

血管外膜在冠状动脉粥样硬化发病机制中的新进展

王弘宇, 田野

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[关键词] 动脉外膜; 动脉粥样硬化; 血管周围脂肪组织; 发病机制

[摘要] 冠状动脉粥样硬化是一种慢性动脉炎症性疾病,影响着冠状动脉的结构和功能,进而导致一系列心血管事件。近年来,随着对动脉粥样硬化发病机制的深入研究,血管外膜在其中的作用逐渐受到关注。血管外膜由成纤维细胞、祖细胞、免疫细胞、微血管和肾上腺素能神经等构成,其外包绕着血管周围脂肪组织。血管外膜各类组织和细胞具有高度代谢活性,能够“从外向内”调控整个血管壁的结构和功能,参与着动脉粥样硬化的形成。文章综述了血管外膜在冠状动脉粥样硬化发病机制中的新进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Recent advances in the pathogenesis of coronary atherosclerosis in the adventitia of arteries

WANG Hongyu, TIAN Ye

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[KEY WORDS] adventitia; atherosclerosis; perivascular adipose tissue; pathogenesis

[ABSTRACT] Coronary atherosclerosis is a chronic inflammatory disease that affects the structure and function of coronary arteries, leading to a series of cardiovascular events. In recent years, the study on the pathogenesis of atherosclerosis in the adventitia of coronary arteries has attracted more and more attention. The adventitia is made up of fibroblasts, progenitor cells, immune cells, microvessels and adrenergic nerves, which surround perivascular adipose tissue. All kinds of tissues and cells of the adventitia have high metabolic activity, which can regulate the structure and function of the whole vascular wall “from the outside to the inside” and participate in the formation of atherosclerosis. This paper reviews the recent advances in the pathogenesis of coronary atherosclerosis in the adventitia of arteries.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)作为一种多因素导致的慢性动脉炎症性疾病^[1-2],被认为是引起临床大多数心血管事件(如心肌梗塞和缺血性中风等)的潜在原因。近年来,学者们致力于As发病机制的相关研究,推出了众多理论和假说,如基于“损伤反应”理论的“炎症反应”假说^[3]和“对脂蛋白保留的反应”假说^[4]。长久以来,血管内膜和中膜是As发病机制的重点研究方向。1962年, Schwartz等^[5]首次提出血管外膜炎与As之间的关系,自此之后血管外膜开始逐渐受到研究者的重视。

冠状动脉起源于主动脉根部的主动脉窦内,为

心脏提供血液^[6]。冠状动脉的血管壁由三层膜结构组成:最内层(内膜)、中间层(中膜)和最外层(外膜)。外膜由胶原和弹性纤维组成的结缔组织为骨架,其内具有丰富的滋养血管(vasa vasorum, VV)、淋巴管和肾上腺素能神经,其外包绕着血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)^[7-8]。传统观点认为,血管外膜对血管壁仅是物理支撑和营养支持的作用。随着研究的深入,发现血管外膜的各种细胞具有高度细胞代谢活性,能够“从外向内”调控整个血管壁的结构和功能^[9],并在As的发生、发展和并发症中起着不可或缺的作用^[10]。结合近年文献,本文针对血管外膜各类细胞和组织在As发

[收稿日期] 2020-02-23

[修回日期] 2021-03-18

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81530052);国家重大科研仪器研制项目(81727809)

[作者简介] 王弘宇,硕士研究生,主要研究方向为冠状动脉粥样硬化的发病机制及诊疗,E-mail为781590815@qq.com。通信作者田野,博士后,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事声动力治疗相关心血管病的疗效与机制探究,致力于医、理、工多学科交叉和转化研究,E-mail为yetian6@163.com。

病机制中的作用及研究进展进行综述。

1 外膜成纤维细胞参与 As 的病变过程

外膜成纤维细胞(adventitial fibroblasts, AF)是外膜结缔组织中的主要细胞^[2]。在多种刺激如氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、感染、机械应力和化学损伤等因素的驱动下,AF 增殖、分化为肌成纤维细胞,并迁移到内膜参与血管壁的纤维化^[11]。血管壁纤维化是对慢性炎症引起组织损伤的代偿过程。纤维化最初是有益的,可维持细胞外稳态。然而,当这些刺激持续存在时,继发的炎症反应和持续存在的 AF 激活信号会导致体内平衡受到干扰,导致细胞外基质分泌过多,参与外膜的重塑^[12]。被激活的 AF 还会上调促炎细胞因子、趋化因子和黏附分子的产生,诱导炎性细胞聚集^[13]。Xu 等^[14]在研究中给予 ApoE^{-/-}小鼠高脂饮食后,观察到在内膜 As 病变形之前,AF 中最先检测到了单核细胞趋化蛋白 1 的表达,证明 AF 的激活与早期 As 的形成关系密切。

另一方面,广泛存在于中性粒细胞、巨噬细胞等吞噬细胞和血管内皮细胞、血管平滑肌细胞及 AF 等非吞噬细胞的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NADPH oxidase, NOX)是调控氧化应激的核心分子。NOX 在冠状动脉粥样硬化和冠状动脉损伤后的氧化应激中起着核心作用,是调控冠状动脉 AF 生长增殖的关键信号分子^[15-16]。NOX 源性 ROS 是血管疾病早期发展的传感器和信使,可以导致 oxLDL 生成增多,进一步加剧 As^[17]。AF 中表达的主要是 NOX2 和 NOX4,NOX2 的活化需要与 p22phox、RAC1 或 RAC2、p47phox、p67phox 及 p40phox 等亚基组成复合物。NOX4 的活化则需要与 p22phox 亚基组成复合物,并受到聚合酶相互作用蛋白 2(polymerase delta interaction protein 2, POLDIP2)调控^[18-19]。Li 等^[20]发现酸性鞘磷脂酶(acid sphingomyelinase, ASM)下调可以改善 AF 导致的血管外膜重塑,其机制可能是抑制了 NOX2 信号通路。有研究发现 p47phox 基因敲除可使 NOX 活性和超氧阴离子生成率下降,并且抑制 ApoE^{-/-}小鼠 AF 的增殖和迁移^[16],提示 p47phox 可能是调节 As 发生发展的一个潜在靶点。另外,还有研究发现过量表达的 NOX4 是细胞外基质基因表达所必需的信号分子,并刺激 AF 发生迁移和增殖^[21]。POLDIP2 的功能可能类似于 p47phox 等亚基,可以增强 NOX4 的活

性,使其产生更多的 ROS,诱导 As 的进展^[22]。因此,不论是 NOX 亚型还是作为调节蛋白的亚基都可能成为调控 As 的新靶点。

2 外膜免疫细胞参与 As 的病变过程

血管外膜含有众多免疫细胞,如巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、树突状细胞和肥大细胞等^[23]。肥大细胞可以在早期感受到炎症刺激而被激活发生脱颗粒。当炎症细胞浸润外膜后,免疫细胞会募集到炎症部位并启动外膜淋巴样组织生成,最终导致外膜三级淋巴器官(adventitial tertiary lymphatic organs, ATLO)的形成^[24-25]。

2.1 外膜肥大细胞的激活与 As

肥大细胞是造血来源的组织免疫细胞,广泛分布于几乎所有组织中,主要富集在皮肤和各种黏膜表面,在抵御外部病原体和其他环境损伤的第一道防线上发挥作用^[26]。由于肥大细胞对外界过敏原的高反应性,在过敏性疾病中通常被视为主要效应细胞^[27]。人类肥大细胞因其蛋白酶表达模式不同,被分为同时含有类胰蛋白酶和类糜酶的肥大细胞,以及只含有类胰蛋白酶的肥大细胞^[28-29]。

有研究人员提出了在 As 的人主动脉壁中存在肥大细胞的证据。Atkinson 等^[30]对 15~34 岁的年轻受试者进行了尸检,发现他们的主动脉和冠状动脉中都有健康的部分和含有隆起病变的部分,这些病变被分为脂肪条纹、纤维脂肪斑块和纤维斑块。肥大细胞主要位于动脉外膜,在中膜和内膜只能见到极少数的肥大细胞。晚期病变部分肥大细胞的数量是健康部分的两倍左右,并且在含有脂质病变(脂肪条纹和纤维脂肪斑块)的节段中数量最多。因此提出外膜肥大细胞在主动脉粥样硬化病变的发生和发展中发挥了作用。

肥大细胞均含有特定的胞质颗粒,这些颗粒中包含特异性蛋白酶,如类糜酶和类胰蛋白酶等^[28],胞质颗粒释放到肥大细胞外的过程称为脱颗粒。类胰蛋白酶免疫染色能够检测出胞质中的肥大细胞颗粒,当肥大细胞被激活发生脱颗粒时,这些颗粒会驻留在肥大细胞周围,因此染色可以用来定量检测已被激活脱颗粒的肥大细胞^[31]。在高倍镜下可以计数肥大细胞的总数和每个肥大细胞周围的颗粒数,从而得到脱颗粒肥大细胞的比例和单个肥大细胞脱颗粒的程度。有研究者用类胰蛋白酶免疫染色法检测心肌梗死死亡患者的冠状动脉外膜肥大细胞,发现外膜肥大细胞的总数较内膜 As 斑块

内的数量增多,并且与 Atkinson 等在早期人主动脉外膜中获得的肥大细胞数量相似^[32]。这些观察结果证明了肥大细胞参与了早期 As 的发生。

有研究发现在人类冠状动脉外膜中分布有 P 物质和降钙素基因相关肽的肽能感觉神经纤维^[33],肥大细胞位于肽能感觉神经纤维的旁边,后者通过释放神经肽可以激活肥大细胞,分泌触发局部血管收缩的血管活性物质如组胺、前列腺素和白三烯等,并导致晚期 As 斑块的失稳和破裂,引发动脉粥样硬化性血栓等并发症,影响 As 的病变进展^[34-35]。此外,有研究表明血管外膜的肥大细胞被激活发生脱颗粒变态反应后,可以释放生长因子、组胺和趋化因子等,产生对血管壁周围环境有害的代谢产物,导致细胞外基质降解、细胞凋亡和炎症细胞的募集,进一步促进 As 的发生和发展^[33]。

2.2 外膜三级淋巴器官的形成与 As

有研究发现冠状动脉外膜的炎症细胞浸润程度与 As 斑块的严重程度之间存在相关性,因此许多研究者在人和动物模型中研究了炎症刺激下,聚集在外膜的细胞组成成分。研究发现聚集体中包括 T 细胞、B 细胞、抗原提呈细胞等,这些细胞可以有序地聚集成类似淋巴样的组织结构,称为 ATLO^[36-37]。

在 ApoE^{-/-}小鼠的腹主动脉中,ATLO 的形成伴随着内膜 As 病变的发生,并且 ATLO 的大小与内膜 As 的严重程度有关,而在非 As 动脉壁中不存在三级淋巴器官样的结构,这表明内膜 As 病变与 ATLO 之间可能是通过中膜产生联系,提示 ATLO 在 As 的发生和发展中的重要作用。研究者对小鼠 ATLO 进行了分期,一期 ATLO 主要是 T 细胞聚集;二期 ATLO 是 T 细胞和 B 细胞的混合聚集,其中 T 细胞和 B 细胞位于不同区域;三期 ATLO 包括异位生发中心和分离的 T 细胞和 B 细胞区域^[38]。

此外,Akhavanpoor 等^[36]对 72 例扩张型心肌病、缺血性心肌病和致死性心肌梗死患者的冠状动脉应用了小鼠的 ATLO 分期,结果如下:一期细胞数量很少,主要为 T 细胞;二期是分离的 T 细胞和 B 细胞区,还有淋巴管和高内皮小静脉;三期包括异位生发中心、滤泡树突状细胞网以及分离的 T 细胞和 B 细胞区。研究发现 ATLO 的分期与内膜 As 斑块的大小、斑块的稳定性和斑块破裂程度有关。所有的心肌梗死患者均为三期 ATLO;扩张型心肌病患者没有 ATLO;缺血性心肌病患者的 ATLO 中 B 细胞最多,其次是 T 细胞、树突状细胞和未知的其他细胞。这些结果进一步证明 ATLO 的形成影响着 As 的进程。ATLO 中的异位生发中心可能对慢性炎

症中的抗原刺激产生有效的免疫应答,而增强局部免疫反应,使其对 As 具有保护作用。因此,可以选择合适的免疫疗法来调控 ATLO 的发展以调节 As 的发展进程^[37]。

另有研究探讨了不同种类的免疫细胞在 As 形成中的作用。Th1 细胞能分泌多种促炎症细胞因子,如白细胞介素 2 (interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和干扰素 γ (interferon γ , IFN γ) 等,从而促进 As。Th2 细胞和 Th17 细胞同时具有致 As 和抗 As 的作用。调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)可以释放抗炎细胞因子,如白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等发挥抗 As 的作用。自然杀伤(natural killer, NK)细胞也具有致 As 的作用,但其机制尚不清楚。B1 细胞通过分泌免疫球蛋白 M (IgM) 起到抗 As 的作用。B2 细胞可以通过刺激 Th1 细胞和树突状细胞起到促进 As 形成的作用,还可以分泌免疫球蛋白 G (IgG) 导致 As 进展^[39]。

3 外膜新生滋养血管参与 As 的病变过程

外膜与内膜进行交流的其中一种方式是通过 VV。对狗和人的研究表明,在无炎症的主动脉中,VV 可滋养血管壁的外膜和三分之二的外层中膜,而内膜和内层三分之一中膜是通过血管内皮被动的氧扩散进行营养的供给^[40]。随着 As 的进展,内膜不断增厚,氧的扩散过程逐渐受到阻碍,VV 作为整个血管壁的主要营养来源就会不断地增生^[41]。VV 的增生及其侵入到中膜和内膜的过程称为壁内新生血管形成,这些新生血管可以通过相当大的内皮交换表面为血管壁提供有害的循环物质和细胞^[13],促进血管壁内炎症反应的发生。另外,缺氧等不利因素进一步诱导斑块内新生血管的形成^[42],使 As 斑块的不稳定性增加,导致随后的斑块内出血和斑块破裂,引发一系列的心血管事件^[43]。

Gräbner 等^[38]将 VV 描述为可以允许抗原、细胞因子和趋化因子等在内膜和外膜之间运输的一个管道,这些物质进一步促进 VV 的增殖。VV 可以协调免疫细胞迁移到内膜,从而调节斑块内的免疫反应,导致内膜慢性炎症的进展,并促进斑块内新生血管的形成。此外,VV 还是一个允许淋巴细胞向 ATLO 中迁移的结构。有研究发现 T 淋巴细胞通过 VV 进入外膜的免疫组织^[44],这可能与整合素和选择素的表达增加有关。研究显示在外膜炎性细

胞簇附近的微血管对外周淋巴结递质素具有反应性,外周淋巴结递质素是淋巴细胞进入 ATLO 中的特化高内皮小静脉的标志物。这些发现均表明 VV 对于 ATLO 的发展以及后期 ATLO 发挥对 As 的免疫调节有着非常重要的作用^[40]。

4 血管周围脂肪组织参与 As 的病变过程

PVAT 位于外膜外侧,它与外膜之间没有任何隔离的组织屏障。PVAT 主要包括脂肪细胞和其他浸润性免疫细胞,这些细胞通过分泌脂肪因子和其他炎症因子与邻近血管壁进行通信,并调节血管功能。最近的证据表明 PVAT 是一种调节血管稳态并影响 As 发病机制的血管壁成分。在生理条件下, PVAT 具有有效的抗 As 特性,相反,在病理条件下(主要是肥胖症),PVAT 功能失调,丧失其产热能力并分泌促炎性脂肪因子,诱导内皮功能障碍和炎性细胞浸润,促进 As 的发展^[45]。

PVAT 中的脂肪细胞不是终末分化细胞,与皮下或肾周脂肪细胞相比,它们的体积更小,细胞质脂滴的积累更少,形状更不规则。在冷刺激下, PVAT 具有与棕色脂肪组织相似的产热特性。在寒冷环境下, PVAT 释放前列环素,改善内皮功能,抑制小鼠 As 的发生发展^[46]。研究发现敲除过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 基因会使 PVAT 缺失,导致其产热功能受损,同时 PVAT 的生成不足增加了局部炎症,从而促进 As 的发展^[47-48]。Xiong 等^[49] 对小鼠 PPAR γ 共激活因子 1 α 和 β 基因进行敲除,观察到 PVAT 中 CDGSH 铁硫簇结构域蛋白(MitoNEET)的表达显著下调,产热功能明显受损。而野生型小鼠 PVAT 中 MitoNEET 的表达较高,并且在冷刺激下表达增加,进一步增强了 PVAT 的产热能力和抗 As 的能力。PPAR γ 和其共激活因子以及 MitoNEET 在 PVAT 产热功能及减轻 As 中发挥重要的作用,提示其可能成为影响 As 的有效靶点。

此外, PVAT 还能分泌大量的脂肪因子,包括抗 As 脂肪因子和促 As 脂肪因子^[50]。研究表明,在生理状态下, PVAT 释放的脂联素是一种抗 As 脂肪因子,具有抑制炎症反应、增加胰岛素敏感性和舒张血管等特性,促使巨噬细胞向 M2 型极化,提高 As 斑块的稳定性,从而减缓 As 的发展进程^[51-52]。而某些病理条件下, PVAT 分泌瘦素、内脂素和抵抗素等促 As 脂肪因子,它们与炎症因子协同,导致内皮功能损伤,促进巨噬细胞向 M1 型极化,促进 As 的

发生和发展。有研究发现在基础条件下,冠状动脉 PVAT 释放的白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6) 和单核细胞趋化蛋白 1 等炎症因子明显多于其他脂肪库来源的脂肪细胞^[53], IL-6 可以加速脂质沉积,使巨噬细胞活化,促进炎症反应,并协同 TNF- α 损伤血管内皮。单核细胞趋化蛋白 1 可以诱导单核/巨噬细胞及泡沫细胞形成,使血管平滑肌细胞增殖、迁移,产生炎症反应损伤血管内皮。这些研究表明 PVAT 可以通过分泌炎症因子,来诱导外膜炎性细胞募集并促进外膜炎症反应,进而促进 As 的进展^[45]。

PVAT 中还含有多种免疫细胞,如 B 细胞、T 细胞、树突状细胞等,这些免疫细胞可以减缓 As 的发生发展。Srikakulapu 等^[54] 证明在 ApoE^{-/-} 小鼠中,与主动脉相比, PVAT 中含有大量的 B1 细胞,其可以分泌大量的 IgM,提示 PVAT 具有抗炎作用。树突状细胞位于外膜和 PVAT 的交界处,具有抗原提呈作用,可促进 PVAT 中 T 细胞产生炎性细胞因子。在 2 型糖尿病小鼠模型中,由于慢性炎症和血管功能障碍导致的动脉张力增加与 PVAT 中树突状细胞的积聚有关,树突状细胞耗竭改善了血管功能障碍和促炎症环境,提示 PVAT 中的树突状细胞在 As 炎症中发挥关键作用^[55]。

5 总结与展望

冠状动脉外膜中的多种细胞和组织如 AF、肥大细胞、ATLO 等,均可以通过分泌促炎细胞因子和趋化因子导致 As 的进展。通过干预 AF 中 NOX 及其亚基的活性,可以影响 AF 的增殖迁移和外膜重塑的过程,进而调控 As 的进展。肥大细胞在 As 早期被激活发生脱颗粒后,可以使血管外膜的免疫细胞募集到炎症细胞浸润的部位,导致 ATLO 的形成。ATLO 作为外膜中免疫细胞的聚集体,收到炎症刺激信号时,其内的免疫细胞则会通过 VV 进入内膜,进而诱发免疫反应,从而调节内膜的炎症反应,影响 As 的进程。缺氧等刺激诱导动脉壁不断增厚,为了满足内层血管壁对营养物质的需要, VV 随之增生,在此过程中 VV 作为连接内外膜之间的通道,运输各种趋化因子和炎症介质,从而影响 As 的发生发展。PVAT 既可以在生理状态下分泌抗炎性脂肪因子而减缓 As 的进展,亦可以在某些病理状态下激活免疫细胞,分泌促炎因子和促 As 的脂肪因子而诱导 As 的发展(表 1)。

表 1. 血管外膜在冠状动脉粥样硬化中的作用
Table 1. Role of adventitia in coronary atherosclerosis

外膜成分	作用机制	功能
外膜成纤维细胞 (AF)	增殖、分化为肌成纤维细胞 ^[11] 促进细胞外基质分泌和外膜重塑 ^[12] 促进促炎细胞因子、趋化因子和黏附分子产生 ^[13] NOX 及其亚基活化, 促进 ROS 产生 ^[17]	促进 As
外膜肥大细胞	As 早期被激活, 发生脱颗粒 ^[31] 释放生长因子、组胺和趋化因子, 导致外膜炎性细胞的募集 ^[33] 分泌触发局部血管收缩的血管活性物质 ^[35]	促进 As
外膜三级淋巴器官 (ATLO)	Th1 细胞分泌促炎因子促进 As; Tregs 释放抗炎细胞因子抗 As; NK 细胞促进 As; B1 细胞分泌 IgM 抗 As; B2 细胞刺激 Th1 细胞和树突状细胞, 分泌 IgG 促 As ^[37] 异位生发中心产生有效的免疫应答增强局部免疫反应抗 As ^[39]	调控 As
外膜新生滋养血管 (VV)	物质和营养代谢的重要场所和通道 ^[40] 免疫细胞迁移的通道 ^[44] 炎症细胞因子迁移的通道 ^[38]	参与 As
血管周围脂肪组织 (PVAT)	生理状态下释放前列环素, 改善内皮功能; 释放脂联素, 促使巨噬细胞向 M2 型极化; 多种免疫细胞参与免疫反应 ^[46, 51-52, 54] 病理状态下分泌瘦素、内脂素和抵抗素等致 As 脂肪因子, 致内皮功能损伤, 促进巨噬细胞向 M1 型极化; 分泌促炎因子 ^[53, 55]	抑制 As 促进 As

血管外膜作为血管壁的外层, 有着非常复杂的细胞和组织成分, 是血管壁生理和病理状态下的重要调节器。大量研究表明, 血管外膜是一个动态的微环境, 虽然远离血管的管腔, 但对内膜和中层内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞的功能有着深远的影响, 在 As 的发生发展中起着重要作用。血管外膜的各类细胞均存在着潜在的干预靶点, 通过调节这些细胞的功能, 将其从促 As 转变为抗 As, 进而延缓 As 的进程。

[参考文献]

[1] WU M Y, LI C J, HOU M F, et al. New insights into the role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2034-2054.

[2] WANG D, WANG Z, ZHANG L, et al. Roles of cells from the arterial vessel wall in atherosclerosis [J]. *Mediators Inflamm*, 2017: 8135934.

[3] ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, 362(6423): 801-809.

[4] KIJANI S, VÁZQUEZ A M, LEVIN M, et al. Intimal hyperplasia induced by vascular intervention causes lipoprotein retention and accelerated atherosclerosis [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(14): e13334.

[5] SCHWARTZ C J, MITCHELL J R. Cellular infiltration of the human arterial adventitia associated with atheromatous plaques [J]. *Circulation*, 1962, 26: 73-78.

[6] DAI Y, YI K, SHIMADA K, et al. Anatomy of the coro-

nary arteries in fetal pigs: comparison with human anatomy [J]. *Anat Sci Int*, 2020, 95(2): 265-276.

[7] ZORC-PLEŠKOVIČ R, PLEŠKOVIČ A, VRASPIR-PORENTA O, et al. Immune cells and vasa vasorum in the tunica media of atherosclerotic coronary arteries [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(3): 240-245.

[8] PATZELT M, KACHLIK D, STINGL J, et al. Morphology of the vasa vasorum in coronary arteries of the porcine heart: a new insight [J]. *Ann Anat*, 2019, 223: 119-126.

[9] NAVA E, LLORENS S. The local regulation of vascular function: from an Inside-Outside to an Outside-Inside model [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 729.

[10] SPIEKERKÖETTER E, GONCHAROVA E A, GUIGNABERT C, et al. Hot topics in the mechanisms of pulmonary arterial hypertension disease: cancer-like pathobiology, the role of the adventitia, systemic involvement, and right ventricular failure [J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(4): 2045894019889775.

[11] LING L, GU S, CHENG Y. Resveratrol inhibits adventitial fibroblast proliferation and induces cell apoptosis through the SIRT1 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 567-572.

[12] HAN X, WU A, WANG J, et al. Activation and migration of adventitial fibroblasts contributes to vascular remodeling [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2018, 301(7): 1216-1223.

[13] OGENG'O J, ONGETI K, OBIMBO M, et al. Features of atherosclerosis in the tunica adventitia of coronary and carotid arteries in a black kenyan population [J]. *Anat Res*

- Int, 2014; 456741.
- [14] XU F, JI J, LI L, et al. Adventitial fibroblasts are activated in the early stages of atherosclerosis in the apolipoprotein E knockout mouse[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352(3): 681-688.
- [15] SHI Y, NICULESCU R, WANG D, et al. Increased NAD(P)H oxidase and reactive oxygen species in coronary arteries after balloon injury[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(5): 739-745.
- [16] XU F, LIU Y, SHI L, et al. NADPH oxidase p47phox siRNA attenuates adventitial fibroblasts proliferation and migration in apoE^{-/-} mouse[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 38.
- [17] MEIJLES D N, PAGANO P J. Nox and inflammation in the vascular adventitia[J]. *Hypertension*, 2016, 67(1): 14-19.
- [18] SORESCU D, WEISS D, LASSÈGUE B, et al. Superoxide production and expression of nox family proteins in human atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2002, 105(12): 1429-1435.
- [19] LASSÈGUE B, GRIENDLING K K. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(4): 653-661.
- [20] LI X, WANG H F, LI X X, et al. Contribution of acid sphingomyelinase to angiotensin II-induced vascular adventitial remodeling via membrane rafts/Nox2 signal pathway[J]. *Life Sci*, 2019, 219: 303-310.
- [21] LYLE A, DESHPANDE N N, TANIYAMA Y, et al. Pol-dip2, a novel regulator of Nox4 and cytoskeletal integrity in vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2009, 105(3): 249-259.
- [22] TINAJERO M G, GOTLIEB A. Recent developments in vascular adventitial pathobiology: the dynamic adventitia as a complex regulator of vascular disease[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(3): 520-534.
- [23] MOOS M P, JOHN N, GRÄBNER R, et al. The lamina adventitia is the major site of immune cell accumulation in standard chow-fed apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(11): 2386-2391.
- [24] HOUTKAMP M A, DE BOER O J, VAN DER LOOS C M, et al. Adventitial infiltrates associated with advanced atherosclerotic plaques: structural organization suggests generation of local humoral immune responses[J]. *J Pathol*, 2001, 193(2): 263-269.
- [25] AKHAVANPOOR M, WANGLER S, GLEISSNER C A, et al. Adventitial inflammation and its interaction with intimal atherosclerotic lesions[J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 296.
- [26] MARSHALL J S, PORTALES-CERVANTES L, LEONG E. Mast cell responses to viruses and pathogen products[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4241.
- [27] HOU Y, HU T, WEI D, et al. Asarinin inhibits mast cells activation as a Src family kinase inhibitor[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 121: 105701.
- [28] KOBAYASHI T, SHIMABUKURO-DEMOTO S, TSUTSUI H, et al. Type I interferon limits mast cell-mediated anaphylaxis by controlling secretory granule homeostasis[J]. *PLoS Biol*, 2019, 17(11): e3000530.
- [29] VARRICCHI G, PECORARO A, LOFFREDO S, et al. Heterogeneity of human mast cells with respect to MRG-PRX2 receptor expression and function[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 299.
- [30] ATKINSON J B, HARLAN C W, HARLAN G C, et al. The association of mast cells and atherosclerosis: a morphologic study of early atherosclerotic lesions in young people[J]. *Hum Pathol*, 1994, 25(2): 154-159.
- [31] PERTIWI K R, DE BOER O J, MACKAAIJ C, et al. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis[J]. *J Pathol*, 2019, 247(4): 505-512.
- [32] LAINE P, KAARTINEN M, PENTTILÄ A, et al. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery[J]. *Circulation*, 1999, 99(3): 361-369.
- [33] KOVANEN P T. Mast cells as potential accelerators of human atherosclerosis-from early to late lesions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4479.
- [34] 程浩, 真晓雯, 宋年朋, 等. P 物质前体与血小板活化及血小板参数的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(3): 233-236.
- [35] KOVANEN P T, BOT I. Mast cells in atherosclerotic cardiovascular disease-activators and actions[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816: 37-46.
- [36] AKHAVANPOOR M, GLEISSNER C A, AKHAVANPOOR H, et al. Adventitial tertiary lymphoid organ classification in human atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2018, 32: 8-14.
- [37] LUO S, ZHU R, YU T, et al. Chronic inflammation: a common promoter in tertiary lymphoid organ neogenesis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2938.
- [38] GRÄBNER R, LÖTZER K, DÖPPING S, et al. Lymphotoxin beta receptor signaling promotes tertiary lymphoid organogenesis in the aorta adventitia of aged ApoE^{-/-} mice[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(1): 233-248.
- [39] CHISTIakov D, KASHIRSKIKH D A, KHOTINA V A, et al. Immune-inflammatory responses in atherosclerosis: the role of myeloid cells[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11): 1798.

- [40] CAMPBELL K A, LIPINSKI M J, DORAN A C, et al. Lymphocytes and the adventitial immune response in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2012, 110(6): 889-900.
- [41] 漆仲文, 李 萌, 朱 科, 等. 外膜滋养血管在动脉粥样硬化易损斑块中的研究现状[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(6): 542-546.
- [42] 漆仲文, 李 萌, 张军平. 从滋养血管成熟化探讨稳定动脉粥样硬化易损斑块的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(7): 737-740.
- [43] XU J, LU X, SHI G P. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(5): 11574-11608.
- [44] HERRERO-FERNANDEZ B, GOMEZ-BRIS R, SOMOVILLA-CRESPO B, et al. Immunobiology of atherosclerosis: a complex net of interactions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5293.
- [45] AHMADIEH S, KIM H W, WEINTRAUB N L. Potential role of perivascular adipose tissue in modulating atherosclerosis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(1): 3-13.
- [46] HILDEBRAND S, STÜMER J, PFEIFER A. Its relation to brown, beige, and white adipose tissue in development and function[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 70-80.
- [47] CHANG L, VILLACORTA L, LI R, et al. Loss of perivascular adipose tissue on peroxisome proliferator-activated receptor- γ deletion in smooth muscle cells impairs intravascular thermoregulation and enhances atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2012, 126(9): 1067-1078.
- [48] XIONG W, ZHAO X, VILLACORTA L, et al. Brown Adipocyte-Specific PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) deletion impairs perivascular adipose tissue development and enhances atherosclerosis in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8): 1738-1747.
- [49] XIONG W, ZHAO X, GARCIA-BARRIO M T, et al. Mitochondria in perivascular adipose tissue blunts atherosclerosis under mild cold condition in mice[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 1032.
- [50] KIM H W, DE CHANTEMÈLE E J, WEINTRAUB N L. Perivascular adipocytes in vascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(11): 2220-2227.
- [51] QI X Y, QU S L, XIONG W H, et al. Perivascular adipose tissue (PVAT) in atherosclerosis: a double-edged sword[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 134.
- [52] LIU Z, WU K, JIANG X, et al. The role of adipose tissue senescence in obesity-and ageing-related metabolic disorders[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134(2): 315-330.
- [53] FARIAS-ITAO D S, PASQUALUCCI C A, NISHIZAWA A, et al. B lymphocytes and macrophages in the perivascular adipose tissue are associated with coronary atherosclerosis: an autopsy study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(24): e013793.
- [54] SRIKAKULAPU P, UPADHYE A, ROSENFELD S M, et al. Perivascular adipose tissue harbors atheroprotective IgM-producing B cells[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 719.
- [55] MRÁZ M, CINKAJZLOVÁ A, KLOUČKOVÁ J, et al. Dendritic cells in subcutaneous and epicardial adipose tissue of subjects with type 2 diabetes, obesity, and coronary artery disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2019. DOI: 10.1155/2019/5481725.

(此文编辑 秦旭平)