纤维表面、硫酸肝素包绕 VSMCS 表面, 制约其迁移增殖。蛋白多糖在血管壁中具有维持管壁的结构完整性和通透性, 促进细胞的粘着和迁移, 调节管壁的水分和充盈压^[4], 可吸收大量水分成胶冻状, 使血管壁具有抗压性。

3. 糖蛋白: ECM 中的糖蛋白包括纤维粘连蛋白 (fibronectin FN)、层粘蛋白 (laminin LN)、血清粘连蛋白 (vitronectin VN 有人称玻璃粘连蛋白)、血小板反应素 (thrombospondin) 及骨桥素 (osteopontin)^[5]。

FN 是具有多种生物学效应并广泛存在的非胶原糖蛋白, 以 2 种主要形式存在于机体组织中: 一种存在于组织中细胞源性 FN, 另一种存在于各种体液中的血浆源性 FN。两者结构成分大致相同, 均由氨基酸和糖基组成, 功能上有细微差别。正常血管中, 以细胞源性 FN 存在为主。FN 位于血管内皮下基膜, 包绕血管平滑肌细胞, 主要由血管内皮细胞、血管平滑肌细胞和成纤维细胞合成及分泌。PTA 后早期血浆源性 FN 变为不溶性纤维蛋白沉积于受损血管组织中, 形成纤维网成为损伤修复的早期肉芽组织成分之一, 与平滑肌细胞迁移增殖相关联^[6]。LN 为基膜中的一种结构糖蛋白, 包围 VSMCS, 促进基膜的粘附过程, 维持基膜的正常结构功能, 具体表现为介导血管内皮细胞粘附于 IV 型胶原。IV 型胶原与肝素蛋白多糖是构成血管内皮下基膜的主要成分, LN 与这两类物质具有亲和作用, 有助于维持基膜的结构发挥其生理功能^[7]。LN 主要由内皮细胞和 VSMCS 合成分泌, 其作用在于抑制 VSMCS 表型转化, 阻止平滑肌细胞的迁移增殖, 拮抗 FN 对 VSMCS 迁移增殖的正性作用。

4. 弹力纤维: 弹力纤维在生化和超微结构上有两种互不相同的成分: 弹力蛋白和微纤维结构, 占动脉蛋白的 30% - 50%。弹力蛋白主要位于动脉中膜, 由 VSMCS 合成, 内弹力板的弹力纤维主要由内皮细胞合成。弹力纤维构成弹性动脉

和肌性动脉的主要成分,提供血管壁的弹性回缩。PTA 后内弹力板断裂,为细胞迁移提供条件,弹力纤维修复回缩是血管成形术后再塑形的重要影响因素之一,成为 PTA 后管腔面积丢失的一个重要因素。

5. 基质金属蛋白酶 (MMPs): MMPs 是细胞外基质中对 PTA 后血管再狭窄影响作用最重要的成分之一,目前越来越

受到关注。MMPs 是血管基质中蛋白酶家族,其活性依赖 Zn^{2+} 和 Ca^{2+} 离子。目前已发现的 MMPs 约 12 种,根据作用的底物不同可将其归为四类:间质胶原酶、IV 型胶原酶(又称明胶酶)、基质分解类(溶基质素类)及膜型基质金属蛋白酶(新命名)。其作用底物、不同命名、调节因子和抑制因子分别列于表 1。

表 1 4 类作用底物及命名和调节因子、抑制因子

亚组	名称	MMP 序号	分子量 KD	底物	VSMC 调因子	抑制因子
胶原蛋白酶	间质胶原蛋白酶	1	5 5	I, II, III, VI, X 型胶原、蛋白多糖	IL-1, THF-a	TIMP-1, -2
	中性粒细胞胶原蛋白酶	8	7 5	I, II, III 型胶原、蛋白多糖	PDGF, 伏波醇	TIMP-1, -2
明胶酶	明胶酶 A	2	7 2	IV, V, VII 和 X 型胶原、明胶	基质	TIMP-2, -1
	明胶酶 B	9	9 2	IV, V, VII 和 X 型胶原、明胶		
基质降解酶	基质降解酶 1	3	5 7	III, IV, V, I, X 型胶原层粘蛋白, 纤粘蛋白, 弹性蛋白, 明胶、蛋白多糖, 明胶酶原 B、胶原酶原	IL-1, TNF-a	TIMP-1, -2
	基质降解酶 2	1 0	5 7	白同基质降解酶-1 明胶, 纤粘蛋白, 蛋白多糖		TIMP-1, -2
	基质降解酶 3	1 1	5 1	明胶, 纤粘蛋白, 层粘蛋白, IV 型胶原, 胶原蛋白酶原, 蛋白多糖核蛋白		TIMP-1, -2
	PUMP-1	7	2 8	弹性蛋白		TIMP-1, -2
	金属蛋白酶	1 2	5 7			TIMP-1, -2
膜型 MMPs	MT-M	M P	6 6	IV 型胶原酶, 明胶, 明胶酶原 A		TIMP-1, -2

其中与血管疾病密切相关的 IV 型胶原酶: MMP₂(明胶酶原 A)和 MMP₉(明胶酶原 B)。MMP₂ 作用于 ECM 使其降解, 为 VSMCS 迁移增殖提供前提条件。对 ECM 的降解作用可被组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMP₁) 阻断。表型转化后的合成型 VSMCS 可合成分泌 MMP。

ECM 与 VSMCS 迁移增殖

VSMCS 的迁移增殖是 PTA 后血管再狭窄发生过程的一个重要环节。ECM 与 VSMCS 的迁移增殖有着密切关系, 前者各成分改变是后者迁移增殖的条件。在 ECM 作用下 VSMCS 经表型转化才能产生其在血管再狭窄中的功能。

1. VSMCS 表型转化: VSMCS 有两种表型: 收缩型和合成型。正常生理状态下胚胎和幼年动物血管发育过程中 VSMCS 以合成型为主具有成纤维细胞外形和合成 ECM 的能力。动物成熟后 VSMCS 转化为收缩形, 增生和合成能力下降。两者超微结构上分别表现为: 收缩型 VSMCS 质内含大量的肌束丝而合成细胞器如粗面内质网和高尔基体较少, 合成型的正相反, 胞质含极少肌束, 合成细胞器含量丰富, 能够合成分泌大量蛋白^[8]。血管外源性损伤如 PTA, 能够启动表型转化。

2. ECM 对 VSMCS 表型转化、迁移和增殖的影响: 细胞外基质对 VSMCS 的表型转化、迁移和增殖的影响主要是 ECM 中的 FN、LN 和 I 型胶原等的作用。

(1) ECM 对 VSMCS 表型转化的影响: ECM 中的 FN 能够促进 VSMCS 的表型转化, 体外培养的 VSMCS 在 FN 作用下

细胞体积增大, α -肌动蛋白 (α -actinin) 和微丝减少, 粗面内质网和高尔基复合体增加。这种 FN 促表型转化所表现的 VSMCS 超微结构改变可被 LN 蛋白所抑制^[9]。此外, I 型胶原和弹力纤维对 VSMCS 的表型改变影响类似于 FN 及 LN 的正负性作用。前者对 VSMCS 的表型转化促进作用可被 β_1 抗体阻断。

VSMCS 与 ECM 的连接通过整合素受体 (integrin, FN 受体) 使 ECM 中的成分 FN、LN 及胶原等与平滑肌细胞内骨架蛋白如 α -肌动蛋白和踝蛋白 (Talin) 等来实现的, 得以形成粘着斑, 粘着斑的形成使相关酪氨酸激酶活化传导细胞信息。通过肌动蛋白构架的重排对细胞表型产生作用。FN 的作用使粘着斑增多, 蛋白质磷酸化水平升高; LN 的作用使粘着斑减少, 酪氨酸水平下调。

(2) ECM 对迁移的影响: ECM 对 VSMCS 迁移的作用表现为 FN、VN、骨桥素和透明质酸等刺激促进 VSMCS 迁移^[10] 和 LN、弹力纤维、IV 型胶原、硫酸肝素及血管内皮下基膜对 VSMCS 迁移的负性作用。FN 通过整合素受体与平滑肌细胞的肌动蛋白结合, FN 再和 I、IV 型胶原连接, 通过这一连接结构 FN 调节细胞骨架产生的内张力转化为细胞外在的迁移^[11], 因此, FN 是细胞迁移的趋化因子。血清中骨桥素浓度的升高也是平滑肌细胞迁移的动力之一^[12]。LN 促进血管内皮细胞粘附于 IV 型胶原^[13], 后者与硫酸肝素是内皮下基膜的主要成分, 三者构成 ECM 阻抑细胞迁移的血管结构屏障, 使平滑肌细胞处于收缩表型^[14]。

MMP₃ 对 VSMCS 周围的 ECM 及血管结构屏障的降解是细胞迁移的先决条件。如前所述 IV 型胶原酶的 MMP₂ 和 MMP₉ 是与血管疾病密切相关的蛋白酶, 两者功能基本相似。前者主要由血管壁细胞表达分泌, 后者主要由中性粒细胞和巨噬细胞合成分泌, 作用底物基本相同, 可降解 IV、V、VII、X 胶原、明胶以及 FN。MMP₂ 可高效降解基膜的主要成分 - IV 型胶原, MMP₉ 能降解完整基膜, 因此, 两者是 ECM 影响 VSMCS 迁移的重要因素。MMP₃ 对 ECM 的降解作用并由此对 VSMCS 迁移的促进作用可被 TIMP₁ 阻断。体内外各种正负调节因素分别在 3 个层次上实现对 MMP₃ 的调节, 即对 MMP₃ 的转录调节、酶原的活化和活性酶底物蛋白的降解, 如下图所示: 应用 MMP₃ 抑制剂可使 VSMCS 向内膜迁移减少 97%^[15]。

(3) ECM 对 VSMCS 增殖的作用: VSMCS 的增殖与 PRB 基因的磷酸化有关, PRB 是细胞周期重要调节因素^[16]。PRB 可被周期依赖激酶 (cdks) 磷酸化^[17] 参与 PRB 磷酸化调节的是 cdk4 或其同源物 cdk6 与 D 型周期素 (D₁、D₂、D₃) 的复合物和 cdk2 与周期素 E 的复合物。ECM 是 VSMCS 增殖所必需的, 通过参与 PRB 的功能调节对 VSMCS 增殖发挥影响。ECM 诱导周期素 D-cdk4/6 复合物和周期素 E-cdk2 复合物活力。ECM 为周期素 D₁mRNA 和其他 mRNA 的翻译所必需。选择性阻断 ECM 与 VSMCS 的作用就是阻断整合素介导的信号转导, 能够抑制 PRB 的磷酸化, 从而抑制 VSMCS 的增殖。VSMCS 的增殖需要生长因子和 ECM 的共同刺激。生长在覆有 FN 的 VSMCS 需要通过 FN 与 $\alpha_5\beta_1$ 的作用才能增殖, 阻断 FN 与 $\alpha_5\beta_1$ 之间的联系 VSMCS 停止生长^[18]。血小板反应素 -1 和骨桥素也具有促进 VSMCS 的增殖作用^[19]。连接 ECM 与 VSMCS 的整合素粘着斑具有介导 VSMCS 增殖的信号传递功能, 调节后者的增殖。

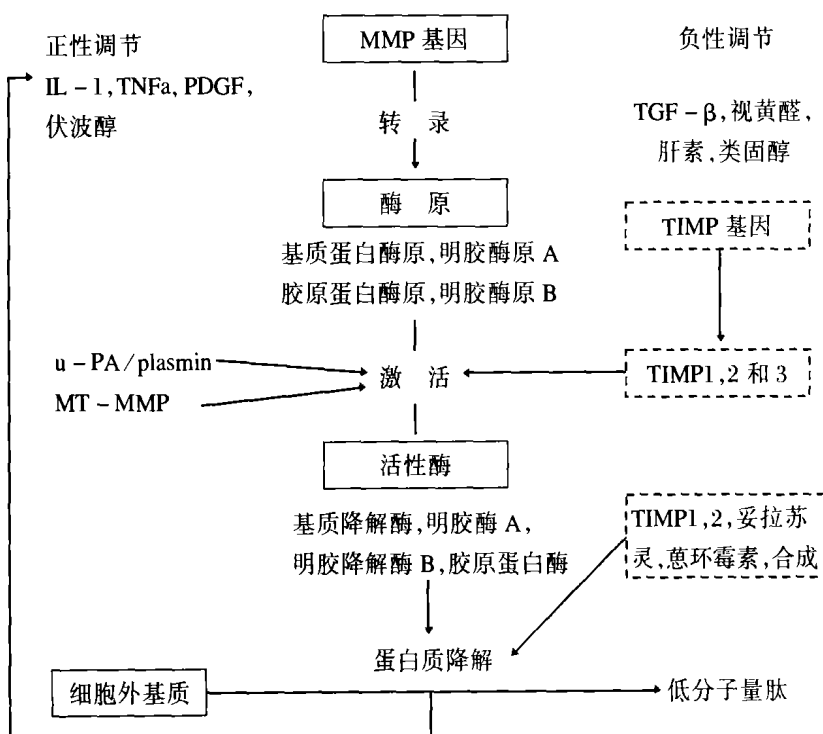
PTA 后的动物模型中肝素能够显著抑制平滑肌细胞的增殖, 其机制在于肝素作用于 VSMCS 增殖周期中 S 期及阻止细胞由 G₁ 期进入 S 期^[20]。但临床治疗中, 使用肝素阻止血管 PTA 后的血管再狭窄疗效甚微。

ECM 与 PTA 后血管重塑 (remodeling)

PTA 后的再狭窄也是血管重新塑形的修复过程, 涉及到 ECM 的降解、聚集和纤维化, 管壁结构的重新排列, 管腔比例和几何形状改变。血管重塑与血管损伤程度有关, 与 ECM 的波及范围成正相关。PTA 仅损伤内膜不引起血管重塑, 当损伤至内膜下组织, 血管内皮下基底膜、内弹力板甚至中膜可导致血管重塑。PTA 后即刻获得管腔面积的增加, 管径的增大与 ECM 顺应性改变有关, 内弹力板断裂、ECM 成分降解, 改变了细胞-基质和细胞-细胞之间的相互作用, 由此引起的血管周径增长, 管腔扩大称之为适应性重塑。

血管重塑包括血管受损后的缩窄和代偿性血管增粗。血管缩窄是内膜增生、外膜收缩的结果。PTA 后, 早期血管外膜的成纤维细胞 (fibroblast) 发生表型转变, 转化为肌成纤维细胞 (myofibroblast) 并被赋予合成分泌 ECM 成分中的间质胶原 - I 型胶原, 后期肌成纤维细胞进一步迁移到新生内膜继续合成分泌 I 型胶原, 大量成熟的 I 型胶原在血管外膜和新生内膜沉积。ECM 成分在血管外膜的累积以及肌成纤维细胞的增殖引起血管壁的收缩, 管腔面积的丧失, 这一重塑过程类似于皮肤受损后的疤痕收缩。代偿性血管增粗可能是缩窄血管增加了管壁剪切力、血流加速和内弹力板代偿性增厚的结果。ECM 中的弹力纤维大量存在于内外弹力板内, 血管成形术使内弹力板断裂甚至作用到外弹力板。弹力纤维或弹力板的断裂, 一方面提供 VSMCS 和肌成纤维细胞迁移到内膜下的条件; 另一方面, 弹力纤维的修复使血管发生弹性回缩。有人报告, 血管损伤后 4 周, 内弹力板代偿性增厚可以增加 60%。

ECM 成分中和血管重塑关系密切的还有 MMPs。有报道犬动脉内膜切除术后, 细胞外基质含量在术后第 1、2、5 和 11 周分别占内膜体积的 29、37、40 和 47%^[21]。另有学者观察兔髂动脉球囊成形术后胶原合成率及含量显示: 胶原合成在术后 1~4 周增加 4~10 倍, 但胶原含量无明显变化, 4 周后合成率虽然下降, 但胶原总量持续增加 35%。显然, 这种合成率与总含量相悖和 ECM 在不同时期的降解率变化有关, PTA 后早期合成的新基质蛋白被激活的 MMPs 降解。上述结果表明 MMPs 通过调节 ECM 的降解参与了血管结构的重塑。如 ECM 中的 IV 型胶原酶降解血管内皮下基底膜的主要成分 IV 型胶原。有人还发现, 家兔血管损伤后胶原即刻降解和合成速度明显增加, 第 7 天达到高峰。此外, MMP₉ 表达能够降解弹力蛋白。MMP₉ 造成 ECM 改变导致血管机械性重塑。因此, 血管重塑是 ECM 降解沉积反应的结果, 是产生血管再



狭窄的根本原因之一。

干预 ECM 预防和治疗 PTA 后血管再狭窄

调节和干预 ECM 的降解合成等代谢环节, 理论上能够预防和减轻 PTA 后的再狭窄, 可从以下两个环节着手:

1. 干预 ECM 抑制细胞迁移增殖: 根据前文所述 ECM 作用机制, 对 ECM 中多种成分调节或干预, 有可能抑制 VSMCS 的表型转化, 阻断细胞的迁移增殖。如 FN 刺激 VSMCS 表型转化过程, 酪氨酸激酶活化, 相反 LN 抑制 VSMCS 的转化过程, 酪氨酸水平降低、使用酪氨酸激酶抑制剂 Genistein, 可以减慢 VSMCS 的表型变化抑制细胞迁移和增殖。整合素信号转导有赖于 Ca^{2+} 介导, 应用钙离子通道阻滞剂有可能抑制整合素介导的 VSMCS 的迁移。由于 PTA 后 ECM 的降解是 VSMCS 迁移增殖的前提条件。因此, 早期从调节 ECM 降解着手, 可以干预 VSMCS 的迁移增殖, 抑制新生内膜的增生。有报导^[22, 23]采用光动力学治疗 (PDT) 法, 能够抑制新生内膜增殖的集聚, 阻止内膜增生增厚。机理在于局部组织吸收光敏剂后, 再给予适当波长可见光或红外线照射。光敏剂吸收射线产生电离作用, 形成自由基和过氧化物, 非特异性地改变蛋白和基膜成分, 抑制 ECM 分泌并在胶原中诱导生成基质蛋白交联 (cross-links), 抵御 ECM 的降解, 祛除细菌迁移增殖的先决条件。同样在 PTA 后的早期, 对于 ECM 中的 MMPs 抑制, 可以减少 ECM 的降解和细胞迁移增殖。MMPs 的抑制物可来源于组织中的 TIMPs, 调节后者的基因表达, 使其合成分泌增加或增加其活性可拮抗前者的生物活性。Lsvadal 等^[24]采用一种 MMPs 合成抑制剂 - 巴司司他 (batimastat BB94), 抑制 MMPs 的活性。使得血管损伤后上调的促细胞分裂蛋白激酶 - 细胞外信号调节酶 (EK1/EK2, 两种潜在的损伤诱导细胞激活介质) 显著减少, 阻止 MMPs 介导的 VSMCS 的表型转化。

2. 作用于 ECM 抑制有害性血管再塑型: 损伤后血管再塑型有其有益和有害的两面性, 对于 PTA 后的血管再塑, 由于损伤的程度决定了再塑型的性质, 因此, 对 ECM 的调节干预可以逆转血管再塑型的方向, 降低血管再狭窄。有报道^[25]通过腺病毒转导基因, 拮抗转化生长因子 (TGF- β 2), 调节 ECM 改变, 可以抑制收缩性再塑型。机制在于 TGF- β 2 拮抗剂刺激形成致密胶原外膜, 阻止收缩性血管再塑型, 这种转导基因介导的 TGF- β 拮抗剂可预防性治疗 PTA 后的再狭窄。ECM 降解和沉积的失衡是血管再塑型性再狭窄的根本原因。如前所述, 犬实验性 PTA 后 1 周和 11 周, ECM 占血管内膜体积的 29% 和 47%。这种 MMPs 早期活性增加造成 ECM 降解有关。有人在兔髂动脉置放支架的研究中, 采用 GM6001 (一种 MMPs 抑制剂) 给药一周, 可以明显抑制后期内膜增生和内膜胶原的含量, 增加管腔面积^[26]。PTA 后期 MMPs 的合成分泌减少、活性降低, ECM 大量沉积, 管腔面积丢失, 产生有害性再塑型。上述结果表明, PTA 后早期抑制 MMPs 的合成分泌和活性, 后期反向调节此过程, 有可能纠正 ECM 的负性血管再塑型作用。

综上所述, 细胞外基质代谢、降解和沉积是血管成形术后再狭窄非常重要的原因, 某种程度上, 它在 PTA 后的血管再狭窄中起的作用不逊于细胞的迁移和增殖。由于 ECM 的

成分复杂, 在血管成形术后再狭窄中的效应, 可能是多种成分作用的结果, 因此, 目前其作用机制并未十分明确, 这就决定了通过干预 ECM 来治疗 PTA 后的血管再狭窄仍停留在研究水平。ECM 和 PTA 后的血管再狭窄关系, 以及通过 ECM 治疗再狭窄, 都有待深入研究。

参 考 文 献

- 1 Batchelor WB, Robinson R, Strauss BH, et al. The extracellular matrix in balloon arterial injury: a novel target for restenosis prevention. *Prog Cardiovasc Dis*, 1998, 41: 35 - 49.
- 2 Hamon M, Bauters C, Mcfadden EP, Wernert N, et al. Restenosis after coronary angioplasty. *Eur Heart J*, 1995, 16 Suppl I: 33 - 48.
- 3 Assoian RK, Marcantonio EE, Olacn BC, et al. The extracellular matrix as a cell cycle control element in atherosclerosis and restenosis. *J Clin Invest*, 1996, 98: 2436 - 2439.
- 4 Ferns GA, Stewart-Lee AL, Anggard EE, et al. Arterial response to mechanical injury: balloon catheter de-endothelialization. *Atherosclerosis*, 1992, 92: 89 - 104. Review.
- 5 Moiseeva EP, Javed Q, Spring EL, et al. Galectin 1 is involved in vascular smooth muscle cell proliferation. *Cardiovasc Res*, 2000, 45: 493 - 502.
- 6 Madri JA, Bell L, Marx M, et al. Effects of soluble factors and extracellular matrix components on vascular cell behavior in vitro and in vivo: models of de-endothelialization and repair. *J Cell Biochem*, 1991: 123 - 30. Review.
- 7 Engvall E, Earwicker D, Haaparanta T, et al. Distribution and isolation of four laminin variants; tissue restricted distribution of heterotrimeric assemblies from five different subunits. *Cell Regul*, 1990, 1: 731 - 40.
- 8 Okada H, Nordt T, Lundgren CH, et al. Human aortic vascular smooth muscle cells digest extracellular matrix by elaboration of plasminogen activators: Implications for atherogenesis. *J Thromb Thrombolysis*, 1995, 2: 107 - 112.
- 9 Chen YH, Chen YL, Lin SJ, et al. Electron microscopic studies of phenotypic modulation of smooth muscle cells in coronary arteries of patients with unstable angina pectoris and postangioplasty restenosis. *Circulation*, 1997, 95: 1169 - 1175.
- 10 Simmons ML, Chavkin C. Endogenous opioid regulation of hippocampal function. *Int Rev Neurobiol*. 1996, 39: 145 - 96. Review.
- 11 Sipes JM, Guo N, Negre E, et al. Inhibition of fibronectin binding and fibronectin-mediated cell adhesion to collagen by a peptide from the second type I repeat of thrombospondin. *J Cell Biol*, 1993, 121: 469 - 477.
- 12 Faxon DP, Coats W, Currier J, et al. Remodeling of the coronary artery after vascular injury. *Prog Cardiovasc Dis*, 1997, 40: 129 - 140.
- 13 David P, Mason, Richard D, Kenagy, David Hasenstab, et al. Matrix metalloproteinase-9 overexpression enhances vascular smooth muscle cell migration and alters remodeling in the injured rat carotid artery. *Circ Res*, 1999, 85: 1179 - 1185.
- 14 Hsiao LL, Engvall E, Peltonen J, et al. Expression of laminin isoforms by peripheral nerve-derived connective tissue cells in culture. Comparison with epitope distribution in normal human

- nerve and neural tumors in vivo. *Lab Invest*, 1993, 68: 100 - 108.
- 15 Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, et al. Identification of 92 - kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation*, 1995, 91: 2125 - 2131.
- 16 Kanda S, Kuzuya M, Ramos MA, et al. Matrix metalloproteinase and alphavbeta 3 integrin - dependent vascular smooth muscle cell invasion through a type I collagen lattice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 998 - 1005.
- 17 Assoian PK, Marcantonio EE. The extracellular matrix as a cell cycle control element in atherosclerosis and restenosis. *J Clin Invest*, 1997, 100: S15 - 18.
- 18 Lafont A, Grati Z, Addad F, et al. Remodelling: therapeutic opportunities. *Semin Interv Cardiol*, 1997, 2: 177 - 182.
- 19 Xie CW, McGinty JF, Lee PH, et al. A glutamate antagonist blocks perforant path stimulation - induced reduction of dynorphin peptide and prodynorphin mRNA levels in rat hippocampus. *Brain Res*, 1991, 562: 243 - 250.
- 20 Merrilees MJ, Campbell JH, Spanidis E, et al. Glycosaminoglycan synthesis by smooth muscle cells of differing phenotype and their response to endothelial cell conditioned medium. *Atherosclerosis*, 1990, 81: 245 - 254.
- 21 Chen C, Hughes JD, Mattar SG, et al. Time - course study of intimal hyperplasia in the dndarterectomized canine artery. *J Surg Res*, 1997, 67: 106 - 112.
- 22 Nigri GR, Fungai PF, Landis ME, et al. Man vascular cell migration after photodynamic therapy. *Photochem Photobiol*, 2002, 75: 46 - 50.
- 23 Statius van Eps RG, Mark LL, Schiereck J, et al. Photodynamic therapy inhibits the injury - induced fibrotic response of vascular smooth muscle cells. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1999, 18: 417 - 423.
- 24 Lovdahl C, Thyberg J, Hultgardh - Nilsson A, et al. The synthetic metalloproteinase inhibitor batimastat supresses injury - induced phosphorylation of MAP kinase ERK1/ERK2 and phenotypic modification of arterial smooth muscle cells in vitro. *J Vasc Res*, 2000, 37: 345 - 354.
- 25 Kingston PA, Sinha S, David A, et al. Adenovirus - mediated gene transfer of a secreted transforming growth factor - beta type II receptor inhibits luminal loss and constrictive remodeling after coronary angioplasty and enhances adventitial collagen deposition. *Circulation*, 2001, 104: 2595 - 2601.
- 26 LiC, Cantor WJ, Nili N, et al. Arterial repair after stenting and the effects of GM6001, a matrix metalloproteinase inhibitor. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 1852 - 1858.

(收稿:2003-01-18 修回:2003-02-23)

心肌声学造影技术的临床应用和进展

赵毅兰综述 郭盛兰校审

【摘要】 心肌声学造影(MCE)是近年来发展起来的一种评价心肌血流灌注的新技术,这一技术主要用于心肌缺血的程度和部位的判定,该技术简单易行,不但能对心肌供血状况做出评估,还能对侧支循环和冠状动脉微循环做出评估,特别是对介入治疗的效果和预后能做出判定,而且对发现有无存活心肌是一种可靠的方法。

【关键词】 心肌造影超声心动图;心肌血流灌注;冠脉病变

心肌声学造影(Myocardial Contrast Echocardiography, MCE)是近年发展起来的一种评价心肌灌注的新技术,这一技术是通过从冠状动脉(冠脉)或周围静脉注入特制的微气泡造影剂使之灌注到冠脉微血管结构中,微气泡对超声的回波产生增强效应,含血心肌显影增强从而确定心肌灌注范围。由于微气泡直径小于红细胞,可以自由地通过心肌的毛细血管,因此MCE可以从毛细血管水平评价心肌灌注。近年来,随着新的经静脉途径造影剂的研制及超声显像技术的发展,MCE已从实验研究走向临床应用,有望成为实时、安全、准确评价冠心病心肌灌注的新型诊断技术。

一、心肌声学造影的研究进展

1. 基本原理:声学造影剂与其它影象(如PET、SPET和CT等)示踪剂不同,声学造影剂的微气泡完全保持在血管内而不进入血管外间隙或被心肌细胞所摄取,因此心肌毛细血管中微气泡的存在表明该部位心肌微血管的完整性,微气泡在不同区域心肌内的浓度则反映了局部心肌的血容量。

早期声学造影剂如二氧化碳、双氧水、过氧化氢等,经静脉注射后造影剂微气泡无法通过肺循环进入左心室,而用于显示心肌灌注情况的部分造影剂必须直接注入冠脉,从而大大地限制了其应用。

2. 第一代声学造影剂:1984年,Feinstein等^[1]首次发明了用声振的方法制作声学造影剂,Albunex、Levovist等为第