

冠状动脉病变进展的影响因素

虞 冬综述 张瑞岩审校

【摘要】 冠状动脉病变(冠脉病变)的进展将增加冠脉事件的风险,冠脉病变进展被认为是心源性死亡独立的预测因素。因此研究冠状动脉病变进展的机制、影响因素以及防治,对判断轻、中度冠脉狭窄患者是否需要强化药物治疗或及早经皮冠状动脉介入治疗(PCI),以及对冠心病患者的预后评价等可提供重要参考依据。冠脉病变进展的影响因素除了诸如患者的年龄、性别、吸烟等一般情况,对患者的发病方式及造影情况,近年来集中于糖尿病、血脂、C 反应蛋白等方面的研究。对于如何稳定甚至逆转斑块,目前研究最透彻,应用最广泛、最有效的当属他汀类药物。但由于冠脉病变进展涉及多种机制,因此针对不同危险因素和机制的防治药物有待进一步发现。

【关键词】 冠状动脉病变; 斑块影响因素; 斑块防治

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.05.007

目前对于冠状动脉病变(冠脉病变)进展的定义尚不统一:(1)在重复行冠脉造影患者中,发现有至少一处冠脉病变直径狭窄增加 $\geq 15\%$;(2)原来 $\geq 30\%$ 的病变在复查中发现最小狭窄处管腔直径再次减少 $\geq 20\%$,和(或)任何病变发展为完全闭塞;(3)原有病变狭窄程度增加 $\geq 20\%$,且原来造影示正常血管节段出现新发的 $\geq 20\%$ 的狭窄或完全闭塞^[1-3]。

1 冠脉病变进展机制

冠脉病变进展可能的机制主要有 3 种:(1)斑块脂质沉积增加。内皮损伤、脂代谢紊乱、血小板和凝血异常、炎症反应等机制使斑块脂质沉积的增加;(2)斑块内滋养血管生成和破裂后导致斑块核心的增大。斑块内常出现的病理性新生血管可以促进病变的发展,诱发斑块内出血和斑块破裂及其并发症的发生,其滋养血管网较正常冠脉更加丰富并且延伸至内膜;(3)不稳定斑块破裂后血栓机化及血管壁修复导致的斑块体积增加。斑块形成、进展都受平滑肌细胞增殖介导,血管受损后的修复过程中,包括平滑肌细胞增殖以及其后的胶原沉积造成再狭窄。斑块自发破裂后血管壁也遵循相似的机制进行修复,也可导致病变进展^[4]。

另外,慢性炎症中,在冠脉粥样硬化的病变损伤处存在大量的 T 淋巴细胞和巨噬细胞。T 细胞-巨噬细胞之间的细胞间相互作用可能对巨噬细胞在冠脉粥样硬化病损处的活化和增殖至关重要。

糖尿病患者冠脉病变进展的机制则更加复杂,

其中分子水平研究主要集中在晚期糖基化终末产物(AGEs)、配体-AGEs 受体(RAGE)轴、蛋白激酶 C(PKC)通路、多元醇通路、氨基己糖通路和氧化应激等几个方面^[5-7]。

2 斑块进展的影响因素

2.1 一般情况

2.1.1 年龄 在一些研究中^[8,9]发现,“年轻”患者往往更易发生病变进展。一些组织病理方面的研究也许可以解释这种现象,那些发生冠脉病变进展“年轻”患者的斑块具有以下特征:含有大量包含脂质的泡沫细胞而疤痕组织相对较少。这使得这些“年轻”患者的斑块能够更加迅速地进展,另外也更容易发生斑块破裂。

2.1.2 吸烟 烟草中的有害物质能损害血管内皮细胞导致斑块进展。这在 Bogaty 等^[10]的研究和 INTACT^[3]研究中得到证实,前者发现 3 年内多次发生急性冠脉事件患者与未发生急性冠脉事件冠心病患者比较,有既往吸烟史的患者发病率明显增多。后者发现在轻-中度冠心病患者中,吸烟与新发病变有关。

2.1.3 性别 女性患者可能更易发生病变进展。在 Glaser 等^[8]的研究中提到女性患者更易在原来的非靶病变处发生病变进展,从而需要再次经皮冠脉介入术(PCI)治疗。

2.2 临床表现

2.2.1 糖尿病 虽然药物洗脱支架和他汀类药物广泛应用可以显著改善冠心病患者预后,但是临床中仍然发现强化血糖治疗的糖尿病患者术后靶

病变重建、心源性死亡以及心肌梗死的发生率仍然明显高于非糖尿病患者。ARTS 试验^[11]中糖尿病亚组研究发现,糖尿病多支血管病变 PCI 患者与非糖尿病 PCI 患者或糖尿病经皮冠脉成形术(CABG)患者相比一年的无事件生存期最低并需要再次血运重建,而这并不仅由支架内再狭窄引起,相当一部分是由于病变进展所致。其后 Loutfi 等^[12]研究显示,在这类人群中由于病变进展所致的血运重建超过 50%。作为心血管不良事件的独立危险因素,糖尿病与冠脉病变进展紧密相连。在先前的 ARTS 研究中应用的是裸金属支架,而在 ARTS-II 研究^[13]随访 3 年中发现,应用西罗莫司药物洗脱支架的糖尿病患者,主要心脑血管不良事件(MACCE)发生率与 ARTS 研究裸金属支架 PCI 组及 CABG 组相似,其死亡、心血管意外(CVA)和心肌梗死较裸金属支架 PCI 组显著降低。这其中药物洗脱支架是否参与抑制非靶病变处病变进展尚不清楚。另外, Kim 等^[14]在近期的研究提示,糖尿病对缺血性心脏病的影响是时间依赖性的,病变进展是一个渐进的过程。

2.2.2 急性冠脉综合征 急性冠脉综合征患者发生再次缺血事件的风险更大,而在解剖学上引起再次缺血事件的冠脉狭窄可能与引起初次缺血事件的冠脉狭窄无关。Glaser 等^[8]研究发现,在非致死性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者中,因病变进展而接受再次 PCI 治疗患者远多于未病变进展无需 PCI 治疗患者,有显著差异,而在稳定型心绞痛和无症状者则无显著差异。在 Bogaty 等^[10]的研究中也发现,多次急性冠脉综合征(MACE)组的患者发生心肌梗死、不稳定型心绞痛、死亡的比例远高于稳定型心绞痛组及对照组。病变进展患者中出现急性冠脉事件的比例更高,并且不稳定型心绞痛患者较稳定型心绞痛患者更易发生。这些都可能与急性冠脉综合征患者病变斑块不稳定有关^[9]。急性冠脉综合征患者冠脉系统不稳定病变并不单独存在罪犯血管病变处,而是广布于整个冠脉系统。这可能就是新发狭窄往往与原罪犯血管节段无关的原因。

2.3 生化检查指标

2.3.1 C 反应蛋白(CRP) 有证据表明^[10], CRP 的基础值每升高 1 mg/L,随访中冠脉病变不稳定的相对危险性为 1.2;当 CRP 高于 3.5 mg/L 时,出现急性冠脉事件的相对危险性为 7.6。PROVE-IT^[15]

和 REVERSAL^[16]他汀调脂试验亚组研究也显示,低 CRP 水平与心血管事件的降低成正相关,这一效应与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平无相关,而且他汀类治疗后 CRP 水平低于 2 mg/L 的患者,无论 LDL-C 水平如何,其临床预后都更佳。

2.3.2 血脂 INTACT 研究^[3]发现,在轻-中度冠心病患者中高胆固醇水平与原有病变处发生病变进展有关。试验用不同研究终点比较强化他汀治疗与常规剂量治疗,结果显示前者效果更佳,即临床事件率更低,应用血管内超声技术检查动脉粥样硬化的进程变慢^[15,16]。PROVE-IT^[15]试验 CRP 亚组研究中还指出,LDL 水平高于或低于 70 mg/dl 时,患者临床事件率的差别程度与 CRP 水平高于或低于 2 mg/L 时的差别相当。瑞舒伐他汀强化治疗可使动脉粥样硬化病变消退,同时降低 LDL-C 水平及升高高密度脂蛋白(HDL)-C 水平^[17]。另有一项双达标分析显示,当 LDL-C 低于 70 mg/dl,同时超敏(hs)CRP 低于 2 mg/L 时能够使患者获益更多^[18]。

2.4 血管造影病变的形态

Glaser 等^[8]研究发现,初次造影后接受血运重建(PCI 或 CABG)治疗的患者比造影示无需血运重建者,在一年后的造影随访中原非靶病变处更易发生斑块样变。另外还发现病变越严重、支数越多(如 3 支病变),其原非靶病变处病变进展可能性越大;残留管腔越不规则其原非靶病变处病变进展可能性也越大(虽然 $P=0.07$,无统计学意义)。另外,两个研究对需要进行冠脉血运重建者与轻度冠心病无需血运重建者发现,前者的冠脉病变进展发生率要高于后者^[3,9]。Kaski 等^[9]还把斑块分为复杂型(偏心性斑块、边缘不规则、伴有溃疡或血栓)和光滑型(边缘光滑的同心性或偏心性斑块、无复杂型斑块特点),发现无论是稳定型心绞痛患者还是不稳定型心绞痛患者中,复杂病变更易进展,管径更容易丢失。可见斑块的形态学特征是病变进展的独立危险因素。而原来罪犯血管病变的特点包括病变部位(起始部或分叉病变)与性质(血栓、钙化或溃疡)则与病变进展无关^[8]。然而,在 INTACT 研究^[3]中却发现,血管轻度狭窄($<40\%$)比严重狭窄($>61\%$)病变进展的发生率更高。这可能与研究对象不同有关。

3 病变进展的防治

斑块逆转通常定义为,复查血管造影显示血管

管腔直径狭窄程度减少 $\geq 20\%$ ^[3,9]。INTACT 研究^[3]发现,斑块逆转在严重狭窄($\geq 60\%$)发生率显著高于轻度狭窄($\leq 40\%$)。有效地降低 LDL-C 可阻断、甚至逆转冠脉粥样硬化斑块的进展^[16,17]。

他汀类药物能限制胆固醇合成,并上调细胞膜表面 LDL-C 受体,减少血液中致粥样硬化物质,从而显著降低了冠心病的发病风险。然而部分患者即使 LDL-C 降低达到目标值,仍有斑块进展,这可能与目标值设定有关。2004 年发表的 ATP III 补充报告已经提出,极高危患者应强化降脂,将 LDL-C 降至 $< 70 \text{ mg/dl}$;而 2006 年 5 月美国 ACC/AHA 和国立心肺血液研究所的更新指南中,指出对所有冠心病患者,将 LDL-C 降至 $< 70 \text{ mg/dl}$ 是合理的,并特别强调对于基线胆固醇很高、不能达标的患者,LDL-C 需要比基线降低 50%以上。然而与辛伐他汀比较,依折麦布可达到同等降低 LDL-C 的作用,但对内皮功能及内皮结合的血清超氧化物歧化酶(SOD)活性无明显改善的作用,同时其稳定和逆转斑块的作用也相对较差。提示预防冠脉病变进展甚至逆转斑块还需要独立于降低 LDL-C 之外的其他机制。

除降脂治疗以外,他汀类药物具有的多效性作用,如抗炎、免疫调节、抗氧化、稳定内皮等功能都与其抑制粥样斑块进展、提高稳定性作用相关^[19]。REVERSAL 试验^[16]中,阿托伐他汀组较普伐他汀组 CRP 水平降低显著,同时逆转了斑块进展。之后,有研究显示,粥样斑块的退缩程度与 CRP 相关性优于与 LDL-C 的相关性^[20]。

此外,他汀类药物逆转斑块的机制可能与异戊二烯化三磷酸鸟苷结合蛋白有关,通过减少内皮细胞增殖、平滑肌细胞迁移以达到稳定内皮功能的作用,以及调节氧化应激过程中还原型辅酶 II、重组组织纤溶酶原激活物活性有关。

另外有动物实验发现,氯吡格雷、阿司匹林亦能延缓早期动脉粥样硬化进展,其机制如同他汀类药物,主要是抑制血清和血管壁中的炎性因子,如 P-选择素、细胞间黏附分子-1、血管黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白-1 等。其中氯吡格雷的作用强于阿司匹林和阿托伐他汀^[21]。其他诸如降糖药物也有很多延缓病变进展的报道,如非诺贝特能延缓 2 型糖尿病患者冠脉病变进展等。

总之,冠脉病变的进展涉及多种机制,除他汀类药物外,其他稳定和逆转病变斑块的药物有待进

一步研究发现。

参 考 文 献

- [1] Waters D, Craven TE, Lesperance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis[J]. *Circulation*, 1993,87(4):1067-1075.
- [2] Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1986,7(3):472-478.
- [3] Lichtlen P, Nikutta P, Jost S, et al. Anatomical progression of coronary artery disease in humans as seen by prospective, repeated, quantitated coronary angiography: relation to clinical events and risk factors[J]. *Circulation*, 1992,86(3):828-838.
- [4] Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis[J]. *Circulation*, 1996,94(8):2013-2020.
- [5] Veiraiah A. Hyperglycemia, lipoprotein glycation, and vascular disease[J]. *Angiology*, 2005, 56(4):431-438.
- [6] Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes[J]. *Pharmacol Res*, 2007,55(6):498-510.
- [7] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54(6):1615-1625.
- [8] Glaser R, Selzer F, Faxon DP, et al. Clinical progression of incidental, asymptomatic lesions discovered during culprit vessel coronary intervention[J]. *Circulation*, 2005,111(2):143-149.
- [9] Kaski JC, Chester MR, Chen L, et al. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris: the role of complex stenosis morphology[J]. *Circulation*. 1995,92(8):2058-2066.
- [10] Bogaty P, Poirier P, Simard S, et al. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina [J]. *Circulation*, 2001,103(25):3062-3068.
- [11] Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Randomized comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(15):1117-1124.
- [12] Loutfi M, Mulvihill NT, Boccia M, et al. Impact of restenosis and disease progression on clinical outcome after multivessel stenting in diabetic patients[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003,58(4):451-454.
- [13] Daemen J, Kuck KH, Macaya C, et al. Multivessel coronary revascularization in patients with and without diabetes mellitus: 3-year follow-up of the ARTS-II (Arterial Revascularization Therapies Study-Part II) trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(24):1957-1967.
- [14] Kim NH, Pavkov ME, Looker HC, et al. Plasma glucose regulation and mortality in pima Indians[J]. *Diabetes Care*,

- 2008, 31(3):488-492.
- [15] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 2004, 350(15):1495-1504.
- [16] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis[J]. JAMA, 2004, 291(9):1071-1080.
- [17] Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial[J]. JAMA. 2006, 295(13):1556-1565.
- [18] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein[J]. N Engl J Med, 2008, 359(21):2159-2207.
- [19] Ritishauser J. The role of statins in clinical medicine -LDL-cholesterol lowering and beyond[J]. Swiss Med Wkly, 2006, 136(3-4): 41-49.
- [20] Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352(1):29-38.
- [21] Li M, Zhang Y, Ren H, et al. Effect of clopidogrel on the inflammatory progression of early atherosclerosis in rabbits model[J]. Atherosclerosis, 2007, 194(2):348-356.
- (收稿:2010-04-13 修回:2010-06-30)
(本文编辑:金谷英)

第六届中国上海药物流行病学与临床合理用药国际研讨会 征文通知

第六届中国上海药物流行病学与临床合理用药国际研讨会,将于2010年12月10日~12日在上海光大国际大酒店召开,大会由中国医师协会、上海市药理学学会联合主办,《健康必读·门诊》杂志承办。大会将围绕心血管药物流行病学和临床合理用药相关主题展开,届时将邀请国内外著名专家、学者开展专题讲座和论文交流。与会者将获得医学继续教育 I 类学分 5 分(医协培训备字第[282]号)。

欢迎全国广大心血管病医学和临床药学专业人士踊跃投稿并出席会议。

一. 大会主题

心血管药物临床合理应用

二. 征文内容

1. 新医改对临床合理用药的影响;
2. 心血管药物流行病学;
3. 心血管药物的临床合理应用;
4. 中西医结合心血管病临床合理用药。

三. 征文要求

1. 论文未在国内外公开刊物上发表;
2. 全文 800~4000 字,摘要 800 字以内,编排顺序为:题目、姓名、单位、邮编、正文,中英文均可。摘要必须包括:目的、方法、结果和结论 4 部分(允许仅投摘要);
3. 投稿方式:大会接受 Email、邮寄和在线投稿(<http://www.menzhen.org>),请注明:“大会投稿”;
4. 投稿截止日期:2010 年 10 月 15 日;
5. 请务必附通讯地址、联系电话、手机、Email;
6. 参加“青年医师/药师论文大赛”的论文要求:论文第一作者年龄 35 周岁以下,副主任医师/药师职称以下(不含),论文语种为英文。

四. 其他事项

1. 优秀论文:大会将推荐优秀论文做大会报告交流和壁报交流。
2. 有意参会者请通知大会秘书处,注册费 1000 元(2010 年 11 月 15 日前注册 800 元),交通、食宿费用自理。
3. 联系人:钱庆钻 上海市浦建路 145 号强生大厦 803 室 邮编:200127
电话:021-50897691 Email: huadong2010@menzhen.org

中国医师协会培训部
上海市药理学学会临床药物评价专业委员会