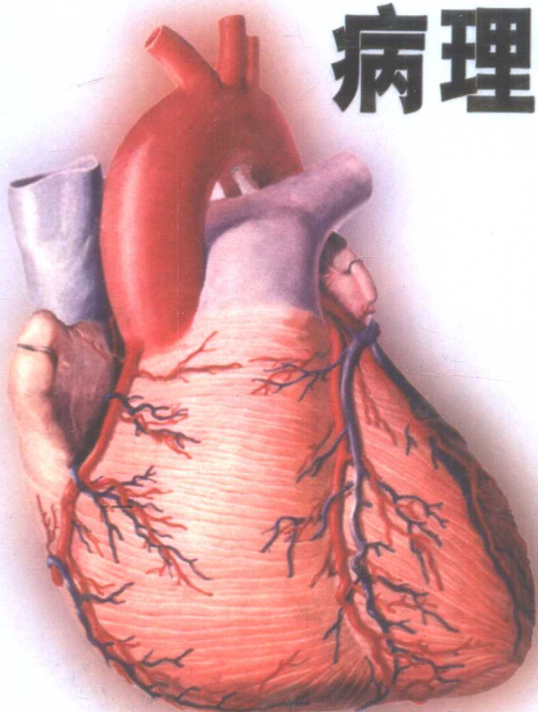


中国年轻人

动脉粥样硬化 病理生物学图谱



赵培真 杨方 © 编著

ZHONGGUO NIANQINGREN
DONGMAI ZHOUYANG YINGHUA
BINGLI SHENGWUXUE TUPU

中国协和医科大学出版社

中国年轻人 动脉粥样硬化 病理生物学

图谱

名誉主编 蔡如升

顾问 刘力生 周北凡

编著 赵培真 杨方

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

中国年轻人动脉粥样硬化病理生物学图谱 / 赵培真, 杨方编著. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2006. 9

ISBN 7-81072-812-1

I. 中… II. ①赵… ②杨… III. 年轻人-动脉粥样硬化-病理生物学-中国-图谱
IV. R543.502-64

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 087149 号

中国年轻人动脉粥样硬化病理生物学图谱

编 著: 赵培真 杨 方
责任编辑: 李春宇 陈永生 吴桂梅

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 中国农业出版社印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开
印 张: 6.25
字 数: 120 千字
版 次: 2006 年 10 月第一版 2006 年 10 月第一次印刷
印 数: 1—2000
定 价: 100.00 元

ISBN 7-81072-812-1 / R·805

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

编者简介



赵培真 (1929 ~), 中国医学科学院、中国协和医科大学、阜外心血管病研究所(医院)心血管病理学研究员, 教授。建国前曾应征入伍在第一野战军野战医院从事战地医疗工作。1951年毕业于西北医学院医疗系本科, 同时毕业于北京协和医学院病理系胡正祥执教的病理师资班。先后在北京协和医院进修临床病理两年半。自1978年起, 在中国医学科学院、中国协和医科大学、阜外心血管病医院病理科、病理研究室任副主任、主任、院学术委员会委员、副教授、教授、研究生导师等职。从事病理临床和科学研究近50年。1980年完成动脉粥样硬化病理普查任务, 1985年出席WHO关于年轻人动脉粥样硬化病理生物学决定因素研究国际协作研讨会(WHO/IFSC Study of Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth)。会后结合实际, 与张英珊教授合作主持了中国年轻人动脉粥样硬化的研究工作。作为课题负责人联合有关单位, 进行了多学科、多层次的协作研究。与图像分析专家协作首次在血管壁比较系列研究中建立了形态测量方法。承担了“七五”、“八五”国家科技攻关项目, 先后完成了“年龄与地区因素对年轻人动脉壁的影响和动脉粥样硬化早期病变发生发展关系的研究”、“中国动脉粥样硬化高、低发区年轻人冠状动脉粥样硬化的病理生物学研究”两项重要任务。曾获部级科技进步奖三项, 医科院级奖一项。发表论文40余篇, 各种学术会议论文奖多项。参与吴英恺、陶寿淇和刘力生教授著书多部。培养硕士研究生5名, 博士研究生2名。从1992年起享受中华人民共和国国务院政府特殊津贴。曾任中国体视学学会(Chinese Society for Stereology)理事, 《中国体视学与图像分析》杂志编委。中华病理学会、病理生理学学会会员。



杨方 (1955 ~), 华北煤炭医学院病理学教授, 主任医师。1982年毕业于唐山煤矿医学院(现华北煤炭医学院)本科。1991年9月至1997年7月为中国协和医科大学研究生, 先后获得硕士、博士学位。1999年4月至2002年7月赴美国亨瑞、福特医疗中心高血压和心血管病研究所作博士后研修。曾参加“八五”国家医学科技攻关项目、国家自然科学基金项目、美国国立卫生研究院(NIH)和美国心脏协会(AHA)基金等重大项目的研究。曾获能源部、卫生部科技进步奖2项, 河北省教学成果奖1项。参加编写专著1部, 发表学术论文80余篇, 其中24篇被SCI检索。这些论文分别发表在国际重要学术期刊上, 如《Hypertension》、《Experimental Physiology》、《Life Sciences》、《Journal of Cardiac Failure》、《Arterioscler Thromb Vasc Biol》。现主持省、市级科研基金项目6项。现为河北省病理学会副主任委员, 河北省生理学会常务理事, 河北省学位委员会(第二届)委员, 中华病理学会会员。《中国心血管病研究杂志》、《中国煤炭医学杂志》编委。全国优秀教师, 唐山市劳动模范, 唐山市政协常务委员。现任华北煤炭医学院院长助理、学院实验研究中心主任、基础医学部副主任, 硕士生导师。

序 言

病理学是一门历史悠久的学科，远在 1804 年维也纳医院 Rokitansky 在 50 年中做了 30 000 余例尸体解剖，开创了历史上病理学发展的高峰。1821 年德国 Virchow 辅以显微镜观察，在此之后即形成了形态病理学，即病理解剖学和病理组织学。病理学一直是临床与基础医学之间的桥梁，在医学领域有着重要位置。随着时代的发展，新的仪器不断出现，如电子显微镜、图像分析仪、激光隧道扫描显微镜、激光共聚焦扫描显微镜等。新的学科和新技术也相继而生，如：病理生理学、生物化学、免疫组织化学、分子生物学等，为病理学的发展和多学科的联合研究，开辟了广阔的前景。

1957 年王德修、胡正祥等进行了一次较大规模的中国动脉粥样硬化病理的调查，收集了 1949 年以前北京协和医院 885 例尸检病例，进行了年龄、性别以及病变性质等的比较性研究，是我国病理学发展史上的伟大创举。为了解 1949 年新中国成立后，中国人动脉粥样硬化的发病情况及其自然分布情况，以配合冠心病临床及流行病学人群防治研究工作的需要，1979 年阜外心血管病医院协同 19 个大、中城市的 25 个医疗、教学和科研单位组成了动脉粥样硬化病理普查协作组，对冠状动脉和主动脉进行了较大范围的动脉粥样硬化病理普查。收集了各单位 1949 ~ 1979 年间积累的尸检标本近万例，按统一标准经反复核实和筛选后，共统计分析冠状动脉 7 159 例，主动脉 2 044 例。其结果与人群流行病学调查结果的发病趋势一致，说明病理普查是十分有价值的研究工作。

在“七五”、“八五”期间，联系中国的国情与实际，由动脉粥样硬化高、低发区选点收集 15 ~ 39 岁年轻人新鲜主动脉和冠状动脉标本。除了传统的病理形态学方法外，在课题设计、分析方法、检测手段等方面都有了新进展，系统地采用了图像分析、生物化学、免疫组织与细胞化学及分子生物学等技术，多参数、多指标在原位揭示了血管壁细胞和细胞外基质之间以及与动脉粥样硬化发生、发展及其转归之间的相互关系。在人体材料原位分析的基础上，同时设计动物实验和体外细胞培养，对动脉粥样硬化的保护因素及作用机制进行了分析和验证。这种综合研究的设计，直观揭示了动脉粥样硬化病变程度和发展趋势，并成为观察动脉粥样硬化和冠心病变化趋势的一个窗口，并实现了与国际研究接轨。

“七五”、“八五”期间进行的年轻人病理流行病调查研究是一项难度很大的课题，阜外心血管病医院流行病研究室全体人员积极参与，赵培真教授及其课题组更为此项研究做了大量艰苦细致的工作。这部图谱专著是“七五”、“八五”国家科技攻关专题的成果，它以翔实的国人标本首次揭示了在经济转型期，我国年轻人动脉粥样硬化的状况和演变过程，更为我国南北方动脉粥样硬化性心血管病发病的差异提供了病理学基础，提示环境因素对发病和病程的重要作用。精美的图谱形象地揭示了动脉粥样硬化早期病变的演变过程，预示及早防

治的时机。研究设计和方法既借鉴了国际先进经验，又有创新，在国内属首创，国际上也属罕见。以图谱形式展现更达到直观的效果。对于临床和防治人员是十分宝贵的学习和参考资料。

在这本图谱中附有 29 幅原发性丛状肺动脉病的病理学图片，对原发性丛状肺动脉病的病理形态学特征做了详细的观察纪实，材料十分难得、珍贵，为进一步研究和探索其发病原因、病变特点及临床治疗提供了重要的形态依据。

蔡如叶

2006 年 5 月

前言

背景：本资料的动脉粥样硬化（atherosclerosis）部分，是阜外心血管病医院联合国内有关学者多年的研究成果。1979年吴英恺院长提出了动脉粥样硬化病理普查的任务，由蔡如升副院长主持，吴遐教授牵头协同19个大、中城市25个医疗、教学和科研单位，完成了7159例冠状动脉和2044例主动脉粥样硬化病理普查^[1,2]。

赵培真、张英珊等^[3,4]在承担和完成“七五”、“八五”国家医学重点科研项目“年龄与地区因素对年轻人动脉壁的影响和动脉粥样硬化早期病变发生发展关系的研究”和“中国动脉粥样硬化高、低发区年轻人冠状动脉粥样硬化的病理生物学研究”等过程中，应用了一些新的技术方法和检测手段，积累了大量珍贵的图片资料，国内尚未见同类报道。虽然一小部分随着一些论文发表过，但是尚未系列登载。

目的：为适应我国科学教育事业的发展，提高临床医疗、诊断水平和预防工作，特编辑了这本图谱。用通俗易懂的形象资料，从年轻人动脉壁细胞和细胞外基质及其相互关系，以揭示动脉粥样硬化病变发生、发展规律和转归及其与预防和治疗的关系。为了观察冠状动脉粥样硬化晚期病变的改变，也收集了部分重症心肌梗死和老年人的冠状动脉标本与年轻人病变进行了部分形态学的比较研究。

特点：本图谱材料来自中国人人体尸检材料，尤其是根据我国心血管流行病学的调查和动脉粥样硬化病理普查资料，逐步深入研究的成果。1988年，为进一步了解冠状动脉粥样硬化狭窄与临床相关因素的联系，又在病理普查的基础上^[1,2]，收集了阜外心血管病医院、上海医科大学、解放军总医院等16个单位有较为详细记载的临床病例575例，对年龄、性别、职业、心绞痛、心肌梗死、血栓、死因、狭窄支数与地区因素等进行分析，发现不仅冠状动脉狭窄北方地区高于南方；而且南方病例显示虽有冠状动脉狭窄，但发生心肌梗死的几率远低于北方。这些因素难以由临床病例中得到解答，需要进一步深入到血管壁组织、细胞、细胞外基质，甚至分子水平及其相互关系等进行研究，并应由年轻人着手研究。在“七五”、“八五”的10年间，赵培真、张英珊等承担了国家医学重点科研攻关项目，先后选择我国动脉粥样硬化和冠心病高（北京）、低（广西、宁波渔区居民）发区，收集了非正常死亡的年轻人的动脉标本做了对比性研究^[5,6,7,8]，尤其是“八五”期间重点研究了324例年轻人的冠状动脉，根据动脉粥样硬化病变的形成和发展，联系环境因素，对某些危险因素和保护因素做了分析。还设计了动物实验和细胞培养，加以验证。对防、治（1、2、3级预防）冠状动脉粥样硬化性心脏病会有较大帮助。1985年阜外心血管病医院曾派赵培真、张英珊二人参加了在日内瓦召开的世界卫生组织对年轻人动脉粥样硬化的研究规划和方向的研讨会。回国后，结合我国实际情况，建立了一系列从宏观到微观的研究方法，如以病理形态为基础，结合生物化学、分子生物学、体视学等多学科的联合，对血管壁细胞、细胞外基质等，做到了定位、定性和定量分析，并将研究方法进行了标准化，不同地区之间有了可比性。我们的研究既与国际接轨，又切合实际，而且是根据中国人的材料进行研究具有中国特

色,并在原有工作的基础上有所创新,为进一步深入研究奠定了基础。这里必须提出医学统计工作的重要性,“八五”时期在应用形态测量的过程中产生了数十万数据,全部由流行病学研究室武阳丰教授综合分析并转化为能够说明问题的依据,制作了大量图表,甚至每篇论文(近30篇)的图表都是由他制作和指导的。他的辛勤劳动是完成任务的重要环节。

关于原发性丛状肺动脉病(primary plexigenic pulmonary arteriopathy),我们也曾用过原发性肺动脉高压等名称。近年来,国际上对原发性肺动脉高压比较重视,对肺动脉高压的分类法做了一些新的规定,在分子生物学、基因等方面的研究工作也有长足进展。但对于本病的病理形态的诊断标准并没有变化。关于原发性丛状肺动脉的肺血管的一系列改变,我院曾做过一些报道,受到同行的重视,但大量珍贵的图片难以登载。本图谱登载了29幅图片,这些图片来之不易,国内尚未见同类资料。特提供临床、病理和研究工作者参考。

这一图谱初稿形成后,即呈送蔡如升副院长审阅。他曾主持过病理普查,并一直关注我们的后续工作。他虽卧病在床,但仍以极大的兴趣一字一句的阅读了我们的材料,一方面给予鼓励,同时提出很好的修改意见。他认为这本书中的资料珍贵,国内没有,应该出版。他老人家这种高尚的事业心和敬业精神是我们晚辈学习的榜样。

这一图谱能够出版是在6月25日刚故去的原副院长蔡如升教授、中华医学会心血管病委员会原主任委员刘力生教授和心血管流行病专家周北凡教授的支持和帮助下完成的。

“七五”、“八五”的研究是由三个地区、四个单位组成的多学科协作的课题组,参研人员近20人,除课题总负责人阜外心血管病医院病理科赵培真教授外,还有广西医科大学病理学教授邓卓霖、原军事医学科学院图像分析室张振声副研究员和南京军区驻宁波113医院病理科王爱忠主任是各单位参研负责人,以及北京、南宁和宁波三地区法医工作者。

阜外心血管病医院生化研究室张英珊教授对本研究给予了大力支持、关心、帮助和参与。尤其在细胞外基质蛋白聚糖的研究方面,除做了生化分析与病理研究相对应外,还对病理形态学研究及赵培真教授的研究生的培养给予了具体帮助和指导,无微不至。

本图谱刊登图片除来自编者外,一部分选自阜外心血管病医院病理科“七五”、“八五”期间在读研究生的图片。其中选用朱学庆、王红月制作的图片数量较多,朱学庆还为此书赶制了多幅统计学彩色图;吕凤英大夫为575例冠脉狭窄与相关因素的研究作了大量前期工作;林耀元副主任技师在实验技术方面做了许多工作,以求技术标准的统一,便于个体之间和地区之间比较。早年在制作原发性丛状肺动脉病的显微图像摄影方面,杨立森同志给予了具体帮助,认真细致,保证质量。

在此,编者向所有参加过上述研究工作的科研人员致以衷心感谢!我们还深切怀念已故王凤斌同志为动脉粥样硬化病理普查做出的重大贡献。

在整编这部图谱的过程中,得到了我院肺心病研究室程显声教授、柳志宏教授及病理与病理生理学实验研究中心浦介麟主任的支持,致以深深的谢意!

本图谱不免存在许多缺陷和不足,望同行和读者给以批评指正。

编 者
2006年5月

目 录

图谱导读	(1)
第一部分 动脉粥样硬化的病理学	(1)
一、动脉壁的结构特点	(1)
二、大、中动脉的年龄性改变	(1)
三、动脉粥样硬化的病因	(2)
四、动脉粥样硬化病变及其发展过程	(2)
五、动脉粥样硬化斑块结构与临床的关系	(3)
六、各部位动脉粥样硬化病变特点	(4)
七、动脉粥样硬化狭窄的转归	(6)
八、血管壁内皮细胞、平滑肌细胞和细胞外基质对动脉粥样硬化病变形成 和消退的影响	(6)
九、主动脉横纹结构	(9)
第二部分 原发性丛状肺动脉病的病理学	(11)
一、肺动脉的分布及其结构	(11)
二、丛状肺动脉病的特点	(11)
三、原发性丛状肺动脉病肺血管病变与临床	(11)
四、丛状肺动脉病的病理改变的形成、发展和转归	(11)
图 谱	(15)
第一部分 中国年轻人动脉粥样硬化病理生物学图谱	(15)
第二部分 原发性丛状肺动脉病变病理学图谱	(73)

图 谱 导 读

第一部分 动脉粥样硬化（atherosclerosis, AS）的病理学

动脉粥样硬化病变地区间比较的抽样与分析心血管病理流行病学：为了进行动脉粥样硬化高、低发区之间的比较性研究，遵循体视学的原则，特将我们研究工作中多阶段抽样、分析的示意图附后。

一、动脉壁的结构特点

为研究血管病变，我们对血管的分布及其与功能密切相关的结构特点做一概述。

动脉血管自心脏发出后有多级分支，由最大的动脉到最小的动脉，管径的大小和管壁的结构是渐变的，其间没有明显的分界。通常根据管径大小和中膜的组成成分将动脉分为大、中、小三级。所有的动脉血管管壁都具有共同的基本结构。

动脉壁是一个有序的层状结构，分为内膜、中膜和外膜。内膜腔面覆以光滑扁平的内皮细胞，组织切片在显微镜下可见于内皮下层有个别平滑肌细胞，以及少量细胞外基质，外膜为疏松结缔组织，有血管、淋巴管及神经纤维。在内、外膜之间为中膜。中膜的结构在大、中、小动脉有明显差异。

1. 大动脉（弹力型动脉） 是接近心脏的大动脉，包括主动脉、肺动脉、无名动脉、颈总动脉和锁骨下动脉等。内膜在内皮下层除胶原纤维和弹性纤维外，还有一些散在纵行的平滑肌。内弹力膜由几层弹力纤维组成，与中膜的弹力纤维相连，两者没有明确的分界。中膜较厚，主要由弹力纤维构成，其间夹杂着平滑肌细胞，外膜为疏松的结缔组织（图1）。

2. 中动脉（肌型动脉） 大动脉继续分支形成中动脉，如冠状动脉、肱动脉、股动脉、尺动脉和肾动脉等。内膜由内皮、内皮下层和内弹力膜组成。中动脉的中膜甚厚，位于内、外弹力膜之间，中膜平滑肌发达，由10~40层环行排列的平滑肌组成，其间夹杂少量弹力纤维和胶原纤维；管壁舒缩性较强，能使管腔明显地缩小或扩大，借以调节分配到机体各部和各器官的供血量。在中膜与外膜之间有外弹力膜为界（图2, 3, 4）。

3. 小动脉和微动脉 肌型动脉继续分支延伸成为小动脉和微动脉。小动脉的管径在1mm以下。小动脉有内弹力膜，有3~4层平滑肌细胞构成的中膜，其内径在100~400 μm；微动脉缺乏连续的弹力膜，只有2~3层平滑肌细胞，其内径多数为100 μm或少于100 μm。小动脉和微动脉不易发生动脉粥样硬化。但一些细小动脉，如脑内的穿通动脉支—豆纹动脉等，在高血压患者易于出血，故又名出血动脉。

二、大、中动脉的年龄性改变

主要发生在内膜，随着年龄的增长，内膜逐渐增厚，胶原纤维增多，致使血管硬化、老

化。高血压和冠心病患者，可加速血管老化的进程。全身肌型动脉中，冠状动脉内膜最厚，其增龄性改变最为显著。根据近年来我们对 327 例中国年轻人男性左冠状动脉前降支近侧端的形态测量，内膜厚度的均值在 35 ~ 39 岁组已是中膜的 1.9 倍，而在高血压和冠心病高发区北京，其内膜增厚以年平均 3.9% 的速度递增，至 35 ~ 39 岁组，内膜已是中膜的 2.5 倍^[9,10]，其增厚的速度明显快于、早于高血压和冠心病低发区（南宁与宁波）（图 5）。同样，左冠状动脉前降支内膜面积也是高血压和冠心病的高发区大于高血压和冠心病的低发区（图 6），说明高血压和冠心病高发区血管老化快于、早于高血压和冠心病低发区。冠状动脉内膜增厚，尤其是偏心性增厚区是动脉粥样硬化发生的组织学基础^[9,10,11]。内膜的偏心性增厚，与血流动力学密切相关。在血压增高的状态下更显突出。

现已公认，高血压是冠心病的最重要的独立危险因素。有报告，急性心肌梗死有 15.4% 的患者可并发缺血性脑卒中；冠心病患者发生脑梗死的概率比没有冠心病患者高 5 倍。中国 25 个医疗、教学和科研单位的病理学者，于 1975 ~ 1980 年间对中国 19 个大、中城镇进行了大规模的动脉粥样硬化病理普查，其后，又对冠状动脉狭窄的心脏标本联系临床资料进行逐一分析发现，不仅冠状动脉狭窄多伴有高血压病史，而且冠心病晚期、重症的患者中，冠状动脉多支狭窄，伴有高血压患者是不伴高血压者的 2.1 倍（图 7）。

中国心血管流行病学调查，高血压的发生率北方高于南方，与动脉粥样硬化病理普查的趋势一致。为了防治的目的，于 1990 ~ 1995 年间，我们在高血压和动脉粥样硬化高发区北京，低发区广西南宁和浙江宁波渔区居民中，选择 15 ~ 39 岁非正常死亡年轻人的新鲜心脏标本 327 例，用光镜、电镜、免疫组化、原位杂交及形态定量，生化分析和分子生物学等技术，进行了多参数、多层次的病理生物学对比性研究^[2~15]，发现北京地区标本动脉粥样硬化中、晚期病变已有 23.5% 的人受累（图 8），且斑块中 70% 为进展型（或称活动型，不稳定型），如果致病危险因素不加控制，这种斑块继续扩大的趋势十分明显，必将发展成为冠心病或致青壮年猝死^[5,6]。

三、动脉粥样硬化的病因

动脉粥样硬化主要发生在大、中型动脉的慢性病变，如主动脉、冠状动脉、颈动脉、髂动脉等。动脉粥样硬化的病因非常复杂，通过多年的临床、动物实验和近年来的大规模流行病学调查，其主要危险因素为：高血脂、高血压、吸烟、糖尿病和家族史；其他危险因素如肥胖、男性、老年、缺少经常有规律的体力活动；紧张的心理素质和高半胱氨酸（同型半胱氨酸）血症等。在脂质学说方面国内、外均有较大规模的研究。总之，动脉粥样硬化也是一种多基因异常所致的疾病。其早期病变可出现在婴幼儿，有的病灶持续发展，直到中年或老年，出现临床症状。

四、动脉粥样硬化病变及其发展过程^[5,6]

环境因素、遗传因素以及各种危险因素等均可导致动脉粥样硬化的发生^[16,17]，在血管壁形成相似的病理变化。它的基本病理改变为动脉内膜中有脂质蓄积、单核巨噬细胞浸润、平滑肌细胞增殖和细胞外基质增多等。随着病变的发展则形成隆起性病变，称为动脉粥样硬化斑块。在各种致病危险因素作用下，斑块体积不断扩大，可引起不同程度血管腔阻塞。受阻塞动脉的远侧缺血，并可导致局部组织坏死。根据斑块病变的部位和狭窄的程度，可引起

缺血性心脏病——冠心病（心绞痛，心肌梗死）；缺血性脑卒中（中风）；动脉瘤和肢端缺血坏疽等。

1. 早期病变——脂点、脂纹（fatty streak） 前者肉眼可见血管内膜表面有帽状针头大的黄色斑点，后者为宽1~2mm长短不一的黄色条纹（图9），冰冻切片的油红O或苏丹IV染色，脂点、脂纹被染成红色（图10，11）。有时，脂纹病变还可以在内膜面融合成片（图12）。镜下见脂质大部分位于细胞内，在HE染色切片或甲苯胺蓝碱性复红染色的半薄切片中噬脂细胞呈泡沫状（图13，14，17，18），又称泡沫细胞。油红O或苏丹IV染色，泡沫细胞的胞浆染成红色（图15，16，19，20）。泡沫细胞主要来自单核巨噬细胞（图21），也可来自平滑肌细胞（图22）。在我国动脉粥样硬化病理普查中，新生儿冠状动脉开口部脂纹检出率为1.7%；主动脉脂纹病变的检出率，在10岁之前为11.5%，10~20岁为50%。这类病变一般认为大部分可以消退。有的学者将动脉内膜的胶样隆起病变^[18]（图23，24）和微血栓也纳入早期病变中。

2. 过渡病变——前斑块（intermediate lesion） 内膜中除有较多的泡沫细胞聚集外，还有较多的细胞外脂质积聚形成大小不一，数量不等的脂质湖和/或析出的胆固醇结晶，表面有增殖的平滑肌细胞和纤维组织，形成一个纤维盖的雏形，常伴有多少不一的单核巨噬细胞和淋巴细胞浸润（图25，26），这种病变是由早期向晚期病变的一种过渡形态，有可能发展为晚期病变，也可能长时间稳定，不至于引起严重后果。这取决于致病危险因素的作用时间和强度，也取决于人群血管壁对动脉粥样硬化的耐受性。

3. 晚期病变——纤维粥样斑块（atherosclerotic plaque；atheroma） 肉眼可见，动脉粥样硬化斑块多隆起于内膜表面，灰白或灰黄色，质地硬韧（图27）。冠状动脉粥样硬化斑块多发生于血管偏心增厚的一侧，突入管腔，使冠状动脉呈偏心性狭窄（图28）。镜下纤维粥样斑块的典型结构是脂质、坏死细胞及其他残存物质混合形成的核心，伴胆固醇结晶的析出，核心周围为增生的平滑肌细胞、成纤维细胞、纤维细胞、胶原纤维以及数量不等的淋巴细胞和单核巨噬细胞浸润。斑块隆入血管的腔面，在被覆的内皮下，增生的胶原纤维、平滑肌细胞和纤维细胞等往往构成一致密层，称为纤维盖（图29，30，31，32，33，34）。晚期纤维盖发生玻璃样变性（图35）。有时斑块内脂质被吸收或减少，纤维组织增多可形成纤维斑块，内含少量脂质或不含脂质（图36）。纤维盖的结构以及炎细胞浸润的多少与临床密切相关。斑块和管壁交界部位称为斑块的肩部，常见到新生的小血管及较多的炎细胞浸润（图37），往往是斑块继续发展的区域，故可称为活动区，也是斑块破裂的好发部位。隆起于血管腔内的斑块可引起管腔狭窄。在原有斑块的基础上还可并发斑块内出血、斑块破裂、血栓、钙化和动脉瘤形成等，称为复合病变（图38，39，40，41，42，43）。复合病变使原有斑块病变进展，并引起相应的临床并发症发生。

五、动脉粥样硬化斑块结构与临床的关系

有关斑块性质、斑块破裂和急性冠心病事件的关系，近年来国外前后进行过几次较大规模病理或冠脉造影后的5年随访观察。位于斑块核心内脂质芯的大小，浸润的炎细胞（单核巨噬细胞和其他炎细胞）以及纤维成分的多少，直接影响到斑块的性质和转归。脂质含量多，炎细胞浸润明显，纤维成分少，被认为是不稳定型斑块（图44），反之则为稳定型斑块^[5,6]（图45）。由于冠状动脉痉挛或其他原因，不稳定型斑块更易引起斑块破裂，发生斑

块内出血以及血栓形成。此时斑块体积迅速增大,可引起心肌急性缺血甚至坏死,更易导致猝死。稳定型斑块,因纤维成分多,发生破裂的几率远较不稳定型为少^[5,6]。我们的研究也说明斑块纤维组织的多少以及胶原纤维的类型,与血管壁平滑肌细胞的功能状况有关^[8,19]。近期的研究又提示冠状动脉粥样硬化狭窄性病变与年龄、性别(图46,图47)、地区(图48)甚至职业(图49)、环境因素及饮食结构等密切相关^[2,3,4,17,20,21,22]。这些方面是目前受到重视的研究课题。我们在冠状动脉粥样硬化狭窄及相关因素的研究中提示,冠状动脉粥样硬化狭窄患者中,心肌梗死的检出率北方地区是南方地区的4.5倍(图50),很可能与动脉粥样硬化斑块的结构相关。

根据近20年的流行病学调查结果,我国高血压和冠心病的发生率,北方地区较南方为高。病理普查的结果也显示,冠状动脉狭窄的患者中,心源性死亡和脑出血死亡者,在高血压和动脉粥样硬化高发区的北方,明显高于低发区的南方^[1,2,3](图51)。经收集北京及广西南宁地区和浙江宁波渔区居民意外死亡的年轻人(15~39岁)心脏标本327例,进行冠状动脉粥样硬化病变的比较性研究,北京地区标本的病变检出率,尤其是中、晚期病变达23.5%,是低发区(南宁和宁波)的1.5倍(图8,52),且以不稳定型斑块居多(图44),两个低发区,则以稳定型斑块居多^[5,6](图45)。这种差异对其发展趋势有重要影响。此外,还发现斑块的结构与年龄相关,年轻人斑块帽盖部平滑肌细胞增殖活跃,有的还吞噬脂质,但又可产生胶原纤维,以修复受破坏的血管壁^[19]。提示平滑肌细胞功能对动脉粥样硬化中、晚期病变的进展与稳定有双重效应。

六、各部位动脉粥样硬化病变特点

(一) 主动脉粥样硬化 早期病变多发生于血管后壁各个分支的开口处(图9,10,12),中、晚期病变则以腹主动脉最重,包括上、下肠系膜动脉、肾动脉和各对腰动脉的开口部位。斑块可散在发生,也可融合成片(图27),合并有血栓、钙化或溃疡等复合病变(图38)。重度的粥样硬化或钙化甚至可发展为动脉瘤或夹层动脉瘤,并在老年人多见。

(二) 冠状动脉粥样硬化 左、右冠状动脉分别起源于主动脉根部的左、右窦内。

1. 左冠状动脉(图53) 分为:①左主干:自主动脉发出后,长1~3cm,经左心耳与肺动脉根部之间向左行,随即分为左前降支和左旋支;②左前降支:自左主干分出后,在左心室前壁下行至心尖部,供血范围包括心室前壁大部、心尖大部、左心室乳头肌和室间隔的前2/3,右室前壁靠近左侧的1/3;③左旋支:自左主干分出后,沿冠状沟右行,绕过心脏左缘至后壁。供血范围包括左室侧壁、后壁及左心房。

2. 右冠状动脉(图53) 起始于主动脉右窦,在右心耳与肺动脉根部之间入冠状沟向右绕过心右缘,经冠状沟后部至房室交界处下行至后纵沟内。供血范围包括右室前壁靠右2/3、右室后壁、左室后壁、室间隔后1/3,房室结和窦房结。

3. 冠状动脉的解剖学分布类型(图54) 根据其在心脏后壁分布区的大小可分为三型,但常有变异。

(1) 右优势型 右冠状动脉除发出后降支外,还分布于左室后壁的一部分或全部,此类多见,各作者报告不一,约占77%。

(2) 左优势型 后降支发自左旋支,分布于右室后壁的一部分。较为少见,约占5%,但此型如有冠状动脉粥样硬化阻塞,后果严重。

(3) 均衡型 左、右冠状动脉的分布区域均不超过后纵沟, 此型约占 18%。冠状动脉如发生阻塞, 则可发生相应供血范围的心肌梗死及束支传导阻滞。

4. 冠状动脉狭窄分级 (图 55): 动脉粥样硬化斑块的横切面多呈新月形, 随着斑块逐渐增大, 管腔进行性狭窄甚至完全被阻塞。狭窄程度一般分为四级:

I 级管腔狭窄在 25% 以下;

II 级管腔狭窄达 26 ~ 50%;

III 级管腔狭窄达 51 ~ 75%;

IV 级管腔狭窄达 > 75%。

管腔狭窄达 III 级以上时, 临床常出现冠心病症状和体征。狭窄在 51% 及以上, 为世界卫生组织 (WHO) 及国内临床和病理工作者对冠心病的统一诊断标准。

5. 冠脉狭窄的好发部位 根据全国动脉粥样硬化病理普查资料分析^[1,2], 左前降支近侧端居首位; 其次为右冠状动脉; 再其次为左旋支; 左主干检出较少 (图 56, 57)。但如左主干狭窄则绝大多数是冠状动脉粥样硬化的晚期, 且多伴有多支冠状动脉受累, 四支型 (左前降支 + 左旋支 + 右冠 + 后降支) 左主干受累为 100%, 三支型左主干受累为 85% (图 58)。

根据冠脉粥样硬化病变发生、发展的缓急, 侧支代偿的程度以及狭窄部位的不同, 心肌病变的部位、性质、程度及临床表现也各异:

(1) 轻度缺血的心肌改变 这种病变较轻, 在心肌纤维之间纤维组织增生; 病变可以是弥漫的, 也可以是局灶的, 患者可无临床症状。

(2) 急性心肌梗死 (图 59, 60, 61) 如果冠状动脉在狭窄的基础上又发生血栓, 或因斑块内出血而急剧增大, 或由于情绪、劳累、饱食等因素, 心肌需氧增加而冠脉供血不能适应, 其供血范围的心肌则发生急性缺血, 坏死, 称为急性心肌梗死。缺血开始, 心肌充血水肿, 约在 6 小时后, 心肌纤维渐趋坏死。坏死的程度与冠状动脉病变的轻重、范围及病程有关, 严重者可引起猝死。但处理得当, 多可修复愈合, 遗留瘢痕。心肌梗死的部位与冠状动脉受阻塞支相对应。由于左前降支容易发生动脉粥样硬化, 所以左室前壁及室间隔前部的梗死在临床上较为多见。这里, 从病理形态观察所见, 猝死者由于冠状动脉的急性阻塞, 心脏骤停, 在尸检时心肌尚无坏死的形态改变, 说明在血管被阻塞后, 心肌由变性到坏死是一个渐变过程。

(3) 陈旧性心肌梗死 急性心肌梗死后的修复是通过长入肉芽组织而完成的。在肉芽组织生长过程中, 坏死的心肌被吸收, 纤维组织逐渐成熟而形成瘢痕。这一过程需 3 ~ 6 个月。因此, 陈旧性心肌梗死也就是愈合后的急性心肌梗死。如梗死仅在心壁的内半, 称心内膜下梗死; 梗死范围超过心壁厚度的一半以至全层的, 称贯通性 (透壁性) 梗死。有时新、旧梗死同时存在。

(4) 室壁瘤 如果心肌坏死严重而广泛, 心肌纤维残存无几, 由纤维结缔组织修复后的心室壁比较薄弱, 经心室腔内压的冲击, 久之则向外膨出形成室壁瘤 (图 62)。是心力衰竭的因素之一。

(5) 室壁、室间隔穿孔及乳头肌断裂 严重的急性贯通性心肌梗死, 有的可发生心室破裂, 多见于左心室 (图 63)。如心肌梗死位于室间隔, 可发生穿孔; 如累及乳头肌可发生断裂, 引起二尖瓣关闭不全。这后两种并发症还可引起急性心力衰竭以至死亡。心脏破裂可

发生心包填塞致死。

此外，脑动脉、肾动脉、肢体动脉也可发生动脉粥样硬化病变，并引起相应的病理变化与临床表现。

七、动脉粥样硬化狭窄的转归

如前所述，动脉粥样硬化斑块可引起动脉管腔狭窄，导致严重后果；但由于病变是一个缓慢的发展过程，如能采取积极预防措施，尚可控制、减缓其发展，或可逆转。根据我国病理工作者对冠状动脉粥样硬化检出率和狭窄检出率与年龄关系的研究^[1,2,3,4]，提示由于动脉粥样硬化晚期病变，即斑块引起的动脉狭窄，出现的年龄和发展高峰均较动脉粥样硬化早期病变，晚20~30年（图64）。如果能从儿童和青少年时期即进行早期预防，对减少冠心病的发生率显然具有重要意义。根据动脉粥样硬化病变发生、发展的规律可设计防治对策：①预防斑块形成应由儿童和少年开始，并应研究我国动脉粥样硬化高、低发区青少年饮食结构特点，以提高血管壁对动脉粥样硬化耐受的功能；避免盲目的高糖、高脂饮食；②阻遏斑块的发展，应在中、青年时期积极控制各种致病危险因素，以促进斑块病变的修复与退缩；③60岁左右以及更高年龄的老人如已有动脉粥样硬化斑块造成冠状动脉狭窄，只能采用稳定斑块的措施，预防斑块破裂和急性冠心病事件的发生。

八、血管壁内皮细胞、平滑肌细胞和细胞外基质对动脉粥样硬变形成和消退的影响

动脉粥样硬化是多因素引起的疾病，其发生机制的研究已有近百年的历史，曾建立了许多学说。这些学说往往强调某一个侧面，如脂质源性学说，血栓形成学说，炎症学说以及损伤反应学说等。但这些侧面，并不是相互对立、相互排斥的。事实上是互相联系、互相补遗的。目前动脉壁细胞及细胞外基质的相互作用、内皮损伤、脂质来源、血栓参与等方面均取得不少共识，各方面的研究也均进入了更深的层次。

1. 血管内皮细胞（endothelial cell）近年研究表明，血管内皮并非单纯的“衬里”，它有着活跃的生理功能。如对凝血和抗凝；纤溶和抗纤溶；血小板聚集和抗聚集；白细胞粘附和抗粘附；血管舒缩以及与平滑肌细胞间的调控（促增殖和抗增殖）都处于动态平衡状态（图65），一旦受到损伤则失去平衡，有的学者称之为内皮功能障碍，是促进形成早期动脉粥样硬化的始动因素，也是目前研究的热点^[23]。高血压、高血脂和免疫损伤均可影响内皮功能。内皮细胞功能障碍，可产生血管细胞粘附分子（VCAM-1），细胞间粘附分子（ICAM-1，ICAM-2），和单核细胞趋化蛋白，这些粘附分子和趋化蛋白，使血流中的单核细胞（monocyte）与血管内皮细胞粘附（图66），通过受损的内皮间隙，大量进入内皮下层，在其迁移过程中，受自由基和各种细胞因子作用，被活化，成为免疫活性细胞，吞噬通过受损伤的内皮细胞进入内皮下层的脂质，成为单核巨噬细胞（macrophage）^[23,24,25]。这种吞噬细胞上的清道夫受体（scavenger receptor）没有下调作用，大量的吞噬脂质，形成泡沫细胞（foam cell）^[26]（图67）。在血管内膜表面为肉眼可见黄色的脂点、脂纹（fatty streak），为早期病变；如果内皮细胞受损的因素持续，大量聚集的单核巨噬细胞，可互相融合以至破裂，脂质溢出，在内膜中细胞外脂质聚集，形成大、小不等，数量不一的脂质湖（lipid lakes）称为过渡型病变，亦即中期病变。这种病变继续发展，由脂质、坏死物质堆积形成脂质芯，表面覆以纤维组织的帽盖，成为晚期病变即斑块（atherosclerotic plaque, Athero-

ma)。斑块不断发展,逐步增大,隆起于血管腔内表面,致使管腔狭窄^[5,6]。巨噬细胞源性生长因子(macrophage derived growth factor, MDGF)、血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等有类似作用,可促进平滑肌细胞增殖,合成和分泌大量细胞外基质,如蛋白聚糖(proteoglycan)和胶原(collagen)等^[27,28,29]。单核巨噬细胞在内膜中的浸润,不论任何年龄,都是动脉粥样硬化发生、发展的重要因素。但其能否浸入内膜则与内皮细胞的功能状态密切相关。有资料说明,渔区居民的膳食成分富含n-3多不饱和脂肪酸。赵斌等在体外实验证明,n-3多不饱和脂肪酸对保护血管内皮起重要作用;在高脂血症时,对血管内皮通透性、内皮依赖性舒张、单核细胞粘附以及动脉粥样硬化病变的形成与消退均有积极的干预作用,可增强内皮功能,减少动脉粥样硬化病变的形成和促进动脉粥样硬化病变消退。赵斌等又用人的高脂血清孵育培养的人脐静脉内皮细胞,加入U937人的单核-巨噬细胞,单核细胞粘附十分明显(图68A)。又用浙江宁波渔区居民正常人的混合血清,进行治疗干预,证明了渔区居民血清对血管内皮有明显的保护作用。即预先对血管内皮经渔区居民血清孵育,其抗单核-巨噬细胞粘附能力增强,可大大减少单-核巨噬细胞的粘附和浸润(图68B),减轻高脂血症对内皮的损伤^[22,24,25]。

人群心血管流行病学调查,过去和现在均证明,渔民和渔区居民高血压和冠心病均为低发;赵培真及其领导的课题组的病理生物学研究提示,渔区居民冠状动脉粥样硬化病变较轻^[7,20,21]。除人群血压水平、血脂水平较低,损伤血管内皮的危险因素较少外,还可能基于冠状动脉血管内皮对动脉粥样硬化致病因素的耐受性较强,从一个方面说明渔区居民富含n-3多不饱和脂肪酸的膳食,对血管内皮有明显的保护作用^[20,21,22]。

2. 血管平滑肌细胞(smooth muscle cell) 前已述及,脑内小动脉和微动脉血管平滑肌细胞稀少,管壁薄弱,在血压增高的影响下常易破裂出血。而冠状动脉属肌型动脉,中膜平滑肌一般可有20~40层,肌纤维间夹杂一些弹性纤维和胶原纤维。这种动脉在内膜增厚发生病变时,易于堵塞。有研究证明,在动脉粥样硬化发生、发展的过程中,由于内皮细胞功能失调和单核巨噬细胞产生的某些细胞因子和酶的作用下,血管平滑肌细胞增殖,发生表型转变,迁入内膜。在内膜中合成和分泌大量细胞外基质,经活化后的血管平滑肌细胞尚可摄取脂质,成为肌源性泡沫细胞(图69),是内膜增厚和动脉粥样硬化进一步发展的主要形态改变,也是当前在介入治疗中再狭窄所关注的重要问题。我们在比较年轻人与老年人动脉粥样硬化病变特点时发现,年轻人动脉粥样硬化病变(脂纹、斑块)中血管平滑肌细胞增生活跃^[19](图70,71,72,73),而老年人动脉粥样硬化斑块与血管内膜中血管平滑肌细胞增生活跃的现象罕见,对受损血管的修复能力低下(图74)。陈忠等对中国动脉粥样硬化高、低发区年轻人(15~39岁)男性冠状动脉左前降支近侧端内膜中的血管平滑肌细胞形态定量的研究提示,由15岁起血管平滑肌细胞细胞核在内膜中的密度随年龄增长、内膜增厚而逐步下降,即血管平滑肌细胞核密度与内膜厚度呈负相关,增厚的内膜中约80%以上为细胞外基质。估计血管平滑肌细胞增殖高峰在15岁前。在高发区北京,冠状动脉内膜血管平滑肌细胞核数密度比15~19岁组下降了38.8%,下降幅度高于低发区。而且北京地区冠状动脉内膜中血管平滑肌细胞的胞核明显小于低发区^[13,14](图75)。邓卓霖等对细胞骨架的研究提示,反应血管平滑肌细胞成熟的结蛋白(desmin)在细胞中的分布高发区低于低发区,说明冠状动脉内膜中血管平滑肌细胞在不同地区标本中显示其生物学活性有所差异^[30,31,32]。内膜中血管平滑肌细胞在不断增殖的过程中,伴随着退化,高发区标本显示增

殖高峰之后,退化的趋势已较明显。这也是血管渐趋老化的过程。这一过程高发区早于低发区(图76)。这些研究提示了血管平滑肌细胞对动脉粥样硬化病变的发展与消退有双重效应。何种效应起主导作用?可能与年龄、地区和危险因素与保护因素之间的相互作用密切相关。

3. 细胞外基质(extracellular matrix) 细胞外基质中有多种成分,这些基质既是血管壁内皮细胞、血管平滑肌细胞合成和分泌的产物,又是血管壁细胞赖以生存的局部外环境,具有活跃的生物活性。但其中含量最多的是蛋白聚糖与胶原。近年来中国学者结合本国实际对这两种细胞外基质作了大量研究,证明其对血管壁内皮细胞、血管平滑肌细胞以及细胞与基质间的相互影响起调控作用。对血管壁构型改变和动脉粥样硬化的发生、发展有着重要意义。因而在动脉粥样硬化检出率不同地区的人群中也有明显差异。

(1) 蛋白聚糖(proteoglycan, PG)^[33~41] PG是细胞外基质中的重要成分之一,对维持血管壁的完整性、粘弹性和通透性等方面有重要作用。由血管内皮细胞合成和分泌的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖(heparan sulfate proteoglycan, HSPG)是构成血管壁内皮表面糖萼,基底膜及细胞膜的成分之一^[33,34](图77,78)。张英珊等应用中国动脉粥样硬化高、低发区非正常死亡年轻人新鲜胸主动脉标本进行生化分析发现,HSPG的百分含量高发区北京明显低于低发区^[37]。杨方等进一步研究表明,HSPG除有抗凝血作用外,在体外实验中能抑制单核巨噬细胞清道夫受体活性,减少脂质蓄积^[26];对抑制动脉粥样硬化病变的发展有重要作用。还有实验证明,HSPG能抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进内皮细胞增殖和修复。硫酸软骨素蛋白聚糖(chondroitin sulfate proteoglycan, CSPG)是动脉壁中含量最多的PG,CSPG能促进脂质蓄积^[35,36]。张英珊等发现了动脉粥样硬化高发区北京,年轻人的主动脉标本中CSPG含量明显高于低发区^[37]。杨方等还用形态定量方法证实,在高发区北京冠状动脉标本的内、中膜中有较丰富的CSPG分布(图79),其数量也明显高于低发区^[38]。此外还发现,年轻人冠状动脉粥样硬化病变中CSPG数量较多,同时它在粥样硬化斑块内的分布与 β -脂蛋白相似^[38~41](图80,图81,图82),提示在动脉粥样硬化形成过程中CSPG也起着重要作用。

(2) 胶原(collagen) 胶原蛋白是细胞外基质中的重要组成成分之一。目前发现人体组织内至少有13种胶原,其中6种(I、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅷ)胶原存在于血管壁中。在动脉内,胶原约占血管壁干重的20%~50%,其中I型胶原约为胶原总量的80%,Ⅲ型胶原为10%~30%,Ⅳ、Ⅴ型胶原分别为1%和1.6%。I型与Ⅲ型胶原是血管壁的主要的基质胶原成分。血管壁平滑肌细胞除了Ⅷ型胶原外,可合成其他5种,而内皮细胞除Ⅵ型胶原外可合成另外5种胶原。基质胶原成分维持着血管壁的伸缩性、完整性,并具有一定的生物学活性^[42]。动脉壁内血管平滑肌细胞增殖和胶原增生是动脉粥样硬化形成、进展的重要环节,同时也构成了动脉粥样硬化病变,尤其是晚期病变(斑块病变)的主要细胞和细胞外基质成分。大量体内和体外实验证实,当血管内皮损伤,功能障碍时,肌型动脉中膜的血管平滑肌细胞增殖并迁移至内膜,合成多量的细胞外基质成分,包括胶原蛋白,聚集在血管壁内,促进了动脉粥样硬化的形成和发展。在动脉粥样硬化斑块病灶的纤维盖、基底部和脂质芯周围的血管平滑肌细胞胞浆内均有I型和/或Ⅲ型胶原mRNA表达^[19,43](图83,84)。杨方等在人体冠状动脉标本和动脉粥样硬化斑块的分析中,观察了I型与Ⅲ型胶原的分布,发现年轻人冠状动脉前斑块及斑块病变内以Ⅲ型胶原分布居多(图85,86,87,88,89),老