

血管新生对动脉粥样硬化斑块稳定性影响的研究进展

陈润泰^{1,2}, 傅玉才³, 王伟²

(1.汕头大学医学院, 2.汕头大学医学院第二附属医院心血管内科, 3.汕头大学医学院细胞衰老实验室, 广东省汕头市 515041)

[关键词] 血管新生; 动脉粥样硬化; 斑块稳定性

[摘要] 斑块内血管新生由低氧和炎症等因素诱导形成,在动脉粥样硬化斑块的发生发展中发挥了重要作用。一方面通过加剧炎症反应和诱发斑块内出血,影响斑块的稳定性,从而诱发死亡率极高的急性冠状动脉综合征;另一方面可缓解斑块内低氧状态,减少细胞坏死,为斑块内有害物质的移出提供通道。抗血管生成治疗虽已投入临床应用,但在动脉粥样硬化方面进展甚小。本文就斑块内新生血管形成发生机制、血管新生对动脉粥样硬化斑块稳定性的影响及其相关临床应用进展作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Intraplaque Neovascularization and Its Influence on Stability of Atherosclerosis Plaque

CHEN Run-Tai^{1,2}, FU Yu-Cai³, and WANG Wei²

(1. Medical College of Shantou University, 2. Department of Cardiovascular, The Second Affiliated Hospital of Medical College of Shantou University, 3. Laboratory of Cell Senescence, Medical College of Shantou University, Shantou, Guangdong 515041, China)

[KEY WORDS] Angiogenesis; Atherosclerosis; Plaque Stability

[ABSTRACT] Intraplaque angiogenesis induced by factors such as hypoxia and inflammation, plays a vital role in both occurrence and progression of atherosclerosis plaque. Not only the neovessels can undermine the stability of plaque by deteriorating inflammation and promoting intraplaque hemorrhage, which may lead to deadly acute coronary syndrome, the neovessels also can benefit the plaque by relieving oxygen, reducing cellular necrosis and providing a functional pathway to get deleterious substances out of the plaque. Although antiangiogenic therapy has been applied into clinical practice, treatment of plaques with angiogenesis are still well unanswered. This paper reviews the formation and progression of the angiogenesis in atherosclerosis, and summarizes the due effects of angiogenesis on the plaque stability and the current status of antiangiogenic therapy.

目前,血管动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)已成为威胁全球人类健康的首要致死致残原因^[1]。As可在生命的早期出现,发展到可阻塞血管或形成血栓的罪犯斑块一般需要数十年的时间^[2]。但如果斑块稳定性下降,可导致斑块破裂和糜烂而继发血栓形成,是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的主要发病机制^[3]。由此可知,稳定斑块、预防斑块破裂,对改善ACS患者的预后有着重大的影响^[4]。

近年研究发现,斑块内新生血管形成与As斑块

的稳定性密切相关^[5]。As斑块内常出现病理性新生血管,它们可能促进粥样硬化病变的发展,甚至诱发斑块内出血和斑块破裂及其并发症的发生。本文就斑块内新生血管形成及其对As斑块稳定性的影响作一综述。

1 斑块内血管新生概述

斑块内新生血管是在内弹力板处开始出现(有少数是从管腔向斑块内生长),主要由外膜的滋养

[收稿日期] 2015-06-05

[修回日期] 2015-09-09

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81270382)

[作者简介] 陈润泰,硕士研究生,研究方向为心血管疾病,E-mail为tigertree123@163.com。傅玉才,博士,教授,研究方向为细胞衰老和衰老相关疾病。通讯作者王伟,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病,E-mail为wangwei_sumc@126.com。

血管芽生而来^[6]。随着斑块内炎症反应增强和斑块体积增大,斑块内的新生血管数量逐渐增多,并逐渐向血管内皮下生长^[7]。这些新生的血管都处于不成熟状态,管壁薄,内皮细胞间的连接不紧密^[8]。一方面,不成熟的新生血管导致血液中的脂质、炎症细胞和红细胞从管腔中漏出,进入斑块内环境^[9];另一方面,这些血管也容易破裂,造成斑块内出血,加重管腔狭窄^[10]。

血管新生的调控较为复杂,在正常的机体中激活因子与抑制因子处于动态平衡的状态,但在某些刺激因素下(如伤口愈合、月经期间的子宫内膜生长、组织移植、炎症和低氧),该平衡被打破,激活促血管新生的相关因子,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),进而导致局部新生血管形成因子中抑制因子占优势,刺激血管内皮细胞分化和促进管腔形成^[11]。

2 斑块内新生血管形成的影响因素

2.1 低氧

前期研究表明,低氧状态可促进 As 的发生发展^[12-13]。正常情况下,血液中的氧气可以通过扩散的作用从管腔进入血管壁。随着 As 的进展,血管内膜的细胞外基质积聚增多、血管壁增厚^[14]和斑块内炎症反应所致代谢增加等因素都会使斑块内氧耗增加,管腔来源的氧无法满足需求,尤其是内膜和中膜交界处。外膜或动脉管腔的氧压接近于 50 mmHg,内膜和中膜交界处的氧分压却仅为 0~15 mmHg^[15]。随着氧浓度的持续降低,斑块内处于低氧环境,有氧代谢细胞中的低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)就会被激活且不断积累^[16]。HIF-1 是由功能性 α 亚基和组成性的 β 亚基组成的异二聚体转录因子,在正常的氧浓度下, HIF-1 α 亚基极易经泛素连接蛋白酶复合体途径降解。但在低氧浓度的情况下, HIF-1 α 稳定表达蛋白,通过诱导 VEGF 表达,特异性地结合位于新生血管内皮上的 VEGF 受体 Flt-1 和 KDR,促进内皮细胞生长,形成新的血管管腔,以维持斑块内的氧供需平衡^[17]。VEGF 是对血管内皮细胞具有特异性的肝素结合生长因子,可在体内诱导血管新生,导致血管通透性增加。

2.2 炎症

动脉粥样硬化的形成本身就是慢性炎症的过程,从斑块内环境的角度上看,则是被各种因素激活的巨

噬细胞介导的炎症信号通路^[18]。炎症反应中,血管内皮细胞和大量的白细胞之间发生免疫反应,产生大量的活性氧自由基、单核细胞/巨噬细胞、T 淋巴细胞和中性粒细胞分泌细胞因子等,可刺激血管内皮细胞活化、增殖和迁移,影响血管新生的整个过程^[19]。另外,在低氧的环境下,炎症细胞还可以分泌一系列促血管生成因子,包括 VEGF、肿瘤坏死因子等^[20]。研究发现,有新生血管形成的 As 斑块内巨噬细胞的含量、主要组织相容性复合体 II 和 CD31 的免疫活性都显著增加,证实了斑块内炎症增加与新生的微血管形成密切相关^[21]。虽然也有研究表明斑块内新生血管形成与炎症细胞集聚的关系不显著^[22],但目前主流的观点还是认为炎症因素对斑块内新生血管的发生发展起到关键的作用。

2.3 其他影响因素

研究证实,高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)可促进低氧诱导下的血管新生^[23]。HDL 的促血管新生作用或许是由于其可参与 HIF-1 α 的翻译后修饰,维持了 HIF-1 α 的稳定性^[24]。尽管低氧在诱导新生血管形成方面的证据已经很充足,但在正常氧浓度状态下,氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)仍可增加 HIF-1 和 VEGF 的表达,而且也可以诱导内皮细胞增殖,促进管腔形成^[25]。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)可产生一氧化氮(nitric oxide, NO), eNOS/NO 是 HIF/VEGF 通路的下游产物,可促进皮细胞增殖、血管内皮祖细胞动员和迁移以及增加 VEGF 的表达,促进新生血管形成^[26]。郑雪等^[27]发现前列腺素 E1 或可通过降低 HIF-1 α 活性抑制斑块内新生血管形成。另外,在合并糖尿病的情况下,高血糖可增强 VEGF 的表达,从而促进血管新生,同时又增加斑块内出血的风险^[28]。毛洋等^[6]发现血管细胞黏附分子 1 和细胞间黏附分子 1 可促进 As 进展及斑块内血管新生。

3 新生血管形成对斑块稳定性的影响

从 As 发生到形成易损斑块,炎症反应和内膜增厚贯穿了其中的病理生理过程。前者氧耗增加,后者氧供减少,都导致了斑块内环境低氧状况,最终诱发新生血管形成。低氧可直接刺激斑块内新生血管形成;改变斑块内的糖代谢作用,如无氧酵解作用增加,导致乳酸积聚,斑块内环境的 pH 值下降,激活溶酶体水解酶,促进斑块内蛋白水解,如低

氧诱导活化基质金属蛋白酶,后者可水解细胞间质中的胶原蛋白,导致纤维帽变薄;促进细胞凋亡,如斑块中比较重要的血管内皮细胞和巨噬细胞;进一步加剧斑块内的炎症反应等。这些都可以在一定程度上影响斑块的稳定性,导致斑块倾向于破裂而增加 ACS 的发病风险。血管新生在低氧环境中产生,有利于维持斑块内氧供需平衡,防止低氧引起的细胞坏死以及维持组织的完整性^[29]。血管新生对 As 斑块的发生发展或许有生理性代偿的一面,可以抑制斑块内环境的迅速恶化,维持斑块的稳定性。

3.1 炎症加剧

因多种因素导致的血管内皮功能失调是 As 的早期特征之一,内皮功能失调的同时也可引起炎症反应。炎症过程可刺激外膜的滋养动脉芽生形成斑块内新生血管,而新生的血管壁渗透性较高,血液中的炎症细胞和炎症介质可通过血管壁进入斑块中,加剧炎症反应和损伤,促进斑块的发生发展^[30]。另外,新生血管内皮细胞中的黏附分子(如细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 和 E-选择素)处于上调状态,有利于血液中的白细胞进入斑块内环境^[31]。斑块内的巨噬细胞持续堆积在斑块内,被由新生血管中游出的炎症介质等刺激因素激活,分泌基质金属蛋白酶,其可降解斑块内皮中的细胞外基质,导致斑块纤维帽变薄,不利于斑块的稳定。因此,新生血管形成或许可应用于斑块内慢性炎症的标志。

3.2 斑块内出血

斑块内出血(intraplaque hemorrhage, IPH)的主要原因有:新生微血管的内皮细胞之间结合不紧密、新生血管基底膜完整性差以及大部分新生血管缺乏周细胞和平滑肌细胞等壁细胞。斑块内出血是 As 斑块常见并发症,通常由斑块底部或边缘新生微血管的破裂引起。研究也证实,斑块内新生血管密度较大的区域发生 IPH 的风险也相应较大^[9]。IPH 可在内皮下形成血肿,导致斑块向管腔内膨出,使病变动脉进一步狭窄甚至闭塞。McNally 等^[32]通过无创性颈内 MRI 发现,除了颅内动脉狭窄,IPH 也是缺血性卒中的高危因素。

斑块内出血的发生伴随着红细胞、纤维蛋白、血红蛋白和血小板等的溢出,并沉积在斑块内,吸引大量的单核细胞和中性粒细胞聚集在斑块核心处^[33]。而且,红细胞胞膜中包含大量的胆固醇,斑块内的巨噬细胞在清道夫受体介导下吞噬红细胞膜,形成泡沫细胞,因此 IPH 的发生可导致脂质

核心进一步扩大,增加斑块负荷,影响斑块的稳定性^[34]。有 IPH 的斑块再发 IPH 可能性增加,相关的临床事件也随之增加^[35]。另外,如果同时存在炎症或代谢因素,也可损伤血管内皮,促使新生血管破裂^[36]。

3.3 血管新生的“两面性”

低氧环境的缓解可下调 VEGF 的表达,通过一系列复杂的分子信号通路,促使血管新生进入消退期^[7]。然而,随着斑块内炎症的不可控地持续加剧,引发血管内皮细胞不断地合成 VEGF,病理性地刺激血管新生^[37],而病理性的血管新生可为白细胞和脂蛋白进入斑块提供新的路径,导致斑块内环境进一步恶化,趋向于变成失稳定性的易损斑块^[38]。

斑块内新生血管的结构使血液中的有害物质进入斑块内,那么斑块内的有害物质是否可以反过来转移到新生血管的血液中呢?Moreno 等^[39]研究显示,生理性的新生血管或许为巨噬细胞将胆固醇从斑块中移出提供了功能性的通道。这可能是由于内膜下的 LDL 浓度高于新生血管内血液中的 LDL 浓度,从而顺着浓度梯度渗透到管腔中。

Gossel 等^[40]研究发现,猪滋养血管密度低的动脉区域更容易发生 As,另一方面,如果晚期 As 斑块内新生血管密度高,反过来却使 As 斑块进一步恶化。这种现象可能是由于滋养血管密度低导致所在动脉区域处于低氧状态,增加氧化应激,从而通过一系列细胞因子(如低氧诱导因子和促炎症介质)促使新生血管形成^[8,16]。而晚期 As 斑块中新生血管形成由于结构完整性的缺陷,反而凸显出了负面作用。

4 临床应用进展

目前,As 的相关动物实验已经证实了抗血管生成治疗(如贝伐单抗)可以有效减小粥样斑块面积,减少单核-巨噬细胞浸润,改善斑块发展^[41-42]。然而,抗血管生成药物治疗对于 As 病变而言,治疗效果上不如肿瘤显著,反而会引起一些副作用,增加心脑血管疾病的风险^[43]。除此之外,还有研究尝试采用血管毁损术靶向破坏斑块内的新生血管,虽然斑块面积变小了,但从斑块整体上看,治疗效果也比较有限。目前从总体上来讲,抗血管新生的临床应用仍处于起步阶段,抗炎与他汀类的降脂治疗仍是 As 治疗方案中的主力军^[44]。

如果斑块在其他影响因素,如炎症、氧化物刺激等存在的情况下,使用抗血管生成药物或技术,

引起血管萎缩或退化,那么斑块内氧的供需平衡进一步失调,是否会导致细胞凋亡甚至坏死增多,促使斑块内环境进一步恶化则尚未明确。或许抗血管新生治疗在疾病发生发展的不同时间段会有不同的效应,这都需要我们做进一步研究。

5 总结与展望

斑块内血管新生在 As 的病理生理学机制中起着非常重要的作用。虽然大多数研究认为 As 斑块内的炎症加剧和新生血管病理性增加可引起斑块内环境的恶化,破坏斑块稳定性,但也有部分研究结果认为血管新生可能对 As 具有保护甚至逆转作用。目前临床上抑制斑块内新生血管生成的药物进展甚微,或许维持适当水平的成熟新生血管反而有利于斑块的稳定甚至有利于脂质转移,从而逆转斑块进展。研究生理性新生血管对易损斑块的正面作用,可为 As 斑块发生发展机制的研究提供新的思路,甚至有望为 ACS 的预防、诊断和治疗提供新的靶点。

[参考文献]

- [1] Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (5): 448-457.
- [2] Gallino A, Stuber M, Crea F, et al. "In vivo" imaging of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224 (1): 25-36.
- [3] Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death[J]. *N Engl J Med*, 1984, 310 (18): 1 137-140.
- [4] Souza CF, Doi H, Mintz GS, et al. Morphological changes and clinical impact of unstable plaques within untreated segments of acute myocardial infarction patients during a 3-year follow-up: an analysis from the HORIZONS-AMI trial [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26 (6): 469-475.
- [5] 莫显刚, 陈庆伟, 蒋金. 动脉粥样硬化斑块内新生微血管的研究进展[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38 (12): 1 139-141.
- [6] 毛洋, 刘小琼, 王洪梅, 等. 细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 促进兔动脉粥样硬化斑块内血管新生 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22 (3): 217-222.
- [7] Potente M, Gerhardt H, Carmeliet P. Basic and therapeutic aspects of angiogenesis[J]. *Cell*, 2011, 146 (6): 873-887.
- [8] ten Kate GL, Sijbrands EJ, Valkema R, et al. Molecular imaging of inflammation and intraplaque vasa vasorum: a step forward to identification of vulnerable plaques [J]? *J Nucl Cardiol*, 2010, 17 (5): 897-912.

- [9] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Contribution of neovascularization and intraplaque haemorrhage to atherosclerotic plaque progression and instability [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2015, 213 (3): 539-553.
- [10] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (24): 2 316-325.
- [11] Jeziorska M, Woolley DE. Neovascularization in early atherosclerotic lesions of human carotid arteries: its potential contribution to plaque development [J]. *Hum Pathol*, 1999, 30 (8): 919-925.
- [12] Jun J, Reinke C, Bedja D, et al. Effect of intermittent hypoxia on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209 (2): 381-386.
- [13] Mateo J, Izquierdo-Garcia D, Badimon JJ, et al. Noninvasive assessment of hypoxia in rabbit advanced atherosclerosis using 18F-fluoromisonidazole positron emission tomographic imaging [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7 (2): 312-320.
- [14] Mulligan-Kehoe MJ. The vasa vasorum in diseased and nondiseased arteries [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298 (2): H 295-305.
- [15] Zemlenyi T, Crawford DW, Cole MA. Adaptation to arterial wall hypoxia demonstrated in vivo with oxygen microcathodes [J]. *Atherosclerosis*, 1989, 76 (2-3): 173-179.
- [16] Wihastuti TA, Sargowo D, Tjokroprawiro A, et al. Vasa vasorum anti-angiogenesis through H₂O₂, HIF-1 α , NF- κ B, and iNOS inhibition by mangosteen pericarp ethanolic extract (*Garcinia mangostana* Linn) in hypercholesterol-diet-given *Rattus norvegicus* Wistar strain [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10: 523-531.
- [17] Bahadori B, Uitz E, Mayer A, et al. Polymorphisms of the hypoxia-inducible factor 1 gene and peripheral artery disease [J]. *Vasc Med*, 2010, 15 (5): 371-374.
- [18] Viola J, Soehnlein O. Atherosclerosis—A matter of unresolved inflammation [J]. *Semin Immunol*, 2015, 27 (3): 184-193.
- [19] Naldini A, Carraro F. Role of inflammatory mediators in angiogenesis [J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*, 2005, 4 (1): 3-8.
- [20] Kim YW, West XZ, Byzova TV. Inflammation and oxidative stress in angiogenesis and vascular disease [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2013, 91 (3): 323-328.
- [21] Taqueti VR, Di Carli MF, Jerosch-Herold M, et al. Increased microvascularization and vessel permeability associate with active inflammation in human atheromata [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7 (6): 920-929.
- [22] Gai JJ, Liu HB, Li J, et al. Neovascularization in the ca-

- rotid atherosclerotic plaque is not associated with inflammatory cell aggregation [J]. *Chin Med J*, 2013, 126 (16): 3 073-078.
- [23] Tan JT, Ng MK, Bursill CA. The role of high-density lipoproteins in the regulation of angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106 (2): 184-193.
- [24] Tan JT, Prosser HC, Vanags LZ, et al. High-density lipoproteins augment hypoxia-induced angiogenesis via regulation of post-translational modulation of hypoxia-inducible factor 1 α [J]. *FASEB J*, 2014, 28 (1): 206-217.
- [25] Hutter R, Speidl WS, Valdiviezo C, et al. Macrophages transmit potent proangiogenic effects of oxLDL in vitro and in vivo involving HIF-1 α activation; a novel aspect of angiogenesis in atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6 (4): 558-569.
- [26] Nieminen T, Toivanen PI, Laakkonen JP, et al. Slit2 modifies VEGF-induced angiogenic responses in rabbit skeletal muscle via reduced eNOS activity[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107 (2): 267-276.
- [27] 郑雪, 白万军, 周聊生, 等. 前列腺素 E1 对兔动脉粥样硬化易损斑块内新生血管的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20 (8): 691-697.
- [28] Cai Y, Li X, Wang YS, et al. Hyperglycemia promotes vasculogenesis in choroidal neovascularization in diabetic mice by stimulating VEGF and SDF-1 expression in retinal pigment epithelial cells[J]. *Exp Eye Res*, 2014, 123: 87-96.
- [29] Moreno PR, Purushothaman M, Purushothaman KR. Plaque neovascularization: defense mechanisms, betrayal, or a war in progress[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1254: 7-17.
- [30] Sinnathamby T, Yun J, Clavet-Lanthier ME, et al. VEGF and angiopoietins promote inflammatory cell recruitment and mature blood vessel formation in murine sponge/matrigel model [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116 (1): 45-57.
- [31] Rademakers T, Douma K, Hackeng TM, et al. Plaque-associated vasa vasorum in aged apolipoprotein E-deficient mice exhibit proatherogenic functional features in vivo [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 (2): 249-256.
- [32] McNally JS, Kim SE, Yoon HC, et al. Carotid magnetization-prepared rapid acquisition with gradient-echo signal is associated with acute territorial cerebral ischemic events detected by diffusion-weighted MRI[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5 (3): 376-382.
- [33] Levy AP, Moreno PR. Intraplaque hemorrhage[J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6 (5): 479-488.
- [34] Lin HL, Zhang L, Liu CX, et al. Haemin-enhanced expression of haem oxygenase-1 stabilizes erythrocyte-induced vulnerable atherosclerotic plaques[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160 (6): 1 484-495.
- [35] Takaya N, Yuan C, Chu B, et al. Presence of intraplaque hemorrhage stimulates progression of carotid atherosclerotic plaques: a high-resolution magnetic resonance imaging study[J]. *Circulation*, 2005, 111 (21): 2 768-775.
- [36] Li T, Yang GM, Zhu Y, et al. Diabetes and hyperlipidemia induce dysfunction of VSMCs: contribution of the metabolic inflammation/miRNA pathway [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308 (4): E 257-269.
- [37] Chung AS, Lee J, Ferrara N. Targeting the tumour vasculature: insights from physiological angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10 (7): 505-514.
- [38] Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46 (6): 937-954.
- [39] Moreno PR, Sanz J, Fuster V. Promoting mechanisms of vascular health: circulating progenitor cells, angiogenesis, and reverse cholesterol transport[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53 (25): 2 315-323.
- [40] Gossel M, 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.
- [41] Xu X, Mao W, Chai Y, et al. Angiogenesis inhibitor, endostar, prevents vasa vasorum neovascularization in a swine atherosclerosis model [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015, 22 (10): 1 100-112.
- [42] Mackey TK, Cuomo R, Guerra C, et al. After counterfeit Avastin-what have we learned and what can be done[J]? *Nat Rev Clin Oncol*, 2015, 12 (5): 302-308.
- [43] Dimova I, Popivanov G, Djonov V. Angiogenesis in cancer-general pathways and their therapeutic implications [J]. *J BUON*, 2014, 19 (1): 15-21.
- [44] 蔡宏文, 毛威. 动脉粥样硬化斑块内新生血管中西医结合治疗进展[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33 (5): 1 168-170.

(此文编辑 文玉珊)