

· 综述 ·

腹主动脉瘤与主动脉微循环障碍关系的研究进展

宋晓红¹, 吴建强², 孙晓宁¹, 郑月宏^{1*}

(中国医学科学院北京协和医院:¹ 血管外科,² 医学科学研究中心, 北京 100730)

【摘要】 腹主动脉瘤(AAA)是一种复杂的受多种因素影响的主动脉疾病。目前,对 AAA 的研究主要集中在血流紊乱、炎症反应、氧化应激、内皮机械传感器等在 AAA 发生发展中的作用,其发病机制尚不明确。主动脉微循环是动脉壁血流和血氧的重要来源之一。近年来,越来越多证据表明主动脉微循环障碍可能在 AAA 发生发展、治疗及预后中发挥重要作用。因此,探究 AAA 疾病进程中可能的微循环学发病机制,有助于提高和促进对靶向微循环的 AAA 辅助治疗策略的认识和发展,具有重要的转化医学价值。

【关键词】 腹主动脉瘤;微循环;微血管生成;血管周围脂肪组织;细胞外基质

【中图分类号】 R543

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.09.148

Research progress in relationship between abdominal aortic aneurysm and aortic microcirculation

Song Xiaohong¹, Wu Jianqiang², Sun Xiaoning¹, Zheng Yuehong^{1*}

(¹Department of Vascular Surgery, ²Medical Research Center, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Abdominal aortic aneurysm (AAA) is a complex aortic disease affected by multiple risk factors. The present studies on AAA mainly focus on the role of blood disorders, inflammation, oxidative stress, and endothelial mechanical sensors in the development of AAA, but the pathogenesis of AAA remains unknown. Aortic microcirculation is one of the important sources of blood perfusion and oxygen in the arterial wall. In recent years, an increasing body of evidence has shown that dysfunction in aortic microcirculation may plays an important role in the development, treatment, and prognosis of AAA. Therefore, exploring the possible microcirculatory pathogenesis in the progression of AAA contributes to the understanding and development of adjuvant therapeutical strategies targeting microcirculation for AAA, implying important value in translational medicine.

【Key words】 aortic aneurysm, abdominal; microcirculation; angiogenesis; perivascular adipose tissue; extracellular matrix

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (51890894, 82070492), Innovation Fund for Medical Science of Chinese Academy of Medical Sciences (CIFMS 2021-I2M-1-016) and National High-Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-C-062).

Corresponding author: Zheng Yuehong, E-mail: zhengyuehong2022@outlook.com

腹主动脉瘤(abdominal aortic aneurysm, AAA)是由多种外源性和内源性因素引起的腹主动脉病理性扩张,通常无症状,但破裂易感性高。AAA 的患病率随着年龄的增长而增加。AAA 的风险因素包括男性、年龄较大(AAA 诊断时的平均年龄为 65~75 岁)、吸烟(80% 的 AAA 患者有吸烟史)、体内其他血管中存在动脉瘤、AAA 家族史、高血压、高胆固醇和外周动脉疾病。戒烟、控制高血压和高胆

固醇可降低 AAA 的风险。

1 腹主动脉瘤与微循环

AAA 定义为肾下腹主动脉局部扩张最大径>3 cm 或超过正常主动脉直径的 50%,是老年人群中最常见的主动脉病变。腹主动脉破裂是 AAA 最严重的并发症,破裂 AAA 患者死亡率可高达 60%~80%^[1]。遗传易感性、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)

收稿日期: 2022-11-10; 接受日期: 2023-02-06

基金项目: 国家自然科学基金(51890894, 82070492); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(CIFMS 2021-I2M-1-016); 中央高水平医院临床科研专项(2022-PUMCH-C-062)

通信作者: 郑月宏, E-mail: zhengyuehong2022@outlook.com

合成及降解失衡、炎症细胞浸润、血管平滑肌细胞凋亡等均与AAA的发生和发展密切相关。ECM的合成和降解失衡可导致主动脉壁结构受损(如腹主动脉扩张)和细胞信号传导紊乱;炎症细胞浸润可导致炎症介质的释放和主动脉壁内皮细胞的血管通透性增加;此外,血管平滑肌细胞的凋亡也可能会通过影响主动脉壁的结构和功能参与AAA的发生发展,但AAA的发病机制至今尚未完全明确。

微循环是体循环终末血管网内的循环,由直径 $<150\mu\text{m}$ 的微血管(包括微动脉、毛细血管和微静脉,占血管床总数的99%^[2])组成,是调节氧气和营养物质运输维持器官和组织代谢活动及其正常生理功能的重要部分。微血管由微血管内皮细胞和周细胞构成,其中微血管内皮细胞是微循环的基本功能单元,在微循环结构和功能调控中发挥重要作用。主动脉微血管,即动脉壁血管滋养管(*vasa vasorum*, VV),包括内源 VV、外源 VV 和静脉向 VV^[3],位于主动脉外膜和临近的中膜,主要功能是向动脉壁或伴行静脉输送氧气和营养物质。早在1995年,Stefanadis等^[4]证实 VV 破裂导致的主动脉壁内血肿、中膜变性是主动脉夹层的前兆。近年来,主动脉病变和 VV 之间的关系主要集中在讨论 VV 功能障碍和破裂是否会导致中膜变性及主动脉夹层^[5]。有证据表明,动脉瘤患者的主动脉中膜和 VV 也存在相似的病理变化。因此,本文重点讨论了 AAA 与主动脉微循环之间的关联。

2 主动脉微循环障碍可能促进 AAA 的形成

AAA 瘤壁微循环障碍包括微血管结构和功能异常。微血管结构异常表现为微血管重构,如微血管数量增多和微血管扩张^[6]。微血管功能异常表现为不同病理状态可能显著改变管壁 VV 的反应性。动脉壁微循环障碍可造成间质液停滞、主动脉管壁灌注不足^[7]、缺氧、动脉壁通透性增加和代谢活动降低等,导致内膜增生进一步发展;同时微血流紊乱造成的微血管内皮细胞损伤促使中性粒细胞、血小板在微血管内沉积,造成微血管阻塞,功能紊乱。

AAA 的微循环学发病机制目前尚未阐明。研究表明,瘤壁微血管生成、血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue, PVAT)和 ECM 降解等病理变化造成的主动脉微循环障碍可能与 AAA 的发生发展相关。

2.1 微血管生成

主动脉微血管生成是 AAA 的主要组织病理学

特征之一。病理状态下,腹主动脉腔内血栓的形成导致主动脉氧气供应不足,瘤壁 VV 成为主动脉氧气和营养物质供给的主要来源之一。低氧可促进微血管内皮细胞缺氧诱导因子-1 α 的核聚集,进而通过增加血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的合成^[8]、糖酵解代谢或核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶-1 信号通路促进微血管新生^[9,10]、血管平滑肌细胞增殖,导致 VV 管腔狭窄,主动脉灌注不足。研究表明,高胆固醇血症动物模型中, VV 生成先于内皮功能障碍的发生和斑块形成^[11]。同时,主动脉 VV 狭窄和低灌注可诱导 AAA 形成、扩张和破裂^[12],提示主动脉 VV 低灌注和低氧可能是动脉瘤形成和扩张的机制之一。

此外,AAA 患者主动脉微血管发生炎性浸润,促炎细胞因子促使 VEGF 分泌增加并在局部积聚,进一步促进微血管生成。炎性浸润和血管新生导致主动脉蛋白水解酶(如基质金属蛋白酶)释放增多,ECM 降解,造成动脉瘤壁的不稳定。Eberlová 等^[13]证实 AAA 疾病进程中,主动脉瘤样扩张与外膜微血管新生呈正相关。同时,AAA 患者主动脉环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、膜结合型前列腺素 E2 合酶-1(microsomal isoform of prostaglandin E synthase-1, mPGES-1)的上调先于白细胞浸润,且 COX-2/mPGES-1/前列腺素受体 4 信号通路与 AAA 发展早期阶段前列腺素 E2 介导的 AAA 微血管新生密切相关^[14]。因此,微血管新生作为对低灌注、低氧和炎症的应答反应受多种细胞因子及信号通路调控,可能参与了 AAA 的微循环学发病机制,且在 AAA 发展过程中发挥重要作用。

2.2 血管周围脂肪组织

PVAT 是血管壁弹性膜外的结缔组织,包括 VV 及成纤维细胞、淋巴细胞、脂肪细胞等,与血管外膜之间无明确界限。研究表明,PVAT 可调节血管张力,同时分泌多种脂肪因子(如瘦素等)和细胞因子(如肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 等),通过浸润或 VV 分泌途径“由外到内”调节细胞功能状态和表型变化,维持血管内稳态^[15],在血管壁结构和功能调控中发挥重要作用。

PVAT 通过动脉壁 VV 对血管壁结构和功能的调控可能与主动脉病变相关。研究表明,C 反应蛋白可通过抗原分化簇 64/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 和有丝分裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号转导途径激活缺氧诱导因子-1 α ,促进

脂肪干细胞诱导的瘤壁 VV 生成和动脉外膜巨噬细胞浸润^[16]。同时,斑块和血栓形成过程中,主动脉周围 PVAT 内 VV 新生可促进巨噬细胞和红细胞进入斑块,引发炎症反应和斑块内出血^[17]。因此,主动脉 VV 结构和功能障碍可能参与 PVAT 远程血管效应,导致主动脉动脉粥样硬化形成和动脉瘤发生。尽管 PVAT 在炎症调节、微血管新生和 AAA 发展中发挥作用,但目前对 PVAT 通过微血管调控 AAA 的作用机制尚不完全清楚,仍有待进一步探究。

2.3 细胞外基质降解

ECM 中的弹性蛋白和胶原蛋白与主动脉进行性扩张和破裂相关,是主动脉弹性和韧性的关键成分。生理状态下,主动脉壁 ECM 合成和降解维持动态平衡,而 AAA 患者 ECM 降解,导致动脉壁弹性结缔组织的完整性受损,血管硬化。研究表明,微血管张力和间质压力的改变是主动脉夹层的主要决定因素。正常人主动脉外膜 ECM 可通过诱导转化生长因子- $\beta 1$ 和整联蛋白,增强微血管周细胞收缩性,维持微血管功能,从而调节主动脉正常生理活动^[18]。病理状态下,主动脉 VV 血管张力的降低(内源性或医源性)造成血流调节的改变和跨壁压力的增加,促进壁内血肿(出血程度与微血管完整性相关)的发展,导致主动脉病变的发生。同时,Wintruba 等^[19]证实动脉瘤来源的人主动脉外膜 ECM 调节周细胞收缩的功能异常,提示 ECM 异常可引起微血管收缩性减弱,并导致微血管调节主动脉正常生理活动的功能下降,该过程可能参与了 AAA 的发生发展。

3 主动脉微循环障碍对腹主动脉瘤治疗和预后的影响

研究表明,正常生理状态下主动脉 VV 滋养外膜和临近的中膜,而 AAA 腔内修复术后支架植入部位可见血管扩张、管壁 VV 新生、内膜增生、平滑肌细胞和弹力纤维减少,且覆膜支架较裸支架更明显。支架植入对动脉壁的永久压缩导致管壁 VV 中血流受阻,同时,AAA 腔内修复术后,覆膜支架放置部位覆膜支架的膜、膜内外的血栓及明显的内膜增生会阻碍管腔内的供氧,缺氧加重会进一步促进覆盖支架放置部位的 VV 新生,导致内膜增生加剧^[20]。有研究报道 VV 可在完全闭塞和血栓形成的椎动脉瘤中引起微量出血,并导致血管内栓塞后动脉瘤持续生长^[21],提示管壁 VV 障碍是 AAA 并发症发生的重要危险因素之一。

AAA 及 AAA 患者术后主动脉内膜斑块的存在可刺激微血管病变发生,主要表现为微血管分支紊乱、新生的功能性毛细血管周围基底膜缺失、微血管渗漏,导致病灶出现斑块内出血和易损斑块破裂^[22],提示主动脉 VV 病变可能参与斑块生长和血管稳态失衡。近年来,Hytönen 等^[23]证实利用可溶性 VEGF 受体靶向主动脉外膜 VV 新生可降低外膜 VEGF 生物学活性,减少支架内再狭窄,维持主动脉内皮细胞的再生。因此,局部基因治疗可能是减少血管成形术和支架植入患者主动脉 VV 新生和支架内再狭窄的潜在治疗方法。基于上述证据,靶向主动脉 VV 新生是否能改善 AAA 的发生发展及患者预后和转归也值得期待。

4 小 结

随着临床诊断技术的提升和介入治疗的快速发展,AAA 的死亡率明显降低,但微循环的病理表型和 AAA 的因果关联尚不完全明确,微循环灌注不完全依赖大循环,即使主动脉血流灌注得到改善,主动脉微循环功能障碍仍可存在,并影响 AAA 患者临床转归和预后。因此,识别导致 AAA 和 AAA 不稳定发展的关键微循环结构和功能变化及其过程、开发临床主动脉微循环功能测评技术、完善 AAA 微循环学发病机制、寻找微循环功能疾病标志物、筛选靶向微循环的 AAA 辅助治疗策略,有助于提高对 AAA 微循环重要性的认识,同时具有重要的转化医学价值。

【参考文献】

- [1] Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, *et al.* Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2011, 8(2): 92-102. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.180.
- [2] Neubauer-Geryk J, Hoffmann M, Wielicka M, *et al.* Current methods for the assessment of skin microcirculation: part 2[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019, 36(4): 377-381. DOI: 10.5114/ada.2019.83657.
- [3] Gossl M, Rosol M, Malyar NM, *et al.* Functional anatomy and hemodynamic characteristics of vasa vasorum in the walls of porcine coronary arteries[J]. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2003, 272(2): 526-537. DOI: 10.1002/ar.a.10060.
- [4] Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, *et al.* Effect of vasa vasorum flow on structure and function of the aorta in experimental animals[J]. *Circulation*, 1995, 91(10): 2669-2678. DOI: 10.1161/01.cir.91.10.2669.
- [5] 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. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.11.045.
- [6] Mehta M, Darling RC 3rd, Chang BB, *et al.* Does sac size matter? Findings based on surgical exploration of excluded abdominal aortic aneurysms[J]. J Endovasc Ther, 2005, 12(2): 183–188. DOI: 10.1583/04-1402.1.
- [7] Loesch A, Dashwood MR. Saphenous vein vasa vasorum as a potential target for perivascular fat-derived factors[J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2020, 35(6): 964–969. DOI: 10.21470/1678-9741-2020-0031.
- [8] Ai L, Lin S, Huang C, *et al.* Simultaneous interference of SP1 and HIF1alpha retarding the proliferation, migration, and invasion of human microvascular endothelial cells (HMEC-1) under hypoxia[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 17912–17925. DOI: 10.1002/jcb.29059.
- [9] Hahne M, Schumann P, Mursell M, *et al.* Unraveling the role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 alpha and HIF-2 alpha in the adaption process of human microvascular endothelial cells (HMEC-1) to hypoxia: redundant HIF-dependent regulation of macrophage migration inhibitory factor[J]. Microvasc Res, 2018, 116: 34–44. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.09.004.
- [10] Tanaka H, Zaima N, Sasaki T, *et al.* Adventitial vasa vasorum arteriosclerosis in abdominal aortic aneurysm[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e57398. DOI: 10.1371/journal.pone.0057398.
- [11] Szade A, Grochot-Przeczek A, Floreczyk U, *et al.* Cellular and molecular mechanisms of inflammation-induced angiogenesis[J]. IUBMB Life, 2015, 67(3): 145–159. DOI: 10.1002/iub.1358.
- [12] Kugo H, Sukketsiri W, Tanaka H, *et al.* Time-dependent pathological changes in hypoperfusion-induced abdominal aortic aneurysm[J]. Biology (Basel), 2021, 10(2): 149. DOI: 10.3390/biology10020149.
- [13] Eberlová L, Tonar Z, Witter K, *et al.* Asymptomatic abdominal aortic aneurysms show histological signs of progression: a quantitative histochemical analysis[J]. Pathobiology, 2013, 80(1): 11–23. DOI: 10.1159/000339304.
- [14] Camacho M, Dilme J, Sola-Villa D, *et al.* Microvascular COX-2/mPGES-1/EP-4 axis in human abdominal aortic aneurysm[J]. J Lipid Res, 2013, 54(12): 3506–3515. DOI: 10.1194/jlr.M042481.
- [15] Gao JP, Guo W. Mechanisms of abdominal aortic aneurysm progression: a review[J]. Vasc Med, 2022, 27(1): 88–96. DOI: 10.1177/1358863X211021170.
- [16] Chen JY, Zhu XL, Liu WH, *et al.* C-reactive protein derived from perivascular adipose tissue accelerates injury-induced neointimal hyperplasia[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 68. DOI: 10.1186/s12967-020-02226-x.
- [17] 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. DOI: 10.1161/01.ATV.0000196565.38679.6d.
- [18] Mallat Z, Tedgui A, Henrion D. Role of microvascular tone and extracellular matrix contraction in the regulation of interstitial fluid; implications for aortic dissection[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(9): 1742–1747. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307909.
- [19] Wintruba KL, Hill JC, Richards TD, *et al.* Adventitia-derived extracellular matrix hydrogel enhances contractility of human vasa vasorum-derived pericytes *via* alpha(2) beta(1) integrin and TGF beta receptor[J]. J Biomed Mater Res A, 2022, 110(12): 1912–1920. DOI: 10.1002/jbm.a.37422.
- [20] Sanada JI, Matsui O, Yoshikawa J, *et al.* An experimental study of endovascular stenting with special reference to the effects on the aortic vasa vasorum[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 1998, 21(1): 45–49. DOI: 10.1007/s002709900210.
- [21] Iihara K, Murao K, Sakai N, *et al.* Continued growth of and increased symptoms from a thrombosed giant aneurysm of the vertebral artery after complete endovascular occlusion and trapping: the role of vasa vasorum. Case report[J]. J Neurosurg, 2003, 98(2): 407–413. DOI: 10.3171/jns.2003.98.2.0407.
- [22] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, *et al.* Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25(10): 2054–2061. DOI: 10.1161/01.ATV.0000178991.71605.18.
- [23] Hytönen JP, Taavitsainen J, Laitinen JTT, *et al.* Local adventitial anti-angiogenic gene therapy reduces growth of vasa-vasorum and in-stent restenosis in WHHL rabbits[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 121: 145–154. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.07.007.

(编辑: 郑真真)