

外膜滋养血管在动脉粥样硬化易损斑块中的研究现状

漆仲文¹, 李萌², 朱科³, 张军平²

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

3. 郑州市中医院, 河南省郑州市 450000)

[关键词] 滋养血管; 易损斑块; 动脉粥样硬化

[摘要] 随着对动脉粥样硬化(As)的深入研究,促进易损斑块的稳定性成为As新的治疗理念。在As“由内而外”学说中血管内膜的病理改变成为始动因素,然而近年研究表明外膜新生滋养血管(VV)在As“由外向内”发病机制中起到关键作用,总之,对于As的治疗已从保护血管内膜转变为调节外膜VV。

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

Research advance of outer membrane vasa vasorum in atherosclerotic vulnerable plaque

QI Zhongwen¹, LI Meng², ZHU Ke³, ZHANG Junping²

(1. Graduate School, Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China; 2. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300193, China; 3. Zhengzhou Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[KEY WORDS] vasa vasorum; vulnerable plaque; atherosclerosis

[ABSTRACT] With the in-depth study of atherosclerosis (As), promoting the stability of vulnerable plaque has become a new therapeutic concept for As. In the “inside-out” theory of As, the pathological changes of the intima are the initiating factors. However, recent studies have shown that the vasa vasorum (VV) plays a key role in the pathogenesis of As from the outside to the inside. In summary, treatment of As has changed from protecting the intima to regulating the outer membrane VV.

大量研究证实外膜炎症是早于内膜损伤的一种病变,既往研究认为血管内膜的损伤引起动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)一系列病理改变,关于血管外膜的隐形作用未被重视^[1]。As“由内向外”的炎症学说认为As为血管内皮的炎症反应,以单核细胞向内膜黏附^[2]和脂质过氧化为核心^[3]。然而As“由外向内”学说认为血管内皮的炎症反应是由早期的血管外膜改变所引起的^[4]。新生滋养血管(vasa vasorum, VV)由于其结构简单、高通透性,成为输送炎症介质、调节斑块代谢、影响斑块进展的重要通道^[5]。因此,早期检测外膜新生VV对于评估易损斑块显得尤为重要。总之,对于As的治疗已从保护血管内膜转变为调节外膜VV,简单地抑制新生血管可能会对斑块外缺血区新生血管产生抑

制作用,所以在抑制斑块内新生血管的同时促进VV成熟化成为稳定As易损斑块新的治疗理念。

1 外膜滋养血管在易损斑块中的作用

1.1 外膜滋养血管病理新生过程

生理情况下,新生血管具有相对成熟的血管及壁细胞结构。在病理进程中,斑块内新生血管99.5%来源于外膜VV,由于缺乏周细胞的覆盖,新生血管具有较高的通透性^[6-7]。在As早期外膜VV可以提供足够的营养物质,但仅局限于管壁的外膜与中膜,很难侵入内膜层,随着脂质的沉积,管壁内膜不断增厚,新生VV不能提供足够氧气^[8]。在As进程中不断增多的VV会突破血管中膜进入内膜

[收稿日期] 2018-09-08

[修回日期] 2018-12-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81804046);国家“万人计划”百千万工程领军人才项目(20160621);天津市高校“学科领军人才培养计划”项目

[作者简介] 漆仲文,博士研究生,研究方向为中西医结合心血管内科,E-mail为13820596855@163.com。通信作者张军平,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事中西医结合治疗心脑血管病基础及临床研究工作,E-mail为tjzhtcm@163.com。

层,这样就成为炎症介质进入斑块的有利通道,使斑块处于易损状态,引发急性心血管事件^[9]。在对大量杂交猪进行高胆固醇喂养过程中,研究发现杂交猪冠状动脉管壁外早期缺少营养物质支持,进一步引发血管内膜的氧化应激及炎症反应,成为早期 As 潜在引导器^[10]。

已有实验证明,随新生 VV 进入斑块内的各种炎性细胞会导致血管内膜缺氧更为明显^[11]。究其原因可能与脂质的不断堆积、管壁增厚有关;另一方面,斑块内增多的炎性细胞在病变过程中消耗掉更多的氧气,进一步加重缺氧。缺氧诱导管壁不断产生缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF),某些生物活性物质对其激活起着关键的诱导作用,主要包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF),另外一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)成为一种全新的激活剂^[12]。

As 的病理进程与炎症反应有着密切联系,早期主要关注内膜炎性反应的损伤,近期研究发现外膜 VV 的炎性反应可能也参与其中。由此导致的炎症反应及其分泌的一些生物活性介质将进一步加重内膜损伤。通过建立 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化易损斑块模型,检测斑块内新生 VV 与斑块内炎性细胞之间的相关性,表明两者具有正相关^[13];CD40 与其受体的结合率能够反应斑块内皮细胞增殖情况,间接证明斑块内新生 VV 的表达情况^[14]。相关实验表明 MAPK/ERK/JNK/NF- κ B 信号通路通过调节氧化应激影响血管新生过程,可能与 VEGF 有一定关系^[15]。

1.2 外膜滋养血管在 As 中“由外而内”发病机制

研究发现,外膜病变与内膜损伤均可导致 As 的发生,但是两者何为先导,目前没有明确界定。外膜 VV 作为管壁自身物质代谢与能量转换的重要场所和通道,逐渐被重视。同时管壁外膜可以分泌一定数量的包括单核细胞在内的炎性细胞,随着 VV 进入斑块内,参与易损斑块的进程^[16]。外膜 VV 在提供内膜新生血管的同时为炎性细胞进入斑块提供通道^[17],因此,外膜 VV 关系着斑块的稳定性。

外膜 VV 通过神经介导及外源性细胞发挥作用,外膜 VV 分泌的活性物质可以调节血管的舒张、收缩功能,以及影响管壁微循环阻力^[18-19],同时改变了管壁局部的血液供应和神经调节。Baker 等^[20]、Tanaka 等^[21]采用相似的动脉外膜 VV 损伤实验,两实验均表明早期的 VV 损伤一定程度上引起了内膜的增厚,促进 As 病理进展,同时实验也发

现外膜 VV 数量与斑块面积成正相关。所以,在治疗 As 过程中不仅要重视对内膜的保护,还要关注外膜 VV 的结构和功能,“由外而内”机制将为 As 的治疗带来新的策略。

2 易损斑块中外膜滋养血管的检测

动脉内膜受损存在多种危险因素,导致多种细胞因子表达与释放,引发一系列细胞表型的转换,最后可能形成易损斑块。血管壁随着内膜的增厚需要不断新生的血管提供营养物质,虽然新生血管大部分来源于外膜,但是在一系列病理因素诱导下,血管内壁也可形成少量的新生血管^[22-23]。新生外膜 VV 由于血管结构单一、缺少壁细胞的覆盖,导致血管结构不完整,通透性较高,容易造成各种危险因素进入斑块,引起斑块处于不稳定状态^[24]。因此,对于新生 VV 的早期结构评价至关重要。

2.1 外膜滋养血管非侵入检测技术

2.1.1 磁共振显像(MRI) MRI 最早适用于骨科手术,继而对其发展,不断揭示出对不同血管结构成像的运用,可能仅局限在血管内腔结构。近年来 MRI 也开始应用于斑块内新生血管的研究,利用该技术可以明确区别易损斑块患者不同部位的血管结构^[25]。常规 MRI 可能局限于疾病发生时某个时间点的血管检测,现在可以将 MRI 进行动态化观察,这样不仅是对新生血管结构进行明确的观察,还可评估其血流储备分数,因此改良后的动态 MRI 能对新生血管的结构和功能同步检测^[26]。

2.1.2 超微血管成像技术(SMI) SMI 是在常规彩色超声多普勒技术上对血管内血流进行精确、灵敏显示的全新技术。SMI 区别于常规超声多普勒技术,能够对血流缓慢的新生血管及其管壁周围分泌组织进行准确分辨,故 SMI 能够探测到常规多普勒超声技术探测不到的更加低速的血流,成功的提取对临床有意义的血流信息^[27]。

2.2 外膜滋养血管侵入检测技术

2.2.1 冠状动脉 CTA 血流储备分数(FFR)是心外膜狭窄冠状动脉提供的血流量与正常冠状动脉提供的血流量的比值,成为测量和确定病变的金标准,为冠状动脉疾病患者提供具体治疗策略^[28],成为现在普遍使用的冠状动脉血管造影成像的测定标准。这种新颖的技术利用冠状动脉 CTA 提供解剖学数据 FFR 值。将冠状动脉 CTA 提供的解剖信息与其提供病变特异性功能信息有机结合^[29]。FFRCT 技术已在前瞻性临床试验被验证,表现出较

高的诊断准确性,与血流动力学冠状动脉疾病的诊断形成鲜明对比^[30]。因此,FFRCT可以为医生提供对冠状动脉解剖狭窄程度和功能性病变的信息,帮助术者对冠心病患者进行血运重建。

2.2.2 血管内超声 临床常用的评估手段冠状动脉CTA只是对冠状动脉内径进行评估,然而血管内超声(intravenous ultrasound, IVUS)能在管内外结构观察基础上进行斑块分类^[31]。IVUS注入的造影剂能够清晰地踪迹斑块内血流情况,进一步分析外膜新生的VV^[32]。Hoogi等^[33]对临床选取的27例颈动脉内膜剥离手术患者术前与术后斑块内VV面积进行IVUS观察,区别其病变部位。Coli等^[34]通过采用新生血管相对特异标记蛋白CD31和CD34的表达情况,将其表达结果与IVUS检测结果进行对比,虽然IVUS显示出一定优势,但是由于其操作的主观性较强,对一些微小血管缺少有效观察。

2.2.3 micro-CT 该技术能够对血管进行逐层立体扫描,进而建立检测血管的三维结构,使一些难以检测的微血管清晰化,弥补了常规血管观察方法的不足,同时能够对血管分布定量分析,为微血管结构功能研究提供了全新技术。肖维刚等^[35]采用micro-CT扫描结合三维成像技术,对新西兰兔模型中颈动脉管壁新生血管进行三维重建,为As早期管壁微血管新生提供了直观、准确、可视的证据,使复杂的微血管形态变得直观化,弥补了二维空间观察结构的不全面性,为微血管方面的研究提供了一种新的观察方法。

2.2.4 光学相干体层扫描(optical coherence tomography, OCT) 该技术利用光的干涉原理,对观察组织进行扫描,获取三维图像^[36]。尽管以上诸多检测技术在不断进步,但只是停留在结构和基本功能检测方面,OCT技术在光学原理下利用其高分辨率、迅速成像特点,显示血管基本结构外还可对于外膜VV周围的神经纤维组织、结缔组织、斑块纤维帽厚度进行精确识别。所以说OCT能够更早期的评估斑块的稳定状态,对不同类型冠心病患者进行评估,研究其炎性细胞、脂质成分与OCT分层之间的相关性^[37]。但不利之处在于操作过程需要暂时的血流阻断,因此对于不稳定型心绞痛、心肌梗死患者是禁用的^[38]。

3 从滋养血管探讨稳定易损斑块的机制

3.1 抑制斑块内血管新生稳定易损斑块的机制

斑块内新生血管的不断增多导致斑块处于不

稳定状态,同时外膜VV的单一结构特点也是易损斑块形成的关键因素。因此,稳定易损斑块的策略包括抑制新生血管和促进VV成熟化的有机结合。

曹桂秋等^[39]通过超声造影技术及免疫组织化学方法研究阿托伐他汀干预As模型,结果表明阿托伐他汀稳定易损斑块的机制可能是通过抑制斑块新生血管来实现的,超声造影技术能动态检测这一过程。郑雪等^[40]发现前列腺素E1能够抑制斑块内新生血管的生成,具有稳定易损斑块的作用,区别于辛伐他汀的是该药可能是抑制了下游VEGF的表达。蔡宏文等^[41]通过大鼠As模型观察到重组人内皮抑素(rhES)能够抑制大鼠As斑块内血管新生,DLL4/Notch通路的激活可能是rhES抑制斑块内血管新生的信号机制。孙璐等^[42]通过对52例急性冠状动脉综合征(ACS)死亡患者尸检,结果发现破裂斑块内新生血管数目显著多于稳定斑块,因此,斑块的稳定性一定程度上与斑块内新生血管数目相关。Gossel等^[43]研究发现,通过建立模型猪As,观察到在滋养血管密度低的动脉区域更容易发生As,可能是与缺氧导致氧化应激有关^[44],而晚期As斑块中新生血管形成由于结构完整性的缺陷,导致斑块破裂、出血等不良事件。

3.2 促进外膜滋养血管成熟化稳定易损斑块的机制

漆仲文等^[45]综述了从新生血管成熟化稳定易损斑块的不同策略,分别从调节细胞外基质、募集周细胞、调节细胞间相互作用三个方面阐述。贝伐单抗药物可以通过抑制血管新生,使不成熟的血管正常化、稳定化^[46]。赵华栋等^[47]通过研究新西兰大白兔动物模型,采用超声造影、免疫组织化学检测,表明单纯的基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)升高不一定增加新生血管,只有在基质金属蛋白酶/组织型金属蛋白酶抑制剂(matrix metalloproteinase/tissue metalloproteinase inhibitors, MMP/TIMP)比例失调时,MMP降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的作用才能体现,影响新生VV的通透性,改变斑块的稳定性。

完整周细胞的覆盖及血管基底膜的形成是血管成熟化的重要标志^[48],前期研究发现,包括周细胞、平滑肌细胞在内的壁细胞对新生血管的基本结构有着化学支撑作用,构成结构完整的基底膜。若来源于外膜的VV周细胞缺失或功能受损,使管壁形成成熟度不足的VV,导致不能为管壁提供充分的血液供应和及时排出代谢废物^[49],因此,促进周细胞在管壁的覆盖包绕是实现VV成熟化的关键环

节。研究发现,在血管生成素 1(Ang-1)基因敲除的胚胎小鼠中,小鼠心脏发育受限,新生血管简单,未形成完整的网状结构^[50]。Tie2 作为 Ang-1 的唯一受体,与 Ang-1 结合后可引起自身磷酸化,Ang-2 能够与 Ang-1 竞争性的结合 Tie2,只有 Ang-1 与 Tie2 的结合才是新生 VV 成熟化的有利条件,当 Ang-2 表达过多时,可能触发结合 Tie2,使更多周细胞被包裹在管壁周围^[51]。因此,Ang-1/Tie 信号通路通过对各级血管的重构,最终形成完整成熟的血管网^[52]。DLL4/Notch 信号通路同样对各级大小不一的动静脉血管进行调控^[53],同时 DLL4/Notch 信号途径与下游 VEGF 共同调节新生血管^[54]。

综上,As 作为一种血管性疾病的病理基础,在病变过程中血管内膜所起的作用已被研究所证实,As“由外向内”(outside-in)发病机制成为新的病理进程认识。外膜新生血管作为血管小循环的重要组成部分,虽然存在结构单一、渗透性大、血流缓慢等生理缺陷,但其周围包绕的周围神经终末分支、分泌的生物活性物质等成分,使其具有神经调控、免疫调节等多种生理功能,成为 As 进程的重要因素。同时管壁的物质代谢与能量供应就是在成熟的 VV 网中进行,若发生异常将造成代谢废物的堆积、斑块处于易损状态。因此,对于新生 VV 的早期准确检测及干预显得尤为重要。将调节易损斑块的治疗策略不再局限于抑制新生血管,还可以通过改善外膜新生 VV 通透性、募集周细胞、调节细胞间的相互作用,达到滋养血管网重建,稳定易损斑块。

[参考文献]

- [1] 刘美之,郎艳松,贾振华,等. 脉络学说为指导,基于外膜滋养血管探讨动脉粥样硬化发病机制[J]. 中国老年病学杂志, 2015, 35(7): 1981-1984.
- [2] Wang HH, Garruti G, Liu M, et al. Cholesterol and lipoprotein metabolism and atherosclerosis: recent advances in reverse cholesterol transport[J]. *Ann Hepatol*, 2017, 16(21): 27-42.
- [3] 李萌,张军平,朱科,等. 调控滋养血管新生稳定动脉粥样硬化斑块的中西医治疗进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(10): 1742-1749.
- [4] Mulligan-Kehoe MJ. The vasa vasorum in diseased and nondiseased arteries[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(2): 295-305.
- [5] Langheinrich AC, Kampschulte M, Buch T, et al. Vasa vasorum and atherosclerosis-Quid novi[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 97(6): 873-879.
- [6] Eriksson EE. Intravital microscopy on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice establishes microvessels as major entry pathways for leukocytes to advanced lesions[J]. *Circulation*, 2011, 124(19): 2129-2138.
- [7] Ho-Tin-Noë B, Le Dall J, Gomez D, et al. Early atheromaderived agonists of peroxisome proliferator-activated receptor gamma trigger intramedial angiogenesis in smooth muscle cell-dependent manner[J]. *Circ Res*, 2011, 109(9): 1003-1014.
- [8] Jaipersad AS, Lip GY, Silverman S, et al. The role of monocytes in angiogenesis and atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(1): 1-11.
- [9] 董震,孙爱军,施海明,等. 动脉粥样硬化斑块滋养血管研究[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(4): 233-235.
- [10] Gssl 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): 362-378.
- [11] 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): 1258-1265.
- [12] Riazy M, Chen JH, Steinbrecher UP. VEGF secretion by macrophages is stimulated by lipid and protein components of oxLDL via PI3-kinase and PKC zeta activation and is independent of oxLDL uptake[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(1): 47-54.
- [13] Moulton KS, Vakili K, Zurawski D, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(8): 4736-4741.
- [14] Rautou PE, Vion AC, Amabile N, et al. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis[J]. *Circ Res*, 2011, 109(5): 593-606.
- [15] 尹玉洁,马柳一,刘红利,等. 外膜滋养血管新生的病理机制[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(5): 1251-1254.
- [16] Jabs A, Okamoto E, Vinten-Johansen J, et al. Sequential patterns of chemokine- and chemokine receptor-synthesis following vessel wall injury in porcine coronary arteries[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 192(1): 75-84.
- [17] Moreno PR, Purushothaman KR, Zias E, et al. Neovascularization in human atherosclerosis[J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(5): 457-477.
- [18] 肖维刚,郎艳松,常丽萍. 动脉粥样硬化之营卫病机初探[J]. 北京中医药, 2013, 32(11): 850-853.
- [19] 吴以岭. 脉络论[M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2010: 115.
- [20] Barker SG, Tilling LC, Miller GC, et al. The adventitia and atherogenesis: removal initiates intimal proliferation in the rabbit which regresses on generation of a 'neoadventitia'[J]. *Atherosclerosis*, 1994, 105(2): 131-144.
- [21] 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.
- [22] 谢佳佳,宾建平. 靶向超声分子成像评价血管新生的研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2010, 18(1): 75-76
- [23] Pandya NM, Dhalta NS, Santani DD, et al. Angiogenesis: a new target for future therapy[J]. *Vascul Pharmacol*, 2006, 44(5): 265-274.

- [24] Xiong I, Deng YB, Zhu Y, et al. Correlation of carotid plaque neovascularization detected by using contrast-enhanced MRI with clinical symptoms[J]. *Radiology*, 2009, 251(2): 583-589.
- [25] Horie N, Morikawa M, Ishizaka S, et al. Assessment of carotid plaque stability based on the dynamic enhancement pattern in plaque components with multidetector CT angiography[J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 393-398.
- [26] Watanabe E, Abbasi SA, Heydari B et al. Infarct tissue heterogeneity by contrast-enhanced MRI is a novel predictor of mortality in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014, 7(6): 887-894.
- [27] Hasegawa J, Yamada H, Kawasaki E, et al. Application of superb micro-vascular imaging (SMI) in obstetrics [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(2): 261-263.
- [28] Sun Z, Xu L. Coronary CT angiography in the quantitative assessment of coronary plaques[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014(5): 346-380.
- [29] Smuclovsky C. Coronary Artery CTA[M]. USA: Springer, 2009: 58-70.
- [30] Blankstein R, Shaw LJ, Di MC. Coronary plaque volume and stenosis; important determinants of myocardial ischemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(5): 510-512.
- [31] Cheng R, Azarbal B, Yung A, et al. Elevated immune monitoring early after cardiac transplantation is associated with increased plaque progression by intravascular ultrasound[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12): 103-109.
- [32] Schoenhagen P, Sapp SK, Tuzcu EM, et al. Variability of area measurements obtained with different intravascular ultrasound catheter systems: impact on clinical trials and a method for accurate calibration [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003, 16(3): 277-284.
- [33] Hoogi A, Adam D, Hoffman A, et al. Carotid plaque vulnerability: quantification of neovascularization on contrast-enhanced ultrasound with histopathologic correlation[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2011, 196(2): 431-436.
- [34] Coli S, Magnoni M, Sangiorgi G, et al. Contrast-enhanced ultrasound imaging of intraplaque neovascularization in carotid arteries: correlation with histology and plaque echogenicity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(3): 223-230.
- [35] 肖维刚, 张秋艳, 魏聪, 等. 滋养血管在动脉粥样硬化形成中的作用[J]. *中国老年病学杂志*, 2013, 33(8): 1965-1967.
- [36] Uemura S, Ishigami K, Soeda T, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(1): 78-85.
- [37] Yu K, John JS, Wolski K, et al. Larger lipid pools associate with features of plaque vulnerability on optical coherence tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(10): 1795-1795.
- [38] Ma YF, Fam JM, Zhang BC. Critical analysis of the correlation between optical coherence tomography versus intravascular ultrasound and fractional flow reserve in the management of intermediate coronary artery lesion [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 6658-6667.
- [39] 曹桂秋, 刘立志, 王贵鹏, 等. 阿托伐他汀对兔动脉粥样硬化斑块稳定性及斑块内血管新生的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(20): 5717-5719.
- [40] 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.
- [41] 蔡宏文, 朱敏, 周鑫斌, 等. 重组人内皮抑素通过激活 Dll4/Notch 通路抑制大鼠动脉粥样硬化斑块内血管新生[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(9): 1700-1703.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] Wihastuti TA, Sargowo D, Tjokropawiro 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.
- [45] 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.
- [46] Vaklavas C, Lenihan D, Kurzro R, et al. Antivascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? [J]. *Oncologist*, 2010, 15(2): 130-141.
- [47] 赵华栋, 范学军, 伍明, 等. MMP-9、TIMP-1 和 VEGF 在兔颈动脉斑块中的表达及其与新生血管的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(16): 3091-3093.
- [48] Hasanov Z, Ruckdeschel T, Courtney König, et al. Endosialin promotes atherosclerosis through phenotypic remodeling of vascular smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): 495-505.
- [49] Amulik A, Abramsson A, Betsholtz C. Endothelial/pericyte interactions[J]. *Circ Res*, 2005, 97(6): 260-261.
- [50] 衣慧, 王宗仁. Angiopoietin/Tie2 系统在血管新生与成熟过程中的表达及意义[J]. *心脏杂志*, 2012, 24(4): 535-538.
- [51] Hilbert T, Klaschik S. The angiopoietin/TIE receptor system: focusing its role for ischemia-reperfusion injury[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2015, 26(3): 281-291.
- [52] Chen JX, Tuo Q, Liao DF, et al. Inhibition of protein tyrosine phosphatase improves angiogenesis via enhancing Ang-2/Tie-2 signaling in diabetes[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 20(12): 1-10.
- [53] Ehebauer M, Hayward P, Arias AM. Notch, a universal arbiter of cell fate decisions[J]. *Science*, 2006, 314(5804): 1414-1415.
- [54] Yan M, Plowman GD. Delta-like 4/Notch signaling and its therapeutic implications [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(24): 7243-7246.

(此文编辑 许雪梅)