

壁剪应力变化对动脉重建影响的在体研究

陈卫军, 应大君

(第三军医大学解剖教研室, 国家教育部生物力学与组织工程重点实验室生物力学研究室, 重庆 400038)

摘要: 为探讨动脉血流受阻后壁剪应力(Wall shear stress, WSS)变化对动脉适应性重建的影响, 在 60 只实验兔建立动脉血流减小模型, 术后 0-30 天 8 个不同时间点, 检测动脉样本的壁厚及内径, 单位面积 (mm^2), 动脉内皮细胞 (Arterial endothelial cell, AEC) 核数目和平滑肌细胞核数目。结果显示 WSS 变化通过调节动脉的舒缩而致使动脉管径适应性缩减, 动脉壁腔比(WT/LD)保持恒定。动脉壁细胞成份中 AEC 受 WSS 变化的影响, 而平滑肌细胞则不受影响。在术后 3 天、7 天, AEC 密度较正常对照显著降低 ($P < 0.01$); 而在术后 14 天、30 天, AEC 密度显著增高 ($P < 0.01$)。说明 WSS 对动脉适应性重建的影响, 是通过调节动脉的舒缩所致, 而非壁腔比的变化。WSS 的变化在 AEC 的适应性重建过程中可能起着重要调节作用。

关键词: 剪应力; 动脉; 内皮细胞; 重建

中图分类号: Q66 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-6737(2001)02-0379-04

应力在动脉的重建中起着重要的调控作用, 而且不同的应力形式对动脉结构构建的影响不同^[1]。WSS 是直接作用于 AEC 的应力形式, 它通过直接影响 AEC 及 AEC 介导而间接影响动脉壁其他细胞成分(如平滑肌)和结构。实验证实, 持续降低或增高的 WSS, 可刺激或抑制动脉内膜增厚、中膜平滑肌细胞增殖^[2-6]。尽管实验观察结果各不相同, 但均表明 WSS 的改变可影响动脉的重建。然而, WSS 的动态变化对动脉重建有怎样的影响, 尚未见文献报道。为此, 我们通过计量观察动脉壁的结构参数及细胞成份的改变, 以探讨 WSS 的动态变化对动脉重建的影响。为进一步阐明血流受阻后, 动脉重建的特征及其主要调控因素和机制奠定基础。

1 材料和方法

1.1 动物分组、模型建立及 WSS 检测

60 只雄性日本大耳实验兔(第三军医大学动物所提供), 体重 2-3kg, 随机分为 8 组, 其中正常对照组(C; n=9); 术后 1 小时组(H₁; n=7); 术后 12 小时组(H₂; n=7); 术后 1 天组(D₁; n=8); 术后 3 天组(D₃; n=7); 术后 7 天组(D₇; n=8); 术后 14 天组(D₁₄; n=7); 术后 30 天组(D₃₀; n=7)。模型建立及 WSS 的检测按文献^[7]进行。

1.2 动脉样本的检测

动脉灌注固定、取材后, 每个时相点选取 6 例兔颈总动脉, 每例随机选取二个部位, 即刻通过解剖显微镜目镜测微尺(精确度 0.01mm) 测量处于零负荷状态下动脉的壁厚及内径(动脉壁厚的测量标准为, 仅计量管壁的致密部分)。每个时相点随机选取 3 例兔颈总动脉, 每例选

收稿日期: 2000-09-30

基金项目: 国家自然科学基金资助(39770207), 国家教育部高等院校重点实验室资助

作者简介: 陈卫军, 1963 年生, 讲师, 医学博士, 电话: (023)68752225, E-mail: xhong2000@yeah.net.

取 2 小段动脉, 进行动脉铺片 AEC 苏木素染色, 每张铺片随机选取 5 个视野计量单位面积 (mm^2) AEC 细胞核数目。另外, 每个时相点随机选取 2 例兔颈总动脉, 每例选取 2 小段动脉, 常规石蜡包埋, 连续横断切片 ($7\mu\text{m}$), 随机选取 20 张切片常规 HE 染色, 每张切片选取 3 个视野计量单位横断面 (mm^2) 上平滑肌细胞核数目。数据采用 SPSS6.0-for windows 软件进行两两均数间的 t 检验、数据相关分析等。

2 结 果

2.1 WSS 的变化

WSS 的变化可概括为三个阶段: 正常对照的 WSS \rightarrow WSS 显著降低阶段 (术后 1 小时 \sim 7 天) \rightarrow WSS 显著递增阶段 (术后 7 天以后 \sim 术后 30 天) \rightarrow WSS 回复至正常对照水平阶段 (术后 30 天以后)^[7]。

2.2 动脉壁几何参数的计量

2.2.1 动脉壁厚 除术后 30 天组动脉管壁厚度 ($0.21 \pm 0.06\text{mm}$, $n = 12$) 较正常对照 ($0.26 \pm 0.03\text{mm}$, $n = 12$) 显著减小外 ($P < 0.05$)。术后其它时相点动脉壁厚度无显著变化 ($P > 0.05$, 图 1)。

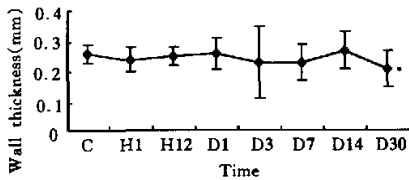


Fig. 1 The changes of arterial wall thickness. (* $P < 0.05$ vs control)

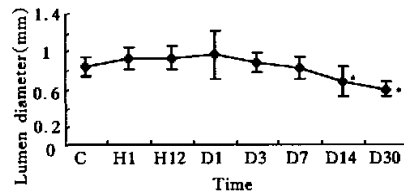


Fig. 2 The changes of arterial lumen diameter. (* $P < 0.01$ vs control)

2.2.2 动脉内径 动脉离体后在无负荷状态下, 均明显回缩, 小于在体血液流动时的管径, 其中术后 14 天组 ($0.69 \pm 0.16\text{mm}$, $n = 12$)、30 天组 ($0.60 \pm 0.08\text{mm}$, $n = 12$) 动脉内径较正常对照 ($0.85 \pm 0.10\text{mm}$, $n = 12$) 显著减小 ($P < 0.01$, 图 2)。

2.2.3 动脉壁厚与内径比 (壁腔比) 术后 1 小时至术后 30 天, 动脉壁厚与管腔内径之比均无显著变化, 即不受 WSS 动态变化的影响 (图 3)。

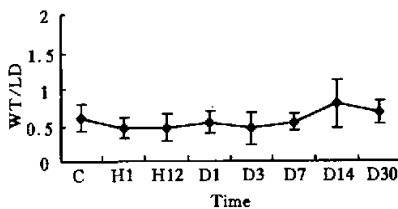


Fig. 3 The changes of WT/LD.

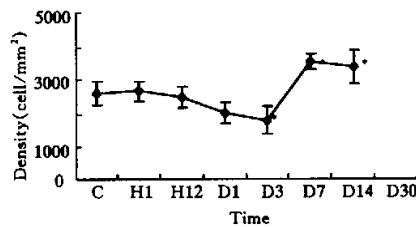


Fig. 4 The changes of AEC density. (* $P < 0.01$ vs control)

2.3 动脉壁细胞成份的计量

内皮细胞的相对数量在术后 3 天组、7 天组单位面积 AEC 数目 ($2046.88 \pm 395.13/\text{mm}^2$, $n=30$; $1812.50 \pm 230.43/\text{mm}^2$, $n=30$) 较正常对照组 ($2590.63 \pm 342.26/\text{mm}^2$, $n=30$) 显著减少 ($P<0.01$), AEC 铺片光镜观察, 胞核稀疏。而术后 14 天组 ($3554.69 \pm 521.15/\text{mm}^2$, $n=30$)、30 天组 ($3398.44 \pm 524.97/\text{mm}^2$, $n=30$) 内皮细胞显著增多 ($P<0.01$, 图 4), AEC 铺片光镜观察, 胞核密集。在术后 1 天~30 天, 单位横断面上平滑肌细胞的数量与正常对照组相比无显著变化。在光镜下观察, 内膜、中膜厚度未见明显改变。

3 讨 论

通过对无负荷状态下动脉结构参数的计量表明, WSS 降低后的动态变化, 实质上是通过调控动脉的舒缩而使动脉管径发生适应性变化。在体动脉管径的逐步缩减, 可能与 AEC 介导的动脉持续收缩有关。在无负荷状态下动脉管径均较在体血流状态下明显回缩, 术后 30 天组动脉壁厚度显著减小及术后 14 天、30 天管腔内径的显著缩减, 均可能与动脉在体长时期的持续收缩密切相关。壁腔比始终保持恒定的结果也说明, WSS 降低后, 对动脉重建的影响, 不是通过中膜及内膜的增生变厚而导致腔内径的缩减。Langille 等^[8], 在颈总动脉血流减小后 2 周的检测也证实, 动脉管径的减小是由于动脉缩小所致, 而非管壁组织的增生。Galt 等^[9]在结扎兔颈外动脉 4 周后观察发现, 同侧颈总动脉内径变小, 中膜增厚, 但中膜截面积、平滑肌数量、内膜等无变化。这种中膜的增厚可能与动脉的收缩有关, 而不是由于平滑肌细胞的增殖所致。我们在动脉壁细胞成份的计量中也发现, 单位横截面中膜平滑肌细胞数量并不随 WSS 的动态变化而改变, 光镜、电镜下也未观察到中膜、内膜的增生肥厚, 这些均进一步表明 WSS 从降低到逐步回复至正常对照水平的动态变化过程中, 对动脉适应性重建的调控, 是通过调节动脉的舒缩所致, 而非动脉壁腔比的改变。从另一方面来看, WSS 降低对动脉适应性重建的调控, 明显不同于其它应力形式对动脉的影响, 如动脉压的升高或降低, 可导致动脉管壁的变厚或变薄, 致使壁腔比发生改变^[1], 这也证实了在动物模型建立后, 颈总动脉近心段动脉压始终未发生改变与检测结果是一致的^[7]。

文献报道, WSS 的降低是血管内膜增厚的主要因素^[3,4], 实验也观察到 WSS 的增高可导致内膜的增厚^[5,6], 这种不同条件导致相同结果的主要原因可能是, WSS 改变后, 由于种种因素而不能调节血管的适应性舒缩所致, 如自体静脉移植段, 或人工血管段植于 WSS 降低的动脉流场中, 人为造成动脉狭窄段致使腔内 WSS 增高等。尽管 WSS 的动态变化不会导致动脉壁腔比的改变, 但对 AEC 的影响却是显而易见的, 在 WSS 显著降低阶段, AEC 的密度较正常对照显著降低, 而在 WSS 递增阶段, AEC 的密度又显著增高。Walpolo 等^[10]在颈总动脉 WSS 降低 5 天后的实验中也观察到, AEC 的数量较正常对照显著减少。这种改变可能与 WSS 影响 AEC 适应性生长密切相关, 提示 WSS 的动态变化在 AEC 的适应性重建过程中可能起着重要调节作用。

参考文献:

- [1] 柳兆荣,李惜惜. 血液动力学原理和方法[M]. 上海: 复旦大学出版社, 1997. 35-42.
- [2] Kraiss L W, Geary R L, Mattsson E J R, et al. *Acute reductions in blood flow and shear stress induce platelet-derived growth factor - A expression in baboon prosthetic grafts*[J]. *Circ Res*, 1996, 79(1):45-53.
- [3] Zhuang Y J, Singh T M, Zarins C K, et al. *Sequential increases and decreases in blood flow stimulates progressive intimal thickening*[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1998, 16(4):301-310.
- [4] Song R H, Kocharyan H K, Fortunato J E, et al. *Increased flow and shear stress enhance in vivo transforming growth factor - beta1 after experimental arterial injury*[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(4):923-930.
- [5] Nichols T C, Bellinger D A, Reddick R L, et al. *Von Willebrand factor does not influence atherogenesis in arteries subjected to altered shear stress*[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18(2):323-330.
- [6] Mattsson E J, Kohler T R, Vergel S M, et al. *Increased blood flow induces regression of intimal hyperplasia*[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17(10):2245-2249.
- [7] 陈卫军, 应大君. 动脉血流改变后壁切应力动态变化的检测与分析[J]. 生物医学工程杂志, 1999, 16(3): 263-265.
- [8] Langille B L, O'Donnell F. *Reductions in arterial diameter produced by chronic decrease in blood flow are endothelium-dependent*[J]. *Science*, 1986, 231(4736):405-407.
- [9] Galt SW, Zwolak RM, Wagner RJ, et al. *Differential response of arteries and vein grafts to blood flow reduction*[J]. *J Vasc Surg*, 1993, 17(3):563-570.
- [10] Walpole P L, Gotlieb A I, Langille B L. *Monocyte adhesion and changes in endothelial cell number, morphology, and F-actin distribution elicited by low shear stress in vivo*[J]. *Am J Pathol*, 1993, 142(5): 1392-1400.

ARTERIAL REMODELING BY THE CHANGES OF WALL SHEAR STRESS IN VIVO

CHEN Wei-jun, YING Da-jun

(Department of Anatomy, Third Military Medical University, Biomechanics Section Under Ministry of Education's Key Lab of Biomechanics & Tissue Engineering, Chongqing 400038, China)

Abstract: To explore the changes of wall shear stress(WSS) effect on arterial remodeling after reducing arterial flow, the reducing flow model was established in 60 rabbits. The following detections were carried out at 8 different time intervals from 0 to 30 days: wall thickness, lumen diameter, arterial endothelial cell(AEC) and smooth muscle cell density. Decreased arterial diameter may be correlated with vasomotion modulated by the changes of WSS. There was no significant difference both in the ratio of wall thickness/ lumen diameter(WT/ LD) and the numbers of smooth muscle cells comparing with that of control. The density of AEC was affected by the changes of WSS, which decreased significantly at 3 and 7days, and increased at 14 and 30 days ($p < 0.01$). The results suggested that WSS influences arterial remodeling by regulating its vasomotion and not changing WT/LD. The changes of WSS may play an important role in AEC remodeling.

Key Words: Shear stress; Artery; Endothelial cell; Remodeling