

102198

动脉粥样硬化 基础与临床

蔡海

江苏科技

南京医科大学

动脉粥样硬化
基础与临床
主编 蔡海江

出版发行:江苏科学技术出版社
经 销:江苏省新华书店
印 刷:南京 7 2 1 4 工 厂

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 18.5 插页 4 字数 456,000
1996 年 5 月第 1 版 1996 年 5 月第 1 次印刷
印数 1—2,500 册

ISBN 7—5345—2053—3

R · 348 (精)定价:27.00 元

责任编辑 徐 欣

我社图书如有印装质量问题,可随时向承印厂调换

目 录

第一章 概 论	1
第一节 动脉粥样硬化发生机理研究概况	1
第二节 动脉粥样硬化临床研究概况	3
第三节 我国动脉粥样硬化研究现状	4
第四节 动脉粥样硬化研究展望	5
第二章 动脉粥样硬化的病理学	7
第一节 动脉壁的年龄变化与动脉粥样硬化	7
第二节 动脉粥样硬化的病理变化	17
第三节 各部位动脉粥样硬化病变的特点	19
第四节 实验动物动脉粥样硬化的特点及选择	26
第三章 动脉粥样硬化的流行病学	26
第一节 动脉粥样硬化性疾病的流行概况	29
第二节 动脉粥样硬化的危险因素	34
第三节 冠心病猝死的流行病学	38
第四章 脂蛋白代谢与高脂血症	38
第一节 脂蛋白代谢	66
第二节 高脂血症(高脂蛋白血症)	87
第五章 动脉粥样硬化的发病学	87
第一节 内皮细胞损伤	110
第二节 血浆脂蛋白浸润	120
第三节 单核细胞的作用	125
第四节 免疫反应的作用	133
第五节 动脉平滑肌细胞增生	146
第六节 细胞外基质增生	159
第七节 血栓形成的作用	180
第六章 动脉粥样硬化的消退	180
第一节 动脉粥样硬化消退的定义	181
第二节 研究动脉粥样硬化消退的主要方法	183
第三节 动物模型中动脉粥样硬化消退的证据	184
第四节 人类动脉粥样硬化病变消退的证据	194
第五节 动脉粥样硬化消退的可能机理	201
第七章 动脉粥样硬化的临床表现	201
第一节 冠状动脉粥样硬化	210
第二节 脑动脉粥样硬化	212
第三节 其它动脉粥样硬化	

第八章 动脉粥样硬化的临床诊断	214
第一节 动脉血管造影	215
第二节 计算机断层摄影和磁共振成像	222
第三节 超声检查	224
第四节 血管纤维内镜	229
第九章 动脉粥样硬化的治疗	232
第一节 饮食疗法	232
第二节 药物治疗	238
第三节 冠心病的介入性治疗	267
第四节 冠状动脉旁路搭桥术	271
第五节 基因治疗	277

第一章 概 论

典型的动脉粥样硬化病变是指：在大动脉及中等动脉的某些部位内膜增厚，其内沉积了大量脂质，浸润着单核及淋巴细胞；中膜平滑肌细胞迁移至内膜并在此大量增殖，伴有胶原、蛋白聚糖、弹力蛋白等细胞外基质分泌增多；由单核细胞衍生的巨噬细胞及平滑肌细胞均可摄取脂蛋白而形成泡沫细胞；坏死的泡沫细胞及组织碎片形成病变深部糜粥样柔软部分，突出于管腔的表面部分覆以较坚硬的纤维被膜。这种病变可发生破裂，继之血栓形成、管腔堵塞、血流阻断。患者从临床下状态转变为出现各种严重的临床表现，甚至死亡。

动脉粥样硬化所致的心、脑血管疾病是我国和世界上严重危害人民生命、健康的疾病之一，其发病率和死亡率均居各种疾病前列，因此世界各国对动脉粥样硬化的研究、预防及治疗均十分重视。

第一节 动脉粥样硬化发生机理研究概况

动脉粥样硬化的确切病因尚不清楚。大量流行病学调查发现，有些因素与动脉粥样硬化的发生有明显的统计学关系，但未必是因果关系，因而把这些因素称为危险因子。已报道的危险因子达 246 个之多。公认的最重要的危险因子为高血脂、高血压、吸烟及糖尿病等。次要的危险因子如肥胖、缺乏运动、精神社会因素、内分泌、遗传等因素也是不容忽视的。数个危险因子可综合起作用。

动脉粥样硬化发生机理的研究已有百余年的历史，曾提出过多个学说。这些学说虽然往往强调某一个侧面，如脂质浸润学说、血栓形成学说、损伤反应学说等，但这些侧面并不是相互对立、相互排斥的。事实上它们是相互联系、相互补充的。目前在内皮损伤、脂质来源、动脉壁细胞及间质的相互作用、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。

内皮细胞损伤被认为是重要的始动环节，“损伤”的定义已不仅是形态学上可见的变化，还包括功能及代谢改变。血脂异常、高血压、免疫复合物、病毒感染等危险因子均可造成内皮损伤。继发于内皮损伤的内皮通透性、粘附性、血液凝固性改变及所释放的大量细胞因子及生长因子将导致动脉粥样硬化发生的一系列连锁反应。这就是 Ross 最近提出的修正了的“损伤-反应学说”的基本内容^[1]。这一学说已得到多数学者的认同。近 10 年来对内皮功能的了解大大加深，例如内皮素及内皮依赖性扩张因子的作用受到较大的重视^[2]，已发现人和实验性动脉粥样硬化时，内皮依赖性扩张因子的活性降低，血管较多地受收缩因素的影响，使病人在血管狭窄的基础上，更易产生心肌缺血。这种内皮依赖性血管扩张不良不限于晚期或狭窄的病变，甚至在动脉粥样硬化早期即已存在。这种新的认识已引发出新的治疗思路。

动脉粥样硬化病变中沉积的脂质已为生化分析证实以游离胆固醇及胆固醇酯为主，其次还有甘油三酯及磷脂等。关于这些脂质的来源虽曾有过不同的学说及争论，但现代技术研究结果认为是由血浆中的脂蛋白浸润而来。当内皮细胞受损、通透性加强或高脂血症等时，脂质在内膜中的蓄积遂增加。由于高脂血症本身就能损伤内皮细胞，所以主张脂质浸润学说

的学者综合流行病、临床和动物实验资料认为,高脂血症单独一个因素也能解释动脉粥样硬化的发生、发展过程,而多种因素的参与将加速及加重这一过程。

近年来对脂质引起动脉粥样硬化的机理研究有所发展,认为正常的脂蛋白(主要是低密度脂蛋白)在经过修饰后其致动脉粥样硬化作用明显加强——修饰脂蛋白学说^[3]。许多物理及化学因素均可修饰脂蛋白,但其中最有意义的是氧化修饰脂蛋白。此学说目前已获得许多病理学、流行病学以及实验治疗学资料的支持,为广大科学家所接受。但是,将抗氧化剂应用于动脉粥样硬化的预防及治疗,由于大规模临床试验的结果不完全一致,故对其目前是否适宜大规模推广还有争议。

动脉粥样硬化的研究与脂蛋白代谢研究有密切的联系,后者已全面进入分子生物学水平。近年来转基因动物及基因打靶等尖端技术已广泛应用于脂蛋白代谢及动脉粥样硬化发生机理的研究,获得了大量有价值的成果^[4,5]。相对而言,动脉粥样硬化早期研究对动脉壁中多种细胞的异常及其相互作用则注意不够。近年来应用分子生物学技术,对组成动脉粥样硬化病变的单核细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等所分泌的各种细胞因子、生长因子、粘附蛋白等活性物质的基因结构及表达,对其他细胞的作用等也取得了很大的进展^[6]。

单核巨噬细胞可能是在动脉粥样硬化病变中最重要的细胞,不仅在动脉粥样硬化发生过程中起着始动因子的作用,而且在病变发展的全过程均起重要作用。它能通过清道夫受体无反馈性调节地摄取修饰脂蛋白,形成泡沫细胞;还能分泌多种细胞因子发挥各自的作用,使病变进一步发展。它所分泌的各种蛋白酶,连同一些生成的毒性物质能促进动脉粥样硬化斑块的破裂。最近一些临床及病理学家对斑块破裂进行了较详细的研究,发现斑块中心含脂质多、纤维帽薄且其中巨噬细胞密度高者容易发生裂隙及破裂,继发血栓形成,引起临床急性发作^[7]。平滑肌细胞增殖及合成大量细胞外基质是导致动脉粥样硬化发展的关键因素。平滑肌细胞也能分泌多种细胞因子并通过这些因子作用于其他细胞。平滑肌细胞增殖则是接受了血小板源性生长因子、纤维母细胞生长因子、胰岛素样生长因子及某些血管收缩剂刺激的结果。平滑肌细胞在高脂或异常脂质的环境中也能摄取脂蛋白形成泡沫细胞。

动脉粥样硬化的血栓形成学说认为动脉粥样硬化病灶是由血栓演变而成的。经过多年的研究此学说至今尚无充分证据,但却证明了纤维蛋白原、凝血酶、血小板等许多参与凝血与纤溶系统的成分积极参与了动脉粥样硬化形成过程。流行病学资料已发现一些与血栓形成有关的独立的动脉粥样硬化危险因子。血浆中脂蛋白(a)浓度与冠心病的发生呈明显正相关,成为近年来的研究热点之一^[8]。由于脂蛋白(a)与纤溶酶原的结构同源性很高,却无纤溶酶原活性;因而可能竞争抑制纤溶酶的作用,有利于血栓形成。有些学者指出,脂蛋白(a)是脂质与血栓形成之间重要的桥梁。

综观动脉粥样硬化的诱发因素、发生发展过程中细胞及基质反应,各种细胞因子及生长因子的产生及作用,与炎症过程很类似。从组织学角度分析,动脉粥样硬化中的肉芽肿样病灶纤维化、外膜血管化和淋巴细胞浸润等均具有明显的炎症性质;病理过程如内皮通透性增高、白细胞粘附、化学趋化、移动抑制、以及局部正反馈式的自我促进等,也与炎症过程中所见类同。目前许多学者认为动脉粥样硬化是一种特殊的慢性炎症^[9]。其特殊性在于:病变发生在大、中型动脉壁,该处内膜无毛细血管,靠与血流直接接触,由血浆浸润以供应营养成分,但物质引流存在困难;致病因子系长期持续存在,其性质较缓和;炎症反应主要是针对浸入动脉壁的脂蛋白而发生的;浸润细胞主要为单核细胞并分化为巨噬细胞。常见慢性炎症的另一特征是纤维母细胞增殖并产生胶原及其他间质,在缺乏纤维母细胞的动脉内膜则由平

滑肌细胞起此作用。细胞增殖及纤维组织增生实质上本是一种保护反应,但反应过度则适得其反,结果造成动脉管腔堵塞;蓄积了大量脂质的泡沫细胞逐渐坏死,在引流不畅的环境中,可导致斑块破裂、续发血栓形成而堵塞管腔,使重要生命器官供血不足,临床上出现严重症状。

近 20 年来不仅持续积累着动脉粥样硬化发生、发展规律的知识,而且也积累了在一定条件下动脉粥样硬化停止发展甚至消退的实验和临床方面的证据。随着血管造影术在临床的推广应用,许多对冠状动脉或下肢动脉进行同一部位两次以上的前瞻性、随机分组的研究,已经为动脉粥样硬化可以消退获得了大量证据。近年来无创性超声多普勒技术应用于临床,可以多次重复检查,提供了测定各个不同时期动脉粥样硬化变化的可能性。利用动物模型研究消退,更可以在用消退处理数月或数年后处死动物,直接观察病变。这些研究成果已经纠正了过去认为动脉粥样硬化病变只会不断发展而不能消退的说法,坚定了防治动脉粥样硬化的信心。

第二节 动脉粥样硬化临床研究概况

过去认为在生前准确诊断动脉粥样硬化病变很困难,甚至是不可能的。随着科学技术水平的不断提高,现在已有许多新方法,除动脉血管造影外,还有计算机断层摄影和磁共振成像、超声检查以及血管纤维内镜等。用这些检查方法可直接观察冠脉内膜及斑块形态变化,如表面是否光滑,是否有溃疡、出血、破裂及血栓形成等变化。但有的方法尚存在一些缺点,且不能广泛应用,其价格也比较昂贵。

在预防及治疗动脉粥样硬化方面,近年来也有长足的进步。除了饮食性预防外,调脂药、抗栓药的研制发展迅速,已有不少新药问世。3 羟 3 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂类降胆固醇药物的研制成功及大规模应用,使降脂药进入了一个新时代。最近 4 444 名北欧地区的冠心病患者,服用此类药物——辛伐他汀(simvastatin),经过平均 $5\frac{1}{3}$ 年的随访后,总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇分别平均有 -25%、-35% 和 +8% 的改变。特别值得提出的是与安慰剂组相比,治疗组冠心病死亡率降低达 42%,主要冠心病事件发作降低 34%^[10]。

动脉粥样硬化病变的外科治疗首推冠脉旁路搭桥术,它可以说是在近 1/4 世纪里,外科史上被研究得最彻底的一种手术。由于它能有效地消除严重的心绞痛并延长患者“有意义的生命”,因而被愈来愈多的患者所接受。美国 1986 年接受此手术的病例即达 284 万之众。

经腔内冠状动脉成形术不需进行复杂的开胸外科手术,对人体损伤较小,很快得到推广。气囊导管及其手术装置不断得到改进,目前已成为介入性心血管治疗的基本手段。在此基础上又有多种介入性治疗方法问世,80 年代初激光冠状动脉成形术的实验研究开始并逐渐进入临床。冠状动脉内斑块旋切术在 80 年代中期问世。近年来冠状动脉内金属支架植入术的研究给术后动脉急性闭塞及再狭窄等问题的解决带来了希望。导入能抑制术后动脉壁细胞增殖或血栓形成的有关基因,以期解决再狭窄等问题的基因疗法,正在成为新的研究热点。

第三节 我国动脉粥样硬化研究现状

自 1925 年开始即陆续有中国人动脉粥样硬化的病理调查。1983 年我国动脉粥样硬化普查协作组对 19 个城市 7159 例冠状动脉和 2044 例主动脉病理普查总结指出,我国冠状动脉粥样硬化检出率为 41.65%,主动脉粥样硬化检出率为 76.71%;冠脉粥样硬化和冠脉狭窄的检出率,1949 年后较 1949 年前明显升高,同等程度的病变早发 10 年左右;北方比南方的检出率明显为高。1986~1990 期间在我国动脉粥样硬化高发区北京和低发区广西南宁共收集 15~30 岁尸检主动脉 324 例,发现北京人的中、晚期病变较多且较重;内、中膜增生增厚的各项指标从 15 岁起即显著高于南宁;平滑肌细胞增殖明显高于南宁;淋巴细胞浸润程度亦高于南宁;而动脉基质中蛋白聚糖总量及硫酸乙酰肝素蛋白聚糖含量则低于南宁。这些结果为进一步研究提供了有价值的线索。

对动脉粥样硬化发生机理的研究我国虽起步较晚,但自 1978 年后亦呈蓬勃发展之势。在脂质与动脉粥样硬化关系方面,研究水平从脂质进入脂蛋白以及载脂蛋白;制备了多种抗载脂蛋白的单克隆或多克隆抗体以及相应的检测方法,为临床诊断及各种研究提供了有力的工具。与欧美白人相比,中国人血清胆固醇水平较低,高密度脂蛋白胆固醇水平则较高,高甘油三酯血症患者比例较大。随着研究的深入,已开展了载脂蛋白表型及基因多态性等方面的研究。

给实验动物静脉注射大量高密度脂蛋白或载脂蛋白 A 以观察其对动脉粥样硬化有无保护作用的研究在我国进行得较早且获得成功。氧化修饰脂蛋白的研究近年来很受重视,不少单位分别进行了其对内皮细胞的损伤作用,对平滑肌细胞癌基因表达,对单核巨噬细胞清道夫受体表达等的影响。有些单位研究了轻度修饰脂蛋白刺激细胞因子产生的作用。

在脂蛋白受体方面,发现我国存在低密度脂蛋白受体突变的家族性高胆固醇血症患者,其发生率不低于欧美白人,临床特点为杂合子患者血胆固醇水平较低,心血管病症状的出现也较迟。引起本症的 9 种基因突变已首次向国外报告。率先建立了人胚肝低密度脂蛋白受体的单克隆抗体,并报告了不同胎龄胎儿肝低密度脂蛋白受体活性及其调节胎儿血浆胆固醇浓度的可能性。发现中国人低密度脂蛋白受体限制性片段长度多态性与血清胆固醇浓度有连锁。有些单位对极低密度脂蛋白受体、高密度脂蛋白受体以及清道夫受体等也进行了较深入的研究。在脂蛋白代谢酶方面,国内对脂蛋白脂酶、肝脂酶、卵磷脂胆固醇酰基转移酶以及胆固醇酯转运蛋白等的研究,均达到一定深度。

在动脉壁方面,内皮损伤的形态学,单核细胞、平滑肌细胞分泌趋化因子,形成泡沫细胞的机理方面均有一些单位在研究。内皮素、内皮细胞依赖性扩张因子等方面的研究已进入分子水平。有些单位发现动脉粥样硬化病灶癌基因表达增强,抗癌基因表达减弱。在细胞外基质的研究方面,以蛋白聚糖的研究较为深入,对纤粘蛋白(fibronectin)也进行了一些研究。在血栓形成与动脉粥样硬化关系的研究方面,比较集中于血小板聚集、前列腺素代谢产物失衡、纤维蛋白局部沉积对内皮细胞的损伤、纤溶酶原激活物及其抑制物的作用以及脂蛋白(a)致动脉粥样硬化机理等的研究。

从研究手段的水平来看,国内因受科研经费限制,只有极少数单位曾应用恒河猴作为实验动物模型,大多数均采用家兔、大鼠或鹌鹑。但我国也应用了一些有特色的动物模型,如血高密度脂蛋白水平高、具有抗动脉粥样硬化作用的低级灵长类动物——树獭、一种小型

猪——贵州香猪以及血脂有其特点的北京鸭等。细胞培养技术已为众多实验室广泛采用,除动脉壁单细胞培养外,还进行了两种以上细胞的联合培养;利用细胞培养技术进行了多种危险因子、药物与细胞间,以及细胞与细胞间形态及机能的研究。将分子生物学技术,特别是尖端技术应用于动脉粥样硬化研究,目前与国际水平仍有一定差距,但已在急起直追,相信其差距将日益缩小。

我国在动脉粥样硬化实验性防治方面,最大的特色是应用了大量的中草药。研究得较充分的有丹参、川芎、蒲黄、漏芦等,不少已提纯获得了有效单体,例如,丹参已获得 50 余种单体。在作用机理方面,已发现有降血脂、抗氧化、抑制平滑肌细胞增殖,抗血栓形成等诸方面的功效,已有不少在临床广泛应用。

心、脑、外周动脉粥样硬化病变的先进诊断技术不断在我国推广应用,如冠状动脉造影术、超声多普勒技术等,使诊断水平不断提高。同时也在积极创造条件,推广冠脉搭桥手术及介入性治疗。对于介入性治疗存在的问题如再狭窄的机理及对抗措施等也正在研究中。

第四节 动脉粥样硬化研究展望

分子生物学新技术不断涌现。转基因动物技术可将外源性基因注射至动物的受精卵,获得能表达此基因的后代。应用此技术阐明了载脂蛋白 A-Ⅰ 有抑制动脉粥样硬化病变的作用,而载脂蛋白 A-Ⅱ 却有促进作用。可见笼统认为高密度脂蛋白对动脉粥样硬化有保护作用是不精确的,应视其中的载脂蛋白 A-Ⅰ 与 A-Ⅱ 的比例而定。基因打靶技术是利用同源重组法,使小鼠胚胎干细胞携带某种突变基因,以复制人类相应遗传性疾病的动物模型。应用此技术获得血浆中缺乏载脂蛋白 E 的小鼠,其血浆胆固醇升高 5 倍,甘油三酯升高 68%,类似人类的Ⅲ型高脂蛋白血症。即使饲以普通饲料,这种小鼠也能发生严重的动脉粥样硬化病变。目前这些技术已不断应用于脂蛋白代谢及动脉粥样硬化的研究,具有极大的潜力。今后还会有更先进的技术问世,众多的动脉粥样硬化候选基因将逐一受到检验,与动脉粥样硬化发生有关的新的因素将会被发现,旧的观点将会被扬弃。总之,分子生物学技术的迅猛发展将会促进动脉粥样硬化发生机理的研究日益细微精深。

由于经济的发展,目前已有可能将医学科学研究成果,通过严密的设计,进行随机、双盲、大规模(跨国甚至全球)、长时间的人群或临床试验,以检验某些学说的真伪、某些预防或治疗方法的优劣。有关动脉粥样硬化的这类试验已进行了不少,获得许多有价值的结论。今后这类试验将进一步与实验室研究结果紧密配合,组织得更为完善,以期取得更大成绩。

动脉粥样硬化的发病学研究已取得许多成就,但真正应用于临床的还不多。既然在动脉粥样硬化发生或介入性治疗后再狭窄过程中,细胞移行及增殖是关键性的反应,那么针对这些反应的信号传递途径的措施将会取得令人鼓舞的成绩。例如,针对在细胞中表达的原癌基因(c-myc、c-fos、c-myb 等)的反义寡核苷酸的应用;针对生长调节因子,包括血小板源生长因子 A 链及 B 链、转化生长因子 β 、碱性纤维母细胞生长因子等的拮抗剂的应用等等。现在已能增加反义寡核苷酸的稳定性,并将其导至损伤发生的部位,使之选择性地影响与平滑肌细胞移行及增殖有关的过程。既然动脉粥样硬化的本质被视为是保护性的炎症与修复反应,只不过在特定的部位,反应过度及时间过长,结果反成为一种病理过程;那么新的防治措施的关键应该是如何优化这种炎症反应,使之恰到好处,并尽可能地打断续发的恶性环节,使损伤减少到最低程度。

目前对动脉粥样硬化的诊断还不能令人满意。具备病变形态、质地等各方面参数,理想的、无创性的、安全的早期诊断方法,随着现代科学技术的发展将会实现。

动脉粥样硬化的预防,虽然针对主要危险因素提出了一些措施,如改善膳食结构,增加运动量,戒烟、降血脂、降血压等,但在具体实施方面还存在着许多问题。

动脉粥样硬化的药物治疗,除现有的药物外,将发展一些针对发病环节的制剂,如对抗脂蛋白氧化,对抗平滑肌细胞过度增殖、调节血管舒缩功能、抑制血液高凝状态的制剂等。各种介入性治疗及外科治疗也将会得到进一步的完善。基因治疗具有诱人的前景^[11]。1994年美国 Wilson 小组报道了一例家族性高胆固醇血症纯合子患者,经基因治疗获得一定效果^[12]。介入性治疗后高达 30%~50%的再狭窄率成为该疗法的最大障碍。给局部植入抗细胞增殖的基因,或将组织纤溶酶原激活物基因转入局部内皮细胞以增强局部溶栓活性等基因疗法已进入临床前试验,给人们带来希望。此外,还可转入碱性纤维母细胞生长因子基因以刺激侧支血管生长,减少冠脉闭塞后的梗塞范围。

总之,尽管动脉粥样硬化的发生发展是复杂的长期的过程,在现阶段无论预防还是治疗都是困难的。但相信人类的智慧和努力终将战胜困难,取得胜利。

(蔡海江)

参 考 文 献

- [1] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature*, 1993;362:801
- [2] Meredith IT. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease. *Circulation*, 1993; 87 (suppl V):V56
- [3] Steinberg D, et al. Lipoprotein and atherosclerosis-current concepts. *JAMA*, 1990;264:3047
- [4] Breslow JL. Transgenic mouse models of lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993;90:8314
- [5] Rubin EM and Smith DJ. Atherosclerosis in mice: Getting to the heart of a polygenic disorder. *Trends Genet*, 1994;10:199
- [6] Editorial: Atherosclerosis goes to the wall. *Lancet*, 1992;339:647
- [7] Fuster V. Elucidating the role of plaque rupture in acute coronary event (abstract). *Atherosclerosis*, 1994;109:1
- [8] Scanu AM. Lipoprotein (a): Its inheritance and molecular basis of its atherothrombotic role. *Mol Cell Biochem*, 1992; 113: 127
- [9] Wissler RW. Update on the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Med*, 1991; 91 (suppl 1B): 1B-35
- [10] The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994; 344: 1383
- [11] Nabel EG, et al. Gene transfer and vascular disease. *Cardiovascular Res*, 1994; 28: 445
- [12] Grossman M. et al. Successful ex vivo gene therapy directed to liver in a patient with familial hypercholesterolemia. *Nature Genetics*, 1994; 6: 335

第二章 动脉粥样硬化的病理学

第一节 动脉壁的年龄变化与动脉粥样硬化

动脉壁的结构,无论在人体或者动物,从胚胎直至机体生命终了,随着年龄增长而不断发生变化,其特点是内膜纤维增生性增厚^[1~3]。内膜纤维增生性增厚是由内膜平滑肌细胞增生,产生胶原纤维、弹力纤维及蛋白聚糖所致。金在洙等^[1]报道,内膜增厚从7个月胎龄开始。李秀芝等^[4]及金海燕等^[5]报道,在3个月胎龄时就见到主动脉内膜增厚,形成内皮下层,增厚的出现率随胎龄的增大而增加。内弹力膜分层后中膜浅层的平滑肌细胞穿过窗孔进入分层的内弹力膜之间。而且,内膜增厚组的主动脉壁胆固醇含量显著高于内膜未增厚组。Tracy 和 Kissling^[2,3]对15~69岁的尸检材料,356例胸主动脉和173例冠状动脉进行研究,结果在几乎所有30岁的人均可见到内膜增厚,厚度为50~200 μm ,而每100 μm 长的主动脉内膜有10~40个平滑肌细胞,认为这是一种正常结构。其后,内膜增厚与年龄增长成正比,但细胞数目没有明显变化,而是被大量堆积的基质所分开。在冠状动脉略有不同,随着年龄增长,内膜纤维增生性增厚达到一个阈值(约150 μm),超过此阈值,易发生粥样坏死(atheronecrosis)。谷伯起等^[6]对80岁以上尸检的主动脉及冠状动脉的年龄变化及动脉粥样硬化进行观察,并以50~65岁的标本作对照组。结果显示,高龄组的主动脉内膜厚度、内膜/中膜厚度比值均明显高于对照组。不同年龄阶段,内膜弥漫增厚普遍存在。主动脉、冠状动脉内膜平滑肌细胞增生,很少伴有脂质沉积,但在99岁或105岁,内膜平滑肌细胞增生及其向多方向分化仍十分活跃。

动脉粥样硬化病变与年龄的关系亦十分明显。据全国动脉粥样硬化病理普查结果^[7]表明,6352例冠状动脉的脂纹检出率,0~9岁组为2.43%,以后随年龄的增长,至30~39岁组达16.11%,其后10年间极少变化。50~89岁降至11.32~13.16%,90岁以后未见脂纹。2044例主动脉的脂纹检出率为11.5%,10~19岁达高峰,为48.96%,以后随年龄而逐渐减少,80岁降至1.26%。此外,幼年的脂纹最早出现于左冠状动脉开口部及左主干,但以斑块及复合病变出现最多,狭窄率最高处却在左前降支近侧端,提示幼年的脂纹不一定完全演变为斑块。斑块最早见于12岁,以后随年龄而增加。60岁以上的人病变基本趋于稳定,然而,脑动脉病变仍然随年龄增长而加重^[8]。复合病变,包括钙化及粥样溃疡,多见于80岁以上老年人^[6,7]。

第二节 动脉粥样硬化的病理变化

一、脂 纹

动脉粥样硬化的早期病变:在动脉粥样硬化病理普查中发现,脂纹(fatty streak)最早见

于新生儿^[7]。动脉壁的某些部位,如血液分流处、动脉弯曲段的凹面、分支部位等,由于受到血流较强的剪切力,较易发生动脉粥样硬化病变,故称为病变好发区。给动物以高脂高胆固醇饮食后在许多动物可引起动脉粥样硬化病变。关于动脉粥样硬化早期病变, Schwartz^[9]强调两点:①病变好发区 LDL 的渗入和堆积;②血液单核细胞粘附于病变好发区的内皮表面,并迁移进入内皮下间隙。进入内皮下间隙的单核细胞被激活,并分化成巨噬细胞,从而通过其表面的清道夫受体摄取氧化修饰的 LDL 而成为泡沫细胞(图 2-1)。若内膜脂蛋白的内流继续,单核细胞的粘附及迁入内膜逐渐增多,病变发展为脂纹。现已公认,单核细胞迁入动脉内皮下间隙,形成单核细胞源性泡沫细胞是动脉粥样硬化病变中最早出现的细胞。然而,在实验过程中偶尔也可见到在单核细胞迁入之前,中膜平滑肌细胞迁入内皮下间隙,增生形成肌性小斑块^[10]。



图 2-1 兔主动脉内皮下间隙中的泡沫细胞,喂胆固醇 2 周所见的早期病变
半薄切片 ×500

肉眼观 脂纹为帽针头大小的黄色斑点或宽约 1~2mm、长短不等的黄色条纹,不隆起或稍微隆起于内膜表面。

光学显微镜检查 内皮下间隙增宽,内含无数单核细胞源性泡沫细胞。巨噬细胞摄取脂质之后,体积变得很大,胞浆内含有无数微小空泡(脂滴),使细胞呈泡沫状。脂纹中还含有数量不等的长形肌内膜细胞(myointimal cells),为合成型平滑肌细胞、一些胶原纤维、弹力纤维及多量基质(蛋白聚糖)。平滑肌细胞胞浆内亦可含有脂滴,多在细胞两端,呈二极性分布,空泡可大小不等,但一般较大。平滑肌细胞从中膜表层穿过内弹力膜窗孔进入内膜。脂纹中的脂质主要为细胞内的,只有少量在细胞外。此外,尚见少量 T 淋巴细胞^[11]、中性、嗜碱性及嗜酸性白细胞^[12]。

组织化学及免疫组化检查 单核细胞源性泡沫细胞非特异性脂酶染色呈阳性反应,而平滑肌细胞则为阴性反应^[13](图 2-2) Aqueel 等报道,用三种单克隆抗体(抗白细胞共同抗原、HLA-Ⅰ 蛋白及抗巨噬细胞胞浆)成功地证明了人动脉粥样硬化斑块中的单核细胞源性泡沫细胞^[14]。

电镜检查 单核细胞源性泡沫细胞表面富有突起,形成丝状伪足。胞浆内含有数量不等的膜包裹的脂质空泡及大量溶酶体,伴有髓鞘样结构。有的胞浆内含有胆固醇结晶。核呈卵圆形或肾形,异染色质常在核周呈块状聚集,偶见 1~2 个核仁(图 2-3)。



图 2-2 家鸽实验性动脉粥样硬化早期病变中的单核细胞源性泡沫细胞
这些细胞位于内皮下间隙,胞浆内显示非特异性酯酶颗粒。 α 萘酚醋酸酯酶染色 $\times 455$

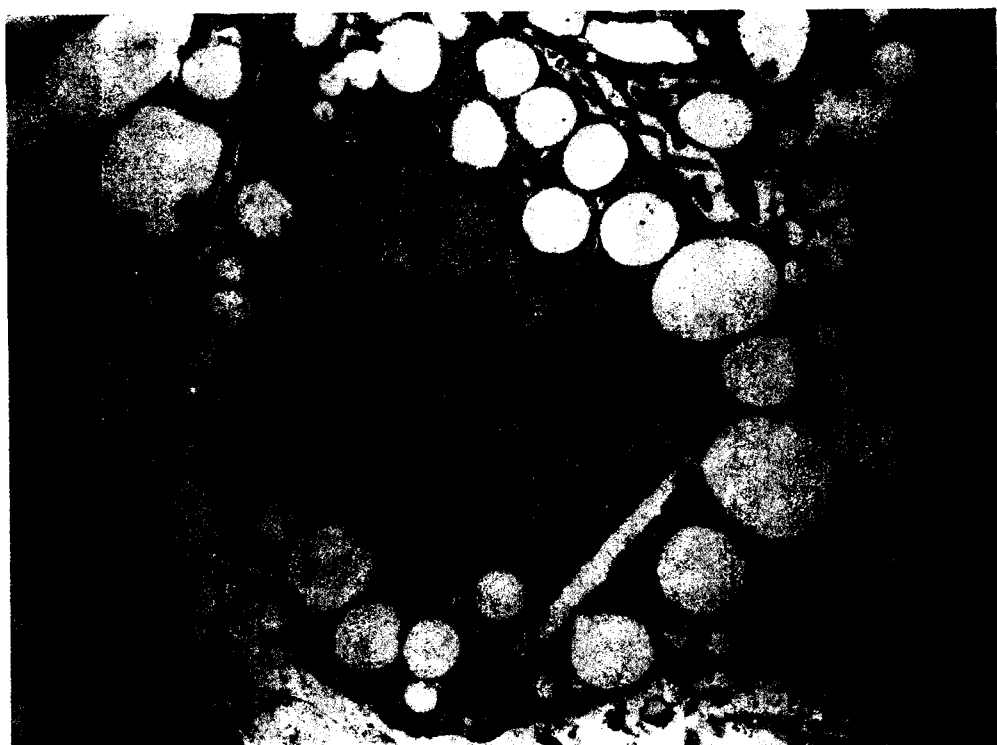


图 2-3 单核细胞源性泡沫细胞
胞质内含多量膜包裹脂滴(空泡)及一胆固醇结晶(针状空隙),表面形成丝状伪足。电镜 $\times 8200$



图 2-4 平滑肌细胞的迁移

图示中膜平滑肌细胞穿过内弹力膜(IEL)窗孔迁入内膜,胞浆中含有脂质空泡。电镜 ×2500

病变的进展 并非所有脂纹都发展为纤维斑块,脂纹应视为一种可逆性变化。病变的进展取决于血浆脂蛋白水平持续升高、进入内膜 LDL 的氧化修饰、大量单核细胞进入内膜及泡沫细胞形成,以及 HDL 介导的逆向胆固醇转运系统的效率降低等^[15]。在血浆脂蛋白持续升高的情况下,流入内膜的脂蛋白(主要为 LDL)不断增多,并被氧化修饰。已知氧化 LDL 为细胞毒性。这些氧化 LDL 可通过清道夫受体被巨噬细胞摄取,巨噬细胞因而形成泡沫细胞。当此过程超过了巨噬细胞清除氧化 LDL 的能力时,可导致泡沫细胞坏死。这是引起脂纹发展的重要条件。受到致有丝分裂原及趋化物的刺激,先前存在于内膜的肌内膜细胞增生及中膜平滑肌细胞发生表型转变,迁入内膜并增生,也是脂纹发展的重要因素(图 2-4)。进入内膜的平滑肌细胞多呈长形或有数个突起,胞浆内的脂滴(空泡)呈两极性分布于细胞两端,亦可含有多量较大空泡(肌

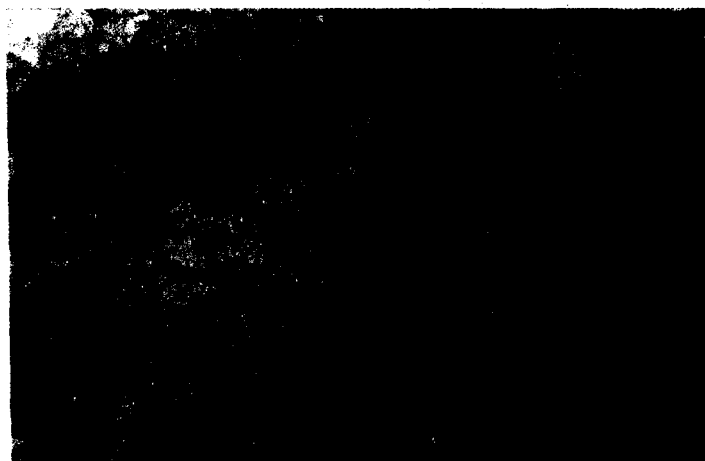


图 2-5 肌源性泡沫细胞

胞浆内含多数较大的脂质空泡,并见两个大而长的突起。电镜 ×6300



图 2-6 兔冠状动脉粥样硬化斑块(喂胆固醇 16 周)

表层为单核细胞源性泡沫细胞,其下为大量平滑肌细胞,后者从内膜穿过内弹力膜进入内皮下间隙。半薄切片 $\times 500$

源性泡沫细胞, myogenic foam cells)。电镜下,这些泡沫细胞多少还保持平滑肌细胞的特点,胞浆内可见肌丝及致密体,有时能见到基底膜(图 2-5),但有时胞浆内充满脂滴,往往看不到平滑肌细胞的形态特点,需通过免疫组织化学检查才能与巨噬细胞源性泡沫细胞区别。由于平滑肌细胞的数量逐渐增多,并穿插在巨噬细胞源性泡沫细胞之间而形成纤维脂性病变(fibrofatty lesion),即一种过渡性病变^[11](图 2-6)。随着病变的进展,脂纹厚度增加,表面变得不规则,可见内皮细胞脱落,导致其下的巨噬细胞暴露。在一些分支或分叉处,暴露的巨噬细胞表面可见血小板性微血栓。

二、纤维斑块

纤维斑块(fibrous plaque)由脂纹演变而来。上述纤维脂性病变中平滑肌细胞逐渐增多,并产生大量细胞外基质,最后形成纤维帽(fibrous cap)。纤维帽由多量平滑肌细胞及大量细胞外基质,包括胶原、弹力纤维、蛋白聚糖及细胞外脂质组成^[16]。

肉眼观 为隆起于内膜表面的灰黄色斑块。由于斑块表层纤维帽中胶原纤维不断增加及玻璃样变,使斑块变为瓷白色。

成熟的纤维斑块表面光滑,但在纤维斑块早期,其周边区则可见到脂纹进展时那种表面不规则性,内皮细胞连接断裂,细胞收缩,暴露下面的巨噬细胞,该处表面亦可见到微血栓形成。这提示该区细胞相互作用十分活跃,纤维斑块的扩展可能在周边区。

由于氧化 LDL 的细胞毒性作用,以及很可能内膜产生自由基的作用可引起平滑肌细胞、巨噬细胞及内皮细胞损伤及坏死。比较脆弱的巨噬细胞源性泡沫细胞坏死后,其胞浆内的脂质被释放出来,成为富含胆固醇酯的脂质池。泡沫细胞坏死崩解,释放出许多溶酶体酶,可进一步引起内膜细胞的损伤及坏死。随着这些病理过程的发展,使纤维斑块逐渐演变为粥样斑块(图 2-7)。



图 2-7 发展中的纤维粥样斑块

表层为脂纹,含有泡沫细胞和增生的平滑肌细胞;深层有大量胆固醇(针状结晶)析出和散在泡沫细胞。男性,25岁,主动脉。 $\times 250$ (阜外医院病理科)

在脂质池的周围可见到巨噬细胞、淋巴细胞、多核巨细胞及多核巨细胞(polykaryon giant cell),这些细胞包围吞噬细胞外脂质。Schwartz 认为,这是坏死泡沫细胞释出脂质引起的继发性炎症反应,即一种异物肉芽肿性反应^[15]。

脂质池中的脂质(胆固醇酯)为非活动性,需通过 HDL 介导的逆向胆固醇转运系统清除^[17]。兹将其路径简述如下。胆固醇酯首先被巨噬细胞摄取,HDL 与细胞表面的 apo A- I 受体相互作用,引起信号传递,导致胞浆内的胆固醇酯去酯化,形成游离胆固醇转至细胞表面,并外流。游离胆固醇特别易与初生 HDL 结合,并在卵磷脂胆固醇酯转移酶(LCAT)的作用下生成胆固醇酯,转运至成熟 HDL 的核心。其后 HDL-胆固醇酯通过两条路径转运至肝细胞:①小部分 HDL-胆固醇酯与 apo E 结合,便可直接与肝细胞表面的 apo E 及 B/E 受体结合而被肝细胞摄取;②大部分被胆固醇酯转移蛋白(cholesteryl ester transfer protein, CETP)从 HDL 中将胆固醇酯运至其它脂蛋白,主要为 VLDL 残体,后者作为媒介,将 HDL 源性胆固醇酯递送至肝,被代谢并排出体外。这意味着病变的消退。

三、粥样斑块

粥样斑块(atheromatous plaque)为发展成熟的粥样硬化病变,亦称粥瘤(atheroma)。

肉眼观 为明显隆起于内膜表面的灰黄色斑块。切面可见表面有一层瓷白色的纤维帽,深部为较多量黄色粥样物质(由脂质和坏死崩解物混合而成)。

镜下所见 斑块表面纤维帽趋于老化,平滑肌细胞产生大量胶原纤维、弹性纤维及蛋白聚糖。胶原纤维趋于玻璃样变,平滑肌细胞被分散埋藏在细胞外基质之中。深部为大量无定形坏死物质,其内富含细胞外脂质(石蜡切片上胆固醇结晶为针状空隙),并见钙化灶等。斑块底部及边缘可有肉芽组织增生,外周有少量泡沫细胞及淋巴细胞浸润。

斑块的变化累及动脉壁三层,病变严重者斑块底部的中膜平滑肌细胞呈不同程度的萎缩,中膜变薄。斑块处的外膜可见新生毛细血管、不同程度的结缔组织增生及淋巴细胞浸润。Schwartz认为这是一种自身免疫过程^[15]。近年来,有人将发生在主动脉斑块周围的外膜炎(淋巴细胞、浆细胞浸润)及纤维化称为慢性主动脉周围炎(chronic periaortitis)。这种炎症多见于进展的斑块外膜。Parums等^[18]用免疫组织化学法证明,临床上有主动脉周围炎的患者在其进展的(伴有中膜变薄的)斑块中,在不溶性脂质(类蜡 ceroid)内有IgG及少量IgM,并认为慢性主动脉周围炎具有自身免疫性质,免疫原可能是粥瘤中的类蜡成分。Hollander等^[19]证明,生物合成的IgG可与斑块内脂蛋白的成分apo B特异性结合,因此斑块内脂蛋白的apo B可能具有免疫原性,并在斑块内引起自身免疫反应。

四、复合病变

(一)斑块内出血

在粥样斑块的边缘常见到多量薄壁的新生血管,而斑块边缘区介于邻近动脉壁和斑块之间,这三处动脉壁的顺应性有所不同。斑块处的顺应性最差,邻近动脉壁顺应性最强。在血流剪切力的作用下,位于交界处的斑块边缘区受力似乎最大。因此,这些薄壁血管常常破裂,造成壁内或斑块内出血。该处常可见到含铁血黄素沉积。出血可形成血肿,使斑块更加隆起,血肿经肉芽组织机化。

(二)斑块破裂

在冠状动脉粥样硬化病变发展过程中,斑块表面破裂,并发血栓形成是常见的。这可能是斑块骤然迅速发展,引起急性冠心病的最重要机理。斑块破裂的危险性取决于斑块的类型(斑块的组成成分及脆弱性)而不取决于斑块的大小(狭窄程度),因为只有富含软的细胞外脂质的斑块容易破裂,特别是脂质池偏位时,而硬的纤维化的斑块较少破裂^[20,21]。成熟的斑块深部为富含脂质的核心,其表层有纤维帽覆盖,而斑块的外周部分纤维帽最薄,含胶原、氨基葡聚糖及平滑肌细胞较少,细胞外脂质较多,其抗张强度较差,该处巨噬细胞源性泡沫细胞浸润也最多。因此,破裂往往发生在纤维帽的外周。

斑块破裂后可引起溃疡形成(粥瘤性溃疡),坏死性粥样物质排入血流而造成胆固醇栓塞。

(三)血栓形成

斑块表面的内皮往往有局灶性损伤,引起血小板单层粘附,此时临床上血管造影不能检出。较大的血栓有两种情况:①由于表浅的内膜损伤所致,这种损伤可见于静止及完整的斑块;②由于斑块裂缝所致的深层内膜损伤引起。两种内膜损伤均可使内膜下的胶原、von