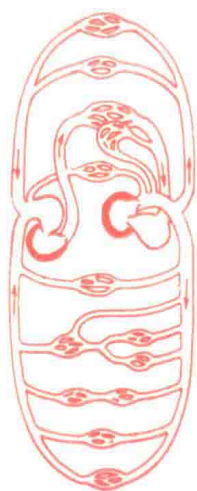


心血管疾病的病理 生理基础和发病机制



主编 苏静怡

副主编 唐朝枢 韩启德

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

心血管疾病的病理生理 基础和发病机制

主 编	苏静怡		
副主编	唐朝枢	韩启德	
编写者	苏静怡	唐朝枢	朝启德
	汤 健	周爱儒	田 青
	杨 青	董林旺	常英姿
	张灵芝	刘庆德	卢传义
	王雪青	赵 东	

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社

(京) 新登字 147 号

图书在版编目 (CIP) 数据

心血管疾病的病理生理基础和发病机制/苏静怡主编.
北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1994
ISBN 7-81034-378-5

I. 心… II. 苏… III. 心脏血管疾病-病理生理学 IV.
R541

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (94) 第 08705 号

北 京 医 科 大 学 联合出版社出版发行
中国协和医科大学

(100083 北京学院路 38 号 北京医科大学院内)

怀柔东晓印刷厂印刷 新华书店经销

* * *

开本 850×1168 1/32 印张 12. 625 字数 328 千字

1994 年 12 月第 1 版 1994 年 12 月北京第 1 次印刷 印数 1-3000 册

定价: 16.80 元

227
172

前 言

心血管疾病是临床上一类常见、多发、危害严重的疾病。最常见的冠心病（冠状动脉粥样硬化性心脏病）和原发性高血压所造成的死亡数在许多国家均占总死亡数的相当比例，而迄今对其发生机理尚未完全弄清，防治上仍存在困难。近年来在心血管疾病的基础研究方面有较大的进展，本书的目的是综述心血管系统常见多发疾病及病理过程的发生机理的新进展，以供基础和临床工作者参考。

全书分四篇，简介如下：

第一篇：动脉粥样硬化的发病机制，共六章。第一章全面地概述近年对于动脉粥样硬化发病机理的认识进展。包括对高脂血症在动脉粥样硬化发病中的作用的再认识、内皮细胞与平滑肌细胞的重要作用、单核/巨噬细胞及平滑肌细胞的迁移及转化为泡沫细胞在动脉粥样硬化斑块形成中的作用、基质成分的作用以及斑块能否消退问题。第二章重点综述脂代谢和动脉粥样硬化发生的关系。高脂血症是动脉粥样硬化发生的重要原因曾经被肯定又有过争论，最新的研究证实血浆高浓度的低密度脂蛋白（LDL）是动脉粥样硬化发生的重要原因之一，尤其是氧化 LDL 更是动脉粥样硬化的致病原因。第三章重点阐述了血管内皮功能损伤在动脉粥样硬化发生中的作用以及单核/巨噬细胞在动脉粥样斑块发生过程中向动脉内膜下迁移的机制以及其摄入脂质并转化为泡沫细胞在动脉粥样斑块形成中的作用。第四章综述了血管平滑肌细胞的功能和结构改变在动脉粥样斑块发生发展过程中的作用以及有关体液因素的参与。这一部分内容近年发展较迅速，新材料不断推出，新观点不断形成，但离得出肯定结论还有一定距离。第五

章论述了血栓形成及某些凝血因子在动脉粥样斑块发生中的作用，是一个既老又新的问题，需要继续研究探索。第六章糖尿病和动脉粥样硬化的关系，临床上两者常并存于同一患者，究竟何者为因，何者为果，是正在研究的问题。

第二篇：缺血性心脏病的病理生理基础，共六章。主要阐述冠状动脉粥样硬化性心脏病临床表现的病理生理基础，如心绞痛（第九章）、心肌梗塞（第十章）的发病机制及心肌缺血（第十一章）、心肌缺血-再灌注损伤（第十二章）的病理生理，以及为理解这些病理过程而写的冠脉血流调节（第七章）及凝血与抗凝血（第八章）的生理与病理生理。

第三篇：循环稳态与失稳态的病理生理，共五章。第十三章体循环血压调节的生理与病理生理是基础理论的复习。第十四章综述了目前对原发性高血压发病机制的认识。原发性高血压仍是当前发病率较高而后果较严重的疾病，长期患者易继发脑卒中、心肌肥厚和心力衰竭等。近年由于大量流行病学调查和遗传学与分子生物学方法的应用，对原发性高血压发病中遗传基础的认识有了较大的进展，对神经机制的认识也增加了新的内容，如提出神经系统对血压变动的反馈性调节失常是原发性高血压发生的基础，而此种调节失常也是有遗传性的。原发性高血压患者存在离子代谢缺陷与膜上的离子通道、离子泵以及受体的改变均有关系，这也是分子生物学研究的成果。因此多数学者认为原发性高血压是一种多机理、多环节、遗传因素和环境因素共同在起作用的疾病。第十五章肺动脉高压的发病机理。肺动脉高压是肺心病的一个重要发病环节，其发生机理尚不清。近年由于分子生物学方法的应用以及形态与机能、代谢相结合的综合研究，对低氧性肺动脉高压发生机理的认识有了较大的进展。本文在肺血管内皮细胞与平滑肌细胞的相互作用、细胞因子和体液因素的参与等方面作了较详细的综述。第十六、十七两章是关于休克的发病机制。休克是临床常见的病理过程，对其发生机制的研究已经进行了半个

多世纪，迄今尚未完全阐明。本部分概括地回顾了对休克发病机制的研究和探讨过程以及目前的认识。对于近年研究报道较多的休克发病中体液因素的作用进行了较详细的介绍。

第四篇：现代心血管病理生理学中的几个问题，共六章。第十八章心血管系统的细胞保护，是一个较新的概念；传统的观点是增加心肌血液灌注或供给营养物是对心肌的最好保护，80年代以来由于注意到缺血一再灌注损伤现象，发现了一些物质，它们并不增加心肌的血液灌注量，却能在细胞和膜的水平上保护细胞，提高其对缺血、缺氧的耐受性。本章较详细介绍了近年已被证实的一些细胞保护剂的作用及作用机理。第十九章较全面地综述了心血管系统的老年性变化。第二十章为肥厚性心肌病的发病机制。肥厚性心肌病在临床上并不少见，但原因不明。本综述提供了最新的文献资料，从遗传学尤其从分子生物学角度分析了肥厚性心肌病的发生机理。第二十一章就脂质体作为药物载体导向治疗心血管疾病的可行性问题进行详细探讨，从脂质体作为人工生物膜的性质、组成、制作方法到归巢装置的制备、在体动物实验研究等，结合作者本人的工作进行了较深入的论述。第二十二章介绍了分子心血管病学是用分子生物学的理论、技术和方法研究心血管的结构、功能及调节的规律，同时研究心血管病的发病机理、寻求新的诊断和治疗方法，并综述了目前研究进展情况。第二十三章介绍了目前已在国内兴起的血管生物学以及它与医学的关系、主要研究内容和研究进展。

参加本书编写者均为多年从事心血管疾病有关方面研究的中、老年教授和年轻的博士、硕士，大部分章节均包含了作者本人的研究工作成果。书写内容尽可能做到既重视基础理论又尽量联系临床实际，并反映有关的最新进展。读者对象为病理生理专业的教学和研究工作者、从事与心血管疾病工作有关的广大临床工作者、高等医学院校的研究生、大学生等。也可作为研究生的心血管病理生理课程的参考教材。

最后应予说明的是，由于本书组织编写过程比较仓促，也由于编者水平所限，内容不足或错误之处在所难免，诚请诸同行、读者指正并赐宝贵意见。

苏静怡 1994. 9

目 录

第一篇 动脉粥样硬化的发病机制

第一章 概论	(1)
第一节 动脉粥样硬化斑块的形成过程	(2)
第二节 与粥样斑块形成有关的主要发病因素及其作用机理	(3)
第三节 有关动脉粥样硬化发病机制的学说	(7)
第四节 动脉粥样斑块的消退问题	(9)
第二章 脂代谢与动脉粥样硬化	(13)
第一节 血浆脂蛋白的组成及分类	(13)
第二节 各类脂蛋白在动脉粥样硬化发病中的作用	(14)
第三章 血管内皮细胞、单核/巨噬细胞与动脉粥样硬化	(27)
第一节 血管内皮细胞的正常功能	(28)
第二节 血管内皮细胞在 AS 形成中的作用	(30)
第三节 单核/巨噬细胞在 AS 发病中的作用	(33)
第四章 血管平滑肌细胞与动脉粥样硬化	(38)
第一节 平滑肌细胞的表型改变	(38)
第二节 平滑肌细胞的增殖	(45)
第三节 肌源性泡沫细胞的形成	(53)
第五章 血栓与动脉粥样硬化	(62)
第一节 动脉粥样硬化发生中血栓形成理论的起源	(62)
第二节 实验性血管内血栓的演变	(63)

第三节	与血栓形成有关的因素和动脉粥样硬化发生的关系	(65)
第四节	细胞因子、生长因子及脂蛋白 α 对血栓因素的调节作用	(69)
第六章	糖尿病和动脉粥样硬化	(72)
第一节	脂代谢紊乱和糖尿病动脉粥样硬化	(72)
第二节	糖氧化 LDL 抗原—抗体复合物和糖尿病动脉粥样硬化	(76)
第三节	细胞因子和糖尿病动脉粥样硬化	(77)
第四节	凝血系统和糖尿病动脉粥样硬化	(78)
第五节	纤维蛋白溶解系统和糖尿病动脉粥样硬化	(79)

第二篇 缺血性心脏病的病理生理基础

第七章	冠脉血流调节的生理及病理生理	(82)
第一节	冠脉循环的生理特点	(82)
第二节	冠脉血流的调节	(86)
第三节	冠脉血流的调节失常	(95)
第八章	凝血和抗凝血系统的生理和病理生理	(102)
第一节	血液凝固与凝血系统	(102)
第二节	抗凝血系统	(111)
第三节	纤溶酶原激活系统	(114)
第四节	血小板在凝血中的作用	(119)
第九章	心绞痛的病因发病机制	(123)
第一节	心绞痛的发病学基础	(123)
第二节	心绞痛的病因	(125)
第三节	心肌缺血引起疼痛的机制	(126)
第四节	治疗原则	(127)
第五节	心绞痛的分型及其病理生理基础	(129)
第六节	无症状心肌缺血	(131)

第一节	肺动脉高压的定义和基本发生机制·····	(211)
第二节	肺动脉高压的分类·····	(212)
第三节	低氧性肺动脉高压的发生机制·····	(213)
第十六章	休克的发病机制—研究历史和认识现状·····	(233)
第一节	对休克发病机制实验研究的回顾·····	(234)
第二节	目前对休克发病机制的认识·····	(236)
第三节	休克的防治原则·····	(244)
第十七章	体液因素在休克发病中的作用·····	(249)
第一节	休克发病过程中的各种体液因素及其作用 ·····	(249)
第二节	体液因素影响休克过程的可能作用机理·····	(267)

第四篇 现代心血管病理生理学中的几个问题

第十八章	心血管系统的细胞保护·····	(272)
第一节	细胞保护的概念及含义·····	(272)
第二节	心血管系统细胞保护作用的观察指标·····	(274)
第三节	心血管系统细胞保护剂举例·····	(276)
第十九章	心血管系统的老年性变化·····	(294)
第一节	老年的心血管特点·····	(294)
第二节	衰老机制的学说·····	(302)
第三节	老年人的循环系统疾病·····	(305)
第四节	老年人心血管病用药的特殊考虑·····	(309)
第二十章	肥厚性心肌病的发病机制·····	(312)
第一节	心肌肥厚的发生机制·····	(313)
第二节	肥厚性心肌病的可能发病机制·····	(320)
第二十一章	脂质体作为药物载体导向治疗心血管疾病的 应用前景·····	(325)
第一节	药物导向的一般概念·····	(325)
第二节	脂质体作为药物载体的特点·····	(326)

第三节	药物脂质体的制备与性质.....	(329)
第四节	脂质体作为药物载体导向治疗心血管疾病的 研究进展.....	(331)
第五节	脂质体作为基因载体的研究进展.....	(337)
第二十二章	分子心血管病学.....	(350)
第一节	心血管系统关键蛋白质的基因克隆.....	(350)
第二节	心血管细胞生长、分化和活性蛋白基因的 调控.....	(351)
第三节	一些心血管疾病发病的分子生物学机理.....	(354)
第四节	心血管病基因治疗.....	(363)
第二十三章	血管生物学与血管医学.....	(373)
第一节	血管生物学.....	(374)
第二节	血管医学.....	(386)

第一篇 动脉粥样硬化 的发病机制

第一章 概 论

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是指动脉某些部位的内膜下有脂质沉积,同时有平滑肌细胞和纤维基质成分的增殖,逐步发展形成动脉粥样硬化性斑块(atherosclerotic plaque),斑块部位的动脉壁增厚、变硬,斑块内部组织坏死后与沉积的脂质结合,形成粥样物质,故称粥样硬化。

粥样斑块是散在性的,而非弥漫性的动脉内膜疾病。AS 斑块可以在主动脉至直径为 3 mm 的动脉内膜发生,最常见于冠状动脉,在乳房内动脉则很少发生。

关于动脉粥样硬化斑块形成过程的具体现象,或者说形态变化的过程,目前基本上是清楚的,或者说可以说对其发展过程的事实 90%是清楚的,但对这些现象或事实发生、发展的机理则还不清楚,也即对动脉粥样硬化的发病机制还未阐明。而 20 世纪下半叶,冠心病,即动脉粥样硬化性心脏病已成为发达国家主要死亡原因,约占死亡总数的 50%时,对动脉粥样硬化发病机制的研究仍是医学基础研究中一个十分重要的课题。近年来有关这方面的研究报道很多,本章概括地叙述目前对动脉粥样硬化发生发展过程及其发病机制的认识,并在随后的几章中分别对近年来进展较大的几

个方面:如氧化低密度脂蛋白、动脉内皮细胞及单核/巨噬细胞、血管平滑肌细胞等与动脉粥样硬化发生发展的关系予以专题讲述。

第一节 动脉粥样硬化斑块的形成过程

一 AS 斑块的发生发展大致包含以下过程

(一)血浆脂质进入动脉内膜,在内膜下间隙(subendothelial space,SES)沉着。

(二)单核细胞(monocyte)与内皮粘附并进入内皮,摄取脂质后转化成巨噬细胞(macrophage),后者通过细胞膜上的清道夫受体摄入大量脂质形成泡沫细胞(foam cell)。

(三)血管平滑肌细胞(smooth muscle cell,SMC)受到脂质的影响,以及斑块局部形成的细胞因子和生长因子的影响开始增殖,并向内膜方向迁移,同时也能摄入脂质而形成泡沫细胞。SMC 的增殖使动脉壁变厚并可发生纤维化。

二 AS 斑块的发展过程

AS 斑块从开始到发展成熟是一个渐进的过程,约需经过 10~15 年的时间,不同时期的斑块表现不同。

(一)初起的斑块表现为脂质条纹(fatty streaks),内含大量泡沫细胞,是可逆的。也可见到胶样隆起(gelatinous elevation)及附壁微血栓(microthrombi)。

(二)成熟的斑块如图 1-1 所示含有大量脂质、泡沫细胞、淋巴细胞、增殖的平滑肌细胞以及基质成分(matrix,包括胶原、弹力蛋白、糖蛋白及蛋白糖苷等)。一般的斑块上有内皮覆盖,斑块较大时表面可出现裂隙或溃疡,可继发血栓形成,若血栓形成发生在冠状动脉内则致心肌梗塞。

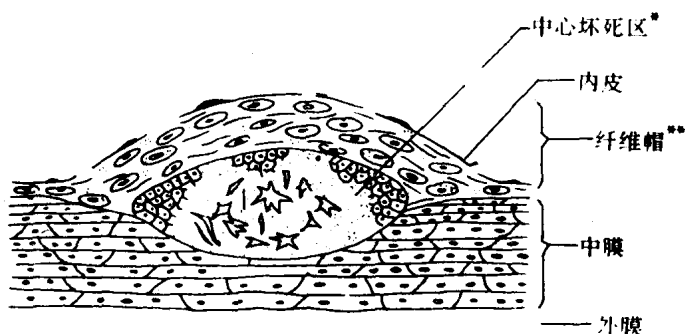


图 1-1 动脉粥样斑块模式图

* 细胞碎片、胆固醇结晶、胆固醇脂、钙 ** 增殖 SMC、胶原、细胞内外脂质、泡沫细胞

第二节 与粥样斑块形成有关的 主要发病因素及其作用机理

在粥样斑块的发生中血浆脂质的增高是一个重要的发病因素,是已经肯定的。脂蛋白的分析和进一步实验说明低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)是促进 AS 斑块发生的主要血脂成分,而且氧化 LDL 更具有致动脉粥样硬化的性质。但脂质如何进入内皮而在内皮下间隙沉积,却是长期以来尚未解决的问题。近年来对于内皮本身的功能变化以及大单核细胞(monocyte)、巨噬细胞(macrophage)在脂质向内皮下沉着中的作用有了新的发现。免疫和分子生物学的研究发现单核细胞迁移过程中存在粘附因子(adhesion molecule)及趋化因子(chemotactic protein)的作用,部分地说明了脂质在内皮下的沉积与这些因子有关。此外在脂质沉积的同时,血管平滑肌细胞受到激活,发生表型改变和增殖,一方面 SMC 也可摄入脂质而成为泡沫细胞,另一方面 SMC 自身又会产生类似血小板源生长因子而促进自身的增殖,使斑块逐渐增大并硬化。

下面分别将几个主要发病因素作简要的概述：

一、 血浆脂蛋白

近 30 年来的研究已探明血浆中的脂质(胆固醇, cholesterol, chol.)是与载脂蛋白(apoprotein)结合在一起的。通过密度梯度离心可将脂蛋白按密度的高低而分类(详见脂质代谢与动脉粥样硬化章)。现已肯定血浆脂质中主要是低密度脂蛋白具有致动脉粥样硬化作用,尤其是经过氧化修饰的 LDL 致 AS 的作用更强。血脂水平增高本身以及氧化 LDL 均可引起内皮的轻度损伤,有利于脂质通过内皮进入内皮下、在低剪切力(low shear stress)部位,如血管分叉处、有涡流处等部位,由于脂质和内皮接触时间较长,脂质更易于通过内皮进入内皮下。

LDL 是 AS 的危险因子已肯定。而相反,血浆脂质中的高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)则因其功能是促进胆固醇的逆转运,即将胆固醇从组织转运至肝脏、代谢排出,故对动脉粥样硬化有防治作用。

二、 内皮功能的改变

脂质如何进入内皮是一个长期未解决的问题,曾经认为内皮有剥脱时脂质才能进入内皮下(Ross, 1976),但后来的事实说明,内皮剥脱的情况是很少的,主要还是功能的改变。新近的报道说明血浆中高 LDL,尤其是氧化修饰的 LDL 可使内皮细胞发生轻度损伤,使脂质易于进入内皮,脂质进入内皮后又对内皮有活化作用,活化的内皮可促进活性氧的生成,后者又可使脂质氧化,氧化 LDL 又损伤内皮细胞,进一步使内皮功能发生改变而使大量脂质进入内皮下。

内皮功能改变时,主要是内皮细胞活化时,可产生一些粘附因子,称血管细胞粘附因子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),及细胞内细胞粘附因子(intracellular cell adhesion molecule 1,

2, ICAM-1, ICAM-2)。粘附因子使血流中的单核细胞易与血管内皮细胞粘附,并进入内皮下间隙,同时活化的内皮细胞还能合成一种对单核细胞有特异的化学趋化作用的蛋白质,称单核细胞化学趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1 或 monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),可加速单核细胞之迁移过程,使与内皮粘附的单核细胞容易通过内皮细胞间隙,迁移至内皮下。

单核细胞在内皮下脂质沉积过程中起很重要的作用(见下一段),在中期 AS 斑块中大量脂质是与单核细胞-巨噬细胞有关的。但上面所说的粘附因子及趋化因子大部分材料得自体外实验,如何应用在临床防治上还有相当距离。现已知有些因素可以抑制单核细胞与内皮细胞的粘附,如内皮衍生的白介素 8、白介素 4, NO、地塞米松等均有此作用。

三、单核细胞-巨噬细胞的作用

单核细胞进入内皮向内皮下迁移过程中本身也被活化,通过其上的清道夫受体(scavenger receptor)摄入脂质,形成泡沫细胞(foam cell)。部分单核细胞转变为巨噬细胞(macrophage),后者也通过清道夫受体摄入大量脂质成为泡沫细胞,二者可合称单核/巨噬细胞(monocyte/macrophage, M-M),成为 AS 斑块进一步发展的重要因素。

巨噬细胞很可能是 AS 斑块形成中最重要的细胞,其来源于大单核细胞(monocyte),在 AS 斑块形成的各个阶段都十分突出,但不见于正常的动脉壁。在 AS 斑块形成初期的脂质条纹中即有此种细胞存在。在斑块形成的中期约 30% 的细胞为单核/巨噬细胞。此种细胞摄取脂质是通过其表面的高度特异的清道夫受体,脂质与受体结合后通过内吞作用(endocytosis)进入细胞内。被摄取的脂质中的胆固醇酯(cholesterol ester)在溶酶体中为酸性酯酶所水解,游离胆固醇返回胞质中重新酯化成胆固醇酯而堆积在细胞内。