

人腹主动脉分支部内膜增龄性变化的超微结构

王 辉, 梁金珠¹, 宋 敏, 李宗铉

(中国医科大学基础医学院病理解剖学教研室, 辽宁省沈阳市 110001;

1. 沈阳市第七人民医院病理科, 辽宁省沈阳市 110003)

[主题词] 主动脉, 腹; 年龄; 动脉粥样硬化; 电镜

[摘 要] 为探讨年龄与动脉粥样硬化发生发展的关系, 选取出生 1 日至 77 岁之间各年龄段尸体解剖例的腹主动脉与肠系膜下动脉之分支部 30 例, 用透射电镜观察其血流分流处尖端与分支部近心端侧壁内膜的增龄性变化。结果发现, 随着年龄增加, 血流分流处尖端的内膜厚度无明显变化, 平滑肌细胞由合成型变为收缩型, 且数量减少, 无一例动脉粥样硬化病变; 而分支部近心端侧壁内膜随年龄增大而增厚, 平滑肌细胞多保持合成状态, 数量略增, 出现脂质沉积、水肿等不同程度的动脉粥样硬化。提示分支部近心端侧壁内膜的增龄性变化是其易发生动脉粥样硬化病变的形态学基础, 很可能与此处的血流动力学状态有关。

[中图分类号] R181.32

[文献标识码] A

Ultrastructure of Aging Changes in Intima at Branch Regions of Abdominal Aorta

WANG Hui, LIANG Jin Zhu¹, SONG Min, and LI Zong-Xuan

(Department of Pathology, College of Basic Medical Sciences, China Medical University, Shenyang 110001; 1. Department of Pathology, the Seventh People's Hospital, Shenyang 110003, China)

[MeSH] Human; Aorta; Aging; Atherosclerosis; Electron Microscopy

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between age and the development of atherosclerosis. **Methods**

The microarchitecture of intima at apical and lateral zones was studied respectively at branch regions of human abdominal aorta inferior mesenteric artery using transmission electron microscopy ($n = 30$, age ranges from 1 day to 77 years).

Results With aging, the thickness of intima had no apparent changes at apical zones, where smooth muscle cells turned into contractile phenotypes and decreased in number, without atherosclerotic lesions; While the thickness of intima increased significantly, where smooth muscle cells remained in synthetic states and slightly increased in number, with some atherosclerotic lesions such as lipid deposition, edema, et al. **Conclusions** The intima at lateral zones has some distinct structural peculiarities with age, which is morphological basis of atherosclerosis. That is likely caused by hemodynamic status there.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发病机制至今仍未完全阐明。除高脂血症、高血压、吸烟、高胰岛素血症和糖尿病以外, 年龄也是其发生发展的重要因素。即随着年龄的增加动脉会出现一系列增龄性变化^[1], 导致动脉壁的强度和弹性下降, 从而促进 As 的发生和发展。As 病变另一个显著特点是病变的非随机分布^[2], 腹主动脉分支部为 As 病变好发部位之一, 因而研究腹主动脉分支部对深入探讨 As 的发生机制很有意义。目前国内外关于增龄性变化和动脉分支部已分别有许多报道^[3-5], 但将两方面相结合的研究报道却甚少, 而且其中大部分的研究对象为动物。本研究选取了出生 1 日至 77 岁之间各年

龄段尸体解剖 30 例为研究对象, 旨在探讨年龄与 As 发生发展的关系。

1 材料和方法

1.1 材料

选取死后 2 h 内剖检的 30 例腹主动脉与肠系膜下动脉之分支部(来源于日本山梨医科大学第一病理学教研室), 年龄在出生 1 日至 77 岁之间, 男女比例 5:1, 非相关原因死亡。

1.2 方法

剖检时由左股动脉逆行插管, 在 100 mm Hg 压力下灌流 2.5% 戊二醛 400 mL(用 0.1 mol/L pH 7.4 磷酸缓冲液稀释), 固定后立即以分支部为中心取下腹主动脉与肠系膜下动脉之分支部, 长约 3 cm, 用上述固定液再固定 24 h。0.1 mol/L pH 7.4 磷酸缓冲液冲洗后沿纵轴切开, 在内膜面行 Sudan Ⅲ染色, 倒置显微镜下观察。分别取分支部尖端和近心端侧壁, 再

[收稿日期] 2001-06-18 [修回日期] 2002-01-14

[基金项目] 日本山梨医科大学病理协作基金资助。

[作者简介] 王辉, 女, 1975 年 7 月出生, 辽宁省海城市人, 硕士研究生。梁金珠, 女, 1969 年 2 月出生, 朝鲜人, 法医学学士。宋敏, 1954 年 9 月出生, 辽宁省新金县人, 博士, 研究方向为乳腺及消化系统肿瘤的分子病理学。

用上述固定液固定 2 h, 1% 钼酸固定后, 常规系列酒精脱水, Epon812 包埋, 切半薄切片, 行 toluidine blue 和 elastic-masson 染色。切超薄切片, 一部分行醋酸铀、枸橼酸铅染色, 一部分行 PAM 染色(照片未用)。用 JEM100SX 电镜观察照相, 光镜下用测微尺测量内膜厚度。

2 结果

2.1 内膜厚度的增龄性变化

分支部尖端内膜厚度的增龄变化不明显, 而分支部近心端侧壁内膜在新生儿时较薄, 且小于尖端, 6 个月左右时和分支部尖端内膜厚度大致相等, 1 岁后近心端侧壁内膜比尖端内膜厚, 10 岁左右近心端侧壁内膜的厚度约为尖端的 2 倍, 30 岁前后近心端侧壁内膜显著增厚, 近心端侧壁内膜最厚可达 1 200 μm, 显示出近心端侧壁内膜随年龄增大而增厚的规律性 (表 1, Table 1)。

2.2 倒置显微镜观察结果

30 例标本中, 尖端无 1 例 Sudan Ⅲ着色, 而近心端侧壁 6 例内膜水肿, 6 例 Sudan Ⅲ着色, 3 例可见到纤维斑块。

2.3 透射电镜观察结果

6 个月以内例尖端处内膜由 3~ 4 层平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 构成; 而近心端侧壁内膜只有 1 层 SMC。3 岁以下例尖端内膜 SMC 均为合成型, 间质内有基底膜样物, 无明显胶原纤维, 内弹力板不明显, 而近心端侧壁 SMC 呈中间移行型或合成型。8~ 14 岁例尖端内膜有 1~ 2 层 SMC, 而且平滑肌内骨架成分开始增加, 可见弹力纤维, 而近心端侧壁 SMC 增多, 有少量泡沫细胞出现, 内皮下水肿, 基质增多。20~ 30 岁例尖端内膜 SMC 稀少, 半数以上已转变为收缩型, SMC 内纤维成分明显增加, 细胞器减少, 间质纤维成分明显增多, 可见细胞坏死碎屑, 而近心端侧壁 SMC 仍为合成型, 间质水肿明显, 基底膜样物增多, 可见基底膜断裂。40 岁以上例尖端 SMC 全为收缩型, 间质胶原纤维、弹力纤维大量增生并呈血流方向走行, 有较多细胞坏死, 而近心端侧壁可见内皮细胞剥脱, 内皮面血小板粘附, 淋巴细胞、单核细胞浸润, 泡沫细胞明显, 基底膜断裂明显, 并出现新生的毛细血管。50 岁以上例近心端侧壁内膜可见泡沫细胞团, 淋巴细胞浸润, 内膜表层胶原纤维增多, 多数可见到脂斑和纤维斑块 (图 1, Figure 1)。

表 1. 尖端和近心端侧壁内膜厚度的增龄性变化。

Table 1. Aging changes of intimal thickness at apical and lateral zones (μm).

No.	Age	Gender	Apical	Lateral
1	1 D	F	46	10
2	1 D	F	36	10
3	1 D	F	54	12
4	1 D	M	38	10
5	7 D	F	44	20
6	9 D	F	42	20
7	1 M	F	40	32
8	3 M	F	42	36
9	3 M	F	30	38
10	4 M	F	40	36
11	6 M	F	35	36
12	1 Y	M	32	32
13	3 Y	F	30	40
14	8 Y	F	26	110
15	12 Y	F	30	116
16	14 Y	F	36	140
17	20 Y	F	38	138
18	25 Y	F	30	114
19	26 Y	M	22	640
20	29 Y	F	30	280
21	36 Y	F	32	320
22	47 Y	F	24	300
23	48 Y	F	26	340
24	51 Y	F	32	316
25	56 Y	F	30	300
26	57 Y	F	28	360
27	62 Y	F	20	960
28	64 Y	F	26	592
29	65 Y	M	24	1200
30	77 Y	F	24	1030

D: day, M: month, Y: year, F: female, M: male

3 讨论

主动脉分支部好发 As 病变, 而且人主动脉分支部 As 病变的分布随年龄增加而变化。在胎儿、新生儿、婴儿的血管中脂质沉积趋向于在主动脉分支部的下游^[6], 而后随年龄增加, 此处反而受到保护, 脂质沉积趋向于在主动脉分支部的上游^[7]。因而我们选取分支部的尖端和近心端侧壁两处为研究对象, 对比观察它们的增龄性变化, 以探讨 As 病变与年龄的关系。透射电镜结果显示, 随年龄增加, 尖端内膜 SMC 由合成型转变为收缩型、数量减少, 间质纤维大量增生, 内皮下基底膜致密; 而近心端侧壁内膜明显增厚, SMC 始终保持合成状态、数量增多, 内皮细胞间及其与基底膜结合变疏松, 可见基底膜断裂, 基质增多, 胶原纤维少量增多。此结果与 Kolpalov 等^[8] 研究结果一致。现已证明, 合成型 SMC 能表达调节分子和细胞因子基因^[9], 受 PDGF、FGF 等生长因子

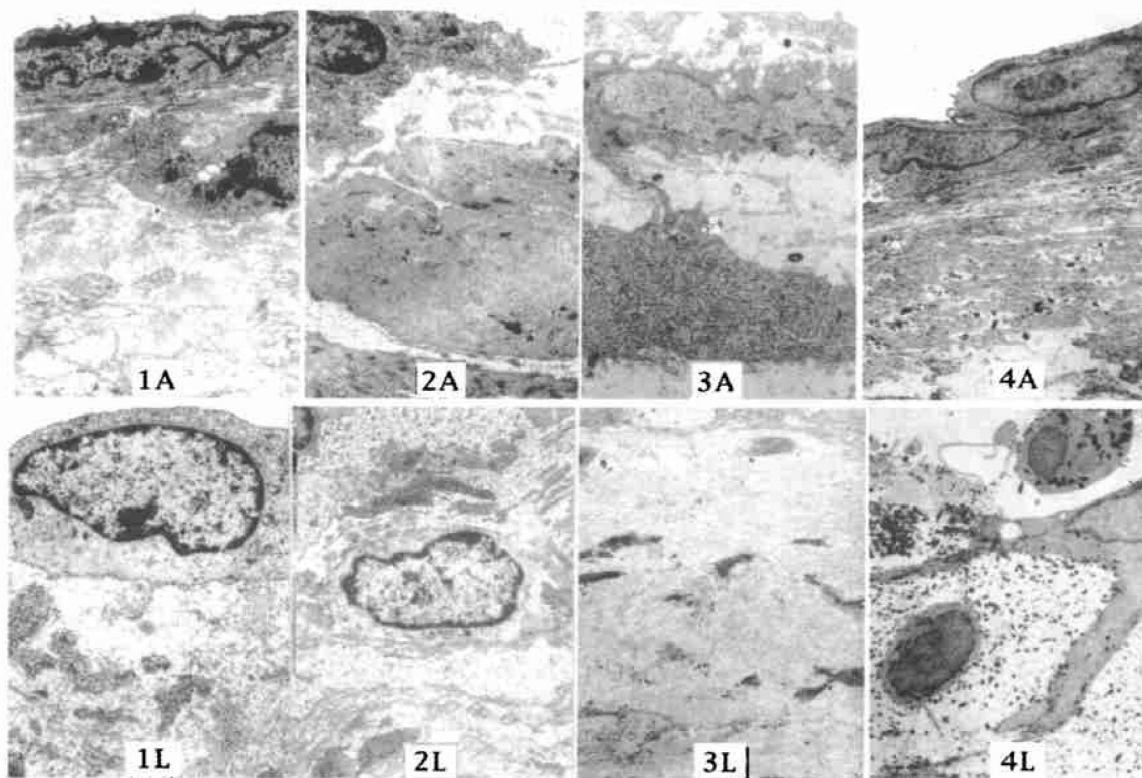


图 1. 各年龄段主动脉分支部内膜的超微结构。

Figure 1. Ultrastructure of intima at branch regions of human abdominal aorta in different age. A: apical; L: lateral. 1: in 3 months, $\times 3000$; 2: in 14 years, $\times 2500$; 3: In 25 years, $\times 2500$; 4: in 48 years, $\times 2000$. Stained with uranyl acetate and plumbic citrate.

刺激可产生增殖反应并分泌胶原纤维及基质^[10];而收缩型 SMC 对生长因子不敏感,不易增殖。另外,内皮下胶原纤维增多,基底膜致密将使血浆脂蛋白、清蛋白、血细胞不易渗入内膜,即使渗入也不易与葡萄糖胺聚糖结合,因而不易发生 As 病变。由此可见,尖端和近心端侧壁内膜增龄性变化的超微结构的不同是它们出现不同 As 病变的基础。

那么尖端和近心端侧壁两处增龄性变化的超微结构的不同是如何形成的?有学者认为可能与它们的血流动力学状态不同有关^[2,11]。流体力学模型测定表明,尖端处为高切应力部位,而近心端侧壁处为低切应力部位。低切应力处血流速度慢,单核细胞、淋巴细胞及大分子物质(如血浆脂蛋白和清蛋白)易粘附于此,并降低脂蛋白的清除^[12,13]。高切应力可直接使 SMC 表型转化^[14],也可作用于内皮细胞并刺激其分泌而间接促使其转化^[15]。切应力不同导致内皮细胞不同变化的机制仍不清晰,可能与内皮细胞的不同反应有关,还有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 昂德伍德(英),主编. Age-related vascular change. 系统病理学. 第二版,北京,科学出版社,1999, 308-313
- [2] DeBakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgi-

cal significance. *Ann Surg*, 1985, **201**: 115-131

- [3] Semba I, Funakoshi K, Kitano M. Histomorphometric analysis of the human inferior alveolar artery. *Arch Oral Biol*, 2001, **46** (1): 12-21
- [4] 陈忠,邓卓霖,李坤雄,等. 动脉粥样硬化的形态学研究. 广西医科大学学报, 1994, **11** (1): 1-9
- [5] Barnes, Weinberg. Contrasting patterns of spontaneous aortic disease in young and old rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18**: 300-308
- [6] Sinzinger H, Silberbauer K, Auerswald W. Quantitative investigation of sudanophilic lesions around the aortic ostia of human fetuses, newborn and children. *Blood Vessels*, 1980, **17**: 44-52
- [7] Svindland A. Location of sudanophilic and fibrous plaques in the main left coronary bifurcation. *Atherosclerosis*, 1983, **48**: 139-145
- [8] Kolpakov V, Polishchuk R, Bannykh S, et al. Atherosclerosis-prone branch region in human aorta: microarchitecture and cell composition of intima. *Atherosclerosis*, 1996, **122** (2): 173-189
- [9] Sjolund M, Hedin U, Sejersen T, et al. Arterial smooth muscle cells express platelet-derived growth factor (PDGF): a chain mRNA secreted a PDGF-like mitogen and bind exogenous PDGF in a phenotype and growth state-dependent manner. *J Cell Biol*, 1998, **106**: 403-413
- [10] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, **362**: 801-809
- [11] Frangos SG, Gahtan V, Sumpio B. Location of atherosclerosis: role of hemodynamics. *Arch Surg*, 1999, **134**: 1 142-149
- [12] Karino T, Motomiya M, Goldsmith HL. Flow patterns at the major T-junction of the dog descending aorta. *Biomech*, 1990, **23**: 537-548
- [13] Sakernik DP, West OD, Chittivelu B, et al. Hemodynamic predictors of atherosclerosis in thoracic aorta. *Echo Cardiography*, 1998, **15** (2): 157-161
- [14] Krasin LW, Kivkman TR, Kohler TR, et al. Shear stress regulates smooth muscle proliferation and neointimal thickening in porous polytetrafluoroethylene. *Arterioscler Thromb*, 1991, **11**: 1 844-852
- [15] Hajjar DP, Pomerantz KB. Signal transduction in atherosclerosis: interaction of cytokines and the eicosanoids network. *FASEB J*, 1992, **6**: 2 933-941

(此文编辑 文玉珊)