

冠状动脉易损斑块及斑块易损性研究进展

王赛华 赵志宏 李新明

【摘要】 易损斑块的形态学特征如微钙化、胆固醇结晶,局部血流动力学因素如内皮切应力、血管壁压力在易损斑块的形成与破裂中均起着重要的作用。了解易损斑块的微结构和分子学特征有助于识别易损斑块的破裂倾向。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化;易损斑块;斑块易损性

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.04.002

1 易损斑块的形成及其病理特征

冠状动脉(冠脉)粥样硬化好发于低或震荡的内皮细胞切应力(endothelial shear stress, ESS)部位、冠脉分叉部位、内在迂曲率高的部位(血管壁 ESS 改变幅度大)。在这些部位斑块 ESS 增加,加速了冠脉内皮的冲刷损伤,可致脂质氧化和堆积。一般认为,随着冠脉腔狭窄严重程度增加,易损斑块的绝对数量减少,但高危易损斑块数量增加^[1]。易损斑块的特征为薄纤维帽(thin-cap fibroatheroma, TCFA),大的坏死脂质核伴丰富的炎症细胞和少量平滑肌细胞,斑点状钙化和正性重构,主要分布在前降支近段、回旋支近中段、右冠近中段,是导致急性冠脉综合征(ACS)的先兆性斑块。与易损斑块相比,侵蚀性斑块为异质性,几乎没有钙化,具有低的脂质成分,少有正性重构,是否存在炎症细胞尚有争议。

1.1 炎症

ACS 患者的炎症不仅局限于冠脉罪犯血管,亦可见于颈动脉、肢体动脉等外周血管。微波辐射测量技术发现,冠脉多支病变患者其颈动脉有更高的温度。同时获得性免疫反应在冠脉粥样斑块的发生、发展中也起重要作用,主要由冠脉粥样斑块内的 T 和 B 淋巴细胞介导^[2]。

1.2 胆固醇结晶

胆固醇代谢与局部冠脉粥样硬化斑块炎症密切相关。研究表明,巨噬细胞对胆固醇结晶的吞噬

作用通过炎症防御途径介导,诱导人促炎症细胞因子白细胞介素-1 的分泌;局部斑块温度的变化、pH 值及水合状态的改变,使胆固醇晶体急性膨胀,导致斑块裂隙产生和急性血栓形成。

1.3 冠脉粥样斑块内血管生成和斑块出血

斑块内新生的微血管来自冠脉外膜血管滋养管,为单核细胞和免疫细胞进入斑块提供通路。斑块内新生血管内皮细胞不完整所致的脆弱性和易漏性,使血浆蛋白和红细胞易于外渗而导致斑块内出血,显著增加斑块内游离胆固醇水平,导致坏死核心增加,斑块进展,易损性增加。斑块出血的另一种表现是纤维斑块帽破裂而导致斑块内血液外渗^[3-4]。

1.4 易损斑块破裂血栓形成

冠脉易损斑块的破裂和侵蚀,导致富含脂质的斑块核暴露,继而触发血小板聚集,血栓形成,造成远端栓塞,最终导致急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)^[5]。易损斑块纤维帽厚度薄($<52\ \mu\text{m}$)是斑块破裂的关键因素,斑块负荷大($>76\%$)及管腔狭窄($<2.6\ \text{mm}^2$)是易损斑块破裂引起心血管事件的必要条件^[6]。早期纤维蛋白的产生促进了血小板聚集,造成持续的血流中断,冠脉闭塞处的近端及远端血液凝固,形成红色血栓——红细胞和炎症细胞反复沉积于纤维蛋白网络结构内,致使冠脉内血栓生长。可能影响冠脉血栓的因素包括:冠脉及斑块解剖结构、再灌注、患者临床状态、纤维蛋白凝块弹性成分、纤维蛋白溶解反应等,缺血时间则是 STEMI 最强的独立影响血栓的因素^[2, 7]。

1.5 破裂的冠脉粥样斑块的愈合

粥样斑块在没有使冠脉达到显著狭窄的情况下,其反复破裂虽然通常并不会引起症状发作,但

基金项目:上海市医学重点专科建设计划项目基金(ZK2015A17);上海市浦东新区卫生和计划生育委员会重点学科建设基金资助(PDZX2014-01);上海市浦东新区周浦医院重中之重建设专项基金(ZP2015A-01)

作者单位:201318 上海市浦东新区周浦医院心内科

通信作者:赵志宏,Email:zhizhong_zhao@126.com

却加速了冠脉斑块重构,加重管腔狭窄。冠脉斑块破裂处持续性演化过程包括炎症反应、局部血栓形成和消散、纤维化疤痕、钙化等一系列修复愈合,愈合修复的部位称为斑块破裂痊愈。检测标准:影像学证实斑块纤维帽破裂并有修复反应,修复早期存在富含黏蛋白的 3 型胶原,修复晚期(1 年后)存在 1 型胶原。

2 生物机械因素与易损斑块的形成和破裂

生物机械因素在影响斑块的形成、发展及破裂的外在因素中起着核心的作用^[8]。斑块破裂时斑块结构完整性破坏——纤维帽破裂、易致血栓的脂质核心暴露于血液是导致冠脉血栓的最主要原因。血栓中可以发现斑块内容物,提示斑块破裂和血栓形成可能是因果关系。

斑块破裂多发生在纤维帽最薄和巨噬细胞浸润最集中的部位;偏心斑块最易破裂的部位在纤维帽边缘或肩部,只有足够薄的纤维帽才有破裂的风险^[9]。尸检发现破裂的纤维帽平均厚度仅 23 μm , 95%破裂的纤维帽厚度 $<65 \mu\text{m}$,由此将薄纤维帽厚度定义为 $<65 \mu\text{m}$ ^[10]。薄纤维帽破裂的机制包括:(1)纤维帽平滑肌细胞丢失和胶原减少;(2)巨噬细胞浸润降解纤维帽基质胶原。

2.1 ESS 和斑块易损性

低 ESS 是促进冠脉粥样硬化发展、导致斑块不稳定的强刺激因素,也介导脂质沉着、斑块内产生新的滋养血管,使斑块容积增大^[11]。低 ESS 激活主要的基质金属蛋白酶(MMP) 2、9、12,并激活组织蛋白酶 K/S 相关的内源性抑制剂如基质金属蛋白酶组织抑制因子和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C,导致内弹性膜断裂。炎症细胞迁移进入冠脉中膜,进一步促进基质降解,导致冠脉斑块膨胀性重构,这是冠脉斑块病理生理学的关键特征之一。此外,低 ESS 增加 MMP 1、8、13、14 的活性,降解纤维帽的胶原。在 ACS 患者中,低 ESS 是预测斑块进展和管腔狭窄的独立危险因素^[12]。

2.2 ESS 和斑块破裂

狭窄性易损斑块本身处于异质性的 ESS 环境中,包括斑块的上游区肩部处于低 ESS 环境、斑块颈部处于高 ESS 环境、斑块下游区肩部处于低或震荡 ESS 环境;而斑块破裂主要发生在斑块上游区肩部,其下游区则更稳定,不易导致斑块破裂。斑块的狭窄部位在高速血流和 ESS 下发生局部侵蚀,也可导致斑块破裂;但高 ESS 与斑块侵蚀之间的关系

尚未明确^[13]。

2.3 血管壁压力

局部血管壁压力是另一个促进斑块破裂的主要局部因素。血管壁压力与血压成正比,与管腔面积成反比。在狭窄性斑块上游区肩部的血管壁压力最高,在非狭窄性斑块薄纤维帽处血管壁压力最高,并促进巨噬细胞聚集和局部微钙化。局部血流动力学因素 ESS 和血管壁压力、斑块成分、血管重构,对急性斑块破裂均起重要作用^[14]。

3 钙化与易损斑块的形成和破裂

早期研究认为,血管内超声(IVUS)发现的冠脉斑块中斑点状钙化与冠脉易损斑块有相关性;近期研究则认为,冠脉斑块内深部斑点状钙化是斑块进展的标志物之一,需要冠脉血运重建^[15-17]。一方面,与不稳定斑块相比,严重的钙化更趋于稳定的状态,但钙化也影响经皮冠脉介入(PCI)手术成功率及效果。另一方面,钙化与斑块负荷相关;不稳定斑块病变与局部钙沉积相关,IVUS 联合近红外光谱分析技术发现,IVUS 衰减的斑块中脂质核心斑块最多,其次为无回声斑块和斑点状钙化。目前认为,钙结节(calcific nodules)和斑点状钙化是易损斑块的形态学特征之一^[18-19]。

4 冠脉内膜侵蚀与冠脉内血栓形成

除了冠脉斑块纤维帽破裂导致 ACS 以外,冠脉斑块内膜侵蚀也可导致 ACS,其典型表现为病理性内膜增厚与厚纤维帽的粥样硬化斑块表面的内皮细胞侵蚀,冠脉内、外弹力膜完整,冠脉中膜发育良好;且与女性、中年、吸烟、高三酰甘油血症、糖尿病密切相关。研究表明,与罪犯病变为纤维帽破裂相比,近 1/3 的 STEMI 患者的罪犯病变具有纤维帽完整的冠脉内膜侵蚀的特点,即第一次冠脉造影时表现为更高的罪犯血管开通率、更小的脂质面积(即更大的管腔)与更少的血管腔内残余血栓(维持前向血流)^[20-22]。

5 易损斑块影像学检查

斑块破裂的风险与管腔面积、斑块负荷呈正相关,亦与冠脉近端部位相关。斑块负荷的严重程度是预测心血管事件的有力指标,更应重视^[23-24]。

光学相干断层显像(OCT)可评估冠脉斑块的易损性及其破裂的可能性,有助于判断 ACS 患者的预后^[25]。冠心病患者同时行 OCT 和 IVUS 的研究发现,在严重狭窄处薄纤维帽斑块的发生率是非严重狭窄处的 2 倍,但其绝对数量是非严重狭窄处的

1/3,且严重狭窄处的薄纤维帽斑块具有易损斑块的特征和更大的斑块负荷,提示其近期易致心血管事件;更多的轻中度狭窄病变则在远期随访中易出现心血管事件。分析 ACS 患者的冠脉内影像学特征发现,不仅薄纤维帽斑块,厚纤维帽($100\ \mu\text{m}$)粥样斑块也可能是罪犯病变^[26]。IVUS 虚拟组织成像技术分类中的薄纤维帽斑块的组织学特征与近红外线光谱学技术检测到的高脂质成分显著相关,二者联合应用可能更有效地检测出潜在的易损斑块^[27-28]。

6 小结

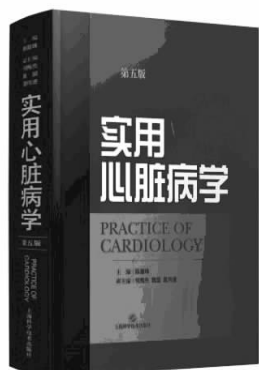
尽管目前的诊疗技术可以识别有高危易损斑块的高危冠心病患者,并予以积极改善生活方式、强化药物治疗或介入治疗干预,但仍需要新的预测不稳定斑块及其破裂风险的方法。通过更高分辨率的有创检查特异性识别易损斑块,以及通过分子影像技术进一步了解冠脉斑块的性质,可使高危患者得到更及时有效的治疗。

参 考 文 献

- [1] Tian J, Dauerman H, Toma C, et al. Prevalence and characteristics of tcf and degree of coronary artery stenosis: An oct, ivus, and angiographic study[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(7):672-680.
- [2] Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: The pathologists' view[J]. Eur Heart J, 2013, 34(10):719-728.
- [3] Sluimer JC, Kolodgie FD, Bijnens AP, et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(17):1517-1527.
- [4] 郝 扬. 斑块内新生血管的作用及应对[J]. 国际心血管病杂志, 2014, 41(1):14-17.
- [5] Mavrogeni S, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G. Contribution of cardiovascular magnetic resonance in the evaluation of coronary arteries[J]. World J Cardiol, 2014, 6(10):1060-1066.
- [6] Tian J, Ren X, Vergallo R, et al. Distinct morphological features of ruptured culprit plaque for acute coronary events compared to those with silent rupture and thin-cap fibroatheroma: A combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(21):2209-2216.
- [7] Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture[J]. Circ Res, 2014, 114(12):1852-1866.
- [8] Chatzizisis YS, Antoniadis AP, Wentzel JJ, et al. Vulnerable plaque: The biomechanics of matter [J]. Atherosclerosis, 2014, 236(2):351-352.
- [9] Pedrighi RM, de Silva R, Bovens SM, et al. Thin-cap fibroatheroma rupture is associated with a fine interplay of shear and wall stress[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(10):2224-2231.
- [10] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: A comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(5):1262-1275.
- [11] Koskinas KC, Chatzizisis YS, Papafakis MI, et al. Synergistic effect of local endothelial shear stress and systemic hypercholesterolemia on coronary atherosclerotic plaque progression and composition in pigs[J]. Int J Cardiol, 2013, 169(6):394-401.
- [12] Stone PH, Saito S, Takahashi S, et al. Prediction of progression of coronary artery disease and clinical outcomes using vascular profiling of endothelial shear stress and arterial plaque characteristics: The prediction study[J]. Circulation, 2012, 126(2):172-181.
- [13] Tousoulis D, Papageorgiou N, Synetos A, et al. Assessing vulnerable plaque: Is shear stress enough? [J]. Int J Cardiol, 2014, 172(1):e135-e138.
- [14] Zhou J, Li YS, Chien S. Shear stress-initiated signaling and its regulation of endothelial function[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(10):2191-2198.
- [15] Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: Past, present, and future [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2015, 8(5):579-596.
- [16] Alluri K, Joshi PH, Henry TS, et al. Scoring of coronary artery calcium scans: history, assumptions, current limitations, and future directions[J]. Atherosclerosis, 2015, 239(1):109-117.
- [17] Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: The key to the primary prevention of coronary artery disease[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2014, 43(4):893-911.
- [18] Mintz GS. Intravascular imaging of coronary calcification and its clinical implications[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2015, 8(4):461-471.
- [19] Kataoka Y, Puri R, Hammadah M, et al. Spotty calcification and plaque vulnerability in vivo: Frequency-domain optical coherence tomography analysis[J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2014, 4(6):460-469.
- [20] Saia F, Komukai K, Capodanno D, et al. Eroded versus ruptured plaques at the culprit site of STEMI: In vivo pathophysiological features and response to primary PCI[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2015, 8(5):566-575.
- [21] Prati F, Uemura S, Souteyrand G, et al. Oct-based diagnosis and management of stemi associated with intact fibrous cap [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2013, 6(3):283-287.
- [22] Hu S, Jia H, Vergallo R, et al. Plaque erosion: In vivo diagnosis and treatment guided by optical coherence tomography[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(6):

- e63-64.
- [23] Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the "vulnerable plaque": Transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(8):846-855.
- [24] Albaghdadi MS, Muse ED. Vulnerable plaque: Absence of evidence or evidence of absence[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(6):757-758.
- [25] Sinclair H, Bourantas C, Bagnall A, et al. Oct for the identification of vulnerable plaque in acute coronary syndrome [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2015, 8(2):198-209.
- [26] Toutouzas K, Tsiamis E, Karanasos A, et al. Morphological characteristics of culprit atheromatic plaque are associated with coronary flow after thrombolytic therapy: New implications of optical coherence tomography from a multicenter study[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(5): 507-514.
- [27] Puri R, Madder RD, Madden SP, et al. Near-infrared spectroscopy enhances intravascular ultrasound assessment of vulnerable coronary plaque: A combined pathological and in vivo study[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35 (11):2423-2431.
- [28] Oemrawsingh RM, Cheng JM, Garcia-Garcia HM, et al. Near-infrared spectroscopy predicts cardiovascular outcome in patients with coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(23):2510-2518.
- (收稿:2016-01-29 修回:2016-05-12)
(本文编辑:丁媛媛)

我国心脏病学经典权威教科书《实用心脏病学》第 5 版出版



《实用心脏病学》是我国第一部心脏病学专著,初版出版于 1962 年,由我国心脏病学奠基者董承琅教授和陶寿淇教授发起编写。半个世纪以来,《实用心脏病学》培育了我国一代又一代心血管医师,是我国最经典、最权威的心脏病学教科书。《实用心脏病学》第 5 版已由上海科学技术出版社于 2016 年 3 月出版。

《实用心脏病学》第 5 版由著名心脏病学家、中国工程院院士陈灏珠教授主编,著名心脏病学家何梅先教授、魏盟教授以及中国科学院院士葛均波教授担任副主编,100 名心脏病学专家共同编写,达 320 万字。《实用心脏病学》第 5 版有以下特点:

- 邀请全国各心血管学领域的顶级专家撰写,作者达百位,代表了我国心血管领域的最高水平。
- 以心血管临床医师为核心读者,围绕着其需求编写,临床实用性非常强。
- 内容选择精当而系统、全面,在基础与临床、前沿与经典方面把握恰当。
- 反映心脏病学领域近年来突飞猛进的发展,涵盖了心血管介入、影像、药物等领域的热点和重点问题,体现了转化医学和精准医学的发展。

本书的读者对象为各级心血管专科医师、内科医师、外科医师、儿科医师以及相关研究人员和医学生。欢迎广大读者购买! 购买途径:

- (1)各大新华书店、医药科技书店。
- (2)网络书店:上海科学技术出版社天猫旗舰店、当当网、亚马逊卓越网、京东商城。
- (3)邮购:上海市钦州南路 71 号,上海科学技术出版社读者服务部,邮编:200235,联系人:殷和德,电话:021-64085630。