

北京地区年青人冠状动脉粥样硬化的研究

杨 方 赵培真 张英珊 武阳丰 赵 斌 韩晓男

(中国医学科学院心血管病研究所 阜外医院, 北京 100037)

Atherosclerosis of Coronary Artery in Youth in Beijing

YANG Fang, ZHAO Pei-Zhen, ZHANG Ying-Shan, WU Yang-Feng, ZHAO Bin and HAN Xiao-Nan
(Cardiovascular Institute and Fu Wai Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037)

ABSTRACT The atherosclerotic prevalence and characteristic of atherosclerotic lesion were investigated in the coronary arteries from 100 subjects who died from accidents and aged 15~30. The results were as follows: Some fatty streak was possibly to transfer into plaque through intermediated lesion. Atherosclerotic plaques of the young were characterized with proliferative cellular fibrous tissues. The overall prevalence of coronary atherosclerosis was 56.0% which was higher in males than in females and it also showed increasing tendency with increasing age. The prevalence of coronary stenosis had positive correlation with the prevalence of plaque. The study demonstrated a higher atherosclerotic prevalence, especially the higher prevalence of coronary stenosis, in the young subjects in Beijing, suggesting the prevention and cure of atherosclerosis be emphasized in youth.

KEY WORDS Atherosclerosis; Coronary artery; Youth

摘要 收集北京地区 100 例意外死亡年青人(15~39 岁)新鲜心脏标本的冠状动脉,对其动脉粥样硬化病变检出率及病变特点进行观察。结果为:部分脂纹有可能通过中间型病变转变为斑块;年青人动脉粥样硬化斑块多以细胞性纤维组织增生为主;动脉粥样硬化病变总检出率为 56.0%,男性病变检出率高于女性,且随年龄增长而增高。冠状动脉狭窄检出率与斑块检出率

呈正相关。结果表明北京地区年青人冠状动脉粥样硬化病变检出率特别是由斑块所致的冠状动脉狭窄检出率已较高,提示防治动脉粥样硬化必须从年青人抓起。

关键词 动脉粥样硬化; 冠状动脉; 年青人

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)可于婴幼儿出现,中年期发展迅速。为早期防治 As,国外已重视青年人 As 的研究^[1],而国内有关报道较少。本文收集北京地区 1991~1994 年间 100 例意外死亡年青人新鲜尸检冠状动脉(冠脉)标本,经形态学观察,对年青人冠状动脉粥样硬化(coronary atherosclerosis, CAs)病变的特点及病变检出情况进行分析,以探讨其发生、发展规律,为防治 As 提供依据。

1 材料与方法

100 例(男 57 例,女 43 例)北京地区意外死亡年青人(15~39 岁)的冠脉,按年龄、性别各分成 5 组,组距为 5 岁(Table 1),取材距死亡时间均在 48 小时内。

Table 1. Ages and sexes in autopsy cases.

Age(years)	male	female	total
15~	6	7	13
20~	13	10	23
25~	13	11	24
30~	15	7	22
35~	10	8	18
total	57	43	100

冠脉材料分别取自左前降支,左旋支及右冠脉 300 条血管的近侧端,组织块一分为二:一块中性福尔马林固定 24 h,石蜡包埋,连续切片,厚 4 μ m,作 HE、VG+ET 染色;另一块 cryoform 包埋,做冰冻切片,厚 8 μ m(部分在福尔马林固定后做冰冻切片),苏丹-油红 O 脂肪染色。

病变分型标准:参考 WHO^[2]及 83 年全国动脉粥

样硬化病理普查总结^[1],将As病变分为四型(详见下文)。

冠脉狭窄程度按四级划分,即病变致血管腔狭窄面积小于25%时为Ⅰ级,狭窄面积达26%~50%为Ⅱ级,狭窄面积达51%~75%为Ⅲ级,狭窄面积大于75%为Ⅳ级。而狭窄程度达Ⅲ级以上(51%以上)者,称“狭窄”。

统计方法:样本率间卡方检验;其中年均递增率为在该年龄组内,平均每年比上一年病变检出率上升的百分率。

2 结果

2.1 形态学观察

冠脉的As病变可分为四型。

2.1.1 脂纹病变 脂质大部位于细胞内。HE染色切片中,含有脂质细胞呈泡沫状。油红O染色,泡沫细胞(foam cell, FC)内脂质为鲜红色。冠脉脂纹中的FC大多呈散在或小簇状,弥漫分布于内膜一周或大半周,聚集于内膜浅层、深层或全层(Figure 1)。部分血管内FC可呈局灶状聚集,使内膜呈小丘状隆起,病灶内FC较大,有的已趋于崩解或相互融合,有向中间型病变转化趋势。油红O染色可见一些散在的细小颗粒状细胞外脂质,但无组织坏死及胆固醇结晶。内膜不同程度地弥漫性增厚或偏心性增厚。而内膜中单个或三两成簇稀疏散在的FC未计入脂纹病变。

2.1.2 中间型病变 内膜中较多FC聚集,部分相邻FC融合崩解,FC间有散在分布的细胞外脂质。于FC聚集区深层出现大小不一,数量不等,分布不均的脂质湖。油红O染色细胞外脂质为颗粒状局灶分布的红染物质。病灶较小时,弹力肌层完整,病灶较大时,弹力肌层被破坏,病变累及内膜全层。有时,可见少量胆固醇结晶及细胞坏死碎屑,但未形成坏死的脂质核心。可伴有不同程度以淋巴细胞为主的炎细胞浸润。部分中间型病变表层可有少量平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)增殖,伴有数量不等的基质样物质及少许胶原纤维,构成纤维帽的“雏型”(Figure 2)。病变内膜增厚,多呈偏心性或为小丘状隆起。

中间型病变相邻的内膜可伴有脂纹病变,

有2例与斑块病变并存。

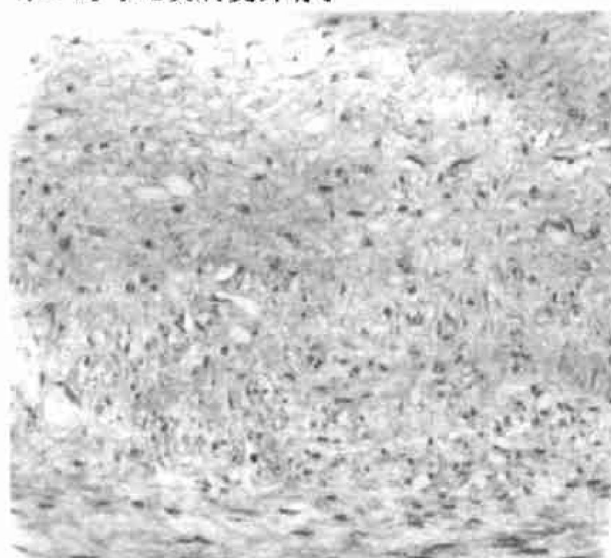


Figure 1. Foam cells are diffusely distributed in the intima of coronary artery (HE×200).

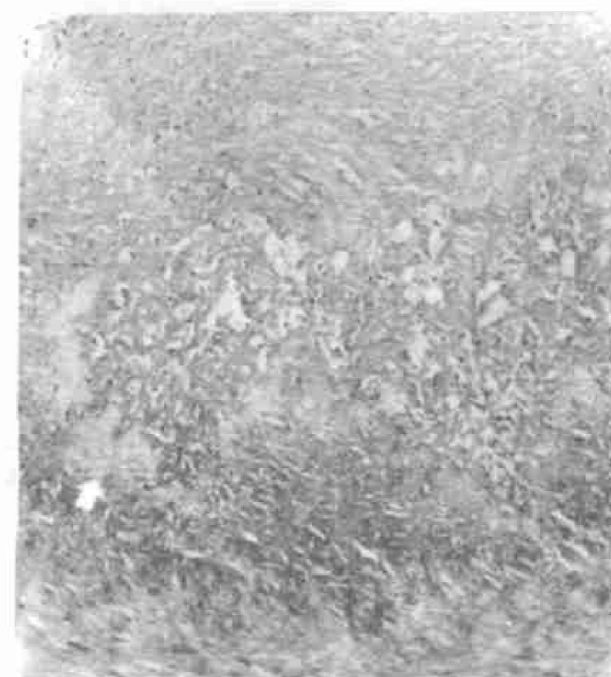


Figure 2. Some small lipid lakes are situated in the base of intima, more foam cells are accumulated on lipid lakes, early form of fibrous cap is on the surface of intermediate lesion. Arrowhead indicates lipid lake (HE×100).

2.1.3 斑块病变 斑块表面覆以纤维帽,由增殖的SMC基质样物质及胶原纤维组成。纤维帽下有成簇的FC聚集,其深部为细胞外脂质、坏死崩解的细胞碎屑及胆固醇结晶等构成的脂质核心。弹力肌层大部分或完全被破坏(Figure 3)。少数斑块细胞外脂质量少,以SMC

及胶原纤维为主。斑块内常伴有炎细胞浸润。斑块侧内膜呈偏心性增厚,并向腔内隆起。

对检出的 22 个标本观察发现年青人 CAs 斑块有如下特点:①斑块内增生的组织多以富含 SMC 的纤维组织占优势(细胞性纤维组织),22 个斑块中有 18 个斑块(81.8%)为此类型(Figure 3),仅 4 个斑块以致密或玻变的胶原纤维为主,SMC 含量少;②大部分斑块内除有细胞外脂质沉积外(脂质核心)尚有较多 FC 聚集,22 个斑块中有 15 个具此特征(68.2%);

③斑块内 SMC 增殖活跃,油红 O 染色切片中,可见 SMC 胞浆内时有吞噬的脂滴,中膜部分 SMC 向内膜迁移(Figure 4);④斑块内淋巴细胞浸润,以双肩部数量最多,钙化少见(仅 1 例有少量钙盐沉积)。

有 2 例斑块内膜增厚显著,斑块内纤维组织、FC、细胞外脂质等成分混杂,并伴有新生小血管及多核巨细胞浸润,结构层叠,似有不断扩展趋势。

2.1.4 复合病变 1 例斑块内有钙盐沉积。



Figure 3. The surface of the plaque is covered by fibrous cap, a lot of foam cells and a lipid core are existed in the deep layer of the intima, some inflammatory cells and small neovasculatures are present in the plaque. Arrowhead indicates cellular fibrous tissue in the fibrous cap (HE×50).

2.2 冠状动脉粥样硬化病变的检出

2.2.1 性别、年龄与病变检出 男性病变总检出率明显高于女性。其中脂纹、中间型病变及斑块病变(包括 1 例复合病变)检出率男性也高于女性(Table 2)。男性及女性病变检出率随年龄增长而升高,各年龄组病变检出率男性均高于女性。男性 20~24 岁组,女性 30~34 岁组检出率陡然上升,分别以年平均 13.3%及 9.4%速度增长(Figure 5)。

各类病变总检出率随年龄增长逐渐升高。其中脂纹病变在 25 岁前缓慢上升,30 岁以后缓慢下降。中间型病变最早出现于 20 岁男性,斑块病变最早见于 24 岁女性,复合病变为 31

岁一男性。30 岁后中间型病变检出率略升高,而 25 岁以后斑块检出率明显升高,于 25~29 岁及 30~34 岁组以年平均 23.2%及 12.7%的速度增长(Figure 6)。

25 岁以前无冠脉狭窄,25 岁以后随年龄增长狭窄检出率增加,35~39 岁组达 22.2%(Table 3)。男性总检出率(14.0%)高于女性(4.7%),但两者间无统计学差异,可能由于样本数量较小之故。

2.2.2 冠状动脉各分支病变检出 病变总检出率左前降支明显高于左旋支(43.0%对

Table 2. Atherosclerotic types and prevalence in coronary arteries.

Type	male (n=57)		female (n=43)	
	n	prevalence(%)	n	prevalence(%)
fatty streak	21	36.8(36.9)	14	32.6(33.3)
intermediate lesion	6	10.5(10.0)	1	2.3(2.3)
plaque	10	17.5(17.1)	3	7.0(7.7)
complicated lesion	1	1.8(1.8)	0	0.0(0.0)
total	38	66.7(65.8) *	18	41.9(43.3)

* $P < 0.05$, vs female; age-adjusted prevalence in brackets.

Table 3. Prevalence of coronary stenosis in different age groups and sexes.

Age (years)	male			female			total		
	no	ns	prevalence(%)	no	ns	prevalence(%)	no	ns	prevalence(%)
15~	16	0	0.0	7	0	0.0	13	0	0.0
20~	13	0	0.0	10	0	0.0	23	0	0.0
25~	13	2	25.4	11	0	0.0	23	2	8.3
30~	15	3	20.0	7	1	14.3	22	4	18.2
35~	10	3	30.0	8	1	12.5	18	4	22.2

no; numbers of cases studied; ns; numbers of cases with coronary stenosis; age-adjusted prevalence in brackets.

24.0%, $P < 0.01$), 右冠脉检出率(33.0%)介于两者之间。其中脂纹病变检出率在左前降支最高(29.5%), 其次为右冠脉(25.0%), 两者均明显高于左旋支(13.0%, $P < 0.05$)。左前降支斑块检出率(10.0%)有高于右冠脉(6.0%)及左旋支(6.0%)的趋势, 可能由于样本量较小无统计学差异。

Table 4 所示为检出的 56 例冠脉 As 病变累及各血管的分布情况, 可见无论是单支病变还是多支病变, 均以前降支受累为多。56 例中病变累及左前降支者占 76.8%(43/56), 右冠脉者占 58.9%(33/56), 左旋支者占 42.8%(24/56)。当 1 支血管受累时, 以脂纹病变占多数, 为 77.3%(17/22), 斑块病变较少, 为 9.1%(2/22)。2 支受累时, 2 支血管内为脂纹病变者为 66.7%(16/24), 斑块累及者增多, 为 20.8%(5/24)。3 支受累时, 3 支血管同为脂纹病变者减少到 20.0%(2/10), 而斑块累及者达 70.0%(7/10)。7 人中 4 人有二支冠脉同时有斑块病变伴管腔狭窄, 1 人为 3 支血管均有斑块病变

及管腔狭窄。

Table 4. Distribution of atherosclerotic lesion in 56 coronary arteries with atherosclerosis.

Distribution	lesion arteries	cases	percentage
LAD	1	12	21.4
LC	1	5	8.9
RC	1	5	8.9
LAD+LC	2	6	10.7
LAD+RC	2	15	26.8
LC+RC	2	3	5.4
LAD+LC+RC	3	10	17.9
total		56	100.0

LAD; left anterior descending branch, LC; left circumflex branch, RC; right coronary branch.

3 讨论

脂纹与斑块是 As 病变的病理形态基础, 脂纹能否转变为斑块仍有争议。由 Figure 6 可见, 25 岁以前冠脉病变以脂纹为主, 以后脂纹检出率趋于平稳或缓慢下降, 而斑块检出率明显升高, 提示随年龄增长部分脂纹有可能发展为斑块病变。在检出的 22 个斑块中, 有 20 个斑块伴有斑块内及斑块周围 FC 聚集; 其中 2 例

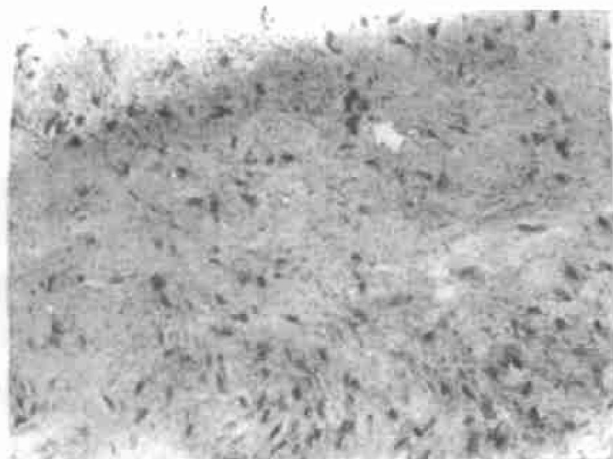


Figure 4. Juncture of the intima of plaque basement and media. A numbers of SMC containing lipid drops are at the base of the plaque. Arrowhead indicates SMC containing lipid drops (oil red, $\times 200$).

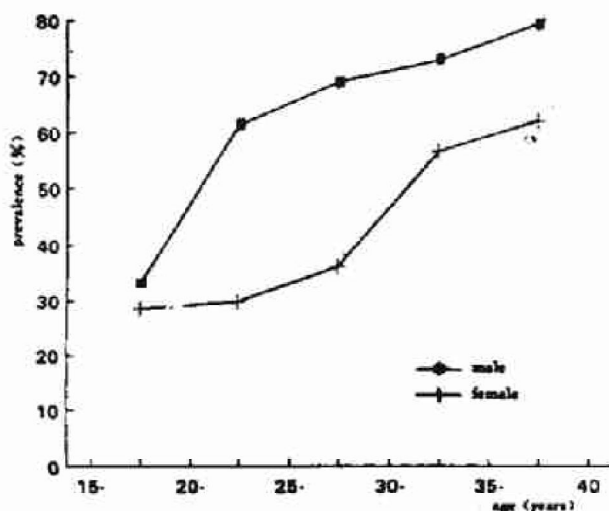


Figure 5. Prevalence of atherosclerosis of coronary arteries in different age groups and sexes.

可见脂纹、中间型病变及斑块共存的形态学特点。提示部分脂纹有可能是通过中间型病变转为斑块。因此,中间型病变的出现预示着病变由早期向晚期的转化。

年青人 CAs 斑块是以细胞性纤维组织占优势,多伴有斑块内 FC 和细胞外脂质聚集及炎细胞浸润,钙化少见。而中、老年人斑块则以致密性纤维组织占主导,FC 少或缺如,钙化多见,Dollar 曾有类似报道^[4]。这表明年青人斑块在形态上与中、老年人不同。提示年青人斑块中的细胞,尤其是 SMC 增殖能力较强,并在致 As 因素作用影响下使斑块易于发展、扩大。然而有学者经 As 消退实验表明,当斑块含有较多 FC

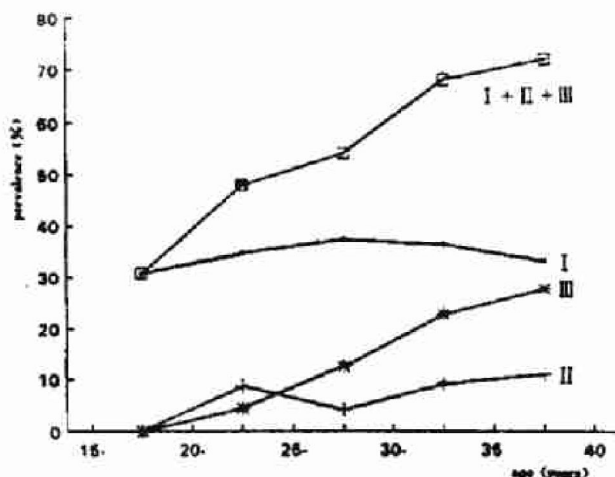


Figure 6. Prevalence of atherosclerotic types in different age groups. I. Fatty streak; II. Intermediate lesion; III. Plaque (including one complicated lesion).

及细胞外脂质且增生的纤维成分较幼稚时,若控制致 As 危险因素则斑块能够消退^[5,6]。因此,我们认为年青人 CAs 斑块很可能具有进展和消退的“两重性”。

年青人 CAs 检出率以左前降支近侧端最高,依次为右冠脉及左旋支,这与以往报道一致^[3,7]。动脉粥样硬化病变的好发部位与血流动力学因素有关^[8]。本组标本另一研究还发现,冠脉内膜增厚的速度及程度均以左前降支为著,其次为右冠脉^[9],提示血管壁局部的组织因素也可能与 As 病变的发生部位相关。

年龄与 As 病变间有一定的相关性已由 As 发病学及流行病学的研究所证实。随年龄的增长各种危险因素长期的作用而影响动脉壁的功能、代谢及结构,而冠脉内膜本身年龄性的变化特点可能也起重要作用^[10-12]。本组标本另一项研究表明,随年龄增长冠脉内膜逐渐增厚,20 岁以后冠脉内膜增厚速度加快,致内膜弥漫性或偏心性增厚^[9]。本资料显示,随年龄增长年青人 CAs 病变检出率逐渐增加,其中男性于 20 岁,女性于 30 岁增长速度较快,此时半数以上受检者冠脉已受 As 病变累及,这与内膜增厚加快的趋势相一致,提示 As 的发生可能与内膜增厚有关。

我们结果还显示,25 岁以后与斑块检出率升高的同时,冠脉狭窄检出率亦明显升高,两者间有着明显的正相关性(下转 32 页)