

## 经皮冠状动脉腔内成形术后 动脉壁损伤修复的病理形态学

韦立新 石怀银 赵海澍 梁孟儒 游联璧 上田真喜子<sup>①</sup> 笠行典章<sup>①</sup>

(中国人民解放军总医院病理科, 北京 100853)

近 15 年来,经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)的应用日益广泛。以美国为例,每年行此手术的人约在 30 万人以上。虽然约有三分之一的病例术后出现再狭窄,但仍不失为一种治疗缺血性心脏病的有效方法。从目前的医学水平来看,用药物使一个晚期的动脉粥样硬化斑块完全消退尚不现实。因此在相当长的时间内,PTCA 技术的应用在治疗冠心病方面仍有着广阔的前景。

随着临床对 PTCA 技术的广泛应用,相应的病理研究也取得了长足的进展。尤其是再狭窄的研究已达分子水平,为临床上预防治疗这种并发症提供了宝贵资料。虽然目前的研究已使得局部的分子治疗成为可能,但无论临床医生还是病理医生,了解 PTCA 后的病理形态学改变,特别是损伤修复过程中一些细胞生物学变化,还是十分有益的。

本文就此作一专题介绍,内容涉及组织学、免疫组织化学、超微结构以及原位杂交等方面。

### 1 损伤形态学

PTCA 的方法很多,主要有气囊扩张、导管旋切、腔内支架以及近年来才使用的砂轮旋磨法。各种方法所造成的损伤各不相同,此处主要介绍广泛应用的气囊扩张法所致的损伤形态学改变。

接受 PTCA 的病人一般均有严重的动脉粥样硬化,主要为晚期病变。病理形态学上不外乎纤维斑块、粥样斑块以及继发性改变(如溃疡、血栓形成、钙化、斑块内出血等)。从 PTCA 角度来看,这些病变还可以进一步分为偏心性和同心性两种,各种斑块表面的纤维帽也有厚薄之分,这些与损伤的形态均有一定的关系。一般说来,经气囊扩张后,一个偏心性的纤维斑块或纤维帽很厚的粥样斑块很容易在斑块与正常动脉壁交界处撕裂(laceration),造成深达中膜的损伤,其深浅不

一,边缘不甚整齐,往往为血液或血栓所填充,有时还可在斑块与其下方的动脉中膜之间出现一夹层,夹层与动脉腔可以连通,亦可不连通。富含脂质或粥样物的斑块,除了纤维帽的某一处裂伤外,往往伴有血栓形成,广泛的斑块内出血及粥样物质的“流空”现象。而且损伤主要局限于斑块内,累及中膜的较少。同心性斑块往往在某一薄弱区出现一内膜裂伤,严重者可累及中膜。

### 2 动脉壁的修复反应

虽然有不同的介入方法和不同的损伤方式,但修复反应则大同小异。作为人体创伤修复的一部分,动脉壁的损伤修复主要表现在两方面:①损伤区血小板,纤维素沉积,形成大小不等的血栓以及继之而来的血栓机化,小血管增生,纤维化;②细胞成分的增生,主要为巨噬细胞浸润,富于纤维间质成分的梭形细胞大量增生以及内皮细胞的再生。

损伤的类型在一定程度上决定着修复的方式。中膜受累时主要表现为纤维梭形细胞的增生。很显然这些细胞直接来自中膜的平滑肌,当其移至内膜并在局部大量增殖后,形态发生了一系列的变化。HE 切片上,可见自中膜延续至内膜的增生细胞带,垫衬在原有内膜表面,但其染色明显淡于原有内膜。弹力纤维染色,新生的内膜组织缺乏弹力纤维。其细胞成分呈纺锤形,比平滑肌细胞肥胖,似纤维母细胞。细胞周围有许多基质成分及一些纤细的纤维。随着时间的延长,这些细胞便演变成典型的平滑肌细胞。仅累及内膜的斑块损伤后的修复反应比较多样,出血、血栓形成很常见,主要通过机化方式修复,这样可导致原有斑块的增大,同时巨噬细胞、泡沫细胞大量增生,而纤维梭形细胞的增生比较轻微,这可能与斑块内的平滑肌细胞均陷入致密的纤维组织中有关。

平滑肌细胞的迁移、增殖与巨噬细胞、T 淋巴细胞和一些细胞外基质的参与有关。增生早期可在损伤区出现多量的细胞外基质成分(如纤维连结蛋白和

① 日本大阪市立大学医学部第一病理

Tenascin), 继之可有较多巨噬细胞、T 淋巴细胞浸润。这些细胞与平滑肌细胞一起, 再进一步产生细胞外基质, 细胞素和生长因子共同参与修复过程。

修复反应最严重的后果是导致 PTCA 后的再狭窄 (restenosis)。此外, 原有斑块的增大、进展也是再狭窄的原因。累及中膜的损伤多由于大量的纤维梭形细胞增生而造成再狭窄; 斑块内的损伤则多由于血栓机化、斑块进展而致再狭窄。PTCA 后再狭窄是目前治疗上的棘手问题。多种措施, 包括抗血小板、抗凝药物, 钙拮抗剂, 血管紧张素转换酶抑制剂, 皮质激素, 腔内支架, 旋切手术, 鱼油饮食等, 对再狭窄的发生发展几乎没多大抑制作用。这也表明, 现阶段人们对再狭窄的了解还十分有限, 许多问题尚未得到解决。

### 3 损伤区修复组织的免疫组织化学、超微结构及分子生物学的研究。

在对 PTCA 后再狭窄的形态研究中, 采用多种单克隆抗体、电子显微镜及原位杂交技术, 重点对增生的纤维梭形细胞进行了观察。

所用的单克隆抗体主要有  $\alpha$ -actin (抗平滑肌细胞  $\alpha$  肌动蛋白)、HHF-35 (抗各种肌细胞  $\alpha$  肌动蛋白)、CGA-7 (抗平滑肌细胞  $\alpha$  和  $\gamma$  肌动蛋白)、HAM-56 (抗巨噬细胞)、Vimentin (抗各种间叶细胞中间丝)、Desmin (抗肌细胞中间丝)、Factor VII-Rag (抗内皮细胞) 等几种。免疫组化结果表明, 细胞增生早期, 病变区有大量 HAM-56 阳性的巨噬细胞浸润。已有证据表明, 巨噬细胞的存在可能与平滑肌细胞的表型转变以及迁徙增殖有关。新生的纤维梭形细胞最初只表达 Vimentin, 并一直持续下去。而对各种平滑肌细胞抗体皆不表达。继之, HHF-35 和  $\alpha$ -actin 呈阳性表达, 但 CGA-7 则为阴性。随着时间的延长, CGA-7 也渐渐呈阳性。其动态演变过程如简表所示:

	最初期病变	早期病变	晚期病变
Vimentin	+	+	+
HHF-35, $\alpha$ -actin	-	+	+
CGA-7	-	-	+

这一改变标志着平滑肌细胞由成熟——幼稚——再成熟的过程。病变晚期, 增殖细胞的表面可见新生的内皮细胞, Factor VII Rag 呈阳性表达。

电镜下, 这些增生的细胞初期似纤维母细胞, 细胞器 (粗面内质网, 线粒体等) 成分较多, 较少看到肌丝 (合成型平滑肌细胞); 继之, 肌丝渐增多, 大体和细胞

器相等 (中间型平滑肌细胞), 最后, 细胞器越来越少, 肌丝越来越多, 并出现密体、密斑, 成为典型的成熟的平滑肌细胞 (收缩型平滑肌细胞)。这一演变过程同动脉粥样硬化病变形成过程中平滑肌细胞的改变是一致的。

近年的研究表明, 在细胞增生、修复的过程中, 有许多生长因子的参与。如血小板源性生长因子 (PDGF), 转化生长因子 (TGF), 纤维母细胞生长因子 (FGF) 以及表皮生长因子 (EGF) 等。我们对不同时期的新生内膜组织进行了原位杂交检查, 主要了解 PDGF 在细胞增殖过程中所起的作用。共选用 12 个 PTCA 部位, 取自死后 3 小时内作尸检的病例。从 PTCA 到死亡的间隔时间为 6 小时至 7 个月。采用  $^{32}$ S 标记的寡核苷酸 DNA 探针, 检测 PDGF A、B 链 mRNA 的存在。结果表明, PTCA 后 6 小时的损伤性病变处, 未能检出 PDGF A、B 链 mRNA。而 PTCA 后第 6 日、第 28 日以及第 44 日的新生组织内, PDGF A、B 链 mRNA 均为阳性, 尤以 B 链为甚 ( $A < B$ )。PTCA 后 7 个月的陈旧修复组织, PDGF A、B 链 mRNA 又转为阴性。同免疫组化显示的细胞成分对应起来看, 病变早期 PDGF B 链 mRNA 的表达同巨噬细胞的关系密切; 而富于巨噬细胞和新生小血管的早期修复病变组织则与 PDGF A、B 链 mRNA 的表达均有关系。由此可以看出血管内皮细胞与 A 链 B 链的表达均有关系, 至少与 A 链有关。至于平滑肌细胞, 新生组织内的幼稚细胞表达 PDGF B 链 mRNA, 但在较陈旧的修复组织内, A、B 链均不表达。上述结果表明, 在 PTCA 后的损伤性病变以及组织修复的早期阶段, 巨噬细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞均可表达 PDGF, PDGF 在细胞增殖过程中起着重要作用。

### 结束语

PTCA 后的病理形态学演变就是动脉壁损伤修复的过程。细胞的增生反应与损伤的类型有密切关系。

在中膜损伤处, 平滑肌细胞的去分化在早期即可发生, 在增生细胞的演变过程中, 平滑肌细胞渐渐发生再分化。免疫组化及电镜的观察均支持这一点。

未累及中膜的粥样斑块的损伤, 修复组织中可见多呈巨噬细胞, 泡沫细胞, 一些平滑肌细胞和小血管。细胞的增生、去分化、再分化过程不如中膜损伤明显。

增生组织在一定阶段内既表达 PDGF A 链又表达 PDGF B 链 mRNA, 提示生长因子在这一过程中起着重要作用。