

北京和南宁年轻人主动脉粥样硬化 形态学的比较研究*

陈 忠 邓卓霖 赵培真^① 李坤雄 唐小玲

(广西医科大学病理学教研室 南宁 530027)

Comparison of Atherosclerotic Lesion of Aorta between Beijing and Nanning Young Adults

CHEN Zong, DENG Zhuo-Ling, ZHAO Pei-Zhen^①, LI Kun-Xiong and TANG Xiao-Ling

(Department of Pathology, Guangxi Medical University, Nanning 530027. ^①Department of Pathology, Cardiovascular Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

ABSTRACT Using histopathological method the authors compared the atherosclerotic lesion of the aorta in 241 cases of young adults collected from both high morbidity area of Beijing (104 cases) and low prevalence district of Nanning (137 cases).

Causes of death were violence and traffic accident. Victims ages were 15~39 years. Intimas of aortae were divided into normal and type I~V of atherosclerotic lesion. The result showed that the total prevalence of all types of atherosclerosis of aorta was significantly higher in Beijing group (62.5%) than in Nanning (53.1%). The detection rate of early lesion (type I + II) was similar in the 2 groups. However, prevalence of intermediate (type III) and advanced lesion (type IV + V) in Beijing group was considerably higher than those Nanning (14.4% vs 8.7% and 6.9% vs 3.4%, $P < 0.05$ respectively). Lymphocytic infiltration in

intima was more frequently encountered in type I and type III in Beijing group than in Nanning (27.6% vs 8.9% and 93.5% vs 75.0%, $P < 0.01$ respectively). No significant difference in lymphocytic infiltration between the 2 groups was found in lesion of type I, IV and V. This data indicates that the difference of the atherosclerotic lesion existed in both high morbidity area of Beijing and low prevalence district of Nanning is mainly the different prevalence of intermediate (type III) and advanced lesion (type IV + V), and close relationship might exist between lymphocytes and atherosclerosis as well.

KEY WORDS Atherosclerotic lesion; Lymphocyte; Aortae; Young adult; Histopathological method

摘要 用组织病理学方法比较研究了241例动脉粥样硬化高发区(北京:104例)和低发区(南宁:137例)15~39岁意外死亡者的主动脉形态学特征。将主动脉内膜分为正常和有I~V型动脉粥样硬化病变。结果发现北京地区病变总检出率明显高于南宁地区(62.5%对53.1%, $P < 0.05$), 其中早期病变(I型和II型)检出率两地无差异, 但中间型病变(III型)及斑块(IV型和V型)检出率北京高于南宁(分别为14.4%对8.7%, $P < 0.05$; 6.9%对3.4%, $P < 0.05$)。主动脉内膜淋巴细胞检出率北京亦明显高于南宁(26.9%对13.3%, $P < 0.01$), 尤以I、II型病变内膜为甚(分别为27.6%对8.9%, 93.5%对75.0%, P 均 < 0.01)。表明动脉粥样硬化高低发区之间组织形态学的差异主要是中间型病变及斑块的检出率不同; 淋巴细胞在动脉粥样硬化的发生发展中可能起重要作用。

关键词 动脉粥样硬化病变; 淋巴细胞; 主

* 本文为国家“七五”医学重点攻关项目“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”(75-62-0212)的一部分。

① 中国医学科学院心血管病研究所病理室

动脉; 年轻人; 组织病理学方法

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, As) 与心脑血管疾病的发生发展密切相关。北京地区为我国 As 高发区, 南宁地区则为低发区, 其原因尚不十分清楚, As 的形成是一个长期的慢性的过程, 它不仅可发生于老年人, 而且还可发生于年轻人及儿童或者更早, 人们把注意力集中到了 As 早期病变, 认为预防应从早期开始^[1,2]。As 病变细胞组成除有平滑肌细胞 (Smooth muscle cell, SMC)、巨噬细胞 (Macrophage, MP) 外, 也有淋巴细胞, 且它对 As 病变发生发展的影响已越来越被重视, 但目前对其作用及机理的认识仍不十分清楚^[3-6]。本文收集北京和南宁地区年轻人意外死亡者的主动脉, 用组织病理学方法比较研究 As 病变并探讨淋巴细胞对 As 发生发展的影响。

1 材料与方法

本文收集到 15~39 岁意外 (暴力、交通事故等) 死亡者的主动脉 241 例, 其中北京 104 例、南宁 137 例 (Table 1)。收集的主动脉为从第一肋间动脉开口处至髂总动脉分叉处。清除主动脉外膜脂肪和肋间动脉、腰动脉等分支的残根, 从主动脉背侧沿腰动脉、肋间动脉分支间剪开, 用生理盐水冲洗表面积血。然后沿腹侧前正中中线剪开主动脉, 左半主动脉用于大体苏丹染色 (另有专题报告), 右半主动脉用于组织学检查。取材大多数在死后 48 h 内完成, 不超过 72 h。

Table 1. Distribution of age, sex and location of autopsies

| Age (yrs) | Beijing | | | Nanning | | | Total |
|--------------|---------|--------|-------|---------|--------|-------|-------|
| | Male | Female | Total | Male | Female | Total | |
| 15~ | 10 | 12 | 22 | 24 | 10 | 34 | 56 |
| 20~ | 38 | 20 | 58 | 55 | 15 | 70 | 128 |
| 30~39 | 19 | 5 | 24 | 25 | 8 | 33 | 57 |
| Total | 67 | 37 | 104 | 104 | 33 | 137 | 241 |

常规在右半主动的三个标准部位取材: 第六对肋间动脉开口处下缘、第二对腰动脉开口处上缘、第三对腰动脉开口处下缘。其它部位如有明显病变则也取材。一个部位同时取两块组织, 每块宽 2~3 mm, 墨汁标记对口包埋。一块组织经中性福马林溶

液固定 24 h 以上, 石蜡切片, 厚 5 μ m, 常规 HE、Weigert's 弹力和 Van Gieson、阿新兰染色; 另一块组织冰冻切片, 厚 8 μ m, 用苏丹、油红和苏木素漂浮染色, 明胶封片。光镜检查 As 病变情况及淋巴细胞出现情况。数据用卡方检验进行统计分析。

2 结果

据观察及参考 Herbert C. Stary 的 As 的病变分型法^[7], 在光镜下把主动脉内膜分为如下几型: (1) 正常内膜: 内膜无 As 病变; (2) 散在性泡沫细胞 (I 型): 内膜仅有少数散在的泡沫细胞, 它们多位于内皮下层、近内膜表面; (3) 脂纹 (II 型): 泡沫细胞增多呈灶性或弥漫性分布在整個内膜层, 可有少量细胞外脂质出现; (4) 中间型病变或移行病变 (III 型): 在脂纹病变的基础上有数量不等的细胞外脂质湖出现, 和/或有胆固醇结晶, 表层可有少量纤维和平滑肌细胞增生, 但未能形成纤维帽; (5) 纤维斑 (IV 型): 内膜纤维组织增生形成隆起的斑块, 主要由弹力纤维和胶原纤维构成, 基质少, 斑块内无或有少量脂质, 但无明显的脂质核心形成; (6) 粥样斑 (V 型): 内膜隆起的斑块, 其上方有由弹力纤维和胶原纤维构成的纤维帽, 下方有由多个脂质湖相互融合形成的脂质核心, 偶有少量钙盐沉积。未发现有复合病变。

北京和南宁两地区年轻人主动脉粥样硬化病变检出率见 Figure 1, 可见北京地区比南宁高 (66.5% 对 57.2%, $P < 0.05$)。其中早期病变 (I 型 + II 型) 的检出率两地无差异 ($P > 0.05$), 但中间型病变 (III 型) 和斑块 (IV 型 + V 型) 的检出率北京明显高于南宁 (分别为 14.4% 对 8.7%, 6.9% 对 3.4%, P 均 < 0.05)。

检查两地区 241 例主动脉 734 张切片内的炎细胞中, 淋巴细胞占 97.9%, 偶见中性粒细胞 (1.8%) 和浆细胞 (0.3%)。光镜下可见淋巴细胞体积小、核圆深染、胞浆极少, 多出现在病灶周围, 可呈散在性分布或灶性分布 (Figure 2), 斑块中的淋巴细胞多分布在斑块的肩部 (Figure 3)。增生的 MP 体积

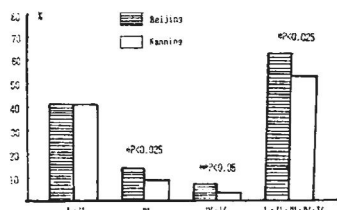


Figure 1. Comparison of the prevalence of aortic atherosclerotic lesions in young adults between Beijing and Nanning groups.

较大、核圆或椭圆形、胞浆丰富，吞噬脂质而成为MP源性的泡沫细胞，出现于各型As病变中，且以I~III型多见。内膜SMC呈梭形、核椭圆形，胞浆丰富、红染，各型As病变深部的SMC常增生，它们吞噬脂质而成为SMC源性的泡沫细胞。

两地区年轻人主动脉内膜淋巴细胞检出情况见Table 2和Figure 4。表明I型病变中的淋巴细胞检出率在两地区之间无明显差别；II、III型病变中的淋巴细胞检出率北京明显高于南宁（分别为27.6%对8.9%、93.5%对75.0%， P 均 <0.005 ），晚期病变（IV型+V型）中的淋巴细胞两地区无明显差别；淋巴细胞总检出率北京高于南宁（26.9%对13.3%， $P < 0.01$ ）。随着As病变的发展，两地区年轻人主动脉内膜淋巴细胞检出率均逐渐增多，在III型病变中该检出率最高，北京地区的III型病变明显高于斑块（IV型+V型）病变（93.5%对72.7%， $P < 0.01$ ）。但该检出率在南宁III型病变与斑块（IV型+V型）病变无明显差别。

3 讨论

北京地区为我国As高发区，南宁地区则为低发区，其原因尚不清楚，本文收集到上述两地区15~39岁意外死亡者的主动脉共241例（北京104例、南宁137例），用组织形态学方法在光镜下将主动脉内膜分为正常及有I~V型As病变的内膜，以研

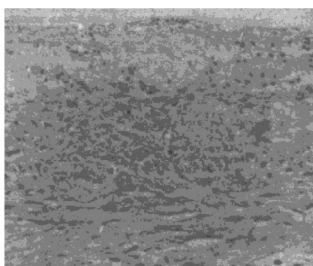


Figure 2. Lymphocytic infiltration in type III atherosclerotic lesion (HE, X200)

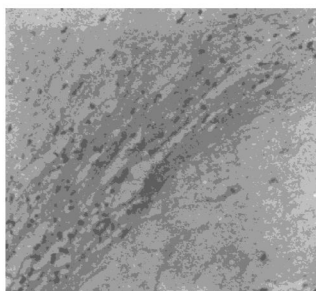


Figure 3. Lymphocytic infiltration in the shoulder of type V atherosclerotic lesion. (HE, X200)

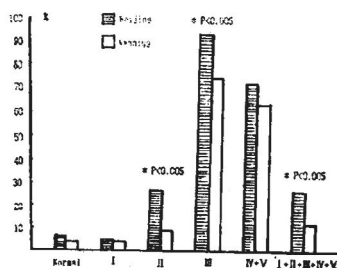


Figure 4. Comparison of the prevalences of lymphocytes in atherosclerotic lesions between Beijing and Nanning groups.

Table 2. Comparison of the prevalence of lymphocytes inflection in aortic atherosclerotic lesions between Beijing and Nanning groups.

| No. of slides | number / (%) | | | | total (positive) |
|---------------|--------------|----------|----------|---------|------------------|
| | — | + | ++ | +++ | |
| Beijing | | | | | |
| normal | 120 | 113/94.2 | 7/5.8 | 0/0 | 7/5.8 |
| I | 74 | 70/94.6 | 4/5.4 | 0/0 | 4/5.4 |
| II | 58 | 42/72.4 | 14/24.1 | 2/3.4 | 16/27.6* |
| III | 46 | 3/6.5 | 31/67.4 | 10/21.7 | 43/93.5* |
| IV | 12 | 4/33.3 | 6/50.0 | 2/16.7 | 8/66.7 |
| V | 10 | 2/20.0 | 5/50.0 | 2/20.0 | 8/80.0 |
| total | 320 | 234/73.1 | 67/20.9 | 16/5.0 | 86/26.9* |
| Nanning | | | | | |
| normal | 194 | 186/95.9 | 8/4.1 | 0/0 | 8/4.1 |
| I | 91 | 87/95.6 | 4/4.4 | 0/0 | 4/4.4 |
| II | 79 | 72/91.1 | 5/6.3 | 2/2.5 | 7/8.9 |
| III | 36 | 9/25.0 | 20/55.6 | 7/19.4 | 27/75.0 |
| IV | 7 | 2/28.6 | 2/28.6 | 2/28.6 | 5/71.4 |
| V | 7 | 3/42.9 | 3/43.9 | 1/14.3 | 4/57.1 |
| total | 414 | 359/86.7 | 42/10.1 | 12/2.9 | 55/13.3 |
| total | 734 | 593/80.8 | 109/14.9 | 28/3.8 | 141/19.2 |

For each slide, five microscopic fields were inspected under 10×45 lens power. Numbers of lymphocytes were counted and the results were graded according to following criterion: 0~4 cells/field—; 5~19 cells/field +; 20~29 cells field ++; >30 cells/field +++; * $P<0.01$

究在 As 的发生发展过程中高、低发区的差异所在。用意外死亡者的主动脉进行研究可以避免某些疾病对研究结果的影响。研究年轻人的 As 病变对于心脑血管疾病的防治有着重要的意义。

本文发现北京 As 病变总检出率高于南宁, 但 As 早期病变 (I 型 + II 型) 的检出率在两地之间并无差异, 而中间型病变 (III 型)、斑块 (IV 型 + V 型) 的检出率北京均高于南宁, 此为高低发区的差异所在; 主动脉内膜淋巴细胞总检出率北京高于南宁, 但 I、IV 和 V 型病变中两地之间无明显差异, 而在 II 和 III 型病变中该检出率北京明显高于南宁。II 和 III 型病变具有发展性、活动性, 而 IV、V 型病变则较稳定; 且淋巴细胞多发生在斑块的肩部, 该处又为斑块的活动部位, 故认为淋巴细胞与 As 病变的活动发展有关, 推测它能促进 As 病变的发展, 富淋巴细胞的 II 及 III 型病变易发展成 III、IV 或 V 型病变。淋巴细胞浸润程度可能与 As 病变的进一步发展有关, 其原因值得进一步研究。

有灶性坏死及淋巴细胞反应的脂纹易发展为 As 斑块^[8], 免疫组化技术已证实 As 病变中出现的淋巴细胞为 T 淋巴细胞, 并且已

大量被激活, 没有 B 淋巴细胞, 淋巴细胞的出现在 As 病变的发生发展过程中是因还是果目前还没有定论, 它的出现可能是某些细胞产生的可溶介质的作用所致, 也可能是某种化学趋化机制使 T 细胞选择性增多, 或是 As 病变中针对 T 细胞的组织抗原使 T 细胞选择性地进入病变中^[4,9]。淋巴细胞在 As 的发展中可能发挥如下作用^[4,10,11]: (1) 被激活的 T 细胞产生的 γ -IFN 能引起病变中的 SMC 表型的改变, 呈现 HLA-DR 抗原的表达, 可使 As 局部出现自身免疫损伤, 可使 SMC 获得 MP 的某些特性, 如能吞噬脂质而成为泡沫细胞; (2) 淋巴细胞也能改变局部脂蛋白的代谢和使细胞增殖, 实验证明激活的 T 细胞培养液能使纤维母细胞对 LDL 的摄取增多, 激活的 T 淋巴细胞释放的淋巴因子能诱导静止的间叶细胞增殖; (3) 辅助性的 T 淋巴细胞产生的 IL-2 能使淋巴细胞在血管内皮的粘附力增强, 被 IL-2 激活的 T 细胞能引起内皮细胞溶解。

参考文献

- 1 动脉粥样硬化病理普查协作组. 7159 例冠状动脉和 2044 例主动脉粥样硬化病理普查总结. 中华病理学杂志

- 志, 1983, 12 (2): 81~86.
- 2 McGill HC Jr. Persistent problems in pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1984, 4: 443~451.
 - 3 王淑华. 动脉粥样硬化病变的免疫组织化学研究. *中华病理学杂志*, 1989, 18 (2): 99~100.
 - 4 Jonasson L, Holm J, Skall O, et al. Regional accumulation of T cells, macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis*, 1986, 6: 131~138.
 - 5 Jonasson L, Holm J, Skalli O, et al. Expression of transplantation antigens on vascular smooth muscle cells in human atherosclerosis. *J Clin Invest*, 1985, 76: 125~130.
 - 6 Munro JW, Van Der Walt JD, Munro CS, et al. An immunohistochemical analysis of human aortic fatty streaks. *Human Pathol*, 1987, 18: 375~380.
 - 7 Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*, 1989, 9 (Suppl): 1-19~1-32.
 - 8 Restrepo C, Tracy RE. Variation in human aortic fatty streak among geographic locations. *Atherosclerosis*, 1975, 21: 179~193.
 - 9 Hansson GK, Jonasson L, Lojstedt B, et al. Localization of T lymphocytes and macrophages in fibrous and complicated human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 1988, 72: 135~141.
 - 10 Hiramatsu K, Chait A, Bierman EL. The effects of human T and B lymphocytes on low-density lipoprotein catabolism by cultured fibroblasts. *Biochem Biophys Acta*, 1983, 753: 375~398.
 - 11 Wahi SM, Gately CL. Modulation of Fibroblast growth by a lymphokine of human T cells and continuous T cell line origin. *J Immunol*, 1983, 130: 1226~1230.

(本文 1994-07-12 收到)

名词术语的汉英对照及缩写 (Ⅲ)

| | |
|------------|--|
| 巨噬细胞分化抗原 | macrophage differentiation antigen, MDA |
| 多形核中性粒细胞 | polymorphonuclear neutrophil, PMNN |
| 单个核白细胞 | mononuclear leukocyte, MNL |
| 淋巴细胞功能相关抗原 | lymphocyte function related antigen, LFRA |
| 速发反应 | rapid response, RR |
| 迟发反应 | delayed response, DR |
| 即刻早期蛋白 | immediate early protein, IEP |
| 磷酸蛋白 | phosphoprotein, PP |
| 黄嘌呤氧化酶 | xanthine oxidase, XO |
| 血小板活化因子 | platelet activating factor, PAF |
| 细胞间粘附分子 | intercellular adhesion molecule, ICAM |
| 颗粒膜蛋白 | granule membrane protein, GM ^p |
| 白细胞粘附分子 | leukocyte adhesion molecule, LAM |
| 白细胞-细胞粘附分子 | leukocyte-cell adhesion molecule, L-CAM |
| 内皮-白细胞粘附分子 | endothelium-leukocyte adhesion molecule, E-LAM |
| 碱性蛋白 | basic protein, BP |
| 基质被覆蛋白 | matrix-tegument protein, MTP |
| 佛波醇酯 | phorbol myristate acetate, PMA |

(胡必利编写)