

# 新生滋养血管在动脉粥样硬化斑块进展中的作用

刘莹综述, 宾建平 审校

(南方医科大学附属南方医院心内科, 广东省广州市 510515)

[关键词] 滋养血管; 血管新生; 动脉粥样硬化斑块

[摘要] 滋养血管新生作为动脉粥样硬化斑块发生发展中的关键环节已受到普遍关注, 在动脉内膜发生缺血缺氧或炎症时可诱发滋养血管新生, 并通过白细胞招募和斑块内出血等机制影响斑块的稳定性。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

新生血管 (neoangiogenesis) 是指原有微血管内皮细胞经过芽生、迁移、增殖与基质重塑等过程而产生的新血管。动脉粥样硬化斑块 (atherosclerotic plaque) 内常出现病理性新生滋养血管, 且在易损斑块 (vulnerable plaque) 及斑块易损部位更为明显, 与斑块稳定性的变化有着密切联系, 而对斑块破裂及临床事件起决定作用的正是斑块的稳定性。因此, 滋养血管新生在动脉粥样硬化斑块的发生发展中可能是一个核心事件, 它的多少可能成为衡量斑块稳定性的一项新指标。本文将对斑块内新生滋养血管在动脉粥样硬化斑块进展中的作用及其主要发生和作用机制作一综述。

## 1 斑块内新生滋养血管的病理生理

20世纪70年代人们就开始注重动脉粥样硬化 (As) 的动脉壁和斑块内存在滋养血管新生的现象<sup>[1]</sup>。滋养血管 (vasa vasorum, VV) 是大中型动脉外膜上的微血管丛, 与血管壁的营养需求及氧供有关<sup>[2]</sup>。随着相关研究的不断深入, 现已普遍认同滋养血管的新生伴随和参与动脉粥样硬化斑块的发生发展, 与斑块的进展和稳定性密切相关<sup>[3-4]</sup>。

给血管壁传递氧气和营养物质以及转移血流灌注或血管壁细胞产生的代谢产物是滋养血管的主要生理作用<sup>[5]</sup>, 正常的血管壁上滋养血管网仅限于外膜与中膜外层, 而在 As 侵蚀的血管壁这个血管网变得更加丰富, 并延伸至内膜<sup>[1]</sup>, 新生滋养血管的检出率也随着 As 病变的发展逐渐增多<sup>[6-7]</sup>。病理研究证明 As 斑块内新生血管主要来源于外膜滋养血管网, 少部分来自血管管腔<sup>[8]</sup>。新生滋养血管属于病理性新生血管, 结构不成熟, 仅由一些简单的内皮细胞围成, 缺乏紧密连接, 基底膜不完整, 一般缺乏周细胞与平滑肌细胞支撑, 多数新生血管管腔明显扩张, 管壁很薄, 非常脆弱, 容易渗漏出血导致斑块不稳定; 分布亦不均匀, 可见于纤维帽和脂质核心内, 但更多见于斑块易损的肩部和基底部。滋

养血管大多起源于动脉分叉处<sup>[2]</sup>, 纵行于管壁外膜的主干为一级 (first-order) 滋养血管, 在此基础上再绕管腔圆周发出分支形成二级 (second-order) 滋养血管, 后者结构更小, 发育更不完善, 更加脆弱易损; 不同血管不同部位滋养血管的生长是不均一的, 在正常猪的大中型动脉研究中发现<sup>[9]</sup>, 滋养血管密度在冠状动脉、肾动脉、颈动脉及股动脉中依次减少, 差别主要在于二级滋养血管多少, 而由滋养血管导致的血管病变可能更多的是由这些不成熟的二级微血管所致。不同血管各部位之间发生 As 病变的易损性也与滋养血管多少及管腔大小有关<sup>[10]</sup>, Hildebrandt 等<sup>[11]</sup>研究证实, 冠状动脉中滋养血管较周围动脉明显增多, 这与不同滋养血管密度的血管发生 As 病变的易感性不同相符。

## 2 斑块内新生滋养血管的发生机制

缺血缺氧是引起斑块内血管新生的基本原因<sup>[12]</sup>, 滋养血管属终末动脉, 在较高管腔压力环境下动脉壁深层细胞容易缺血缺氧, 因解剖及生理情况不同, 动脉分支处最容易发生缺血缺氧, 进而引起内皮功能障碍和局部炎症反应。正常组织与缺血缺氧组织的分界面可能在血管新生中起着最为关键的作用, 最常认为内膜病理性增厚导致内膜-中膜层缺氧, 刺激外膜滋养血管向内层生长<sup>[13]</sup>。Moulton 等<sup>[14]</sup>发现在 As 血管内膜厚度 < 250  $\mu\text{m}$  时很少发现有新生血管, 当厚度 > 250  $\mu\text{m}$  时新生血管检出率达 87%, 表明新生血管是一种代偿机制, 以弥补动脉内膜的缺血缺氧。As 斑块的发生起始于血管内皮细胞功能障碍, 随着病变的发展<sup>[15]</sup>, 血管腔内弥散的氧和营养物质对管壁的供应不足, 内膜-中膜代偿性增厚, 超过氧弥散阈值 (250~500  $\mu\text{m}$ ) 时导致内膜缺血缺氧, 触发血管生长因子的持续释放, 进而促进动脉壁滋养血管的新生。另有相关研究证明在靠近外膜的斑块基底部滋养血管新生发生最为明显<sup>[16]</sup>。这些新生血管通常发育不完善, 容易渗漏增加斑块容积, 进一步加重内膜的缺血缺氧, 使新生血管继续生长, 也触发了更多的滋养血管新生。最终, 斑块被丰富的外膜滋养血管和斑块内新生的滋养血管包围, 发展为有症状的 As 阶段<sup>[17]</sup>。

大量基础研究早已证实, 炎症是斑块发生、发展乃至破裂的核心因素, 也是斑块内血管新生的重要诱导因素。1996

[收稿日期] 2009-06-22 [修回日期] 2009-11-06

[基金项目] 国家“863”计划项目 (2006AA02Z478)

[作者简介] 刘莹, Email为 liuying20021009@163.com。通讯作者宾建平, 副主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为靶向超声分子影像, Email为 jianpingbin@126.com。

年 O'Brien 等<sup>[18]</sup>在人 As 斑块上发现, 三种细胞黏附分子 (E 选择素、细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1) 的表达在新生血管上要比动脉腔的内皮细胞上广泛得多, 并与内膜病灶上白细胞的聚积呈正相关; 1999 年 Moulton 等<sup>[14]</sup>在 As 动物模型上证实病灶的新生血管腔内存在淋巴细胞及血小板, 表明炎症反应可能与新生血管有关; 2000 年 Simonini 等<sup>[19]</sup>在人冠状动脉病灶中也证实白细胞介素 8 (IL-8) 是一种重要的促血管生成调节因子; 吕鹤等<sup>[20]</sup>研究证实颈内动脉易损斑块存在明显的炎症过程, 主要是单核细胞和 T 淋巴细胞浸润在斑块肩部区域的新生血管周围, 斑块内炎性细胞浸润部位出现的微血管存在功能缺陷是导致斑块易损的重要原因; 郭素芬等<sup>[21]</sup>也证实冠状动脉斑块中肥大细胞的分布与新生血管具有相关性且可能影响斑块的稳定。斑块内病理性血管新生与炎症反应是互相促进、相辅相成的, 不论有无缺氧, 只要内皮有炎症或应激发生时, 活化的炎性细胞 (单核-巨噬细胞、T 淋巴细胞和肥大细胞等) 分泌血管内皮生长因子 (VEGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 等生长因子和基质金属蛋白酶或胶原酶, 促使内皮细胞增殖与基底膜的降解, 以利于血管新生。此外, 新生血管本身可分泌许多黏附分子, 周围存在大量活化的炎细胞, 又是炎细胞侵入斑块的通路, 从而加剧炎症反应进一步刺激斑块内血管新生, 一系列的连锁反应激发正反馈机制促进斑块的发生发展<sup>[22]</sup>。

### 3 斑块内新生血管与斑块的进展

As 病变的临床危险性主要在于斑块的易损性, 斑块内血管新生是促进稳定斑块发展为易损斑块的重要机制, 它与斑块内出血、斑块破裂及临床心脑血管事件的发生高度相关。与稳定性纤维钙化斑块比较, 新生血管在易损斑块、斑块内易损部位和炎症较重区以及斑块内出血或破裂的斑块中均显著增加<sup>[23]</sup>; 临床上出现症状的 As 或曾发生过相关临床事件的 As 病人较无 As 症状病人斑块内新生血管亦明显增多<sup>[24]</sup>。新生血管主要通过白细胞征募与斑块内出血机制来影响 As 斑块稳定性的变化<sup>[25]</sup>。

#### 3.1 通过白细胞征募促进斑块的不稳定性

由于病理性新生血管的固有结构缺陷, 脆性大渗透性高, 容易破裂出血, 刺激斑块内白细胞的活化, 也为管腔内炎细胞及有害血浆成分 [血红蛋白、氧化型低密度脂蛋白、脂蛋白 (a) 等] 进入斑块提供通道<sup>[12]</sup>。激活的炎细胞释放细胞因子 (IL-1、肿瘤坏死因子  $\alpha$  和  $\gamma$  干扰素等) 及趋化因子, 促进巨噬细胞和平滑肌细胞凋亡和更多炎细胞在病灶聚积, 促使斑块坏死核心增大, 与炎性细胞释放的基质金属蛋白酶对细胞外基质的降解、纤维帽完整性的破坏共同促发了斑块的易损性。为评估斑块内血管新生与炎症的关系, Moreno 等<sup>[4]</sup>已从组织学上证明 As 内新生血管是巨噬细胞侵入不稳定斑块的通路; 进一步又对 269 例主动脉斑块内的新生血管、巨噬细胞及 T 淋巴细胞作定量研究发现, 在中-重度炎症浸润的斑块中新生血管含量明显增加<sup>[23]</sup>。

#### 3.2 引起斑块内出血促进斑块的发展

斑块内出血是由斑块内新生的不成熟滋养血管所致, 是

促使斑块不稳定发展的关键因素<sup>[26]</sup>。1938 年 Patterson 首次报道了斑块内膜新生微血管破裂可能触发斑块内出血, 引起斑块破裂导致冠状动脉栓塞; 相关病理学检查也证实斑块内出血和斑块破裂与新生血管密度增加有关<sup>[24]</sup>, 出血程度与斑块内增大的坏死核心大小密切相关<sup>[8]</sup>, 一方面, 新生血管易破裂出血迅速引起斑块容积增大, 出血自身又作为血管生成刺激因素使新生滋养血管继续延伸扩大, 进一步增加出血机会; 另一面, 新生血管通透性高, 血管腔内红细胞的持续外渗, 除了直接引起坏死核心扩大外, 更为重要的是可以通过产生大量游离胆固醇的沉积、促进炎症细胞在病灶聚集以及激活的单核细胞与游离胆固醇结合形成大量的泡沫细胞, 导致斑块坏死核心不断增大<sup>[27]</sup>。最终, 斑块破裂出血, 引发一系列心脑血管事件发生。

### 4 斑块内新生血管与斑块的退化

1980 年 Groszek 和 Gundy<sup>[28]</sup>首次报道了新生血管在斑块退化过程中的潜在作用, 提出新生滋养血管可能为动脉壁脂类物质的逆行转运提供通道。有相关研究已证实富含脂质核心及破裂斑块中微血管密度明显增加, 而在纤维钙化斑块中显著减少<sup>[29]</sup>, 以上涉及的机制可能与内皮细胞凋亡有关<sup>[30]</sup>, 但仍需大量研究证明。在 As 病变早期, 外膜滋养血管代偿性增生, 以保证血管壁的氧供与营养需求, 这是动脉病变修复反应的需要, 阻断或移除正常血管中的滋养血管会导致内膜增厚<sup>[31]</sup>及冠状动脉中低滋养血管密度分布区更易发生缺氧<sup>[32]</sup>, 这些情况都表明滋养血管新生与动脉斑块的退化也是有关的, 在一定时期通过促进滋养血管的血流来限制斑块的生长为 As 的治疗提供了新的视角。

### 5 小结

综上所述, 滋养血管新生是动脉粥样硬化斑块的重要病理特征, 在斑块的进展中起关键作用, 除目前较为公认的斑块坏死核心大小、炎性细胞浸润多少及纤维帽厚度之外, 斑块内新生血管的密度可能是衡量斑块稳定性的新指标。针对新生血管这一环节对 As 的干预研究也展现出较好前景<sup>[33, 34]</sup>, 寻找在体评价斑块内新生血管的有效手段<sup>[35, 36]</sup>, 深入研究斑块内新生血管形成的分子生物学机制及其如何影响斑块的发生发展, 也许能为临床上防治 As 带来深刻的变革。

#### [参考文献]

- [1] Banger AC, Beuwkes RR, Lainey LL, et al Hypothesis vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries: A possible role in the pathophysiology of atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 1984, **310** (3): 175-177.
- [2] Khurana R, Simons M, Martin JE, et al Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal [J]. *Circulation*, 2005, **112** (12): 1813-824.
- [3] Vimarini R, Kolodgie FD, Burke AP, et al Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, **25** (10): 2054-061.

- [4] Moreno PR, Punushothan KR, Sirol M, et al. Neovascularization in human atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2006 **113** (18): 2245-252
- [5] Riman EL, Lerman A. The dynamic vasa vasorum [J]. *Cardiovasc Res* 2007 **75** (4): 649-658
- [6] 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]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 **19** (1): 131-139
- [7] 孙璐, 韦立新, 石怀银, 等. 冠状动脉粥样硬化斑块内血管新生与斑块稳定的关系 [J]. *中华病理学杂志*, 2003 **32** (5): 427-431
- [8] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma [J]. *N Engl J Med*, 2003 **349** (24): 2316-325
- [9] Galili O, Hermann J, Woodrum J, et al. Adventitial vasa vasorum heterogeneity among different vascular beds [J]. *J Vasc Surg*, 2004 **40** (3): 529-535
- [10] Langheinrich AC, Michniewicz A, Bohle RM, et al. Vasa vasorum neovascularization and lesion distribution among different vascular beds in ApoE<sup>-/-</sup>/LDL<sup>-/-</sup> double knockout mice [J]. *Atherosclerosis* 2007 **191** (1): 73-81
- [11] Hildebrandt HA, Goss LM, Mannheim D, et al. Differential distribution of vasa vasorum in different vascular beds in humans [J]. *Atherosclerosis* 2008 **199** (1): 47-54
- [12] Jarvilehto M, Tuohimaa P. Vasa vasorum hypoxia: initiation of atherosclerosis [J]. *Med Hypotheses* 2009 **73** (1): 40-41
- [13] Galis ZS, Lessner SM. Will the real plaque vasculature please stand up? Why we need to distinguish the vasa plaquorum from the vasa vasorum [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2009 **19** (3): 87-94
- [14] Moulton KS, Heller E, Konerding MA, et al. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 1999 **99** (13): 1726-732
- [15] Feinstein SB. Contrast ultrasound imaging of the carotid artery vasa vasorum and atherosclerotic plaque neovascularization [J]. *J Am Coll Cardiol* 2006 **48** (2): 236-243
- [16] Skinner JC, Gasc M, van Wameroij JL, et al. Hypoxia: hypoxia-inducible transcription factor and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 **51** (13): 1258-265
- [17] Carlier SF, Kakadiaris IA, Dobb N, et al. Vasa vasorum imaging: a new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques [J]. *Curr Arterioscler Rep*, 2005 **7** (2): 164-169
- [18] O'Brien KD, McDonnell 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 **93** (4): 672-682
- [19] Simonini A, Moscucci M, Muller DW, et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue [J]. *Circulation*, 2000 **101** (13): 1519-526
- [20] 吕鹤, 张巍, 袁云, 等. 颈内动脉粥样硬化易损斑块的炎细胞、平滑肌细胞和新生血管改变 [J]. *中华神经科杂志*, 2006 **39** (9): 583-586
- [21] 郭素芬, 张瑞云, 成永霞, 等. 冠状动脉粥样硬化不稳定斑块中肥大细胞分布与血管新生相关性研究 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2009 **30** (2): 1-3
- [22] 夏蒙, 冯莉萍, 宋涛. 动脉粥样硬化斑块内新生血管与斑块稳定性之间的关系研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2006 **3** R543-R545
- [23] Moreno PR, Punushothan KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability [J]. *Circulation*, 2004 **110** (14): 2032-038
- [24] Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2004 **110** (18): 2843-850
- [25] Langheinrich AC, Kampschulte M, Buch T, et al. Vasa vasorum and atherosclerosis - Quid novi [J]. *Thromb Haemost* 2007 **97** (6): 873-879
- [26] Kolodgie FD, Narula J, Yuan C, et al. Elimination of neovascularization for plaque stabilization: is there a role for local drug therapy [J]. *J Am Coll Cardiol* 2007 **49** (21): 2093-101
- [27] Moreno PR, Punushothan KR, Zias E, et al. Neovascularization in human atherosclerosis [J]. *Curr Mol Med*, 2006 **6** (5): 457-477
- [28] Groszek E, Grundy SM. The possible role of the arterial microcirculation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *J Chronic Dis* 1980 **33** (11-12): 679-684
- [29] Moulton KS, Heller E, Konerding MA, et al. Angiogenesis inhibitors endostatin or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 1999 **99** (13): 1726-732
- [30] Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol* 2004 **44** (12): 2293-300
- [31] Martin JF, Booth RF, Moncada S. Arterial wall hypoxia following thrombosis of the vasa vasorum is an initial lesion in atherosclerosis [J]. *Eur J Clin Invest* 1991 **21** (3): 355-359
- [32] Goss LM, Versari D, Lerman LO, et al. Low vasa vasorum densities correlate with inflammation and subintimal thickening: potential role in location-determination of atherogenesis [J]. *Atherosclerosis* 2009 **206** (2): 362-368
- [33] Grothey A, Ellis LM. Targeting angiogenesis driven by vascular endothelial growth factors using antibody-based therapies [J]. *Cancer J*, 2008 **14** (3): 170-177
- [34] Drinane M, Molnarik J, Zagorchev L, et al. The antiangiogenic activity of rPAI-1(23) inhibits vasa vasorum and growth of atherosclerotic plaque [J]. *Circ Res* 2009 **104** (3): 337-345
- [35] Giannoni MF, Vicenzini E. Focus on the "unstable" carotid plaque: detection of intraplaque angiogenesis with contrast ultrasound: Present state and future perspectives [J]. *Curr Vasc Pharmacol* 2009 **7** (2): 180-184
- [36] Sirol M, Moreno PR, Punushothan KR, et al. Increased neovascularization in advanced lipid-rich atherosclerotic lesions detected by gadofluorine-M-enhanced MRI: implications for plaque vulnerability [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2009 **2** (5): 391-396

(此文编辑 许雪梅)