

• 文献综述 •

[文章编号] 1007-3949(2000)-02-0182-03

动脉壁血管发生与动脉粥样硬化

刘录山 综述, 杨永宗 审校

(衡阳医学院心血管病研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 血管发生, 病理性; 动脉粥样硬化; 血管内皮生长因子

[摘要] 血管发生存在于许多生理与病理过程, 如胚胎发生、肿瘤生长、增殖性糖尿病视网膜病变和炎症修复过程中。但动脉粥样硬化时血管壁血管发生与动脉粥样硬化的关系却未受重视。本文就血管壁血管发生在动脉粥样硬化发生发展中的可能作用进行了综述, 以期引起人们对这方面的关注。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

血管发生 (angiogenesis) 存在于许多生理与病理过程中, 如胚胎发生、肿瘤生长、增殖性糖尿病视网膜病变和炎症修复过程中。本文就正常动脉壁微循环及动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 中血管发生的作用与意义作一综述。

1 正常动脉壁血液供应及其病变后果

在正常大中动脉血管壁中, 外膜及中膜外 1/3 由临近的小动脉提供血液供应并在这些区域形成丰富的毛细血管网, 称为血管滋养管 (vasa vasorum); 内膜及中膜内 2/3 由大动脉管腔血液直接提供营养成分及氧气, 没有毛细血管网的存在。正常动脉壁微循环在不同的物种及同一个体不同部位的血管均存在着差异。Schlichte 等^[1] 对人、狗、鸡、兔胸主动脉的血管滋养管情况作了比较研究。动脉壁血管滋养管的丰度按狗、人、鸡、兔依次递减, 但对 As 的易感性按狗、人、鸡、兔依次递增。在人类, 肺动脉壁具有大量的血管滋养管, 其他血管如胸主动脉等动脉壁上血管滋养管较少, 肺动脉却很少发生 As, 因而不同部位动脉发生 As 的差异可能与血管滋养管的丰度有关。Barker 等^[2] 将微型猪髂动脉的血管滋养管结扎后, 观察相应部位血管壁的变化。结果表明, 结扎部位动脉壁中膜有一明显的缺氧区存在; 3 周后该处内膜明显增生, 增生的内膜主要由平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 组成。Heistad 等^[3] 结扎狗胸主动脉的血管滋养管后, 引起了中膜的坏死, 这在 Barker 等的实验中是未曾见到的现象。Stefanadis 等^[4] 的实验发现阻断外膜血管滋养管的血液供应可引起动脉弹性下降、中膜坏死、胶原纤维与弹力纤维比值改变等。这些实验结果的不一致有待进一步的研究加以证实或排除。Nakata 等^[5] 用凝血酶和明胶混合物闭合血管滋养管后, 也观察到了与 Barker 等类似的内膜增殖性病变的发生。Booth 等^[6] 将一个较松的硅化橡胶颈圈置于兔颈动脉外面, 在未引起血管内膜损伤性改变和血管形态改变的情况下, 诱发了平滑肌细胞增殖和泡沫细胞形成, 最终导致了 As

的发生。其机理可能是颈圈放置闭合了外膜的血管滋养管, 导致了中膜外 1/3 平滑肌细胞缺氧, 促使它们向内膜下迁移^[7]。以上这些实验结果提示, 动脉壁的血管滋养管的丰度与 As 发生的易感性可能有一定的关系。

2 动脉粥样硬化和血管发生的病理学联系

1876 年, Koester^[8] 首先报道了发生动脉粥样硬化的人血管内膜有新生血管的存在。其他许多研究也证实了 As 病变中有内膜血管化的情况存在^[9]。内膜新生血管的来源主要是外膜血管滋养管穿过中膜而来, 也不排除直接源于大动脉管腔的可能性^[10]。这些新生血管仅是些简单的内皮细胞围成的管道, 周围没有支撑的结缔组织, 没有基底膜, 也没有感受血流或血压的受体^[11]。已有的研究提示, 内膜新生血管形成与内膜的厚度有着密切的关系。Geiringer^[12] 认为只有当内膜厚度的绝对值超过 350 μm 时, 增厚的内膜中才有新生血管的出现。Moulton^[13] 在载脂蛋白 E - / - 小鼠 As 病变中发现, 病变厚度小于 250 μm 时很少见到内膜新生血管的存在; 而当内膜厚度大于 250 μm 后, 内膜新生血管的检出率是前者的 9 倍; 但新生血管的数目与内膜的厚度不相关, 据此认为除病变大小外, 病变内细胞密度、淋巴细胞浸润以及基质成分等因素也影响着斑块内新生血管的生成。同时, 尽管斑块大小与内膜内新生血管密度缺乏线性关系, 但斑块大小仍可作为内膜新生血管存在的指示标志。Zhang 等^[11] 则认为只有当内膜厚度占整个血管壁厚度的 50% 以上时才可能出现内膜的血管化, 内膜中新生血管的数目与内膜厚度呈正相关 ($r = 0.663$), 与大血管管腔大小呈负相关 ($r = 0.721$)。Kumamoto^[14] 也认为, 尽管在 As 斑块中, 新生血管的分布与密度有差异, 但新生血管的密度与大动脉管腔狭窄程度还是呈正相关的。Chen^[15] 等按 AHA 的 As 病变分期标准, 研究了各期病变中血管内膜新生血管发生发生率情况, 结果如下: 弥散性内膜增厚, 0%; iv 型, 31%; Ⅲ型, 42%; Ⅳ型, 66%; Ⅴ型, 72%; Ⅵ型, 79%; v 型, 100%。可以看出, 随着病变从 iv 型向 v 型进展, 新生血管的检出率也增加。但弥散性内膜增厚病变中是否有新生血管的生成尚有争论^[12]。在人动脉粥样硬

[作者简介] 刘录山, 男, 27 岁, 博士研究生。杨永宗, 男, 病理生理学教授, 博士研究生导师。

化病变中,血管发生总的发生率为 40%~53%^[16],在鼠类动脉粥样硬化模型中仅为 13%^[13],这可能反应了新生血管发生在不同物种间存在差异。但这种差异是否与不同物种中 As 发生率差异相平衡尚不知道。

3 动脉粥样硬化血管壁血管发生的调节

Bjornheden^[17]利用缺氧标志检测发生 As 的动脉壁中氧的分布情况,结果表明从大血管管腔与外膜向管壁中心,氧的供应呈递减趋势,在 As 斑块深部距大血管管腔及外膜血管滋养管 200~300 μm 处有一宽 200~300 μm 的缺氧区存在。缺氧是血管发生的重要的诱导因子^[18]。缺氧通过诱导血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)基因 5'端缺氧诱导元件的表达,使得 VEGF 在平滑肌细胞及巨噬细胞中的转录及表达增强。VEGF 是目前已知最强最主要的诱导血管发生的生长因子,还能诱导其它细胞因子的表达增强及表达 VEGF 受体的单核细胞的迁移^[19],而单核细胞向内膜下的迁移在 As 的发生发展中都具有十分重要的意义。最近 Chen^[15]等应用原位免疫组织化学方法研究证实,在 As 斑块中,平滑肌细胞及巨噬细胞中都有 VEGF 的强表达,VEGF 阳性细胞数目与内膜血管化程度呈正相关,且 VEGF 阳性细胞数目的分布与新生血管的分布高度一致,即主要位于斑块肩部与纤维帽部位,而这些部位是单核/巨噬细胞浸润和肉芽组织形成的常见部位。需要指出的是,除缺氧外,几乎所有参与动脉粥样硬化发生发展的生长因子和细胞因子^[20]都能上调平滑肌细胞、巨噬细胞和其它细胞中 VEGF 的表达。因此 VEGF 在血管壁血管发生中处于十分重要的地位。具有血管发生的伤口愈合模型表明单核/巨噬细胞是疤痕组织血管化中起主要作用的细胞类型^[21]。同样单核/巨噬细胞在 As 血管壁血管发生中也起着十分重要的作用。巨噬细胞除了是斑块中 VEGF 生成的主要细胞类型外,还可释放金属基质蛋白降解酶,降解细胞外基质,从而有利于血管发生。这些新生血管内皮上常有高水平的粘附分子(VCAM-1、ICAM-1 和 E-选择素)表达^[22,23],这些高表达的粘附分子是单核/巨噬细胞向病变部位迁移的重要的调节因素,从而形成了一个促进病变部位血管发生的正反馈调节机制。病理学研究也证实斑块中新生血管与单核/巨噬细胞、T 细胞、肥大细胞的分布区域相一致。Falcone^[24]还报道,巨噬细胞和泡沫细胞能释放 bFGF 和 β -TGF。bFGF 是一已知的强力促血管发生因子, β -TGF 能增强单核/巨噬细胞中尿激酶纤溶酶原激活剂和 VEGF 的表达,此两者都与血管发生有关。近来 Koch 等^[25,26]报道在动脉粥样硬化斑块中有白细胞介素-8 的存在且白细胞介素-8 也具有促血管发生的作用,这种作用可被白细胞介素-8 抗体或白细胞介素-8 反义核酸所阻断。随着对动脉粥样硬化血管壁新生血管形成研究的不断深入,肯定会有更多的促血管发生的因子被发现,但 VEGF 在其中起着最主要的作用,在目前是毋庸置疑的。

4 血管发生在动脉粥样硬化中的作用

血管发生参与动脉粥样硬化的直接证据来自 Moulton^[13]等的研究,他们应用抑制血管发生的药物 TNP-470 和 endostatin 作用于发生 As 的载脂蛋白 E-/- 小鼠,结果斑块部位的血管发生受到明显的抑制,斑块的体积也随之缩小,但血液中胆固醇水平无变化。对照组斑块中血管发生与斑块体积无明显改变。Zhang^[10]等实验表明,血液中的成分如白蛋白、纤维蛋白原等可以从高通透性的新生血管中渗漏出来。白蛋白可引起血管壁的水肿,促进斑块的生长。渗漏的蛋白成分还可引起炎症细胞的浸润和炎症反应的发生。同时含 IgG、IgM 的炎细胞也可以从新生血管中渗漏出来,参与促进 As 的发生发展。Groszek^[27]指出,随着 As 的进展,纤维帽形成后成为脂蛋白进入管壁的屏障;此时,伸展入斑块内具有高通透性的新生血管成为斑块中脂蛋白的主要来源。通过这种方法使得在中晚期 As 病变中,在大的纤维帽覆盖的情况下斑块中的脂质的积聚仍能持续增加。具有高通透性的新生血管还能向斑块区提供参与 As 发生发展的生长因子和细胞因子。过去大动脉血管内皮的损伤在 As 病变中的作用得到了广泛的肯定并一直是大家研究的焦点。但 Groszek^[27]认为,动脉壁微血管内皮的损伤具有同等重要的意义,其重要性在于它们能成为脂蛋白和其它血液成分如血小板进入内膜下间隙的位点。这种损伤如发生在血管滋养管中可发动 As 过程,如发生在新生血管中可加速 As 的进展。糖尿病并发 As 可能是这种损伤模式的典型代表。

斑块内新生血管形成的临床重要性在于它与斑块破裂、血管壁出血和不稳定性心绞痛高度相关。Tenaglia^[28]等研究了不稳定性心绞痛与斑块中新生血管间的关系。结果表明,在 18 例有不稳定性心绞痛的标本中,9 例(50%)有大量新生血管形成;而在 10 例稳定性心绞痛标本中,仅有 1 例(10%)有新生血管形成。他们提出了新生血管在不稳定性心绞痛中起作用的几个可能机制:一是斑块血管发生区域有大量的细胞增殖,这包括巨噬细胞、平滑肌细胞和内皮细胞,而我们已知细胞增殖在 As 的发病机制中有着重要的意义;二是新生血管由于管壁发育不完善而易碎,导致斑块内出血、斑块破裂和血栓形成;三是在不稳定性心绞痛病变斑块中大量新生血管发生,新生内皮细胞上 VCAM-1、ICAM-1、E-选择素等粘附分子表达增加,导致病变中炎细胞的浸润增加。这些细胞释放蛋白酶使纤维帽变薄,导致了斑块破裂和不稳定性心绞痛的发生。Barger^[9]等还提到了另外一种新生血管参与不稳定性心绞痛发生的可能机制:在斑块部位的平滑肌细胞,由于钙化与纤维帽的阻隔,因而与大血管腔中的缩血管物质是不能接触的,新生血管在斑块中的存在则为缩血管物质与平滑肌细胞的接触提供了通道,而在新生血管区较其它区域也确实有较高浓度的缩血管物质存在,这将导致局部的血管痉挛和不稳定性心绞痛的发生。

动脉粥样硬化在经过近两个世纪的研究之后,其发病机制仍未彻底阐明,寻求较佳的防治方法仍是目前研究的焦点。对血管壁血管发生进行调节也许能为我们认识 As 的发病机制和防治 As 提供一个新的视点。

参考文献

- [1] Schlichter JG, Harris R. The vascularization of the aorta. A comparative study of the aortic vascularization of several species in health and disease [J]. *Am J Med Sci*, 1949, **218**: 610– 615
- [2] Barker SGE, Talbert A, Cottam S, et al. Arterial intimal hyperplasia after occlusion of the adventitial vasa vasorum in the pig [J]. *Arterioscler Thromb*, 1993, **13**: 70– 77
- [3] Heistad DD, Marcus ML, Larsen GE, et al. Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall [J]. *Am J Physiol*, 1981, **240**: H781 – 787
- [4] Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, et al. Effect of vasa vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals [J]. *Circulation*, 1995, **91**: 2 669– 678
- [5] Nakata Y, Shionoya S. Vascular lesions due to obstruction of the vasa vasorum [J]. *Nature*, 1966, **212**: 1 258– 259
- [6] Booth RFG, Martin JF, Honey AC, et al. Rapid development of atherosclerotic lesions in the rabbit carotid artery induced by perivascular manipulation [J]. *Atherosclerosis*, 1989, **76**: 257– 268
- [7] Martin JF, Booth RFG, Moncada S. Arterial wall hypoxia following hypoperfusion through the vasa vasorum is an initial lesion in atherosclerosis [J]. *Eur J Clin Invest*, 1990, **20**: 588– 592
- [8] Koester W. Endarteritis and arteritis [J]. *Berl Klin Wochenschr* 1876, **13**: 454– 455
- [9] Barger AC, Beeuwkes R, Lainey LL, et al. Hypothesis: vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries: A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis [J]. *N Eng J Med*, 1984, **310**: 175– 177
- [10] Zhang YX, Cliff WJ, Schoeffl GI. Immunohistochemical study of intimal microvessels in coronary atherosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 1993, **143**: 164– 172
- [11] Cragg AH, Einzig S, Rysaoy JA, et al. The vasa vasorum and angioplasty [J]. *Radiology*, 1983, **148**: 75– 80
- [12] Geiringer E. Intimal vascularization and atherosclerosis [J]. *J Pathol Bacteriol*, 1951, **63**: 201– 211
- [13] Moulton KS, Heller E, Kinerding MA, et al. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E- deficient mice [J]. *Circulation*, 1999, **99**: 1 726– 732
- [14] Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance [J]. *Hum Pathol*, 1995, **26**: 450– 456
- [15] Chen YX, Nakashima Y, Tanaka K, et al. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in atherosclerotic intimas of human coronary arteries [J]. *ATVB*, 1999, **19**: 131– 139
- [16] O'Brien ER, Garvin MR, Dev R, et al. Angiogenesis in human coronary atherosclerotic plaques [J]. *Am J Pathol*, 1994, **145**: 883– 894
- [17] Bjornheden T, Levin M, Evaldsson, et al. Evidence of hypoxic areas within the arterial wall in vivo [J]. *ATVB*, 1999, **19**: 870– 876
- [18] Knighton DR, Hunt TK, Scheuenstuhl H, et al. Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages [J]. *Science*, 1983, **221**: 1 283– 285
- [19] Barleon B, Sozzani S, Zhou D, et al. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1 [J]. *Blood*, 1996, **87**: 3 336 – 343
- [20] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, **362**: 801– 809
- [21] Hunt TK, Knighton DR, Thakral KK, et al. Studies on inflammation and wound healing angiogenesis and collagen synthesis stimulated in vivo by resident and activated wound macrophage [J]. *Surgery*, 1981, **96**: 48– 54
- [22] O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques: Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 1993, **92**: 945– 951
- [23] O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, et al. Neovascular expression of E-selectin intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content [J]. *Circulation*, 1996, **87**: 3 336– 343
- [24] Falcone DJ, McCaffrey TA, Haimovitz-Friedman A, et al. Macrophage and foam cell release of matrix-bound growth factors [J]. *J Biol Chem*, 1993, **268**: 11 951– 958
- [25] Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis [J]. *Science*, 1992, **258**: 1 798– 801
- [26] Koch AE, Kunkel SL, Pearce WH, et al. Enhanced production of the chemotactic cytokines interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 in human abdominal aortic aneurysm [J]. *Am J Pathol*, 1993, **142**: 1 423– 431
- [27] Groszek E, Grundy SM. The possible role of the arterial microcirculation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *J Chron Dis*, 1980, **33**: 679– 684
- [28] Tenaglia AN, Peters KG, Sketch MH, et al. Neovascularization in atherectomy specimens from patients with unstable angina: implications for pathogenesis of unstable angina [J]. *Am Heart J*, 1998, **135**: 10– 14

(1999-12-29 收到, 2000-05-21 修回)

(此文编辑 朱雯霞)