

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.08.049

微血管自律运动在高血压发生发展中的变化和意义

王 冰 李炳蔚 苑晓晨 李爱玲 修瑞娟[△]

(中国医学科学院 & 北京协和医学院微循环研究所 北京 100005)

摘要: 微循环的异常,包括微血管的稀疏和(或)微血管结构的改变,可能参与了高血压的发生发展,是造成终末器官缺血和功能障碍直至衰竭的主要原因之一。根据文献报道,微血管自律运动调控血流动力学的同时还参与信息传递并适时作出反应,改善组织灌注不足、缺血、缺氧,缓解外周压力。已有研究发现,高血压发生发展过程中,微血管自律运动频率和振幅呈现复杂的变化,可能与内皮细胞功能不足、细胞间隙连接减少、平滑肌细胞钙离子内流增多及钙池功能异常引起膜电位改变等有关,本文将从微循环的角度阐述高血压状态下微血管自律运动的变化并对其机制做一简要概述。

关键词: 微血管自律运动;高血压;内皮;膜电位

中图分类号: R544.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)08-1580-03

Microvascular Vasomotion Changes in Occurrence and Development of Hypertension

WANG Bing, LI Bing-wei, YUAN Xiao-chen, LI Ai-ling, XIU Rui-juan[△]

(Institute of Microcirculation, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100005, China)

ABSTRACT: Microcirculatory abnormalities including microvascular rarefaction and (or) structural changes might be involved in occurrence and development of hypertension and is a major cause of end-organ damage. Many results have been emerged that microvascular vasomotion not only played a significant role in hemodynamic of blood circulating system, but also participated in information signaling, improving organ perfusion inadequacy, ischemia-hypoxia and peripheral vascular resistance. The relationship between hypertension and micro vascular vasomotion is well established showing complicated changes both in amplitude and frequency at different development stage of hypertension. Furthermore, mounting evidences about regulatory mechanisms for complicated changes in hypertension have been sprouted up that it might be related with endothelium dysfunction, limited number of gap junctions and membrane potential calcium influx. Therefore, one important perspective might be provided by microvascular vasomotion to investigate the pathophysiological changes in hypertension, and the underlying mechanisms would be briefly reviewed.

Key words: Vasomotion; Hypertension; Endothelium; Membrane potential

Chinese Library Classification: R544.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)08-1580-03

高血压是心血管疾病发生的主要危险因素之一,长期血压控制不佳会造成心、脑、肾等靶器官的损害。微血管拟周期性的自律运动是人体整个血液循环系统中血液流体力学的一个重要调节因素,是将血液输送到机体各器官和组织迂回而致密的毛细血管网并给予充分灌注和滋养的第二心脏,因此,微血管自律运动的研究对于探讨高血压发生发展中的病理变化有着重要意义。

1 血管自律运动的特点及生理意义

微血管自律运动是指微静脉、微动脉的不从属于心脏跳动的自主节律性舒缩运动,它以一定的频率和振幅波动,以微血管管径的改变为表现形式。微静脉和淋巴管也存在自律运动,但表现不如微动脉活跃^[1],所以,大多数关于自律运动的研究围

作者简介:王冰(1983-),女,博士研究生,主要研究方向:微血管功能调控,电话:15201507834, E-mail: bw20032007@126.com

[△]通讯作者:修瑞娟, Tel:010-65123215 转 602,

E-mail: xiurj@yahoo.com.cn

(收稿日期:2013-06-29 接受日期:2013-07-22)

绕微动脉展开,相关研究资料因此显得尤为丰富。

血管自律运动特点总结为以下几点:(1)普遍性:自 1852 年, Jones 等^[2]在蝙蝠翅膀微循环中发现静脉节律性舒缩可加快血流以来,多种动物模型组织或器官的大多数血管床中都存在血管自律运动;(2)节律性:微血管自律运动是一种动态节律性舒缩运动,具有独特的频率和振幅。我国学者修瑞娟教授对叙利亚金黄地鼠背部皮肤开窗,实现了对微血管自律运动进行长时间的连续观察,发现自律运动频率的大小与动物整体的血压或脉搏无直接联系,振幅与该局部微血管平均管径的比值随微血管的变细而增大^[3];微血管的自律运动给了血液克服微血管与毛细血管阻力的巨大能量,因此有人体“第二心脏”的称号。(3)波动性:微血管自律运动存在两种不同频率的波动方式,即快波和慢波,频率分别为 1-2 周期/分 和 10-20 周期/分;(4)微动脉的自律运动是以波浪式向前传播,而且是自上游到下游。

尽管对微血管自律运动的研究由来已久,但微血管自律运动的生理意义及细胞学机制尚不明确。修瑞娟等^[4]认为血管自

律运动有着调节器官和组织中的血流量、平衡局部与整体的血管血压、克服外周血流阻力、扩大血液与组织液之间的物质交换面积、调节血液与组织液之间、淋巴液之间及血液本身组成成分及血浆之间的内环境平衡的重要功能。正常情况下,微动脉并不是长时间的维持关闭或开放状态,微动脉节律性的收缩和舒张调节微血管床血流的分布,以满足不同组织的需求^[9]。关于微血管自律运动生理意义不仅仅局限于物质能量的交换,其在微血管网络信息交换中的作用为我们更深层次的认识方式提供了新的视角。Paradhan RK^[10]认为由于不同器官或同一组织不同部位的代谢需求不同,要求交换血管必须敏感且精确的觉察到周围组织的需求,并将这些信息传递给最近的血管。血管自律运动是微血管床上观察到的信息传递机制之一,可用于完成微动脉到微静脉之间组织代谢物的信息交换,通过调整血管管径,控制血管阻力,以保证整个血管网络获得最优的血流供应,最终实现物质和能量的及时补给。

2 高血压状态下,微血管自律运动的变化

2.1 高血压时,血管自律运动明显增强。

自律运动的变化与微循环的灌注状态有关,大多数的动物研究和临床试验证实:高血压状态下,微动脉口径缩小;单根和区域血管灌注减少;毛细血管扩散距离增大;微血管螺旋状卷曲明显增多;微循环灌注状态恶化,灌流量显著降低,自律运动总体上呈增强趋势。Gratton^[7]等以怀孕大鼠肠系膜离体阻力动脉为研究对象,发现怀孕期(外周血管阻力下降)血管自律运动受到抑制,而在子痫期(高阻力状态)血管自律运动显著性增强。临床实验发现子痫患者腹腔网膜离体动脉自律运动也明显增强和加大^[8],Lefer DJ^[9]发现自发性高血压大鼠(Spontaneously hypertensive rat, SHR)软脑微动脉自律运动的频率为 5.57 ± 0.28 周期/分,振幅 10.07 ± 0.70 微米,明显高于京都种正常对照大鼠(WKY)软脑膜微动脉自律运动的频率(1.95 ± 0.37 周期/分)和振幅(8.1 ± 0.70 微米)。Bertuglia 等人^[10]报道外周血管闭塞的患者,皮肤末梢循环微血管自律运动明显增强。微动脉自律运动的增强被看做是微循环应对异常病理条件(如缺血缺氧、出血性休克,代谢障碍)而产生的一种必需的应激反应,以改善微血管的功能^[11-13];Clark 等^[14]用计算机模型证明:血管自律运动增强作用可有效弥补代谢加快时骨骼肌组织氧的不足。

2.2 某些高血压模型的微血管自律运动受到抑制。

研究人员翟启辉等^[15]以卒中易感性自发性高血压大鼠(SHRSP)与京都种正常对照大鼠(WKY)为实验对象,用激光多普勒血流仪监测 SHRSP 卒中发生后的软脑膜微循环改变状态以及尼莫地平的治疗作用,发现 SHRSP 脑微血管自律运动受到严重障碍,血管运动振幅(38.7 微米)明显低于 WKY(57.3 微米),SHRSP 脑血流量明显降低 31.2% ,微血管运动频率 30.6 周期/分,明显高于 WKY(6.4 周期/分)。尼莫地平提高 SHRSP 脑血流量,降低血管运动频率(由 30.6 周期/分降为 10 周期/分)和增加血管运动的振幅(由 38.7 微米增至 78.1 微米)。另有研究发现:SHR 软脑膜微血管自律运动受到强烈的抑制,其频率和振幅以及毛细血管开放数目明显低于 WKY,银杏叶提取物通过调节毛细血管前括约肌,使闭锁的毛细血管开放,同时增大和加强血管自律运动的频率和振幅,克服血流阻力,实

现对脑微血管血流的补给^[16]。由此可见,微血管自律运动驱动血液流动的功能丧失可能是其中重要的原因之一,而多种药物对微循环功能的改善以及对微血管自律运动的加强很可能是其降压作用的重要机理之一。

不同程度的高血压状态下,微血管自律运动研究结果呈现复杂的变化,还与年龄有关,主要表现为:随着年龄的增加,高血压状态的逐渐形成,微血管自律运动呈明显加强的趋势,7-9 周的 SHR 处于高血压的发展阶段,主要以心脏输出量和骨骼肌灌注增加以及基本接近正常的血管阻力为特点,3 月龄的 SHR 高血压状态已经完全形成,通过增加自律运动振幅就可以满足正常的血流分布,舒张压 80mmHg 至 120mmHg 范围内,微血管自律运动呈明显加强的趋势,但是血压高至 120mmHg 以上时,血流驱动功能减弱,血管自律运动又会受到抑制,影响器官的血流供应,尤其是肾脏微循环可发生功能和(或)结构的改变,变化的本身可进一步升高血压而形成恶性循环^[17],因此说明微血管自律运动的变化与高血压的发生发展存在着密切且复杂的联系。我国学者修瑞娟教授于 1965 年昼夜连续观察了 58 例爆发性流行性脑膜炎患儿的甲皱微循环动态变化,首次实现了对人体微血管自律运动的描绘,提出的“海涛式的灌注”学说^[18]“让我们从微循环的角度,了解高血压状态下微血管自律运动复杂的变化提供了思路和猜想,血管自律运动感知微血管信息变化的同时,在高血压的某个发展阶段,可通过调整振幅和频率,调控整体循环的血流,使缺血区得到灌注和滋养。

3 高血压状态下微血管自律运动变化的机制

微血管自律运动的研究历史由来已久,但由于涉及复杂而又密切联系的多种机制的参与,其细胞学机制缺乏统一的认识。高血压状态下,微血管自律运动呈现复杂的变化,推测原因可能与内皮功能不足、细胞间缝隙连接增多、平滑肌细胞钙离子内流增多及钙池功能异常引起膜电位改变等有关^[16,18-20],但具体机制还不清楚。

3.1 与内皮细胞的关系

多数学者认为,微动脉的自律运动根源于其管壁中的平滑肌细胞,而内皮细胞可通过感受器感知血流动力学、细胞因子以及药物等的刺激并分泌几十种血管活性物质如 NO、内皮源性舒张因子(endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF)等调节血管平滑肌细胞,因此,内皮对血管自律运动的影响不容小觑。

大部分的研究表明:血管自律运动呈内皮依赖性。去除内皮后,血管自律运动收到明显抑制或减弱^[21]。也有研究证实:家兔肠系膜动脉、大鼠肠动脉及脑动脉内皮去除或是 NO 生成受到抑制后,血管自律运动明显加强或加大^[22],这些不同的结果可能是微循环应对异常病理条件而产生的一种必需的应激反应,也可能是由于多种内皮源性因子参与的结果,同时也受实验条件、实验模型的影响。因此,在高血压发生发展的初期,外周阻力接近正常,心输出量和骨骼肌灌注略有增加可满足外周组织的需求,微血管自律运动仍可处于正常的波动范围。EDHF 和 NO 不仅具有微血管扩张的作用,而且显著地激活微血管自律运动而增加局部血流的灌注^[23]。血流动力学改变可导致内皮细胞功能失调,血管内皮舒缩异常、血小板聚集、血管痉挛和

血栓形成^[24],因此,随着高血压进程的发展,血管壁内压力增高的刺激使内皮细胞受到损伤,导致 EDHF 和 NO 合成、释放下降,微动脉和前毛细血管括约肌痉挛性收缩程度变大,外周阻力急剧增加,器官和组织血氧告急,可能导致平滑肌细胞的放电频率增加及周期性的血管运动增强。这种频率、振幅增加的血管运动,作为“第二心脏”的泵功能,加速了血液的流动,用于缓解外周阻力,使来自整体循环的血流以更大的血流量向缺血区灌注,改变局部内环境,从而缓解症状。但是当高血压状态恶化到一定程度,微循环中血管自律运动出现严重障碍,造成微循环障碍,又可加重血管内皮细胞损伤,加重靶器官功能损害,从而形成恶性循环。

3.2 与离子通道的关系

血管自律运动和平滑肌膜电位缓慢波动有关^[20,24,25],钙离子内流是维持平滑肌膜电位的关键,血管自律运动增强与跨膜钙离子内流增加息息相关。

瞬时型感受器电位通道 (Transient receptor potential channel, TRPC) 为非选择性阳离子通道,在跨膜钙离子内流过程中发挥重要作用,是近年来备受关注的一类细胞膜上的阳离子通道,按家族可分为 TRPC1,2,3,4,5,6,7 亚型,TRPC6 敲除的小鼠,TRPC3 表达升高可导致血压升高,SHR TRPC3 的表达明显高于 WKY 大鼠^[26],Liu 等^[27]发现 SHR 及原发性高血压大鼠单核细胞 TRPC3 蛋白表达及介导的钙离子内流加强,Xiaoping Chen 等^[28]首次探讨了 TRPC 与血管自律运动的关系,研究发现 SHR 肠系膜微动脉自律性增强直接与 TRPC 通道蛋白表达升高有关,其中 SHR 肠系膜小动脉上 TRPC1, TRPC3 和 TRPC5 的表达极其显著,SHR 口服替米沙坦 16 周后,TRPC1, TRPC3 和 TRPC5 的表达下调的同时,血管自律活动受到明显抑制。SHR 肠系膜微动脉 TRPC 通道表达增强可能是高血压状态下节律性舒缩增强的启发因素。钙池操纵钙离子通道(store-operated calcium channel, SOC) 是一类由胞内内质网储存钙耗竭而激活的钙离子内流通道,近年来的研究显示它的分子组成是 TRPC 中的 1,3 和 5 亚型,SHR 肠系膜动脉 SOC 通道表达增强也可能通过改善钙池功能而间接影响节律性舒缩的形成。

综上所述,高血压状态下,微血管自律运动出现紊乱可能与微循环功能出现明显障碍有关,可以是心血管靶器官损害的直接或间接致病原因,因而对高血压病的治疗不仅应将血压控制在理想的水平,改善血液流变学异常及微循环功能障碍调控也是十分重要的手段,但是,目前尚缺少对改善高血压病微循环功能药物及其机理的系统研究,因此,加强这一领域的多学科合作研究,探索新的治疗方案和药物迫在眉睫。

参考文献(References)

- [1] 修瑞娟, Intaglietta, M. 微血管自律运动的研究 [J]. 中华医学杂志, 1985, 65(3):129
- [2] Jones, T.W. Discovery that the veins of the bat's wing are endowed with rhythmical contractility and that onward flow of blood is accelerated by each contraction [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 1852, 142, 131-136
- [3] Xiu, R.J., Intaglietta M. Long-term analysis of microvascular vasomotion and the effect of vasoactive substances[J]. J Int Microvasc Res, 1983, 25:262
- [4] Xiu, R.J., Intaglietta, M. Extreme wave-like tissue perfusion due to vasomotion enhancement by specialized Chinese vasoactive drugs[J]. Int J Microcirc Clin Exp, 1984, 3:511
- [5] Clark, M. G. Impaired microvascular perfusion: a consequence of vascular dysfunction and a potential cause of insulin resistance in muscle [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 295(4):E732-50
- [6] Paradhan RK. Informational dynamics of vasomotion in microvascular networks: a review[J]. Acta Physiol, 2011, 201(2): 193-218
- [7] Gratton, R.J., Gandley, R.E., McCarthy, J.F., et al. Contribution of vasomotion to vascular resistance: a comparison of arteries from virgin and pregnant rats[J]. J Appl Physiol, 1998, 185: 2255-2260
- [8] Aalkjaer, C., Danielsen, H., Johannesen, P. Abnormal vascular function and morphology in pre-eclampsia: a study of isolated resistance vessels[J]. Clin Sci (Lond), 1985, 69: 477-482
- [9] Lefer, D.J., Lynch, C.D., Lapinski, K.C. Enhanced vasomotion of cerebral arterioles in spontaneously hypertensive rats [J]. Microvasc Res, 1990, 39:129-139
- [10] Bertuglia, S., Colantuoni, A., Coppini, G, et al. Hypoxia or hyperoxia-induced changes in arteriolar vasomotion in skeletal muscle microcirculation [J]. Am J Physiol, 1991, 260:H362-H372
- [11] Intaglietta, M. Arteriolar vasomotion: implications for tissue ischemia [J]. Blood Vessels, 1991, 28(Suppl. 1): 1-7
- [12] Wiernsperger, N. & Bouskela, E. Microvascular haemodynamic reactions to insulin[J]. J Physiol, 2009, 587:5289-5292
- [13] Bocchi, L., Evangelisti, A., Barrella, M., et al. Recovery of 0.1 Hz microvascular skin blood flow in dysautonomic diabetic (type 2) neuropathy by using Frequency Rhythmic Electrical Modulation System (FREMS)[J]. Med Eng Phys, 2010, 14(10):2483-2494
- [14] Clark, M.G., Rattigan, S., Barrett E.J., et al. Point: There is capillary recruitment in active skeletal muscle during exercise [J]. Appl Physiol, 2008, 104(3):889-891
- [15] 翟启辉 修瑞娟, SHRSP 卒中的脑微循环障碍及其治疗机理的初步探讨[J]. 微循环杂志, 1992, 2(3):1-6
- [16] Zhai Qi-hui, Xiu Rui-juan. Experimental Study for the cerebral microcirculatory Disorder of SHRSP and mechanisms [J]. microcirculation, 1992, 2(3):1-6
- [17] Zhang Jian, Fu Shi-ming, Liu Shu-ying, et al. The therapeutic effect of Ginkgo biloba extract in SHR rats and its possible mechanisms based on cerebral microvascular flow and vasomotion [J]. Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2000, 23:(2-4)133-138
- [18] 黄琼, 余振球. 动态血压和早期肾脏损害 [J]. 心肺血管病杂志, 2010, 29(1):65-67
- [19] Huang Qiong, Yu Zhen-qiu. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) to early renal impairment in hypertensive patients [J]. Journal of cardiovascular and pulmonary diseases, 2010, 29(1):65-67
- [20] Aalkjær, C., Boedtkje, D., Matchkov, V. Vasomotion-what is currently thought?[J]. Acta Physiol, 2011, 202(3):253-269
- [21] Rummery N.M., Hill C.E. Vascular gap junctions and implications for hypertension [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2004, 31(10):659-67

- [23] Meyer FB. Calcium neuronal hyperexcitability and ischemic injury [J]. Brain Res Rev, 1989,14(3):227-243
- [24] Jia Yi-chang, Zhou Jian, Tai Yi-lin, et al. TRPC channels promote cerebellar granule neuron survival [J]. Nature Neuroscience, 2007,10(5):559-567
- [25] Segal R A, Greenberg M E. Intracellular signaling pathways activated by neurotrophic factors [J]. Annu Rev Neurosci, 1996,19: 463-489
- [26] Brun et A, Datta S R, Greenberg M E. Transcription dependent and transcription independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway [J]. Curr Opin Neurobiol, 2001,11: 297-305
- [27] 周健,王以政. TRPC 通道与神经元存活[J]. 中国基础科学研究进展, 2007,(4):23-25
- Zhou Jian, Wang Yi-zheng. TRPC Channels and Neuronal Survival [J]. China Basic Science, 2007,(4):23-25
- [28] Lessard CB, Lussier MP, Cayouette S, et al. The overexpression of presenilin2 and Alzheimer's-disease-linked presenilin2 variants influences TRPC6-enhanced Ca^{2+} entry into HEK293 cells [J]. Cell Signal, 2005, 17:437-445
- [29] Min MY, Shih PY, Wu YW, et al. Neurokinin 1 receptor activates transient receptor potential-like currents in noradrenergic A7 neurons in rats [J]. Mol Cell Neurosci, 2009, 42:56-65
- [30] Quick K, Zhao J, Eijkelkamp N, et al. TRPC3 and TRPC6 are essential for normal mechanotransduction in subsets of sensory neurons and cochlear haircells [J]. Open Biol, 2012,2:120068

(上接第 1582 页)

- [20] Welsh, M., Sharpe, R.M., Moffat, L., et al. Androgen action via testicular arteriole smooth muscle cells is important for Leydig cell function, vasomotion and testicular fluid dynamics [J]. PLoS ONE, 2010, 5(10):e13632
- [21] Chen, X., Yang, D., Ma, S., et al. Increased rhythmicity in hypertensive arterial smooth muscle is linked to transient receptor potential canonical channels [J]. J Cell Mol Med, 2010, 14, 2483-2494
- [22] Rahman, A., Matchkov, V., Nilsson, H. & Aalkjaer, C. Effects of cGMP on coordination of vascular smooth muscle cells of rat mesenteric small arteries [J]. J Vasc Res, 2005, 42(4): 301-311
- [23] 蔡辉. 过氧化物酶体增殖激活受体与血管内皮细胞研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2011, 30(3): 262-265
- Cai Hui. Research Progress on PPARs agonists and vascular endothelial cells [J]. Journal of cardiovascular and pulmonary diseases, 2011, 30(3):262-265
- [24] Boedtker, D.M., Matchkov, V.V., Boedtker, E., et al. Vasomotion has chloride-dependency in rat mesenteric small arteries [J]. Pflugers Arch, 2008, 457(2):389-404
- [25] Oishi H, Schuster A, Lamboley M, et al. Role of membrane potential in vasomotion of isolated pressurized rat arteries [J]. Life Sci, 2002, 71(19):2239-2248
- [26] Dietrich A, Mederos Y, Schnitzler M, et al. Increased vascular smooth muscle contractility in TRPC6 $-/-$ mice [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(16):6980-6989
- [27] Liu D, Yang D, He H, et al. Increased transient receptor potential canonical type 3 channels in vasculature from hypertensive rats [J]. Hypertension, 2009, 53(1):70-76
- [28] Xiaoping Chen, Dachun Yang, Shuangtao Ma. Increased rhythmicity in hypertensive arterial smooth muscle is linked to transient receptor potential canonical channels [J]. Cell Mol Med, 2010, 14 (10): 2483-2494