

# 动脉外膜炎在动脉粥样硬化发病学中的应用

王建丽 综述, 胡维诚 审校

(山东大学医学院病理学与病理生理学研究所, 山东省济南市 250012)

**[关键词]** 病理学与病理生理学; 动脉外膜炎与动脉粥样硬化; 综述; 动脉粥样硬化; 发病机制; 血管外膜炎; 细胞浸润

**[摘要]** 动脉粥样硬化的发生是多因素综合作用的结果。动脉外膜炎细胞浸润能通过各种细胞因子的产生, 协同其他多种因素引发中间许多复杂的信号传导过程促进动脉粥样硬化形成。

**[中图分类号]** R363

**[文献标识码]** A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生是多因素综合作用的结果。目前关于 As 发病机制占主导地位的还是 Ross<sup>[1]</sup>提出的损伤—反应假说(the response-to-injury hypothesis), 该假说认为 As 病变是从血管内膜损伤开始。长期以来动脉外膜与动脉粥样硬化的关系少有人关注。近年来有些研究提示动脉外膜炎与 As 形成和血管再狭窄有关, 可能是诱发动脉粥样硬化的因素之一。现将动脉外膜炎在诱导动脉粥样硬化的发生中所起作用做一综述。

## 1 外膜炎概念的提出

早在 1915 年, Albut<sup>[2]</sup>就报道在动脉粥样硬化病灶的血管外膜中有炎细胞存在。1940 年 Horn<sup>[3]</sup>、1956 年 Gerlis<sup>[4]</sup>亦先后发现 As 血管外膜存在炎细胞浸润。1962 年 Schwartz<sup>[5]</sup>报道血管外膜炎细胞浸润与动脉粥样硬化病变程度呈正相关, 作者将血管外膜炎细胞浸润的程度分为三级: I 级无炎细胞浸润; II 级有轻度炎细胞浸润, 炎细胞呈多灶性分布, 每个炎细胞灶不超过 20 个细胞, 或炎细胞集中呈单个灶性浸润, 细胞总数不超过 100 个; III 级为重度炎细胞浸润, 细胞呈多灶性分布, 每个炎灶细胞数超过 20 个或炎细胞呈单个浸润灶, 细胞数等于或超过 100 个。此后, 血管外膜炎细胞浸润与动脉粥样硬化关系并未受到学术界的重视。1996 年 Wilcox<sup>[6]</sup>开始用“外膜炎(adventitia inflammation)”一词来讨论外膜炎细胞浸润与 As 的关系。所谓“外膜炎”是指血管外膜中存在较多炎细胞浸润, 有或无外膜滋养血管腔内炎细胞的聚集, 除具有炎症最具特征性的渗出改变外, 外膜还有明显的巨噬细胞、成纤维细胞增殖。用免疫组织化学方法检测血管外膜中细胞增殖指标 Ki-67、成纤维细胞标志物 Vimentin, 两项指标在外膜组织中高表达<sup>[5]</sup>。

## 2 动脉外膜炎与动脉粥样硬化病灶形成的关系

### 2.1 动脉外膜炎参与动脉粥样硬化早期发生

2.1.1 外膜炎对动脉内膜的影响 随着人们对 As 机制的认识和研究的深入, 越来越多的证据表明外膜炎可能是 As 发生、发展的原因之一。90 年代初 Parums 等<sup>[7]</sup>在动物实验中发现, 高脂喂养的猴子和猪的大动脉外膜组织中大量巨噬细胞的浸润先于动脉内膜损伤出现。于是, 动脉外膜炎在 As 病变早期的出现开始引起部分人的注意。

胡维诚等<sup>[8]</sup>研究 60 周龄以上载脂蛋白 E 基因敲除(载脂蛋白 E<sup>-/-</sup>)小鼠心脏心底部分连续切片时, 观察到心肌冠状动脉的分支内的粥样硬化病灶外膜均有明显的血管周围炎症, 外膜炎细胞浸润早于病灶出现。而且, 炎细胞浸润面积大于病灶面积。还有一些部位的血管外膜有炎细胞浸润, 但内膜尚未出现病灶。上述血管外膜的组织学特点提示, 动脉外膜炎可能是诱发 As 发生的早期重要因素之一。

近年来的一些研究支持动脉外膜炎是 As 发生、发展的早期因素这一观点。Prescott 等<sup>[9]</sup>将吸附了内毒素的细线沿大鼠股动脉埋放, 以此诱导动脉外膜发生炎症。应用电子透射显微镜证实嗜中性粒细胞、单核细胞通过外、内弹力板从外膜和内膜向血管壁内迁移。一周后, 埋放细线处相对应的血管内膜表面下有大量平滑肌细胞增殖, 新内膜形成, 同时引起新生内膜处炎细胞聚集, 刺激中膜平滑肌细胞向内膜下迁移, 提示内膜的变化是由外膜炎引起的。Kim Rayner 等<sup>[10]</sup>发现, 载脂蛋白 E<sup>-/-</sup>小鼠的 As 病变出现前, 主动脉壁外膜先出现各种炎细胞浸润。由于血管周围外膜组织有较多巨噬细胞的浸润, 因而, 外膜中有巨噬细胞分泌的 MCP-1 表达。并且动脉外膜、中膜和内膜的 JE/MCP-1 在不同时段呈不同程度表达(表 1), 随动物喂养时间的延长 JE/MCP-1 的表达逐渐增强。最突出的特点是动脉内膜在未出现任何肉眼可见的 As 损伤之前, 外膜中就已经有炎细胞分泌的 JE/MCP-1 以及它的受体 CCR2 的表达, 并应用免疫组织化学和原位杂交双重检测方法在蛋白和基因水平上予以支持。

**[收稿日期]** 2003-04-29 **[修回日期]** 2003-12-03

**[基金项目]** 山东省自然科学基金(Y2003C07)资助

**[作者简介]** 王建丽, 女, 1966 年出生, 山东省济南市人, 硕士, 讲师。胡维诚, 男, 1945 年出生, 教授, 博士研究生导师, 主要从事动脉粥样硬化发病机制的研究, 联系电话为 0531-8382044; E-mail 为 blsl@slu.edu.cn

表 1. JE 和 CCR2 的表达程度

时间	外膜		中膜平滑肌层		内膜损伤处	
	JE	CCR2	JE	CCR2	JE	CCR2
0 周	+	-	-	-	-	-
1-2 周	+	-	-	-	+	-
4 周	++	+	-	-	++	+/-
8 周	+++	++	-	-	+++	+/-
12 周	+++	++	-	-	+++	+/-

内膜的变化可能与动脉外膜炎症时多种细胞因子、粘附蛋白等分泌有关。外膜浸润的炎细胞中 B 淋巴细胞占 55%, T 淋巴细胞占 35%, 单核—巨噬细胞占 10%<sup>[11]</sup> 另外还有少量肥大细胞<sup>[12]</sup> 这些炎性细胞分泌的干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , INF- $\gamma$ )、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)<sup>[13]</sup> 等是重要的免疫介质即细胞因子, 这些细胞因子参与了 As 的免疫反应, 在 As 形成中起重要作用。T 淋巴细胞活性可被巨噬细胞所递呈的抗原所激发, 分泌的 INF- $\gamma$  能诱导内皮细胞和平滑肌细胞表达 MHC II, 使内皮细胞具有抗原递呈功能, 启动免疫反应<sup>[14]</sup>。此外, 由激活的单核细胞分泌的 IL-1 能诱导内皮细胞和平滑肌细胞增殖。激活的巨噬细胞分泌的 TNF- $\alpha$  能诱导内皮细胞的促凝活性和表达对白细胞特异的粘附蛋白, 诱导内皮细胞和平滑肌细胞 MHC 基因的表达。外膜组织中 IgG 和 IgM 的检出说明外膜炎症也参与了 As 的体液免疫反应<sup>[10]</sup>。T 淋巴细胞能诱导 B 淋巴细胞表型的转换, 在调节 B 淋巴细胞产生抗体等功能上起重要作用。外膜巨噬细胞分泌和释放的大量 MCP-1 是 As 形成过程中趋化和激活单核细胞的重要因子。它作为信号通过一系列复杂的信号传导系统, 不断诱导中膜平滑肌细胞和血管内皮细胞合成和释放 MCP-1。血液中的单核细胞在其趋化作用下与血管壁粘附并迁入内膜, 进而活化, 吞噬脂质形成泡沫细胞。外膜炎症时大量 MCP-1 的分泌和释放可能是启动 As 发生的关键环节之一。

Okamoto<sup>[15]</sup> 做猪冠状动脉球囊血管成形术, 血管内皮细胞出现类似高脂饮食的变化, 术后 2 h 损伤的血管外膜中首先出现 VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、E 选择素、P 选择素 mRNA 和蛋白的表达, 嗜中性粒细胞、巨噬细胞的迅速聚集于外膜中, 3 天后动脉内膜嗜中性粒细胞、巨噬细胞浸润逐渐增加, 血管内皮细胞有 ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、平滑肌细胞有 VCAM-1 表达<sup>[16]</sup>。虽然外膜炎症细胞的聚集是怎样诱导血液中的单核细胞粘附进入内皮细胞下, 进而导致 As 早期病变形成的具体机制还不十分明确, 但 VCAM-1、ICAM-1、P 选择素和 E 选择素等<sup>[17]</sup> 在 As 早期病变中有重要作用<sup>[5]</sup>。在内膜发生改变以前就已出现外膜炎细胞浸润, 炎细胞释放的 MCP-1 等趋化因子经过中间一系列复杂机制诱导血管内膜、中膜粘附分子和选择素的表达, 吸引单核细胞对内皮细胞粘附、迁移, 有

助于启动 As 的形成。球囊成型术后炎性细胞的浸润还触发了动脉血管内膜细胞、外膜肌成纤维细胞的增殖, 参与了血管再狭窄和重塑过程<sup>[15]</sup>。

2.1.2 外膜炎症对动脉中膜的影响 动脉外膜炎症既可以通过影响内膜而诱发 As 病灶的发生, 同时还可以作用于中膜促进 As 的发生、发展。外膜炎症发生后, 相对应的血管中膜平滑肌细胞在一周内大量增殖, 血管中膜靠近外膜炎细胞的平滑肌细胞表型改变并大量增殖<sup>[6]</sup>, 提示炎细胞可能以旁分泌方式刺激周围平滑肌细胞的分化和增殖。外膜发生炎症后, 淋巴细胞、巨噬细胞和肥大细胞<sup>[18]</sup> 等多种炎细胞聚集在外膜组织和外膜滋养血管中, 外膜中肥大细胞是唯一含组胺的细胞, 激活的肥大细胞释放组胺直接扩散进入动脉中膜, 也可以通过滋养血管<sup>[6]</sup> 这一途径将组胺输送到动脉中膜, 组胺与中膜平滑肌上的组胺受体结合引起平滑肌收缩。另外, 前列腺素 D<sub>2</sub>、白三烯 C<sub>4</sub> 等血管活性物质和组胺一样, 都能导致冠状动脉痉挛<sup>[12]</sup>。冠状动脉的持续痉挛会造成血管内皮细胞缺血、缺氧而受损, 继发 As。如果给予外膜炎动物实验模型地塞米松治疗, 不仅可抑制白细胞向中膜的迁移, 还可减少白细胞对中膜平滑肌细胞向内膜迁移的刺激<sup>[9]</sup>。此外, 内皮素 1 是强丝裂素原, 有促进血管中膜平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖作用, 血管外膜炎症时的血管损伤反应与高脂喂养大白鼠一样可诱发血浆内皮素 1 的升高<sup>[19]</sup>。唐朝枢等<sup>[20]</sup> 利用血管外膜源性一氧化氮 (nitric oxide, NO) 可抑制内皮素 1 刺激 VSMC 增殖并舒张中膜平滑肌。说明外膜炎症对中膜的影响也是参与、促进内膜 As 病灶形成的一个重要环节。

## 2.2 动脉外膜炎是动脉粥样硬化晚期的病理变化

多数学者认为, 动脉粥样硬化发生是由于高脂血症、高血压等危险因素等破坏了内皮细胞的完整性而从动脉内膜损伤开始, 内膜的增生和中膜平滑肌向内膜下迁移是 As 的重要病变, 所以对动脉粥样硬化病变的认识更注重血管内膜和中膜的改变, 而忽略了与 As 斑块相邻的血管外膜的变化。Albutt<sup>[2]</sup>、Ophuls<sup>[21]</sup> 和 Gerlis<sup>[4]</sup> 较早注意到冠状动脉粥样硬化病变的血管外膜有炎细胞浸润的现象, 同时还发现, 发生 As 病变的主动脉、颈部血管、髂血管等部位的外膜也同样存在炎细胞浸润<sup>[6]</sup>, 说明 As 与外膜炎症之间有内在联系。而且, 动脉外膜炎细胞浸润程度与 As 斑块严重程度相关。无病变的动脉血管外膜无炎细胞浸润; As 病变轻的血管外膜炎细胞浸润率为 11%~25%; 晚期严重 As 斑块病灶的外膜 75%~81% 有炎细胞浸润, 有血栓形成的粥样斑块的血管外膜炎细胞浸润更严重<sup>[5]</sup>, 提示血管外膜炎细胞浸润是继发于 As 晚期病灶的一种病理改变<sup>[22]</sup>, 粥样斑块的严重程度随炎细胞浸润而加重有的炎细胞甚至呈淋巴小结样浸润<sup>[23]</sup>。外膜炎细胞浸润还与 As 病变晚期斑块的稳定性密切相关, 不稳定斑块的外膜炎细胞浸润数量多于稳定的斑块, 当大量炎细胞浸润外膜组织时, 不稳定粥样斑块很容易出现斑块破裂而并发血栓形成<sup>[24]</sup>, 使动脉管腔狭窄甚至阻塞。

动脉粥样硬化晚期外膜组织浸润的炎细胞主要是淋巴细胞和巨噬细胞<sup>[6]</sup>, 也有研究显示外膜炎细胞浸润多数是淋

巴细胞,只有少数巨噬细胞、树突状细胞和浆细胞<sup>[23]</sup>。有人认为这些细胞的出现与动脉内膜病变的吸收<sup>[2]</sup>或增生组织的清除有关,是外膜对粥样硬化病变的反应<sup>[25]</sup>。淋巴细胞的出现,提示免疫反应参与了As的发生和发展<sup>[13,26]</sup>机制仍不完全清楚,可能是晚期动脉粥样硬化病灶常有中心坏死,细胞溶解或坏死可能使隐藏其中的抗原暴露,坏死细胞释放的水解酶所致蛋白部分降解或变性造成新的抗原决定簇<sup>[13]</sup>。

### 3 动脉外膜炎的研究方法

探讨外膜炎在As早期形成过程中的作用,除观察病人血管周围外膜炎细胞的浸润情况外,多用动物实验的方法进行研究,所用动物一般采用猴子、猪、兔、大鼠、小鼠。前三种动物由于病变能够形成斑块,是研究炎症在整个As发病过程中的作用和不同时期变化的较好模型。目前文献报道的研究外膜炎与As关系的动物实验方法主要有以下几种:①套管法<sup>[27,28]</sup>:将2~3mm长、内径与动脉血管外径相符的软硅胶管纵向剖开,套于动脉外侧壁,然后用胶黏剂封口,使软硅胶管内壁与动脉外膜接触,但不可过紧,以免血管壁受压变形使血液动力学发生改变,致使血管壁切应力增大损伤血管内皮细胞。主要是利用机械性刺激,造成血管外膜的无菌性炎症。②涂擦法<sup>[29]</sup>:配制0.25mol/L CaCl<sub>2</sub>溶液或0.05mol/L硫酸胶,将其中一种液体均匀涂擦于实验动物的主动脉周围外膜组织上。利用药物的化学性刺激,造成动脉外膜的炎症,同时也是研究动脉瘤常用的方法之一。③埋线法<sup>[21]</sup>:先将动脉鞘稍做剥离,把吸附了内毒素的细线沿股动脉或颈动脉走向、贴近动脉外膜埋放,使毒素对外膜造成刺激产生外膜的炎症反应。

以上所述三种造成外膜炎的方法能帮助我们研究外膜炎细胞浸润与动脉粥样硬化发生的关系,但所复制的病变模型与体内的实际情况相差较大。最近几年,转基因和基因剔除技术的发展,提供了大批对As敏感性极强的小鼠种系,在这中间载脂蛋白E基因剔除小鼠载脂蛋白E(-/-)有明显的基因型变化,普通喂食几个月内即可自发形成As损伤,如果喂高脂饮食,病变能更快形成,所形成的As损伤与人类的表现、分布和过程相似,病变早期即出现血管外膜炎细胞浸润,因此,载脂蛋白E(-/-)小鼠成为目前最为理想的研究As和探讨外膜炎与动脉粥样硬化关系的动物模型<sup>[10,30]</sup>。

### 4 结束语

通过文献回顾,许多资料提示外膜炎的出现使血管周围微环境发生相应变化,这种变化会对诱发As发生有很大影响。研究外膜炎与内膜病灶形成关系,外膜炎细胞的浸润是如何通过各种促炎因子、细胞因子等的产生,协同其他多种因素引发中间许多复杂的信号传导过程,促进炎症细胞粘附、中膜增生及新内膜形成,还有待我们进行更深入的研究。

### [参考文献]

- [1] Ross R. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science*, 1973, **180** (93): 1 332-339
- [2] Allbatt C. Diseases of the arteries including angina pectoris. London: Macmillan Co, 1915; 468
- [3] Hom H, Finkelstein LE. Arteriosclerosis of the coronary arteries and the mechanism of their occlusion. *Am Heart J*, 1940, **19**: 665-682
- [4] Gerlis IM. The significance of adventitial infiltrations in coronary atherosclerosis. *Br Heart J*, 1956, **18**: 166
- [5] Schwartz CJ, Mitchell JR. Cellular infiltration of the human arterial adventitia associated with atheromatous plaques. *Circulation*, 1962, **26**: 73-78
- [6] Wilcox JN, Scott NA. Potential role of the adventitia in atherosclerosis. *Int J Cardiol*, 1996, **54** (Suppl): S521-535
- [7] Parums DV, Mitchinson MJ. Demonstration of immunoglobulin in the neighbourhood of advanced atherosclerosis plaques. *Atherosclerosis*, 1981, **38** (1-2): 211-216
- [8] 胡维诚, 李莉, 陈融, Polinsky P, Schwartz SM. 载脂蛋白E基因剔除小鼠心肌微动脉内“微病灶”与外膜炎。 *中国病理生理杂志*, 2001, **17** (11): 1 147
- [9] Prescott MF, McBride CK, Court M. Development of intimal lesions after leukocyte migration into the vascular wall. *Am J Pathol*, 1989, **135** (5): 835-846
- [10] Rayner K, Van Eersel S, Groot PH, Reape TJ. Localisation of mRNA for JE/ MCP-1 and its Receptor CCR2 in atherosclerotic lesions of the apoE knockout Mouse. *Vasc Res J*, 2000, **37** (2): 93-102
- [11] Ramshaw AL, Parums DV. Immunohistochemical characterization of inflammatory cells associated with advanced atherosclerosis. *Histopathology*, 1990, **17** (6): 543-552
- [12] Petri Laine, Maijia Kaartinen, Antti Perattila, et al. Association Between Myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation*, 1999, **99**: 361-369
- [13] 范乐明. 动脉粥样硬化的炎症和免疫机制. *中国动脉硬化杂志*, 1994, **2** (1): 51-54
- [14] Pober JS, et al. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 1989, **9**: 567
- [15] Okamoto E, Couse T, Leon HD, Vinten-Johansen J, Goodman RB, Scott NA, et al. Perivascular inflammation after balloon angioplasty of porcine coronary arteries. *Circulation*, 2001, **104** (18): 2 228-235
- [16] Oguchi S, Dimayuga P, Zhu J, Chyu KY, Yano J, Shah PK, et al. Monoclonal antibody against vascular cell adhesion molecule-1 inhibits neointimal formation after periaortic carotid artery injury in genetically hypercholesterolemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (7): 1 729-736
- [17] 杨向东, 杨永宗. 粘附分子与动脉粥样硬化的关系. *中国动脉硬化杂志*, 1998, **6** (3): 267-270
- [18] Higuchi ML, Gutierrez PS, Hezema HG, Palomino SA, Aiello VD, Silvestre JM. Comparison between adventitial and intimal inflammation of ruptured and nonruptured atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Arq Bras Cardiol*, 2002, **79** (1): 20-24
- [19] 李瑞峰, 温海涛, 李莉, 陈融, 任冬梅, 郭成浩. 半边莲不同组分对内皮细胞内皮素及内皮源性一氧化氮合酶代谢的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (1): 19-22
- [20] 袁杰, 钟光珍, 王冬艳, 唐朝枢. 血管外膜源性一氧化氮对内皮素-1诱导的血管平滑肌增殖的影响. *高血压杂志*, 2002, **10** (2): 139-142
- [21] Ophuls W. The pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis A Survey of the problem*. New York, Macmillan Co, 1933; 249
- [22] Stratford N, Britten K, Gallagher P. Inflammatory infiltrates in human coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1986, **59** (3): 271-276
- [23] Houtkamp MA, De Boer OJ, Van der Loos CM, Van der Wal AC, Becker AN. Adventitial infiltrated associated with advanced atherosclerotic plaque: structural organization suggests generation of local humoral immune responses. *J Pathol*, 2001, **193** (2): 263-269
- [24] Higuchi ML, Gutierrez PS, Hirani G. Comparison between atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Arq Bras Cardiol*, 2002, **79** (1): 20-24
- [25] Morgan AD. The pathogenesis of coronary occlusion. *Oxford Blackwell*, 1956; 60
- [26] 欧阳平, 刘伊丽. 动脉粥样硬化发生的免疫机制. *广州医药*, 1996, **27** (5): 4-6
- [27] De Meyer GR, Van Put DJ, Kockx MM, Van Schil P, Bosmans R, Bult H, et

- al. Possible mechanisms of collar-induced intimal thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17 (10): 1 924-930
- [28] 高琳琳, 翟同钧, 陈融, 王建丽, 李莉, 胡维诚. 外膜炎症诱发载脂蛋白 E 基因敲除鼠冠状动脉粥样硬化病灶. *中国动脉硬化杂志*; 2003, 11 (5): 415-418
- [29] Freestone T, Turner RJ, Higman DJ, Lever MJ, Powell JT. Influence of hypercholesterolemia and adventitial inflammation on the development of aortic aneurysm in rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17 (1): 10-17
- [30] Dansky HM, Charper SA, Harper MM, Smith JD. T and B lymphocytes play a minor role in atherosclerotic plaque formation in the apolipoprotein E-deficient mouse. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94 (9): 4 642-646
- (此文编辑 胡必利)