

· 综 述 ·

易损斑块与斑块内血管新生

张 璐 殷惠军

摘要 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块的不稳定可导致斑块破裂,进而发生急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。抑制斑块内血管新生对稳定易损斑块可能起着关键性作用。中药多途径、多环节、多靶点全方位治疗特点在稳定 AS 斑块方面有潜在的治疗优势。

关键词 易损斑块;斑块内血管新生

Vulnerable Plaque and Internal Atherosclerosis Plaque Angiogenesis ZHANG Lu and YIN Hui-jun Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)

Abstract The instability of atherosclerotic plaque would lead to the rupture of plaque, even acute coronary syndrome (ACS). To prevent the internal atherosclerosis plaque angiogenesis may play a very important role in stabilizing the vulnerable plaque. Traditional Chinese drugs show potential advantages in stabilizing AS plaque by its characteristics of multi-way, multi-link and multi-target all-sided treatment.

Key words vulnerable plaque; internal atherosclerosis plaque angiogenesis

近年来我国心血管疾病的发病率有逐渐上升趋势^[1],而冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块是引起冠心病心肌缺血和各种临床症状的基本原因。因此稳定粥样斑块,预防斑块破裂,甚至阻止动脉粥样硬化的发生、发展,消退 AS 斑块的治疗方法具有重要的现实意义。

近年的研究发现^[2]:AS 斑块内常出现病理性新生血管,它们可以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。因此,抑制斑块内血管新生可能成为增强斑块稳定性,防治急性冠脉综合征的靶点,具有潜在的治疗意义。

如何稳定动脉粥样硬化斑块与抑制斑块内血管新生已成为现代心脑血管疾病防治研究的两大热点。

1 易损斑块(vulnerable plaque)

大量的现代研究认为^[3],AS 病变在大量的细胞因子作用下,内皮损伤和内皮细胞通透性下降,单核细胞进入内皮形成巨噬细胞,巨噬细胞在血管内膜吞噬脂质细胞形成泡沫细胞,平滑肌细胞大量增殖并合成大量的细胞外基质,形成了一个由脂纹、纤维斑块、粥样斑块到斑块的复合病变过程。斑块极易出现在大、

中动脉弯曲、分叉及狭窄部位,斑块“肩部”富含大量泡沫细胞,进一步发展出现脂核增大,纤维帽变薄,此处剪切应力作用下易于出现斑块破裂,进一步出现血小板黏附聚集,血栓形成,形成包括不稳定心绞痛、急性非 Q 波及急性 Q 波心肌梗死在内的急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)^[4]。在此病理过程中出现破裂的斑块叫做不稳定斑块,又称易损斑块。多具有脂质中心大、纤维帽薄、平滑肌细胞和胶原含量少、炎性细胞(多数为单核、巨噬细胞,少数为 T 细胞和巨细胞)量大等特点^[5]。

AS 是在升高的修饰型低密度脂蛋白(ox-LDL)、自由基、微生物感染、剪切应力等多因素作用下致血管内皮功能障碍,引发的代偿性炎症反应^[6]。慢性炎症反应是 AS 形成的重要病理机制,同时对 AS 斑块的形成和不稳定起着重要作用。AS 中不稳定斑块可增加心脑血管病的风险,已成为当今研究的热点。组织病理学显示,不稳定斑块以覆盖在脂质核心上的纤维帽颈部变窄和断裂为特征,脂质核心的大小、新生血管以及斑块内的炎症反应也可导致不稳定斑块的形成。

2 斑块内血管新生与 AS 的关系

血管新生(angiogenesis)是指在原有的毛细血管基础上通过血管内皮细胞的增殖与迁移,从先前存在的血管处以芽生或非芽生的形式生成新的毛细血管的过程^[7]。在正常的血管,血管壁上的滋养血管网只限定在外膜与中膜外层,在动脉粥样硬化侵蚀了的血管壁

作者单位:中国中医科学院西苑医院(北京 100091)

通讯作者:殷惠军, Tel: 010-62874093, E-mail: huijunyin@yahoo.com.cn

上,这些血管网变的更加丰富,并延伸到有动脉粥样硬化病变的内膜。在斑块内的新生血管周围有大量的巨噬细胞、T 淋巴细胞和肥大细胞,这些细胞均能刺激血管生成^[8]。这些内膜的新生血管近端即有炎症细胞的渗出又有黏附分子(E-selectin, ICAM21, VCAM-1)的表达,这意味着这些新生血管既可能是炎症细胞渗入病灶的通路,又可能刺激新生血管的形成,并由此激发了正反馈机制^[9],促进斑块的发生发展,甚至诱发斑块出血和斑块破裂^[10]。在这一系列的连锁反应中,斑块内的新生血管可能是一个核心事件而起着关键性作用^[11]。

1999 年 Moulton 等^[12]的研究首次分别就血管生成抑制剂 TNP-470 和 Endostatin 作用于动脉粥样硬化动物模型-载脂蛋白基因敲除小鼠(apoE/mice)经过 16 周的治疗后,TNP-470 和 Endostatin 治疗组的斑块面积均比对照组显著缩小,两者对斑块增生的抑制率分别高达 85% 和 70%,差异有统计学意义。而治疗组和对照组的血液胆固醇水平和内膜斑块的平滑肌细胞的数量差异无统计学意义,这实际上是第一次从治疗的角度直接证实了血管生成是动脉粥样硬化的发生发展的关键因素。因此,Ross 等^[13]认为血管生成的调节与动脉粥样硬化斑块中的关系等同于其在转移癌的定位与生长中的作用,进一步证实了血管新生在动脉粥样硬化斑块形成和发展中的作用,斑块内促血管新生是促进稳定型斑块向不稳定型斑块发展的重要机制。

斑块内血管新生是在 AS 病变基础上发生的,新生血管又促进粥样硬化病变的发展,在粥样斑块的发生发展中可能是一个核心事件而起着关键性作用^[14]。当然,斑块内血管新生在动脉粥样硬化发生发展中的作用机制仍未彻底阐明,寻求较佳的防治方法仍是目前研究的焦点。

3 稳定斑块的治疗进展

3.1 药物治疗简述 由于动脉粥样硬化是一种慢性、进行性、多发性的动脉内膜疾病,所以在动脉粥样硬化治疗的研究中,斑块稳定化的治疗具有重要的意义。斑块稳定化治疗一般来讲是指利用物理、化学及生物因素相互作用^[15],通过改变活动的粥样斑块的结构或其内容物,降低斑块破裂和血栓形成发生的风险,减少急性心脑血管事件的发生。目前不稳定斑块的干预性治疗主要有调脂类药物,主要为他汀类药物; β -受体阻滞剂;血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI);抑制血小板聚集药物;钙离子阻滞剂;抗炎、抗感染治疗以及基因治疗等^[16]。

其中,他汀类药物还具有降脂以外的抗炎,抗血

栓形成及抗血小板活化等作用,从而增加了斑块的稳定。尤其是他汀类药物的抑制斑块内血管生成的功能,2001 年 Vincent^[17]等证明他汀类药物的降脂以外作用是由于它抑制内皮细胞的迁移黏附,具有抗血管生成作用并可降低 MMP-2 及 MMP-9 的分泌而达到了稳定斑块的作用。2002 年 Wilson^[18]等在猪动脉粥样硬化模型上证实,他汀类药物可减少实验性高脂血症动脉的滋养血管的新生。并可减少 VEGF 表达,减少 MMP-2 及 MMP-9 的分泌,使斑块更趋于稳定,这些作用都是与其降脂作用无关的。

3.2 中医药治疗 中医学无“动脉硬化斑块”、“易损斑块”之词,但据其病理特点及临床表现可归属于瘀血、痰浊等范畴。传统理论认为“久病多瘀”“怪病多痰”,清·王清任指出“久病入络为瘀”;叶天士亦云“大凡经主气,络主血,久病血瘀”,“凡久病从血治者多”。血脉艰涩,瘀滞日久,则为“败血”、“污血”,由此导致邪甚,蕴久生热酿毒。病因多为感受外邪、七情所伤、饮食不节,病机是本虚标实。中医药在稳定易损斑块方面有独到之处。

3.2.1 调脂治疗 张文高等^[19]运用脂欣康胶囊(药物组成:人参、银杏叶、三七、绿茶提取物和牛磺酸)对 6 周龄载脂蛋白 E(ApoE)基因敲除小鼠进行斑块稳定性的研究,结果表明脂欣康有减轻 ApoE 基因敲除小鼠 AS 的作用,而且其对小鼠主动脉内膜超微结构有良好的修复和保护作用,另外,还有对抗 ApoE 基因敲除小鼠 AS 斑块形成和稳定斑块的作用。王洪巨等^[20]的动物实验和左芳等^[21]的临床研究证实,通心络胶囊具有改善血管内皮舒张功能、抗氧化、抑制血管内皮生长因子在动脉粥样硬化斑块的表达、减少斑块内的巨噬细胞及 MMPs 的表达比例,增加胶原含量,从而控制动脉粥样硬化斑块的生长,延缓动脉硬化进程,稳定动脉粥样硬化斑块。刘发益等^[22]在家兔动脉粥样硬化的模型上观察补阳还五汤抗动脉粥样硬化的作用,结果表明用补阳还五汤可降低家兔血中胆固醇、甘油三酯水平,对斑块有显著的消退作用。

3.2.2 活血化瘀治疗 刘运芳等^[23]利用高频超声技术观察 80 例 AS 患者,均给予祛瘀消斑胶囊(药物组成为生水蛭、生山楂、大黄、海藻、莪术等)治疗 10 个月,观察结果显示祛瘀消斑胶囊能在一定程度上改变斑块的组织学构成,增大斑块的密度,起到稳定斑块的作用,从而减少急性心脑血管疾病的发生率。文川等^[24]通过复制 ApoE 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化模型,从病理形态学、细胞成分、胶原、炎症介质等方面,观察丹参、赤芍、川芎、三七、桃仁、酒大黄、芍药胶囊

(川芎、赤芍)稳定斑块的效果及作用机理。结果表明,上述具有活血作用的中药可作用于 AS 的不同环节,降血脂作用与稳定斑块效果并不平行。按作用强度排序,提示活血中药有一定稳定斑块的作用,其机制可能与调节血脂和抑制炎症反应有关。

3.2.3 抑制斑块内血管新生稳斑治疗 抑制斑块内新生血管的生长,是治疗 AS 的一种重要策略,目前的中医药相关研究也取得了一定的进展。李天奇等^[25,26]通过观察中药红景天、中成药麝香保心丸对兔股动脉粥样硬化模型斑块稳定性的研究发现,红景天、麝香保心丸与辛伐他汀均能减少斑块内 CD₃₄、内皮生长因子(VEGF),而红景天与辛伐他汀还能减少 MMP-3 和胶原的阳性染色面积,此外,红景天还能明显减少 α 平滑肌肌动蛋白抗体阳性染色区域,而麝香保心丸对 α 平滑肌肌动蛋白抗体阳性面积的影响不大。这些足以证实红景天与麝香保心丸能有效抑制斑块内新生血管生长,降低血清 LDL-C 和总胆固醇,并且能减少斑块内细胞外基质的降解,有利于稳定动脉粥样硬化斑块。冯莉萍等^[27]通过紫杉醇(paclitaxel,商品名 taxol)对动脉粥样硬化斑块的影响,来评价斑块内新生血管与斑块稳定性之间的关系的研究发现,紫杉醇能抑制大鼠主动脉斑块内新生血管生长,抑制斑块进展,促进斑块稳定性。杨涛等^[28,29]通过观察养心通脉片对 AS 白兔 VEGF 和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达和新生血管数的影响的研究发现,养心通脉片在动脉粥样斑块形成后,通过影响 VEGF、斑块面积、bFGF 和新生血管的表达来有效地逆转或消退 AS 斑块。

对于 AS 不稳定斑块的研究,中医药尚处于起步阶段,有必要对中医药在 AS 不稳定斑块病因学的多个层面进行深入探索。

4 展望 综上所述,抑制斑块内血管生成已经成为稳定斑块的又一个新途径。研究表明^[30],治疗性血管新生可以促进局部血管新生,提高心肌代偿能力,最终达到治疗缺血性心脏病的目的,但它还可以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。中药治疗疾病一个很重要的特点就是多成分的整体作用结果,中药能从多途径、多层次、多环节间接地或直接地影响血管新生,这样可以避免在血管新生治疗过程中产生的潜在的不良反应。例如,美国《循环》杂志最近发表文章显示人参中的提取物 Rg1 能促进血管的形成而促进伤口的愈合,而 Rb1 则有相反的作用,能抑制血管的生成而有抗肿瘤的效果,并形象的称为人参的阴阳,这种双向调节作用可能

在治疗过程中保证其治疗作用的同时,又能有效的预防不良反应的产生^[31]。戴瑞鸿等^[32]提出某些具有行气活血作用的中药可能具有促进血管生成的作用,从而有利于冠心病患者心脏侧枝循环的形成,减轻心肌缺血缺氧。而目前的研究表明,红景天、紫杉醇、麝香保心丸和养心通脉片等活血化瘀药物应用于动脉粥样硬化的治疗,已经证实它们能够抑制斑块内的血管生成,提示我们对活血化瘀药的研究将成为在该方面的一个重要方向。中医药对血管新生的研究已经开始起步,但从方法上和深度上都还没有充分阐明中医药对血管新生的作用及作用机理。因此,借助于现代先进的仪器和生物技术,开发出既能促进缺血区功能和结构完整的血管的新生,又能有效的预防斑块内血管新生使 AS 稳定斑块向不稳定斑块发展的中药产品,并从分子水平、基因水平充分阐明其作用的物质基础、作用靶点与环节有着非常广阔的研究前景。随着中药药理学的发展,分析方法的改进,中医基础理论的突破,血管生成机制的进一步探明,中药在促进或抑制血管生成方面的独到优势将逐步得到体现。

参 考 文 献

- 1 金朝晖. 动脉粥样斑块不稳定性病变及中医药防治研究概况. 湖南中医学院学报 2001;21(4):64—66.
- 2 唐雅玲. 动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展. 心血管病学进展 2004;增刊:1—4.
- 3 张京春,陈可冀,张文高,等. 不稳定斑块的中西医结合认识现状及研究思路. 中国中西医结合杂志 2005; 25(10):869—871.
- 4 陈在嘉,高润霖主编. 冠心病. 北京:人民卫生出版社,2002:72.
- 5 严晓伟,田 庄. 易损斑块的研究进展. 继续医学教育 2005;19(9):10—14.
- 6 梁 芳. 动脉粥样硬化不稳定斑块的研究及中医药治疗概述. 国际中医中药杂志 2007;29(3):155—157.
- 7 金惠铭,李先涛. 血管新生的调控. 中国微循环 2001;5(2):85—88.
- 8 Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT, et al. Mast cells accompany microvessels in human coronary atheromas. Atherosclerosis 1996;123(1):123—131.
- 9 O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, et al. Neovascular expression of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. Circulation 1996; 93(4): 672—682.
- 10 Mofidi R, Crotty TB, McCarthy P, et al. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease. Br J Surg 2001; 88(7): 945—950.

- 11 Ross JS, Stagliano NE, Donovan MJ, et al. Atherosclerosis and Cancer: Common molecular pathways of disease development and progression. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 947(12): 271—292.
- 12 Moulton K S, Heller E, Konerding MA, et al. Angiogenesis inhibitors endostat in or TNP-470 reduce intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999; 99(13): 1726—1732.
- 13 Ross JS, Stagliano NE, Donovan MJ, et al. Atherosclerosis: a cancer of the blood vessels? *Am J Clin Pathol* 2001; 116 (Suppl): S97—S107.
- 14 肖敏,王玮. 斑块内血管生成与动脉粥样硬化. *心血管病学进展* 2003; 24(1): 62—64.
- 15 尹蕾蕾,宋涛,杨树森. 易损斑块的病理生理机制及药理学进展. *中国老年学杂志* 2006; 10(26): 1445—1447.
- 16 陈文强. 不稳定性斑块的研究进展. *心血管病学进展* 2003; 24(6): 439—443.
- 17 Vincent L, Chen W, Hong L, et al. Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenesis effect. *FEBS Lett* 2001; 495(3): 159—166.
- 18 Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial Vasa Vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation* 2002; 105(4): 415—418.
- 19 Zhang WG, Yan TX, Gao FJ, et al. Study on effect of Zhi xin kang Capsule in treating unstable effort angina and hyperlipidemia and its function in vascular endothelium protection. *Chin J Integr Med* 2003; 9(1): 25—30.
- 20 王洪巨,黄元伟,章黎苹. 中药制剂通心络抗家兔动脉粥样硬化实验研究. *科技通报* 2004; 20(1): 66—72.
- 21 左芳,赵玉霞. 通心络胶囊对动脉粥样硬化斑块影响的临床研究. *山东中医杂志* 2005; 24(5): 269—271.
- 22 刘发益,文志斌,尚改萍,等. 补阳还五汤抗家兔动脉粥样硬化形成的实验研究. *湖南医科大学学报* 2000; 25(1): 33—35.
- 23 刘运芳,赵玉霞,于会明,等. 祛瘀消斑胶囊对动脉粥样硬化组织学构成的影响. *中医杂志* 2003; 44(4): 280—281.
- 24 文川,徐浩,黄启福,等. 活血中药对 ApoE 基因缺陷小鼠血脂及动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响. *中国中西医结合杂志* 2005; 25(4): 345—349.
- 25 李天奇,范维琥,李勇. 红景天对兔股动脉粥样斑块模型稳定性的影响. *上海中医药杂志* 2006; 40(6): 66—69.
- 26 李天奇,李勇,范维琥. 麝香保心丸和辛伐他汀对兔股动脉粥样硬化斑块稳定性的影响. *中华老年心脑血管病杂志* 2006; 8(5): 296—299.
- 27 冯莉萍,宋涛,夏豪,等. 紫杉醇对大鼠动脉粥样硬化斑块的影响. *心肺血管病杂志* 2006; 25(4): 230—232.
- 28 杨涛,袁肇凯,胡志希,等. 养心通脉片对动脉粥样硬化白兔 VEGF 的表达和新生血管数的影响. *中西医结合心脑血管病杂志* 2006; 4(5): 407—408.
- 29 胡志希,袁肇凯,杨涛,等. 养心通脉片对动脉粥样硬化白兔斑块面积、bFGF 表达和新生血管数的影响. *中西医结合心脑血管病杂志* 2006; 4(10): 886—888.
- 30 李雪霖. 冠心病血管新生治疗的进展. *临床超声医学杂志* 2006; 8(7): 418—421.
- 31 Shiladitya S, Sue-Anne T, Lynda A, et al. Modulating Angiogenesis: The Yin and the Yang in Ginseng. *Circulation* 2004; 110(10): 1219—1225.
- 32 戴瑞鸿,李勇. 冠心病心肌缺血的治疗性血管生成与中医药. *中国中西医结合杂志* 2000; 20(3): 163—164.

(收稿:2007-05-18 修回:2007-09-17)

《吉林中医药》及《长春中医药大学学报》2008 年征订启事

《吉林中医药》杂志是由吉林省中医药管理局主管,长春中医药大学主办,《吉林中医药》编辑部编辑出版的综合性中医药学术期刊,国内外公开发行人。开设有理论研讨、老中医经验、临床经验、临床报道、针灸与推拿、护理与保健、方药研究、实验研究、文献综述等栏目。本刊为月刊,大 16 开,72 页,每月 20 日出版。定价:6.00 元/册,全年 72.00 元。标准刊号:ISSN 1003-5699, CN 22-1119/R; 邮发代号:12-42, 国外代号:BN 846。电话:0431-86172609; E-mail: jlyzybjbzls@126.com

《长春中医药大学学报》原名《长春中医学院学报》,由吉林省教育厅主管,长春中医药大学主办,《吉林中医药》编辑部编辑出版的科技类学术期刊,国内外公开发行人。开设有理论研讨、实验研究、临床研究、方药研究、中西医结合、博硕论坛、高教研究、文献综述等栏目。本刊为双月刊,大 16 开,96 页,逢双月 10 日出版。定价:6.00 元/册,全年 36.00 元。标准刊号:ISSN 1007-4813, CN 22-1195/R; 邮发代号:12-152; 国外代号:QR 6595。电话:0431-86172611; E-mail: cczyydxzb@126.com

全国各地邮局均可订阅,漏订者可直接向《吉林中医药》编辑部办理邮购。地址:长春市净月潭旅游经济开发区博硕路 1035 号,邮政编码:130117。