

# 新生滋养血管在动脉粥样硬化形成中的作用及临床意义

李 萌<sup>1</sup>, 张军平<sup>1</sup>, 朱 科<sup>2</sup>, 漆仲文<sup>2</sup>, 邹 升<sup>2</sup>

(1.天津中医药大学第一附属医院,天津市 300193;2.天津中医药大学研究生院,天津市 300193)

[关键词] 动脉粥样硬化; 滋养血管; 血管新生; 血管成熟化

[摘 要] 动脉粥样硬化(As)病变的主要临床危险性在于斑块的不稳定性、易损性。斑块内新生滋养血管(VV)具有结构缺陷,其脆性大、渗透性高,容易破裂出血,促进炎症反应,也为血细胞及血液可溶性成分进入斑块提供通道,促进 As 斑块的形成,并且与斑块内出血、斑块破裂及临床心脑血管事件的发生密切相关。深入研究新生滋养血管的功能及关键信号途径在 As 中的作用,有望从根本上阻止稳定斑块发展为易损斑块,或者阻止不稳定斑块破裂及其并发症的发生。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

## Vasa vasorum in pathological process of atherosclerosis and clinical significance

LI Meng<sup>1</sup>, ZHANG Jun-Ping<sup>1</sup>, ZHU Ke<sup>2</sup>, QI Zhong-Wen<sup>2</sup>, ZOU Sheng<sup>2</sup>

(1.Department of Cardiology, The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193; 2.Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Vasa vasorum; Neovascularization; Vascular maturation

[ABSTRACT] The main clinical risk of atherosclerotic (As) lesions is the instability and vulnerability of plaques. Vasa vasorum (VV) inside the As plaque has structural defects, such as fragile and high leakage of vascular wall. These structural defects lead to plaque rupture and hemorrhage, which promotes inflammatory response, provides channel for leukocyte and blood soluble components entering the plaque and promotes As plaque formation. VV inside the As plaque is closely related to plaque rupture and hemorrhage, and clinical cardiovascular events. Intensive study of the VV function and its related signaling pathway in As is expected to fundamentally prevent As plaque development.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是血管壁应对各种损伤的一种异常反应,以脂质沉积与斑块形成为特征,是冠心病、心肌梗死、脑卒中等缺血性心脑血管疾病的病理基础<sup>[1]</sup>。近年来对于 As 的研究已由关注于血管内膜的“由内向外”炎症反应机制逐步转变为“由外向内”,血管外膜在 As 发病过程中的作用越来越受到重视。血管外膜分布有多种成分,能够发挥免疫调节作用,包括成纤维细胞、巨噬细胞、树突状细胞、滋养血管(vasa vasorum, VV)以及肾上腺素能神经,是集成血管壁功能的主要监管机构,可视为“中央处理器”。早在 1876 年, Koster 就提出滋养血管可能与 As 斑块的形成存在一定关联。Later 于 1930 年代首次提出滋养血管可能与斑块内出血有关<sup>[2]</sup>。但限于当时的检测技术,

滋养血管的研究未能全面展开。随着对血管外膜结构与功能的深入研究以及显微 CT 和超声血管造影成像等技术的成熟与应用,人们越来越关注于滋养血管的研究。

## 1 滋养血管的结构与功能

### 1.1 分布特点

滋养血管主要起源于动脉的外膜,生理条件下,从外膜不断分支延伸到中膜外 1/3,形成丰富的微血管网;但亦有少量滋养血管起源于腔内(内部滋养血管),再进入到管壁内部。滋养血管在管壁上呈树状分布,按其走行及管腔大小的不同可分为两级,一级滋养血管从大血管分出后纵向循行于管

[收稿日期] 2017-07-12

[修回日期] 2017-09-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473634)

[作者简介] 李萌,博士,主要从事中医药治疗心血管疾病的研究,E-mail 为 zhongyilimeng@163.com。通讯作者张军平,教授,博士研究生导师,主要从事中医药治疗心血管疾病的研究,E-mail 为 tjzhtcm@163.com。

壁的外膜和中膜之间,二级滋养血管由一级滋养血管分出后对管壁形成圆周包绕,后者结构更小,发育更不完善,更加脆弱易损。研究表明在不同的宿主血管中,滋养血管的分布及生长密度是不均一的,通过显微 CT 观察到正常猪的大中型动脉中,冠状动脉外膜的滋养血管密度最高,其次是肾动脉、颈动脉和股动脉,其差别主要在于二级滋养血管的密度,而由滋养血管导致的血管病变可能更多是由这些不成熟的二级微血管所致<sup>[3]</sup>。这种分布不均使不同部位的血管床反应强度存在差异,从而导致不同脏器的供血动脉发生病变的程度亦存在差异。

### 1.2 结构特点

与小动脉组织结构相似,近端滋养血管亦呈现出有规则的结构分层,分为内皮细胞层、平滑肌细胞层及周围结缔组织层,这些特点意味着滋养血管可以调节自我张力和血管灌注。主动脉外膜滋养血管对 P 物质和缓激肽的反应与主动脉相似,表明滋养血管可能受血管活性物质的调节,具有舒缩功能<sup>[4]</sup>,但不同部位的滋养血管对这些物质的反应是否存在差异有待进一步研究。

### 1.3 生理功能

滋养血管不仅是结构网络,更是分布全身的功能性微血管。滋养血管为宿主血管壁输送氧气和营养物质并排出代谢废物,维持宿主血管的物质代谢及能量平衡,保持宿主血管结构与功能的完整性。由于大动脉管腔内的血压一般高于血管外的组织压,所以血液溶质趋向于从管腔内部向外膜弥散。一般而言,管壁自身的营养获取在很大程度上来源于腔内物质的弥散,但弥散距离相对有限,当管壁厚度小于 29 层细胞时,可通过直接弥散获得,而管壁厚度超过 29 层细胞或管腔直径大于 0.5 mm 时,则需要滋养血管为其提供氧气与营养物质。滋养血管同样能够转运脂质进入宿主血管壁,提示滋养血管可能与脂质核心扩大有关<sup>[5]</sup>。与其他阻力小动脉相似,动脉性滋养血管受神经支配调节,主要由交感神经支配。滋养血管亦受到各种血管活性物质的调节,能够自主调节血管张力与血流灌注情况。滋养血管还参与了损伤血管的重构,因此与多种疾病密切相关,如 As、腹主动脉瘤、肺动脉高压等。

## 2 滋养血管病理性新生的机制

### 2.1 缺氧

As 病理过程中内膜增厚导致的氧扩散能力减

弱,滋养血管循环血量减少以及炎症细胞造成的高耗氧量共同导致了缺氧微环境的产生。作为应对缺氧的代偿反应,滋养血管开始芽生,从动脉壁延伸至管腔内部以为管壁内层提供氧气。缺血/缺氧状态下,细胞和组织为适应低氧环境而产生一系列适应性变化,如血管新生、离子代谢与糖代谢变化以及细胞生存状态改变等,这一过程由大量转录子诱导的基因参与其中。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)被称为“缺氧基因表达的总开关”,是一种与特定核辅因子联系紧密的 DNA 结合转录因子。缺氧环境下, HIF1 $\alpha$  的脯氨酰羟化作用受到抑制,使得 HIF1 $\alpha$  不被 pVHL 泛素连接酶复合体识别而积累在细胞质中,随后便转运至细胞核中,与 HIF $\beta$  结合形成二聚体,包括 HIF 应答基因启动子核心 5'-[A/G]CGTG-3'共有序列和高度可变的侧翼序列,从而促使 HIF $\alpha$  能够与转录共激活因子 p300/CBP 反应<sup>[6]</sup>,这种转录复合体可以反式激活对缺氧环境产生适应性反应的转录基因特定子集,包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)<sup>[7]</sup>、Apelin (APJ endogenous ligand, Apelin)<sup>[8]</sup>、E26 转录因子 1、胰岛素样生长因子 2、转化生长因子  $\alpha$ 、葡萄糖转运体 1 和 3、乳酸脱氢酶 A、丙酮酸脱氢酶激酶 1、糖酵解酶醛缩酶、促红细胞生成素等,从而调节血管新生、细胞增殖与存活及细胞能量代谢<sup>[9-10]</sup>。HIF 可调节滋养血管新生、泡沫细胞生成、细胞增殖、斑块溃烂及破裂出血等一系列 As 病理过程。

### 2.2 炎症

滋养血管为炎症介质和炎症细胞进入管壁提供了通道,随着炎症反应增强,核因子  $\kappa$ B (nuclear transcription factor, NF- $\kappa$ B) 表达升高,一氧化氮生物利用率降低,导致内皮功能紊乱以及滋养血管血管张力提高,导致血管壁局部缺氧、血流功能障碍,为满足动脉管壁能量供给,滋养血管出现代偿性增生<sup>[11-12]</sup>。血管球囊损伤成形术实验表明,数小时内 P 选择素和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 首先在外膜滋养血管内皮细胞表达上调,损伤后 2 h,中性粒细胞在动脉外膜和血管周组织聚集;第 14 天,外膜 VCAM-1 表达减少,而中膜和新生内膜 VCAM-1 表达出现。外膜组织分布有大量炎症细胞,血管损伤后,存在“由外向内”炎症反应的动态过程<sup>[13]</sup>。一方面新生滋养血管通透性较高,可成为外膜大量炎症细胞与炎症因子进入管壁、斑块提供有效途径;另一方面炎症细胞表达 VEGF 等促血管生长因子,促进滋养血管

新生。有报道,在 As 早期滋养血管新生过程中,肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumour necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、NF- $\kappa$ B、白细胞介素 6 等呈高表达<sup>[14-15]</sup>。由此可见炎症与滋养血管新生两者互相促进。

### 2.3 氧化应激

在 As 早期整个氧化还原系统尚未发生变化时,外膜局部已经表现出一些酶活性的改变,p22phox 基因表达明显增加以及活性氧的大量产生<sup>[16]</sup>。研究表明,氧化应激可以激活 MAPK 信号转导通路,引导细胞外信号调节激酶、氨基末端激酶、NF- $\kappa$ B、激活蛋白 AP-1 基因表达上调,调节 MMP-2/MMP-9 与 VEGF 的表达,从而促进滋养血管新生<sup>[17]</sup>。

### 2.4 脂质代谢

研究发现滋养血管新生起始于脂质沉积部位的径向投影部位,可为 As 斑块输送血液与脂质<sup>[18]</sup>。胆固醇可通过内皮细胞之间的脂质交换、血流以及脂蛋白转运而进入动脉壁,而滋养血管作为管壁的微血管网,所提供的转运通路是不可忽视的,有实验证实兔的主动脉上约有 1/3 的脂质是经外膜途径转运至管壁<sup>[19]</sup>。在猪高脂血症模型中,滋养血管功能紊乱,使低密度脂蛋白的转运速度快于静脉性滋养血管排出,从而加剧了脂质在管壁上沉积。随着脂质成分的日益累积,滋养血管密度出现代偿性增生,并且随着病变程度的加重,其数量进一步增加<sup>[20]</sup>。滋养血管新生与脂质沉积呈依赖关系。研究发现,在人类 As 斑块发展的较早阶段,斑块内的脂质可溶性成分可以渗入动脉中层血管平滑肌细胞(VSMC)之中,通过激活过氧化体增殖物激活型受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ) 途径使得 VSMC 表型发生修饰改变,使其分泌 VEGF-A 增加,进而诱导中膜外层滋养血管逐步向内膜甚至斑块内侵入<sup>[21]</sup>。胆固醇外流也通过调节内皮细胞脂筏与 VEGFR-2 从而促进血管新生。脂筏减少导致细胞膜 VEGFR-2 表达量降低,导致 VEGFR 信号下调,最终抑制 VEGF 诱导的血管新生<sup>[22]</sup>。这是完全新的假说来阐释脂质调节血管新生过程。有研究证实多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)易于氧化,氧化后能够激活 Toll 样受体 2/MyD88 通路,从而激活 Rac1,继而激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进细胞迁移与血管新生,这是脂质调节血管新生的非依赖于 VEGF 通路机制<sup>[23-24]</sup>。越来越多的证据表明在 As 病理过程中血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)与滋养血管新生密切相关。PVAT 直接影响

外膜,传递脂肪因子与细胞因子至相邻血管<sup>[25]</sup>。条件培养小鼠 3T3-L1 脂肪细胞,其浓度依赖性地刺激人隐静脉和主动脉 VSMC 增殖<sup>[26]</sup>。研究发现内脏脂肪素和瘦素是刺激 VSMC 增殖的主要脂肪因子<sup>[27]</sup>。分化型的人血管周脂肪细胞具有较强的诱导血管新生(伸长与分支)的作用,可促进人冠状动脉内皮细胞增殖,血管周脂肪细胞中 VEGF 升高两倍<sup>[28]</sup>。

## 3 影响新生滋养血管成熟化的机制

由血管形成和血管新生两个过程而产生的不成熟滋养血管,必须经过以下步骤才能形成完整成熟的血管结构,包括:①基底膜的形成,主要是内皮细胞(endothelial cell, EC)对壁细胞(周细胞与平滑肌细胞)的募集,形成有壁细胞包绕的稳定血管,以及血管周围基质和弹力板形成以增加血管的稳定性;②血管网的分枝、重构和修剪以适应局部组织的需求;③动静脉的分化。形成成熟稳定的血管还需要血管生长因子和相关信号通路的共同作用<sup>[29]</sup>。

### 3.1 血管生成素(angiotensin, Ang)/Tie2 通路

Ang1-Tie2 是维持新生滋养血管稳定的重要通路。研究表明 Tie2 或 Ang1 敲除小鼠血管缺乏 VSMC 和周细胞的包绕,说明 Tie2、Ang1 参与壁细胞的募集<sup>[30]</sup>。Tie 是较特异表达于 EC 及某些造血祖细胞的酪氨酸激酶型受体,Ang1 是其配体,主要由血管周围细胞分泌。周细胞来源的 Ang1 使 EC 膜表面 Tie2 受体磷酸化,维持内皮细胞静息状态。Ang1-Tie2 结合后可上调 EC 肝素结合表皮生长因子(heparin-binding epidermal growth factor, HB-EGF)的表达,增加其与周细胞膜表面表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)受体结合力,从而促进周细胞与 VSMC 的移行及对血管的包裹,增加血管稳定性<sup>[31]</sup>。亦有研究证实 Ang1-Tie2 可通过激活 PI3K/Akt 通路,抑制 EC 凋亡,促进壁细胞的募集,维持血管的稳定性<sup>[32-33]</sup>。自分泌的 Ang-2 是 Tie2 的拮抗剂,具有加速血管退化、增加血管渗透性与不稳定性的作用<sup>[34]</sup>。Ang/Tie-2 系统和 VEGF 之间存在动态平衡,其在调节血管生长及维持血管完整性上具有重要作用。

### 3.2 转化生长因子 $\beta$ (TGF- $\beta$ ) 通路

TGF- $\beta$  通路可刺激细胞外基质的产生,并且是调节 VSMC 和周细胞生成的主要因子,是血管成熟的调控因素之一。研究证实 TGF- $\beta$  在新生血管重构中发挥双重作用,低浓度时 TGF- $\beta$  上调促血管形



成因子和蛋白酶表达,引发血管形成过程;高浓度时 TGF- $\beta$  抑制内皮细胞生长,促进基底膜形成,调节 VSMC、周细胞分化与聚集,从而加强血管的稳定性。抑制 TGF- $\beta$  通路,间质细胞分化为周细胞系的比例大幅度降低,血管壁的完整性间接受到破坏<sup>[35]</sup>。

### 3.3 血小板源生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 通路

PDGF-BB 主要通过募集周细胞参与新生血管的重建和成熟。内皮细胞源性的 PDGF-BB 对 PDGF 受体 (PDGFR) 阳性的周细胞具有显著的趋化作用,两者结合可促进周细胞的增殖与迁移。PDGFR 存在 PDGFR-AA 和 PDGFR-AB 两个亚型,只有 PDGFR-AB 亚型才具有稳定血管的作用。新生血管的芽顶端 PDGF-BB 浓度较高,周细胞的增殖也相对活跃。PDGF-BB 浓度影响周细胞的募集。不同程度敲除 EC 中 PDGF 基因可造成新生血管的周细胞局部性甚至全部脱落,完全敲除 PDGF 基因可导致周细胞损失高达 90%。PDGF-BB 和 (或) PDGFR 基因敲除后,新生血管缺乏周细胞和 VSMC 包绕,说明 PDGF-BB 对促进新生血管成熟化及维持血管稳定性具有重要作用<sup>[36-37]</sup>。

### 3.4 碱性成纤维生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 通路

bFGF 是一种多功能蛋白质,在血管发生中具有重要作用。bFGF 能显著刺激毛细血管 EC 及血管周围细胞增殖,促进毛细血管管腔形成。bFGF 可刺激成纤维细胞增殖、分化以及合成新的细胞外基质,促使胶原含量升高。bFGF 通过调节胶原纤维合成与分解,使胶原含量在新生血管结缔组织中保持平衡。研究发现 bFGF 和 PDGF-BB 可协同促进新生血管成熟化,使其具有丰富的周细胞包绕,维持血管稳定性<sup>[38]</sup>。进一步研究发现缺乏 bFGF 时,周细胞处于静止状态,缺乏 PDGFR 的表达,周细胞对 EC 分泌的 PDGF-BB 反应性极低;若补充 bFGF 则周细胞高表达 PDGFR。目前认为 bFGF/PDGF-BB/PDGFR-AB 通路是募集壁细胞、促进新生血管成熟化的最佳组合,具有重塑斑块内新生滋养血管结构,维持血管稳定的作用<sup>[39-40]</sup>。

## 4 滋养血管与动脉粥样硬化

As 病变的主要临床危险性在于斑块的不稳定性、易损性,斑块内滋养血管新生是促进稳定斑块发展为易损斑块的重要病理机制,其与斑块内出

血、斑块破裂及临床心脑血管事件的发生密切相关。

### 4.1 滋养血管在动脉粥样硬化斑块形成中的作用

新生滋养血管早期可以暂时改善斑块局部缺氧状况,但随着病理性新生滋养血管的增多,其主要表现出负面作用。病理性新生滋养血管具有结构缺陷,其脆性大、渗漏性高,容易破裂出血,刺激斑块内白细胞的活化,也为血细胞及血液可溶性成分 (如脂质、细胞因子、生长因子等) 进入斑块提供通道。激活的炎性细胞释放细胞因子 (IL-1、肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、 $\alpha$  干扰素等) 和趋化因子,促进巨噬细胞和 VSMC 凋亡,使更多炎性介质在病灶聚积,促使斑块坏死核心增大,与基质金属蛋白酶 (MMP) 对细胞外基质的降解、纤维帽完整性的破坏共同导致了易损斑块的形成。为评估斑块内新生滋养血管与炎症的关系,从病理学上证明新生滋养血管是巨噬细胞侵入不稳定斑块的重要通路,对 269 例动脉斑块内的新生滋养血管、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滋养血管含量明显增加<sup>[41]</sup>。滋养血管对低密度脂蛋白转运增加以及对有害物质的清除能力降低,也是导致 As 发生的一个重要因素。此外,滋养血管氧输送量减少也是导致 As 形成的关键因素,研究证实低氧张力可以加速 As 进展及干扰低密度脂蛋白转运<sup>[42]</sup>。

在 As 早期,滋养血管内皮功能障碍及内皮素 1 水平升高可引起滋养血管收缩,导致营养宿主血管的血流量减少。研究表明,滋养血管血流受损可能是宿主血管缺氧、As 发生以及其他大血管退行性变的一个关键诱因。此外有研究表明发生粥样硬化的动脉,其滋养血管的 VSMC 对血管收缩剂更为敏感,导致滋养血管收缩,血流量减少,造成血管壁的进一步缺氧,加速 As 的进展。

### 4.2 滋养血管在动脉粥样硬化斑块破裂中的作用

斑块内出血通常是由斑块底部或边缘新生的不成熟滋养血管破裂引起,是促使斑块不稳定的关键因素<sup>[43]</sup>。研究证实,斑块内新生滋养血管密度与斑块内出血的发生风险呈正相关。斑块内出血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<sup>[44]</sup>。有研究通过无创性颈内核磁共振成像观察发现除了颅内动脉狭窄,斑块内出血也是缺血性脑卒中的高危因素。斑块内新生滋养血管破裂可造成斑块内出血,从而引发斑块破裂导致冠状动脉栓塞。病理学研究也证实斑块内出血及斑块破裂与新生滋养血管密度的增加高度相关,出血程度与斑块内坏死核心的大小也

相关。新生滋养血管易破裂出血,迅速引起斑块容积增大,出血又作为血管新生的刺激因素使新生滋养血管继续延伸扩大,进一步增加出血几率。

## 5 影像学检测

As 斑块破裂形成的血栓是导致急性心血管事件的直接诱因,因此建立早期识别不稳定 As 斑块或无症状 As 患者的临床成像系统至关重要。血管造影研究显示非阻塞性斑块导致约 75% 的冠状动脉闭塞<sup>[45]</sup>。传统的理念关注于 As 斑块造成的血管狭窄,但其不足以预测易损斑块,这就需要探索更明确的罪犯斑块特征,如纤维帽厚度、脂质坏死核心、炎症及滋养血管新生。动脉外膜与动脉粥样斑块内滋养血管的分布情况可作为早期评估 As 病变的重要指标。研究表明,冠状动脉滋养血管新生发生在高脂血症出现的 1 周内,先于动脉内膜功能障碍,提示检测滋养血管对于早期识别 As 性疾病非常关键<sup>[46]</sup>。因此,用于检测滋养血管的安全有效、非侵入性且较为经济的成像技术对于临床诊断及预测疾病发展具有重要意义。

有研究用 micro-CT 评价 As 病变中滋养血管分布情况。在高胆固醇血症猪模型中发现冠状动脉左前降支滋养血管密度增加<sup>[47]</sup>。有报道,非狭窄或未钙化的狭窄斑块中滋养血管密度高出正常或是存在钙化斑块动脉的 2 倍<sup>[48]</sup>。用 micro-CT 检测 ApoE<sup>-/-</sup>/LDL<sup>-/-</sup>小鼠动脉外膜及斑块内滋养血管密度,发现其与动脉外膜炎症情况及斑块进展呈高度相关<sup>[49]</sup>。总体来看,micro-CT 可通过检测滋养血管数量、滋养血管空间密度、滋养血管面积分数、滋养血管内皮表面分数来量化滋养血管的分布情况及其血流量情况。micro-CT 适用于扫描来源于尸检的标本或是小动物标本如小鼠,因此 micro-CT 最常应用于回顾性研究或动物实验,目前尚未应用于临床。

高速全身扫描多层螺旋 CT 能够精确的观察到冠状动脉 As 斑块。许多研究都在尝试提高 CT 观测滋养血管的分辨率。例如碘化的纳米粒子被用于 CT 造影剂,研究表明其可增加靶点的 X 射线吸收,提高 CT 成像质量。CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 具有高时空分辨率,可清楚的显示 As 动脉解剖结构。CTA 扫描颈内动脉中度狭窄 (50%~70%) 的患者发现具有神经学症状的 As 患者比无症状患者斑块区含有更高密度的滋养血管 (34.0% 比 24.1%),表明滋养血管密度与 As 患者症状严重程度成正比,提示 CTA 成像检测滋养血管密

度可以识别冠状动脉狭窄患者中具有缺血性卒中中高风险的患者,对于风险评估具有良好的作用<sup>[50-51]</sup>。但是由于其辐射暴露的危险,美国心脏协会和美国心脏病学会指南不推荐 CTA 用于常规筛查低风险、无症状的患者。

血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 广泛用于提供血管管腔高分辨率断层图像,可获得 As 斑块的精密测量。然而 IVUS 成像系统最适用于检测大动脉血管腔内血流情况,最初并不是针对检测滋养血管形态设计的<sup>[52]</sup>。近期研究表明,IVUS 对于血流情况的评估与 micro-CT 检测滋养血管密度的结果有一定关联性,提示 IVUS 对血流量的评估可能作为量化滋养血管密度的参考<sup>[53]</sup>。进一步研究显示对比增强 IVUS 对于检测滋养血管具有显著作用。对比增强剂可增加 IVUS 回声反射性以增强冠状动脉外膜显影,使滋养血管成像更加清晰<sup>[54]</sup>。有研究证实对比增强 IVUS 检测人冠状动脉滋养血管密度和 As 斑块内灌注的可行性<sup>[55]</sup>。进一步研究使用对比微气泡示踪法检测非罪犯斑块内滋养血管新生情况,结果显示冠状动脉内注射微气泡后外膜呈现高度增强的影像,提示急性冠状动脉综合征患者动脉滋养血管密度增高<sup>[56]</sup>。虽然对比增强 IVUS 能够对外膜滋养血管进行清晰和直观的观察,但仍未能实现新生滋养血管的量化,导致其临床应用的局限性。

对比增强超声检查 (contrast-enhanced ultrasonography, CEUS) 观察人颈动脉外膜滋养血管网,发现 As 病变使其增强信号增强 5 倍,此信号增强源于 As 斑块内新生血管的组织密度<sup>[57]</sup>。CEUS 可观察动脉外膜滋养血管和斑块内血管新生的情况,作为斑块危险分层和评估抗 As 治疗功效的重要手段<sup>[58]</sup>。定量 CEUS 应用于检测接受他汀降脂治疗的冠状动脉疾病患者,显示其结果与低密度脂蛋白降低程度相关<sup>[59]</sup>。由此看来,制定一个标准的诊断指标作为 CEUS 成像量化滋养血管密度的评估至关重要,使其能够识别不稳定斑块并为制定治疗策略提供参考,这就需要多中心大样本的临床试验来定量 CEUS 对正常和病变人群滋养血管的检测。

光学相干断层扫描技术 (optical coherence tomography, OCT) 是一种血管内成像模式,其应用近红外光产生血管横断面成像。OCT 具有高分辨率 (10~20  $\mu\text{m}$ ),比 IVUS 分辨率高 10 倍,与 micro-CT 相近。OCT 广泛应用于冠状动脉 As 斑块的评估。OCT 成像中,滋养血管在斑块内和动脉外膜呈现无信号的微通道。血管内方式检测滋养血管最大的

挑战是其存在广泛的固有运动伪影,这与动脉脉动及其他生理运动有关。据报道 3D OCT 技术定量检测滋养血管已经应用于动物和临床研究。动物实验显示 OCT 测量的微通道容积与 micro-CT 检测的滋养血管数量高度相关,这与临床试验结果相一致。实验还提示微通道容积与斑块体积呈正相关<sup>[60-61]</sup>。2012 年国际工作组制定血管内 OCT 国际指南,推荐其用于临床实践<sup>[62]</sup>。

## 6 治 疗

抑制滋养血管新生有望从根本上阻止稳定斑块发展为易损斑块,或者阻止不稳定斑块破裂及其并发症的发生。近年来他汀类药物抑制滋养血管新生进而稳定 As 易损斑块的作用已被许多研究证实。研究表明西立伐他汀具有抑制滋养血管新生进而稳定 As 易损斑块的作用,而这一作用独立于其脂质调节作用<sup>[63]</sup>。阿托伐他汀能够减小 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠颈动脉斑块面积,减少新生滋养血管密度,其作用独立于降脂作用<sup>[64]</sup>。研究表明内皮抑素可减小 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 As 斑块面积,抑制斑块内滋养血管新生<sup>[65]</sup>。进一步研究显示内皮抑素可通过抑制 As 兔模型滋养血管新生,促进新生血管成熟化以及抑制 MMP-2 表达,以使斑块趋于稳定,并且短期治疗不造成心脏酶谱改变,提示其使用的安全性<sup>[66]</sup>。有研究将沙利度胺用于 As 性疾病的治疗中。研究发现沙利度胺干预能够减小猪 As 模型冠状动脉左前降支外膜的新生滋养血管密度,抑制新生内膜的形成,从而抑制早期 As 斑块的形成,其机制可能与抑制动脉壁 VEGF、TNF- $\alpha$  及低密度脂蛋白受体 1 表达有关<sup>[67]</sup>。

## 7 结语与展望

综上所述,新生滋养血管在斑块进展、斑块内出血、斑块破裂等方面发挥着至关重要的作用,其在斑块演变过程中的分子生物学机制以及如何影响斑块的发生发展仍需进一步研究。斑块内新生滋养血管密度可作为衡量斑块稳定性的新指标,因此急需发展一种能够精确检测 As 斑块内新生滋养血管密度与分布的无创性且经济实用的临床检测技术。在治疗方面,如何使用血管新生抑制剂既能抑制斑块内滋养血管新生过程,延缓 As 进展,又能最大程度地减少血管新生抑制剂所带来的负面效应,仍需大量研究证据加以佐证与阐释。另外,从

抑制滋养血管新生与促进新生滋养血管成熟化两方面联合入手,可能为临床上防治 As 带来新理念、新变革。

### [参考文献]

- [1] Chistiakov DA, Melnichenko AA, Orekhov AN, et al. Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases [J]. *Biochimie*, 2017, 132: 19-27.
- [2] Patterson JC. Capillary rupture with intimal hemorrhage as a causative factor in coronary thrombosis [J]. *Arch Pathol*, 1938, 25:474-487.
- [3] Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, et al. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(8): 1 551.
- [4] Williams JK, Heistad DD. Structure and function of vasa vasorum [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 1996, 6(2): 53-57.
- [5] Kwon TG, Lerman LO, Lerman A. The vasa vasorum in atherosclerosis; the vessel within the vascular wall [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(23): 2 478-480.
- [6] Hashimoto T, Shibasaki F. Hypoxia-inducible factor as an angiogenic master switch [J]. *Front Pediatr*, 2015, 3: 33.
- [7] Zimna A, Kurpisz M. Hypoxia-inducible factor-1 in physiological and pathophysiological angiogenesis; applications and therapies [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 549 412.
- [8] He L, Xu J, Chen L, et al. Apelin/APJ signaling in hypoxia-related diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 451(Pt B): 191-198.
- [9] Koivunen P, Serpi R, Dimova EY. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylase inhibition in cardiometabolic diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 114: 265-273.
- [10] Suzuki N. Erythropoietin gene expression: developmental-stage specificity, cell-type specificity, and hypoxia inducibility [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2015, 235(3): 233-240.
- [11] Björnheden T, Bondjers G. Oxygen consumption in aortic tissue from rabbits with diet-induced atherosclerosis [J]. *Arteriosclerosis*, 1987, 7(3): 238-247.
- [12] Sluimer JC, Gasc JM, van Wanroij 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): 1 258-265.
- [13] Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, et al. Adventitial vasa vasorum in balloon-injured coronary arteries: visualization and quantitation by a microscopic three-dimensional computed tomography technique [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32(7): 2 072-079.
- [14] Gössel 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.
- [15] Lim CS, Kiriakidis S, Sandison A, et al. Hypoxia-inducible factor pathway and diseases of the vascular wall [J]. *J Vasc Surg*, 2013, 58(1): 219-230.
- [16] Zhou J, Cao B, Ju W, et al. Effects of tongxinluo on angiogenesis in the carotid adventitia of hyperlipidemic rabbits [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4): 3 832-840.



- [17] Ushio-Fukai M, Tang Y, Fukai T, et al. Novel role of gp91phox-containing NAD(P)H oxidase in vascular endothelial growth factor-induced signaling and angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2002, 91(12): 160-167.
- [18] Tanaka K, Nagata D, Hirata Y, et al. Augmented angiogenesis in adventitia promotes growth of atherosclerotic plaque in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(2): 366-373.
- [19] Tian J, Hu S, Sun Y, et al. Vasa vasorum and plaque progression, and responses to atorvastatin in a rabbit model of atherosclerosis: contrast-enhanced ultrasound imaging and intravascular ultrasound study[J]. *Heart*, 2013, 99(1): 48-54.
- [20] Ritman EL, Lerman A. Role of vasa vasorum in arterial disease: a reemerging factor[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2007, 3(1): 43-55.
- [21] Ho-Tin-Noé B, Le Dall J, Gomez D, et al. Early atheroma-derived agonists of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  trigger intramedial angiogenesis in a smooth muscle cell-dependent manner[J]. *Circ Res*, 2011, 109(9): 1003-1014.
- [22] Fang L, Liu C, Miller YI. Zebrafish models of dyslipidemia: relevance to atherosclerosis and angiogenesis[J]. *Transl Res*, 2014, 163(2): 99-108.
- [23] Salomon RG, Hong L, Hollyfield JG. Discovery of carboxyethylpyrroles (CEPs): critical insights into AMD, autism, cancer, and wound healing from basic research on the chemistry of oxidized phospholipids[J]. *Chem Res Toxicol*, 2011, 24(11): 1803-816.
- [24] West XZ, Malinin NL, Merkulova AA, et al. Oxidative stress induces angiogenesis by activating TLR2 with novel endogenous ligands[J]. *Nature*, 2010, 467(7318): 972-976.
- [25] Chatterjee TK, Stoll LL, Denning GM, et al. Proinflammatory phenotype of perivascular adipocytes: influence of high-fat feeding[J]. *Circ Res*, 2009, 104(4): 541-549.
- [26] Barandier C, Montani JP, Yang Z. Mature adipocytes and perivascular adipose tissue stimulate vascular smooth muscle cell proliferation: effects of aging and obesity[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289(5): H1807-813.
- [27] Wang P, Xu TY, Guan YF, et al. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(2): 370-380.
- [28] Manka D, Chatterjee TK, Stoll LL, et al. Transplanted perivascular adipose tissue accelerates injury-induced neointimal hyperplasia: role of monocyte chemoattractant protein-1[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(8): 1723-730.
- [29] Sun X, Evren S, Nunes SS. Blood vessel maturation in health and disease and its implications for vascularization of engineered tissues[J]. *Crit Rev Biomed Eng*, 2015, 43(5-6): 433-454.
- [30] Karamysheva AF. Mechanisms of angiogenesis[J]. *Biochemistry (Moscow)*, 2008, 73(7): 751-762.
- [31] Fujiyama S, Matsubara H, Nozawa Y, et al. Angiotensin AT(1) and AT(2) receptors differentially regulate angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis by modulating heparin binding-epidermal growth factor (EGF)-mediated EGF receptor transactivation[J]. *Circ Res*, 2001, 88(1): 22-29.
- [32] Kim I, Kim HG, Moon SO, et al. Angiopoietin-1 induces endothelial cell sprouting through the activation of focal adhesion kinase and plasmin secretion[J]. *Circ Res*, 2000, 86(9): 952-959.
- [33] Papapetropoulos A, Fulton D, Mahboubi K, et al. Angiopoietin-1 inhibits endothelial cell apoptosis via the Akt/survivin pathway[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(13): 9102-105.
- [34] Yuan HT, Khankin EV, Karumanchi SA, et al. Angiopoietin 2 is a partial agonist/antagonist of Tie2 signaling in the endothelium[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(8): 2011-022.
- [35] Philippe B, Martine D, Franck L, et al. Transforming growth factor-beta signal transduction in angiogenesis and vascular disorders[J]. *Chest*, 2005, 128(6 Suppl): 585S-590S.
- [36] Betsholtz C. Insight into the physiological functions of PDGF through genetic studies in mice[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(4): 215-228.
- [37] Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(4): 197-204.
- [38] Cao R, Brakenhielm E, Pawliuk R, et al. Angiogenic synergism, vascular stability and improvement of hind-limb ischemia by a combination of PDGF-BB and FGF-2[J]. *Nat Med*, 2003, 9(5): 604-613.
- [39] Nissen LJ, Renhai C, Eva MH, et al. Angiogenic factors FGF2 and PDGF-BB synergistically promote murine tumor neovascularization and metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2766-777.
- [40] Adamis AP. Is diabetic retinopathy an inflammatory disease[J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 86: 363-365.
- [41] Moreno PR, Purushothaman 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.
- [42] Sun Z. Atherosclerosis and atheroma plaque rupture: normal anatomy of vasa vasorum and their role associated with atherosclerosis[J]. *Scientific World J*, 2014, 2014: 285058.
- [43] Mahfoud F, Lüscher TF, Andersson B, et al. Expert consensus document from the European Society of Cardiology on catheter-based renal denervation[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(28): 2149-157.
- [44] Mulligan-Kehoe MJ. The vasa vasorum in diseased and nondiseased arteries[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(2): H295-305.
- [45] Pasupathy S, Tavella R, Beltrame JF. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction With Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA)[J]. *Circ J*, 2016, 80(1): 11-16.
- [46] Herrmann J, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, et al. Coronary vasa vasorum neovascularization precedes epicardial endothelial dysfunction in experimental hypercholesterolemia[J]. *Cardiovasc Res*, 2001, 51(4): 762-766.
- [47] Gössl M, Versari D, Mannheim D, et al. Increased spatial vasa vasorum density in the proximal LAD in hypercholesterolemia--implications for vulnerable plaque-development[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 92(2): 246-252.
- [48] Gössl M, Versari D, Hildebrandt HA, et al. Segmental heterogene-

- ity of vasa vasorum neovascularization in human coronary atherosclerosis[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(1): 32-40.
- [49] Langheinrich AC, Michniewicz A, Sedding DG, et al. Correlation of vasa vasorum neovascularization and plaque progression in aortas of apolipoprotein E (-/-)/low-density lipoprotein (-/-) double knockout mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(2): 347-352.
- [50] Romero JM, Pizzolato R, Atkinson W, et al. Vasa vasorum enhancement on computerized tomographic angiography correlates with symptomatic patients with 50% to 70% carotid artery stenosis[J]. *Stroke*, 2013, 44(12): 3344-349.
- [51] Sadeghi MM, Glover DK, Lanza GM, et al. Imaging atherosclerosis and vulnerable plaque[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51 Suppl 1: 51S-65S.
- [52] Li W, van der Steen AF, Lancée CT, et al. Blood flow imaging and volume flow quantitation with intravascular ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1998, 24(2): 203-214.
- [53] Moritz R, Eaker DR, Anderson JL, et al. IVUS detection of vasa vasorum blood flow distribution in coronary artery vessel wall[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(9): 935-940.
- [54] Papaioannou TG, Vavuranakis M, Androulakis A, et al. In-vivo imaging of carotid plaque neoangiogenesis with contrast-enhanced harmonic ultrasound[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 134(3): e110-112.
- [55] O'Malley SM, Vavuranakis M, Naghavi M, et al. Intravascular ultrasound-based imaging of vasa vasorum for the detection of vulnerable atherosclerotic plaque[J]. *Med Image Comput Comput Assist Interv*, 2005, 8(Pt 1): 343-351.
- [56] Vavuranakis M, Kakadiaris IA, O'Malley SM, et al. A new method for assessment of plaque vulnerability based on vasa vasorum imaging, by using contrast-enhanced intravascular ultrasound and differential image analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 130(1): 23-29.
- [57] Schinkel AF, Krueger CG, Tellez A, et al. Contrast-enhanced ultrasound for imaging vasa vasorum: comparison with histopathology in a swine model of atherosclerosis[J]. *Eur J Echocardiogr*, 2010, 11(8): 659-664.
- [58] Moguillansky D, Leng X, Carson A, et al. Quantification of plaque neovascularization using contrast ultrasound: a histologic validation [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(5): 646-653.
- [59] Deyama J, Nakamura T, Takishima I, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of carotid plaque neovascularization is useful for identifying high-risk patients with coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2013, 77(6): 1499-507.
- [60] Nishimiya K, Matsumoto Y, Takahashi J, et al. In vivo visualization of adventitial vasa vasorum of the human coronary artery on optical frequency domain imaging[J]. *Validation study*[J]. *Circ J*, 2014, 78(10): 2516-518.
- [61] Aoki T, Rodríguez-Porcel M, Matsuo Y, et al. Evaluation of coronary adventitial vasa vasorum using 3D optical coherence tomography--animal and human studies[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 203-208.
- [62] Tearney GJ, Regar E, Akasaka T, et al. Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(12): 1058-072.
- [63] Vincent L, Chen W, Hong L, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect [J]. *Biochimie*, 2017, 132: 19-27.
- [64] Bot I, Jukema JW, Lankhuizen IM, et al. Atorvastatin inhibits plaque development and adventitial neovascularization in ApoE deficient mice independent of plasma cholesterol levels[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 214(2): 295-300.
- [65] Fu Y, Tang H, Huang Y, et al. Unraveling the mysteries of endostatin[J]. *IUBMB Life*, 2009, 61(6): 613-626.
- [66] Mao W, Kong J, Dai J, et al. Evaluation of recombinant endostatin in the treatment of atherosclerotic plaques and neovascularization in rabbits[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2010, 11(8): 599-607.
- [67] Gössl M, Herrmann J, Tang H, et al. Prevention of vasa vasorum neovascularization attenuates early neointima formation in experimental hypercholesterolemia [J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(6): 695-706.

(此文编辑 许雪梅)