

韩淑娴,王春森,李玉洁,等. 血管外膜炎症在动脉粥样硬化中的作用及研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(9): 114-119,126.

Han SX, Wang CM, Li YJ, et al. Role and research advances of vascular adventitial inflammation in atherosclerosis [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(9): 114-119,126.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.09.018

血管外膜炎症在动脉粥样硬化中的作用及研究进展

韩淑娴^{1,2},王春森¹,李玉洁¹,杨庆¹,翁小刚¹,陈颖¹,蔡维艳¹,
李琦¹,朱晓新^{1,2*},王娅杰^{1*}

(1.中国中医科学院 中药研究所,北京 100700; 2.天津中医药大学,天津 301617)

【摘要】 血管外膜是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的积极参与者,其在AS发生、发展中的作用不容忽视。在AS病灶形成之前,血管外膜出现炎性细胞浸润、成纤维细胞增殖和迁移、血管滋养管增生等炎症反应,可能启动或加速AS的发生、发展。本文就近年来,血管外膜组织、细胞成分在AS形成过程中的变化及其对AS发生、发展的影响,以及基于外膜炎症的AS动物模型的研究进展做一综述。

【关键词】 动脉粥样硬化;血管外膜;炎症;炎性细胞;外膜成纤维细胞;动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 09-0114-06

Role and research advances of vascular adventitial inflammation in atherosclerosis

HAN Shuxian^{1,2}, WANG Chunmiao¹, LI Yujie¹, YANG Qing¹, WENG Xiaogang¹, CHEN Ying¹,
CAI Weiyang¹, LI Qi¹, ZHU Xiaoxin^{1,2*}, WANG Yajie^{1*}

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China.
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617)

【Abstract】 Vascular adventitia is an active participant in atherosclerosis, and its role in the occurrence and development of atherosclerosis cannot be ignored. Prior to the formation of atherosclerotic lesions, inflammatory responses such as inflammatory cell infiltration, fibroblast proliferation and migration, and vasa vasorum proliferation appeared in the vascular adventitia, which may initiate or accelerate the occurrence and development of atherosclerosis. In this article, changes and effects of vascular tissue and cell components in the formation and development of atherosclerosis, as well as progress for atherosclerosis animal models based on adventitia inflammation, were reviewed.

【Keywords】 atherosclerosis (AS); vascular adventitia; inflammation; inflammatory cells; adventitia fibroblasts; animal model

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病、脑梗死等多种缺血性心脑血管疾病的基础病变,广泛累及大、中动脉。主动脉、冠状动脉、颈总动脉等大、中动脉主要由内膜、中膜、外膜构成。关于AS发病机制,Ross提出了“损伤-反应”假说,该假说认为AS病变是由血管内膜损伤引起的^[1],即“由内而

[基金项目] 重大新药创制(2017ZX09301012-002);国家自然科学基金(8157141621,81673640);中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金资助(ZXKT17043,ZZ10-024)。

[作者简介] 韩淑娴(1992—),女,博士研究生,研究方向:中药心脑血管药理学。E-mail: xiaoxianghsx@163.com

[通信作者] 朱晓新(1959—),男,研究员,医学博士,研究方向:中药药理学。E-mail: xxzhu@icmm.ac.cn

王娅杰(1977—),女,副研究员,医学博士,研究方向:中药药理学。E-mail: yjwang@icmm.ac.cn * 共同通信作者

外”发生的;随着研究的不断深入,越来越多的证据表明外膜在 AS 的发生、发展过程中发挥重要作用,AS 病变也可能是“由外而内”发生的^[2-5],提示动脉外膜在 AS 的发生、发展中的作用不容忽视。

1 外膜炎症是参与或促进 AS 早期病变形成的重要因素

血管外膜除起到支撑血管的作用外,还可感受并响应血管的损伤,调节多种细胞因子的生成、释放,从而影响血管壁的结构和功能^[6]。随着人们对 AS 发病机制研究的深入,越来越多的证据表明血管外膜炎症可能是推动 AS 发生、发展的原因之一。通过对 AS 患者进行尸检,Watanabe 等^[2]发现约 80% 的患者冠状动脉病灶处外膜存在 T 淋巴细胞浸润,20% 的存在 B 淋巴细胞浸润,其浸润程度与 AS 的严重程度密切相关。提示血管外膜在 AS 发生发展过程中不仅仅起到支撑血管的作用,外膜炎症可能参与 AS 早期病灶的形成和发展。Ogeng'o 等^[3]对 108 名平均年龄为 34.6 岁的肯尼亚黑人进行尸检发现,14.8%、11.1% 的人在左前降支和颈总动脉出现 AS 病变特征;其中,有 6.5% 的左前降支和 3.7% 的颈总动脉的外膜发生增厚,但是不伴随内膜增生。通过对 60 周龄的 ApoE^{-/-}小鼠心脏心底进行连续切片,在冠状动脉的细小分支内发现了原位形成的“独立病灶”;在独立病灶出现之前,外膜已出现明显的炎细胞浸润,且其面积大于病灶面积;另外一些部位的血管外膜观察到炎细胞浸润,但内膜尚未形成病灶^[7]。II 型胶原酶消化并钝性剥离 ApoE 基因敲除小鼠颈动脉外膜,破坏动脉外膜结构的完整性,结合普通饲料喂养两周后,损伤处血管内皮细胞排列紊乱,内膜明显可见增生性病变,内、中膜可见大量表达 SM- α -actin,表明血管外膜损伤能诱导内膜增生性病灶的形成^[8]。这些发现提示,在 AS 形成过程中,血管外膜不仅出现炎症浸润,且形成时间早于内膜炎症;炎症浸润后继发的血管外膜增生也先于内膜,而外膜增生与 AS 早期病灶形成密切相关。

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)、球囊扩张及支架植入术等血管腔内治疗不仅损伤血管内膜,可能通过激活血管外膜炎症反应引起外膜功能障碍触发 AS 级联反应,而导致再狭窄发生。有研究发现,球囊损伤大鼠颈总动脉内膜后,损伤处外膜首先发生增生,术后 7 d 外膜增厚最为明显,而内膜只有少量增生;术后 28 d,

内膜及整个血管壁显著增厚,血管腔明显狭窄^[9]。提示动脉外膜炎症可能是 AS 以及介入治疗后血管再狭窄发生的重要诱因。

2 AS 中动脉外膜的病理变化

2.1 炎性细胞浸润

炎性细胞浸润作为 AS 早期病理改变已被许多报道证实,然而在 AS 病灶形成之前,动脉外膜出现多种炎性细胞浸润,并且浸润程度与 AS 的病变严重程度相关。

2.1.1 淋巴细胞

血液中的淋巴细胞受细胞因子的影响,被募集到血管内膜中,与血管壁细胞发生相互作用,推动 AS 发生发展。然而,在 AS 病灶形成前,外膜已出现大量 T 细胞聚集^[10],可能是 AS 动脉壁发生淋巴细胞浸润的主要部位。通过对 111 名 7 ~ 25 岁非正常死亡的青少年进行尸检发现,淋巴细胞积聚在正常冠状动脉的内膜和外膜几乎是同步的,而此时血管内壁并未观察到明显的 AS 病灶^[11]。

T 细胞在 AS 的发生发展过程中起到重要作用,其中 Th1、Th2 细胞与 AS 密切相关,尤其是 Th1 细胞,在 AS 斑块中大量存在。Th1 细胞通过分泌干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-12(IL-12)等促炎因子,激活巨噬细胞和树突细胞(dendritic cell, DC),启动或推动 AS 炎症反应。与之相反,Th2 细胞可分泌 IL-4、IL-10、IL-13 等抑炎因子,促进 B 细胞抗体生成,从而平衡 Th1 的促 AS 效应^[12]。

传统观点认为,B 细胞作为体液免疫的主要效应细胞,可释放的免疫球蛋白而具有抗 AS 的作用。然而,在小鼠 AS 病变的不同阶段发现了 B 细胞^[13],但仅在人类的晚期斑块中发现了 B 细胞,在 AS 血管的内膜和外膜中检测到 B2 细胞衍生的 CD22⁺或 CD20⁺ B 细胞^[14]。研究发现,B1 细胞主要产生 IgM 抗体,并通过产生能够识别氧化 LDLs 的抗体,对 AS 起到保护作用,而 B2 细胞则产生 IgG 和 IgE 抗体,促进 AS 发展^[15]。ApoE^{-/-}小鼠病灶处炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-18 的表达减少,脂质坏死核心减小,CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞浸润减少,可能与 B1a 细胞中 TLR4-MyD88 的表达有关^[16]。

2.1.2 巨噬细胞

巨噬细胞在 AS 形成中具有重要的作用。巨噬细胞聚集一般出现在 AS 粥样硬化病灶形成之前,

单核细胞黏附并浸润到内皮下,在单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的刺激下形成单核巨噬细胞,释放巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)等细胞因子,启动炎症免疫应答^[17]。此外,巨噬细胞可摄取脂类,它摄入氧化的脂蛋白后形成泡沫细胞,参与脂质核心的形成^[18]。研究发现,球囊损伤 SD 大鼠胸主动脉 7 d 后,损伤处血管中膜及外膜发现了大量的巨噬细胞浸润^[19]。

2.1.3 树突状细胞

在正常动脉的内膜及外膜中偶见树突状细胞(dendritic cells, DC);在 AS 易发区域,如主动脉弓处,存在较多的 CD11c⁺ CD11b⁻ CD103⁺ DC 和 CD11c⁺ CD11b⁺ CD103⁻ DC^[20-21]。高脂喂养 5 d 的 LDLR^{-/-}小鼠主动脉内膜中发现了 DC 形成泡沫细胞,在人类不稳定斑块的斑块肩区、破裂易发区域及斑块核心边缘部位也发现了大量的 DC 细胞^[21-22]。表明 DC 既可调节 AS 初期局部炎症反应,又可促进 AS 后期斑块易损。ApoE^{-/-}小鼠 AS 病变中发现大量成熟 DC,外膜三级淋巴管中也存在 DC 累积,并且在 AS 病变晚期和复杂斑块中成熟 DC 数量明显增加^[23]。有研究发现,在 LDLR^{-/-}、ApoE^{-/-}小鼠中,特异性删除 CD8α⁺ DC 细胞中的树突状细胞 NK 凝集素组受体-1(DNGR-1)后,脾细胞分泌的 IL-10 明显增加,病灶中巨噬细胞和 T 细胞数量明显减少,斑块面积明显减小^[24]。以上研究结果提示,树突状细胞可能参与了从脂质条纹期至稳定斑块期的各个 AS 阶段,其对内膜、外膜的炎症均起到一定的推动作用。

2.2 外膜成纤维细胞

成纤维细胞(adventitial fibroblasts, AF)是血管外膜的主要细胞成分,在病理状态下可被激活,其表型发生转化,增殖、迁移能力增强,并分泌多种细胞因子,参与炎症反应、血管重构,推动 AS 的发生、发展^[5]。

2.2.1 AF 激活、参与血管重构

当受到炎症、缺氧及细胞因子等因素刺激时,AF 可被激活,转化成肌成纤维细胞(myofibroblast, MF),MF 中应力纤维(stress fibers)及细胞骨架蛋白(cytoskeletal proteins)含量较高,与 AF 相比收缩性能较强,从而可迁移至受损的血管内膜处,参与血管重构。研究发现,球囊损伤大鼠颈总动脉内膜 7 d 后,损伤处颈总动脉外膜及新生内膜处 α-SM-actin 表达量明显升高;球囊损伤 28 d 后,损伤处外膜无

α-SM-actin 表达,此时新生内膜及中膜存在大量的 α-SM-actin 表达,而且外膜 I/III 型胶原比率明显升高^[9],提示 AF 细胞被激活后转化成为 MF,特异性表达 α-SM-actin,其增殖、迁移能力显著增强,可迁移至血管内膜,参与血管重构成。脂多糖(LPS)体外诱导大鼠胸主动脉外膜 AF 细胞活化,活化的 AF 可促进直接接触共培养的 AF-SMC(平滑肌细胞)的增殖、DNA 合成及 TIMP-2 分泌;提示活化的 AF 与 SMC 间存在相互作用,二者可能通过缝隙连接进行信号传递^[25]。以上研究提示,在 AS 早期病灶尚未形成时,AF 细胞被激活后转化为 MF,增殖、迁移能力显著增强,可迁移至血管内、中膜,参与新生内膜形成,并与 SMC 发生相互作用,导致血管增厚、管腔狭窄;外膜 I/III 型胶原比率显著升高,导致血管硬度增加,血管弹性下降,从而引起血液动力学发生改变,易形成涡流而损伤血管内膜,进一步推动 AS 的发展。

研究表明,转化生长因子 β1(TGF-β1)通路在 AS 等心血管疾病中上调^[26]。TGF-β1 是目前公认的直接诱导 AF 激活的诱导因子。高脂喂养的 10 周龄 ApoE^{-/-}小鼠主动脉外膜中 TGF-β1 蛋白水平高于同龄的野生型 c57BL/6 小鼠,提示 TGF-β1 的上调与 AS 病变密切相关^[27]。TGF-β1 诱导的 AF 表型转化可能与 RhoA-Roh 激酶信号通路有关,研究结果提示 TGF-β1 上调 AF 细胞 RhoA 蛋白表达,增加 Rho 激酶下游底物肌球蛋白磷酸酶目标亚单位(MYPT1)的磷酸化,而不改变 Rho 激酶的蛋白表达^[28]。

2.2.2 释放炎症细胞因子

生理状态下,AF 呈静息状态,发生表型转化成为 MF 后,分泌 TGF-β1、TNF-α、IL-6、基质金属蛋白酶(MMPs)等多种炎症细胞因子^[25, 29],可诱导 AF 细胞表型转化,招募巨噬细胞、淋巴细胞等,诱导炎症细胞浸润,加剧血管壁的炎症反应。与 C57BL/6 J 小鼠相比,ApoE^{-/-}小鼠升主动脉外膜 α-SM-actin、TGF-β1 表达升高,AF 细胞增殖、迁移活性增强,分泌 TGF-β1、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和胶原蛋白,提示外膜 AF 细胞出现炎症反应,分泌多种炎症因子,参与 AS 早期病灶的形成^[30-31]。

2.3 血管滋养管增生

外膜血管滋养管主要分布于大、中动脉外膜,是营养物质、细胞因子以及代谢物质传输的导管,可维持管壁物质代谢及能量平衡。动脉外膜滋养

管管壁由内皮细胞、血管周围细胞及周围细胞分泌物形成的基底膜组成^[32]。血管内膜损伤后,血管滋养管通透性增高,成为可溶性因子、氧化产物等炎性介质进入 AS 斑块内的通道,增加斑块破裂的易损性^[33]。通过对 32 例 45 岁以上人尸体的大脑中动脉、椎动脉、基底动脉进行检查发现,在 AS 病变或无粥样硬化病变的动脉中,外膜新生血管滋养管增多,其密度与血管的狭窄程度成正比^[34]。另有研究发现,球囊损伤腹主动脉结合高脂饮食建立 Ba-Ma 迷你猪 AS 模型,免疫组织化学结果显示血管生成标志物 VEGF 和 β -连环蛋白主要存在于腹主动脉外膜血管滋养管中^[35]。提示外膜血管滋养管增生与 AS 早期病变相关,可能推动 AS 的进程。

3 基于动脉外膜炎症的 AS 动物模型

为研究外膜炎症在 AS 进程中的作用,研究人员通过机械或化学方法直接损伤血管外膜,或者炎症因子刺激造成血管外膜炎症等不同方法建立外膜损伤诱导 AS 的动物模型,探讨外膜炎症在 AS 病变过程中的作用。

3.1 直接损伤血管外膜

采用机械或化学的方法直接损伤血管外膜,进而研究外膜在 AS 发病进程中的作用及机制。

3.1.1 机械损伤法

研究人员通过在血管外膜包裹硅胶管造成外膜机械损伤,建立 AS 模型。暴露 Wistar 大鼠颈总动脉,用内径 1.5 mm,长 12 mm 的硅胶管包裹右侧颈总动脉,左侧颈总动脉作为自身对照。术后 3 d,损伤处血管外膜炎性细胞浸润,内皮增厚,管腔缩小;术后 1 周,损伤处外膜出现大量的炎性细胞浸润,血管滋养管增生,内皮细胞变形并突向管腔,血管壁增厚,管腔明显缩小;术后 2 周,管腔较术后 1 周时扩大,内膜出现弥漫性增生,新生的内膜主要为中膜平滑肌及单核炎性细胞,而外膜炎症较术后 1 周时减轻^[36]。结果提示,用硅胶管包裹大鼠颈总动脉造成血管外膜机械损伤 3 ~ 7 d 即出现血管外膜炎症,术后 2 周出现具有 AS 早期特征的新生内膜病变。此种造模方法利用机械性刺激,造成血管外膜产生无菌性炎症。但是此方法对硅胶管内径及弹性要求较高,硅胶管与动脉外膜接触的同时不能压迫血管,以免造成人为狭窄,导致血流剪切应力发生改变而损伤血管内皮细胞。

3.1.2 酶消化法结合机械损伤法

由于机械损伤外膜的造模方法会对血管内膜和中膜造成损伤且难以控制,国内一些研究者采用酶消化和机械损伤结合的方法,尝试只损伤血管外膜,尽量避免对中膜和内膜造成刺激。暴露新西兰兔的左侧颈动脉,以浸有 2 g/L II 型胶原酶的棉球包裹血管 30 min 后,钝性剥离外膜白色疏松组织,用硅胶管固定左侧颈动脉,以高脂饲料喂养 8 周,对颈动脉进行油红 O 染色,在左侧颈动脉发现大量染成红色的斑块,说明高脂喂养及酶消化结合外膜机械损伤成功建立了兔 AS 模型^[37]。与手术刀锐性剥离血管外膜的方法相比,酶消化法结合机械损伤法对血管外膜的损伤程度更容易把控,并且对血管内膜、中膜的刺激更小,造模成功率更高。

3.2 炎症刺激

用白介素类、细胞内毒素等致炎因子对动脉外膜进行刺激,研究其对模型动物 AS 形成过程的影响。

3.2.1 埋线浸润法

研究人员分离小型猪冠状动脉左前降支及回旋支近端,用吸附有 2.5 μ g IL-1 β 琼脂糖微粒悬液的纸巾包裹。两周后冠状动脉外膜损伤处管腔狭窄,光镜下病变血管段外膜可见大量炎症细胞浸润,内膜增生及炎细胞浸润^[38]。采用 IL-1 β 包裹动脉外膜可建立 AS 早期病变模型,对于研究炎症因子在 AS 发生机制中有重要意义。

3.2.2 硅胶管联合炎症刺激法

通过在血管外膜包裹硅胶管结合炎症刺激造成外膜炎症,建立 AS 动物模型。将吸附有 5 mg/L 的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 棉线放置在直径为 6 ~ 8 mm、长度为 1.5 cm 的硅胶管内侧,并将此硅胶管固定于新西兰大白兔的腹主动脉壁上,以普通饲料喂养 4 周。造模 5 d,血管壁出现炎症反应;造模 10 d,血管壁炎症增生较明显;造模 2 周,血管腔出现较明显的狭窄;造模 4 周,血管各层均出现大量的炎性细胞浸润,血管病变更加明显,以管腔狭窄和管壁增厚为主要特征,虽无明显的粥样斑块,但与人类 AS 血管重构的部分病理变化相似^[39]。此方法将硅胶管包裹与局部炎症刺激相结合,短时间内定位构建了 AS 早期血管炎性增生的动物模型,可用于研究炎症刺激对外膜的影响;可能由于造模时间短,此方法没有观察到 AS 斑块形成。

3.3 间接刺激

研究者采用间接刺激法,如球囊法损伤血管内膜,观察血管外膜的病理变化。球囊损伤大鼠颈总动脉内膜后,损伤处外膜首先增生,术后 7 d,外膜增厚最为明显,而内膜只有少量增生;术后 28 d,整个血管壁明显增厚,血管腔明显狭窄^[9]。此种造模方式并非直接对血管外膜造成损伤,而是损伤血管内膜后观察血管外膜的病理变化。由于球囊损伤可严重损伤甚至剥除血管内膜,此造模方法与人类 AS 发病进程不完全相符,但是可直观地观察血管外膜的病理变化,可用于研究血管外膜在 AS 发病进程中的影响。

4 药物对 AS 外膜炎症的干预作用

针对血管外膜炎症干预 AS 发生发展的药物研究还较少,目前尚无针对血管外膜炎症的药物,现有研究主要集中于抑制 AF 细胞表型转化上。临床常用的降脂药物如阿托伐他汀、氟伐他汀,对血管外膜炎症显示出良好的治疗作用。阿托伐他汀可能通过下调 TGF- β 1 蛋白及 mRNA 表达,抑制 α -SMA 表达,调控 ApoE^{-/-}小鼠升主动脉 AF 细胞的表型转化,进而延缓 AS 的进程^[40]。氟伐他汀可明显减少家兔胸主动脉外膜炎性细胞浸润,抑制 AF 细胞 NF- κ B p65 的表达,从而抑制 AS 发展^[41]。颈动脉外周递送临床上用于骨转移和骨质疏松症治疗的唑来膦酸盐,明显抑制球囊损伤大鼠颈动脉新生内膜增生,唑来膦酸盐在体外明显停滞 NIH3T3 成纤维细胞 S 期细胞周期从而抑制细胞增殖,抑制 α -SMA、TGF- β 1 和 TGF- β 2 的表达以及 Smad2/3 的磷酸化,抑制 NIH3T3 细胞迁移活性。以上研究结果表明,唑来膦酸盐可能通过抑制 TGF- β 信号通路,抑制成纤维细胞的活化、增殖、迁移,从而抑制新生内膜增生^[42]。白藜芦醇对体外培养的 SD 大鼠胸主动脉成纤维细胞活力、DNA 合成和迁移能力均有抑制作用,并可浓度依赖性地诱导细胞凋亡;白藜芦醇对大鼠胸主动脉成纤维细胞的作用可能与 SIRT1 通路有关,转染 siRNA 靶向作用于 SIRT1,成功逆转了白藜芦醇对成纤维细胞的抑制增殖和促凋亡作用^[43]。

近年来,中药及中药复方制剂对血管外膜炎症,特别是对 AF 细胞表型转化、胶原的合成和表型转化、血管滋养管通透性,也显示出良好的作用。通心络明显抑制新西兰大白兔颈动脉外膜损伤导致的内膜增生,明显减少病变组织中的脂质沉积,明显抑制病变血管 NADPH 氧化酶亚单位 p22pox

的 mRNA 表达,抑制氧化应激从而抑制 AS 发展^[44]。四妙勇安汤可减轻 ApoE^{-/-}小鼠主动脉斑块面积,通过调节基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)的表达,降低斑块外膜滋养管通透性,稳定易损斑块^[45]。

5 展望

传统观念认为的 AS 是“由内而外”发生的,然而血管内膜、中膜、外膜并非孤立存在,而是一个紧密相连的动态反应整体。随着研究的不断深入,人们逐渐认识到 AS 的形成可能是血管壁各层之间相互作用的结果,并非单纯的血管内膜炎症、损伤-反应的病变产物。越来越多的研究表明,血管壁的炎症反应可能是“由外而内”的过程,这些发现是对目前较为公认的 AS 发病机制“炎症、损伤-反应假说”的重要补充。

近年来的诸多研究结果提示,在 AS 早期,粥样斑块病灶形成之前,血管外膜已先于内膜出现炎症反应,大量的巨噬细胞、淋巴细胞等炎性细胞聚集在血管外膜,并分泌各种细胞因子;作为血管外膜的主要细胞成分,成纤维细胞在各种细胞因子等刺激下被激活,转化为肌成纤维细胞,与静息状态的成纤维细胞不同,肌成纤维细胞表现出较强的增殖、迁移活性,可迁移至血管内膜、中膜,与血管内皮细胞及平滑肌细胞发生相互作用,并参与新生内膜的形成和血管重构;另外,肌成纤维细胞具有大量合成胶原的能力,血管外膜中 I 型胶原含量显著增加,I/III 型胶原比例明显升高,从而导致血管硬度增加、弹性下降,易形成涡流而损伤内皮细胞,进一步推动 AS 发展。因此,在 AS 发病进程中,特别是 AS 早期粥样斑块形成前,外膜不仅起到支撑血管的作用,其对血管功能的调节作用也是不容忽视的。血管外膜如何响应炎症刺激,通过何种方式影响内、中膜,是否存在某种信号转导机制,进而影响血管壁的结构和功能,尚待深入探索,进一步,外膜炎症的发生发展对于 AS 中晚期是否有进一步的影响,这也是值得研究的有趣的切入点。

目前,外膜炎症与脂质代谢紊乱和 AS 斑块形成之间的关系尚未完全阐明,单纯从外膜炎症角度建立的 AS 动物模型仍然较少。因此,选用适当的刺激方法,在模拟外膜炎症的同时不刺激或损伤血管中膜和内膜,从而建立基于外膜炎症的 AS 动物模型,对于研究外膜在 AS 病理过程中的作用具有重要的现实意义;基于此理念的研究不但能够多角度、多层次、全面地模拟甚至揭示人类 AS 发病进

程,完善对 AS 发病机制的全面认识,对于开发新的“内外兼治”的 AS 防治药物,也具有十分重要的意义。

参考文献:

- [1] Ross R. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis [J]. Science, 1973, 180(93): 1332-1339.
- [2] Watanabe M, Sangawa A, Sasaki Y, et al. Distribution of inflammatory cells in adventitia changed with advancing atherosclerosis of human coronary artery [J]. J Atheroscler Thromb, 2007, 14(6): 325-331.
- [3] 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, 2014: 456741.
- [4] Stenmark KR, Yeager ME, El Kasmī KC, et al. The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function [J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75: 23-47.
- [5] 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.
- [6] 于富洋, 杨胜昌, 吉恩生. 血管外膜在低氧性血管重塑中的作用 [J]. 生理学报, 2018, 70(2): 211-216.
- [7] 胡维诚, 李莉, 陈融, 等. 载脂蛋白 E 基因敲除小鼠心肌微动脉内“微病灶”与外膜炎症 [J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17(11): 1146-1147.
- [8] 张薪茹. t-PA 对 ApoE 基因敲除小鼠血管外膜损伤致内膜增生性病变的干预作用 [D]. 镇江: 江苏大学, 2017.
- [9] Zhao MJ, Wu AM, Wang J, et al. Yiqihuoxuejiedu formula inhibits vascular remodeling by reducing proliferation and secretion of adventitial fibroblast after balloon injury [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 849167.
- [10] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Immune-inflammatory responses in atherosclerosis: Role of an adaptive immunity mainly driven by T and B cells [J]. Immunobiology, 2016, 221(9): 1014-1033.
- [11] Kortelainen ML, Porvari K. Adventitial macrophage and lymphocyte accumulation accompanying early stages of human coronary atherogenesis [J]. Cardiovasc Pathol, 2014, 23(4): 193-197.
- [12] Ait-Oufella H, Sage AP, Mallat Z, et al. Adaptive (T and B cells) immunity and control by dendritic cells in atherosclerosis [J]. Circ Res, 2014, 114(10): 1640-1660.
- [13] Doran AC, Lipinski MJ, Oldham SN, et al. B cell aortic homing and atheroprotection depend on Id3 [J]. Circ Res, 2012, 110(1): e1-e12.
- [14] Tsiatoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, et al. B cells and humoral immunity in atherosclerosis [J]. Circ Res, 2014, 114(11): 1743-1756.
- [15] Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Immune-

inflammatory responses in atherosclerosis: Role of an adaptive immunity mainly driven by T and B cells [J]. Immunobiology, 2016, 221(9): 1014-1033.

- [16] Hosseini H, Li Y, Kanellakis P, et al. Toll-like receptor (TLR) 4 and MyD88 are essential for atheroprotection by peritoneal B1a B cells [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(11): e002947.
- [17] 王晨阳, 周福良, 刘伟, 等. 动脉粥样硬化的免疫机制研究进展 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(11): 1431-1433.
- [18] Krychtiuk KA, Kastl SP, Pfaffenberger S, et al. Small high-density lipoprotein is associated with monocyte subsets in stable coronary artery disease [J]. Atherosclerosis, 2014, 237(2): 589-596.
- [19] Chang H, Lei H, Zhao Y, et al. Yiqihuoxuejiedu formula restrains vascular remodeling by reducing the inflammation reaction and Cx43 expression in the adventitia after balloon injury [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 904273.
- [20] Choi JH, Cheong C, Dandamudi DB, et al. Flt3 signaling-dependent dendritic cells protect against atherosclerosis [J]. Immunity, 2011, 35(5): 819-831.
- [21] Zernecke A. Dendritic cells in atherosclerosis: Evidence in mice and humans [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(4): 763-770.
- [22] Paulson KE, Zhu SN, Chen M, et al. Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2010, 106(2): 383-390.
- [23] Gräbner R, Lötzer K, Döpping S, et al. Lymphotoxin β receptor signaling promotes tertiary lymphoid organogenesis in the aorta adventitia of aged ApoE^{-/-} mice [J]. J Exp Med, 2009, 206(1): 233-248.
- [24] Haddad Y, Lahoute C, Clément M, et al. The dendritic cell receptor DNGR-1 promotes the development of atherosclerosis in mice [J]. Circ Res, 2017, 121(3): 234-243.
- [25] 杨瑞薛. 血管 AF-SMC 间相互作用和缝隙连接的初步研究及益气活血解毒方的干预作用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [26] Serralheiro P, Soares A, Costa Almeida CM, et al. TGF- β 1 in vascular wall pathology: Unraveling chronic venous insufficiency pathophysiology [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12): E2534.
- [27] Xu F, Liu Y, Shi L, et al. RGS3 inhibits TGF- β 1/Smad signalling in adventitial fibroblasts [J]. Cell Biochem Funct, 2017, 35(6): 334-338.
- [28] Chen WD, Chu YF, Liu JJ, et al. RhoA-Rho kinase signaling pathway mediates adventitial fibroblasts differentiation to myofibroblasts induced by TGF- β 1 [J]. Acta Physiologica Sinica, 2013, 65(2): 113-121.
- [29] 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.

- female reproductive tract [J]. MBio, 2019, 10(2): e00180-19.
- [47] Liu H, Li J, Zhou Y, et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic factor in a subset of head and neck squamous cell carcinomas: A meta-analysis [J]. J Med Virol, 2017, 89(4): 710-725.
- [48] Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (Review) [J]. Int J Oncol, 2014, 44(6): 1799-1805.
- [49] Assi R, Reddy V, Einarsdottir H, et al. Anorectal human papillomavirus; current concepts [J]. Yale J Biol Med, 2014, 87(4): 537-547.
- [50] Hu J, Budgeon LR, Cladel NM, et al. Tracking vaginal, anal and oral infection in a mouse papillomavirus infection model [J]. J Gen Virol, 2015, 96(12): 3554-3565.
- [51] Cladel NM, Budgeon LR, Balogh KK, et al. Mouse papillomavirus infection persists in mucosal tissues of an immunocompetent mouse strain and progresses to cancer [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16932.
- [52] Meyers JM, Grace M, Ueroi A, et al. Inhibition of TGF- β and NOTCH signaling by cutaneous papillomaviruses [J]. Front Microbiol, 2018, 9: 389.
- [53] Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. The paediatric story of human papillomavirus (Review) [J]. Oncol Lett, 2014, 8(2): 502-506.
- [54] Cladel NM, Budgeon LR, Balogh KK, et al. A novel pre-clinical murine model to study the life cycle and progression of cervical and anal papillomavirus infections [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120128.

[收稿日期]2018-12-11

(上接第 119 页)

- [30] 徐芳, 刘颖, 王蔚琛, 等. 载脂蛋白 E 基因敲除小鼠动脉粥样硬化早期血管外膜成纤维细胞表型转化为肌成纤维细胞 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(12): 1064-1068.
- [31] Xu F, Liu Y, Hu W. Adventitial fibroblasts from apoE^{-/-} mice exhibit the characteristics of transdifferentiation into myofibroblasts [J]. Cell Biol Int, 2013, 37(2): 160-166.
- [32] Baikoussis NG, Apostolakis EE, Papakonstantinou NA, et al. The implication of vasa vasorum in surgical diseases of the aorta [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40(2): 412-417.
- [33] Xu J, Lu X, Shi GP. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(5): 11574-11608.
- [34] Zheng L, Yang WJ, Niu CB, et al. Correlation of adventitial vasa vasorum with intracranial atherosclerosis: a postmortem study [J]. J Stroke, 2018; 20(3): 342-349.
- [35] 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): 1100-1112.
- [36] 谢莲娜, 曾定尹, 张海山, 等. 硅胶管包裹大鼠颈动脉对血管收缩功能的影响 [J]. 中国医科大学学报, 2010, 39(9): 698-702.
- [37] 纪睿圳. 丹蔘片调节脂质代谢及其抗动脉粥样硬化作用的研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2013.
- [38] 关启刚, 曾定尹, 程颖, 等. 白介素-1 β 外膜介导小型猪冠状动脉粥样硬化病变的研究 [J]. 天津医药, 2009, 37(3): 199-202.
- [39] 刘平. Gax 基因抑制血管外膜成纤维细胞增生的实验研究 [D]. 济南: 山东大学, 2006.
- [40] 徐芳, 刘颖, 齐洁, 等. 阿托伐他汀对 ApoE 基因敲除小鼠血管外膜成纤维细胞表型的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(9): 1599-1607.
- [41] 鹿克风, 吕琳, 朱兴雷. 氟伐他汀对动脉粥样硬化血管外膜炎症的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(8): 718-720.
- [42] Zhao Z, Shen W, Zhu H, et al. Zoledronate inhibits fibroblasts' proliferation and activation via targeting TGF- β signaling pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 3021-3031.
- [43] 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.
- [44] 汤月霞, 梁春, 刘永, 等. 通心络在血管外膜损伤致内膜病变中的抗氧化作用: 络病学基础与临床研究(10) [C]. 2014: 312-315.
- [45] 漆仲文, 李萌, 朱科, 等. 四妙勇安汤对动脉粥样硬化小鼠动脉血管斑块外膜滋养血管通透性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 24-28.

[收稿日期]2019-04-29