

血管外膜炎症和动脉粥样硬化

胡 鹏综述, 李建军 审校

(武汉大学人民医院心内科, 湖北省武汉市 430060)

[关键词] 内科学; 动脉外膜炎症在动脉粥样硬化发病中的作用; 综述; 动脉粥样硬化; 发病机制; 血管外膜炎症

[摘要] 动脉粥样硬化是一种炎症性疾病的假说已逐渐为人们所接受,然而在对其研究过程中,人们长期把注意力集中于血管内膜。最近证据表明,血管外膜炎症和血管外膜细胞也参与动脉粥样硬化的形成过程。本文拟对血管外膜炎症和动脉粥样硬化的关系作一综述。

[中图分类号] R543.1+2

[文献标识码] A

Ross 教授在他的损伤反应学说的基础上提出了动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种炎症性疾病的假说,并逐渐为人们所接受。该学说认为:各种损伤因素,如高血压、细菌、病毒、氧化型低密度脂蛋白、局部剪切力等导致的动脉内膜损伤是 As 发生的启动步骤;随后内皮细胞和血小板表达粘附分子(P 选择素和细胞间粘附分子等)及单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)增高,促使外

周血单核细胞移行至内膜下并增殖,并不断摄取脂质转变为泡沫细胞;同时损伤内膜局部细胞释放的细胞因子如白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、血小板源生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等使中膜平滑肌细胞向内膜迁移和增殖并合成细胞外基质。平滑肌细胞、泡沫细胞、细胞内外脂质和细胞内外基质构成了动脉粥样斑块的主要成分。从上述观点可见,As 一直被视为一种内膜疾病,同时有中膜层参与,而血管外膜在 As 中的作用被长期忽视。最近越来越多的证据表明,血管外膜炎症也可出现在 As 疾病中,血管外膜层细胞亦参与 As 和血管

[收稿日期] 2003-03-02 [修回日期] 2003-12-01

[作者简介] 胡鹏,男,1976 年出生,湖北省武汉市人,硕士研究生。研究方向为冠心病的基础与临床。李建军,男,主任医师,教授,博士研究生导师。Tel:(027)88315024。

成形后再狭窄的形成过程。本文拟对血管外膜炎在 As 中的作用作一综述。

1 血管外膜和外膜炎

正常情况下,动脉由内膜、中膜和外膜三层构成,外膜为最外层结构,由较厚的致密结构组成,含有大量的胶原纤维束和弹性纤维,细胞成分多为成纤维细胞,另有少量平滑肌细胞。支配血管收缩的交感及副交感神经纤维从外膜进入血管,滋养血管也从外膜进入为外膜层提供养料。一般情况下内膜和中膜的养料来自于管腔的直接渗透,但若中膜层超过了一定厚度,必须在中膜外层衍化生成滋养血管为中膜外层提供养料。

给予载脂蛋白 E 基因敲除鼠高脂饲料喂养早期,主动脉外膜的间质细胞最先表达 MCP-1 基因,随后在外膜出现大量也表达 MCP-1 的巨噬细胞^[1]。雄性猕猴在经过长期高胆固醇食物喂养后,内膜损伤出现之前主动脉外膜就有大量巨噬细胞浸润^[2]。可见,外膜炎在 As 早期就可出现,这些炎症细胞表达的 MCP-1 又可吸引更多的炎症细胞聚集,进一步加重炎症反应。而对人体标本的研究也证实了外膜炎的存在。Moreno 等^[3]对人腹主动脉标本的观察发现外膜炎在粥样硬化的动脉中广泛存在,且与 As 的严重程度成正相关。As 被视为一种炎症性疾病,并以在粥样硬化的动脉内膜发现大量巨噬细胞和 T 淋巴细胞聚集为佐证。在上述动物模型中外膜炎细胞多为巨噬细胞;而在人体标本外膜炎细胞经免疫组织化学证实,其组成大致为淋巴细胞占 55%,淋巴细胞占 35%,巨噬细胞占 10%^[4]。另外急性心肌梗死时,发生梗塞的动脉外膜可见肥大细胞浸润^[5],提示肥大细胞也可能是外膜炎细胞的组成部分。B 细胞在外膜炎细胞中占大多数说明体液免疫反应在外膜炎中的重要作用。Houtkamp 等^[6]通过对粥样硬化的动脉观察发现,外膜炎细胞有时呈结节性聚集,其细胞组成和结构与粘膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)极为类似,而 MALT 是 B 细胞分化成熟的场所,进一步说明了体液免疫在外膜炎中的重要作用。热休克蛋白、氧化型低密度脂蛋白以及肺炎衣原体均可能作为抗原启动外膜处的免疫反应^[7,9]。

2 外膜炎对动脉粥样硬化的影响

受粥样硬化累及的动脉弹性减弱,脆性增加,易于破裂^[3],其管腔逐渐狭窄^[10]甚至完全闭塞,也可扩张形成动脉瘤^[11]。而大量证据表明外膜炎和上述 As 发展的各个阶段都有关联。

2.1 外膜炎和内膜增生

血管中膜平滑肌细胞受刺激后发生表型转变向内膜迁移和增殖并分泌细胞外基质是内膜增生导致管腔狭窄的重要环节。平滑肌细胞在炎症细胞因子和生长因子的作用下可发生迁移和增殖^[12],将巨噬细胞和平滑肌细胞联合培养能诱导血管内皮生长因子合成^[13],均说明了炎症对平滑肌细胞的影响。炎症在外膜的存在提示这种影响除了来源于

内膜炎症细胞,同样可来自于外膜:炎症细胞可以从血管外膜进入中膜通过旁分泌作用于平滑肌细胞;外膜炎细胞释放的细胞因子和炎症因子也可随着滋养血管到达中膜而影响平滑肌细胞的迁移和增殖。这一设想已经在动物实验中得以验证。Prescott 等^[14]将内毒素浸润过的丝线种植于鼠髂动脉外膜,5 h 后中性白细胞和单核细胞从内毒素种植处管腔面和外膜面同时进入血管,1 周后该处内膜出现增生,并富含平滑肌细胞。Shimokawa 等^[15]将 IL-1 β 浸润过的纱条包裹于猪冠状动脉外膜,4 周后该处内膜厚度和面积与对照组相比均明显增加,而抗 IL-1 抗体可明显抑制这种效应。Fukumoto 等^[16]也进行了类似实验,分别将 IL-1 α 、IL-1 β 和 TNF- α 浸润过的纱条包裹于猪冠状动脉外膜,这三组与对照组相比内膜厚度与面积均明显增加,且新生内膜中的平滑肌细胞发生表型转变。

最近研究表明成纤维细胞也可能是一种免疫细胞,在外来抗原刺激下合成细胞因子而启动炎症反应的发生^[17]。细菌内毒素的主要成分脂多糖能使培养的成纤维细胞内核因子 κ B 激活,并使细胞内包括 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 在内的许多炎症细胞因子 mRNA 水平升高;将含有脂多糖的明胶置于动脉外膜处可作用于外膜成纤维细胞,同时造成内膜增生^[18]。说明影响平滑肌细胞的细胞因子同样也可由成纤维细胞合成。

2.2 外膜炎和动脉瘤

动脉粥样硬化发展到一定程度,常伴随着中膜的萎缩和动脉的瘤样扩张。对动脉瘤的组织形态学分析也表明,其以内膜的粥样硬化、中膜的撕裂和萎缩以及外膜的炎症反应为特征^[19]。外膜的炎症反应是在中膜损伤之前出现,还是先由其它因素造成中膜损伤然后刺激外膜炎细胞的聚集尚存争论。然而 Freestone 等^[11]在其兔动脉瘤模型中发现在先有内膜和中膜损伤的情况下,外膜炎可加速血管的扩张。动脉中膜的细胞外结构包括弹性纤维、胶原纤维以及细胞外基质,这些成分内的降解是动脉瘤形成的重要原因。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)是降解细胞外基质的重要酶类,最近, Yamashita 等^[20]发现 MMP-9 在动脉瘤的外膜巨噬细胞中出现高表达,提示外膜炎参与动脉瘤的形成过程。

2.3 外膜炎和急性冠状动脉综合征

急性冠状动脉综合征是指一组以急性斑块破裂、冠状动脉痉挛和继发血栓形成为表现的临床综合征,包括不稳定型心绞痛、急性心肌梗死和心脏性猝死。血管外膜炎对其的影响可能有以下机制:①通过使滋养血管增生并进入内膜而降低斑块的稳定性^[21,22];②使血管对 5-羟色胺和组胺所引起的痉挛的敏感性增强^[15];③外膜肥大细胞分泌的组胺引起冠状动脉痉挛^[5];④降解细胞外基质,增加平滑肌细胞凋亡,使中膜萎缩,圆周应力增加,而使斑块易于破裂^[3]。

2.4 外膜炎和血管成形后再狭窄

自 70 年代经皮腔内冠状动脉成形术应用以来,已经成为晚期冠心病患者治疗的理想选择,但成形后再狭窄阻碍了这一技术的广泛应用,术后的再狭窄率高达 32%~57%,

其主要原因包括内膜增生和病理性血管重塑。越来越多的证据表明炎症(包括外膜炎)和成形术后再狭窄的关系密切^[23]。血管成形术后观察到的外膜炎除了可能在术前的动脉粥样硬化中就已经存在,另外手术本身也可造成外膜炎产生。Okamoto等^[23]在对正常猪冠状动脉球囊扩张后发现,在术后30 min扩张处动脉外膜就出现中性粒细胞,数量在6 h达到高峰,术后24 h大量单核细胞在扩张处动脉外膜聚集,3天时达到高峰。炎症细胞出现的同时伴随着外膜滋养血管内皮细胞选择素的表达,同时作者认为成形术对血管的机械刺激导致的外膜滋养血管的缺血—再灌注损伤是导致外膜炎的主要原因。

外膜成纤维细胞增殖并表达肌动蛋白导致外弹力膜收缩^[24]和外膜纤维化是病理性血管重塑的重要原因。Okamoto等^[23]发现外膜炎细胞在球囊损伤24 h内就出现,而外膜细胞增殖时间开始于48~72 h之间,晚于外膜炎出现,因此认为外膜炎细胞可能通过释放氧自由基和生长因子促使外膜成纤维细胞增殖。一些抗炎措施也证实了这一设想。Hayashi等^[25]观察到球囊损伤鼠颈动脉后,在外膜滋养血管内皮细胞有选择素表达,用抗P-选择素抗体可使外膜中性粒细胞减少64.9%,外弹力膜长度增加,从而导致病理性血管重塑减弱。Mori等^[26]将MCP-1突变基因转染至球囊损伤的兔髂动脉局部骨骼肌(突变基因生成物可以和MCP-1竞争结合受体而抑制MCP-1介导的炎症反应),转染后外膜巨噬细胞的聚集被显著抑制,外膜纤维化程度减轻,从而使病理性血管重塑减弱。有证据表明外膜成纤维细胞在成形术后可向内膜处迁移而参与新生内皮的形成^[24],上述实验中新生内皮增生被抑制可能表明外膜炎被抑制的同时,成纤维细胞的迁移也受阻。

综上所述,外膜炎在As及血管成形术后再狭窄中发挥重要作用,深入研究外膜炎在As发生发展中的作用及其相关机制有利于更好的认识和治疗As。

[参考文献]

- Rayner K, Ersel SV, Groot PH, Reape NJ. Localization of mRNA for JE/MCP-1 and its receptor CCR2 in atherosclerotic lesions of the ApoE knockout mouse. *J Vasc Res*, 2000, 37 (2): 93-102
- Wilcox JN, Scott NA. Potential role of the adventitia in arteritis and atherosclerosis. *Int J Cardiol*, 1996, 54 (Suppl): S21-S35
- Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster VO, Connor WN. Intimomedial Interface damage and adventitial inflammation is increased beneath disrupted atherosclerosis in the aorta: implication for plaque vulnerability. *Circulation*, 2002, 105 (21): 2 504-511
- Parums D, Mitchinson MJ. Demonstration of immunoglobulin in the neighbourhood of advanced atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 1981, 38 (2): 211-216
- Laine P, Kaartinen M, Penttila A, Panula P, Paavon T, Kovanen PT. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation*, 1999, 99 (3): 361-369
- Houtkamp MA, de Boer OF, van der Loos CM, van der Wal AC, Becker AE. Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques: structural organization suggests generation of local humoral immune responses. *J Pathol*, 2001, 193 (4): 263-269
- Salonen JT, Nyyssonen K, Salonen R, Porkkala-Sarataho E, Tuomänen TP, Díezfalusy U, et al. Lipoprotein oxidation and progression of carotid atherosclerosis. *Circulation*, 1997, 95 (4): 840-845
- Hoppichler F, Lechleitner M, Traweger C, Schett G, Dzien A, Stum W, et al. Changes of serum antibodies to heat-shock protein 65 in coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 1996, 126 (2): 333-338
- Vink A, Pasterkamp G, Poppen M, Schoneveld AH, de Kleijn DP, Roholl PJ, et al. The adventitia of atherosclerotic coronary arteries frequently contains *Chlamydia pneumoniae*. *Atherosclerosis*, 2001, 157 (1): 117-122
- Seo HS, Lombardi DM, Polinsky P, Powell-Braxton L, Bunting S, Schwartz SM, et al. Peripheral vascular stenosis in apolipoprotein E-deficient mice: potential roles of lipid deposition, medial atrophy and adventitial inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17 (12): 3 593-601
- Freestone T, Turner RJ, Higginson 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
- Barillari G, Albonici L, Incerpi S, Bogetto L, Pistrutto G, Volpi A, et al. Inflammation cytokines stimulate vascular smooth muscle cells locomotion and growth by enhancing alpha5beta1 integrin expression and function. *Atherosclerosis*, 2001, 154 (2): 377-385
- Hojo Y, Ikeda U, Maeda Y, Takahashi M, Takizawa T, Okada M, et al. Interaction between human monocytes and vascular smooth muscle cells induces VEGF expression. *Atherosclerosis*, 2000, 150 (1): 63-70
- 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
- Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, Kadokami T, Nakaie R, Sakata M, et al. Chronic treatment with interleukin-1 induces coronary intimal lesions and vaso-spastic responses in pigs in vivo: the role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest*, 1996, 97 (1): 769-776
- Fukumoto Y, Shimokawa H, Ito A, Kadokami T, Yonemitsu Y, Aikawa M, et al. Inflammation cytokines cause coronary arteriosclerosis-like changes and alterations in the smooth muscle phenotypes in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1997, 29 (2): 317-322
- Smith RS, Smith TJ, Blieden TM, Phipps RP. Fibroblasts as sentinel cells: synthesis of chemokines and regulation of inflammation. *Am J Pathol*, 1997, 151 (2): 317-322
- Vink A, Schoneveld AH, van der Meer JJ, van Middelaar BJ, Sluiter JP, Smeets MB, et al. In vivo evidence for a role of Toll-like receptor4 in the development of intimal lesions. *Circulation*, 2002, 106 (15): 1 985-990
- Freestone T, Turner RJ, Codi A, Hignan DJ, Greenhalgh RM, Powell JT. Inflammation and matrix metalloproteinases in the enlarging abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15 (8): 1 145-151
- Yamashita A, Norma T, Nakazawa A, Saito S, Fujioka K, Zempo N, et al. Enhanced expression of matrix metalloproteinases -9 in abdominal aortic aneurysms. *World J Surg*, 2001, 25 (3): 259-265
- Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, Lerman A, McKenna C, Virmani R, et al. Adventitia vasa vasorum in balloon-injured coronary arteries: visualization and quantitation by a microscopic three-dimensional computed tomography technique. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32 (7): 2 072-079
- de Boer OJ, van der Wal AC, Teeling P, Becker AE. Leukocyte recruitment in rupture prone regions of lipid-rich plaques; a prominent role for neovascularization? *Cardiovasc Res*, 1999, 41 (2): 443-449
- Okamoto E, Couse T, De Leon H, 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
- Sartore S, Chiavegato A, Faggini E, Franch R, Puato M, Ausoni S, et al. Contribution of adventitial fibroblast to neointimal formation and vascular remodeling: from innocent bystander to active participant. *Circ Res*, 2001, 89 (12): 1 111-121
- Hayashi S, Watanabe N, Nakazawa K, Suzuki J, Tsushima K, Tamatani T, et al. Role of P-selectin in inflammation, neointimal formation and vascular remodeling in balloon-injured rat carotid arteries. *Circulation*, 2000, 102 (14): 1 710-717
- Mori E, Komori K, Yamaoka T, Tani M, Kataoka C, Takeshita A, et al. Essential role of monocyte chemoattractant protein-1 in the development of restenotic changes (neointimal hyperplasia and constrictive remodeling) after balloon angioplasty in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation*, 2002, 105 (24): 2 905-910