

# 急性冠脉综合征斑块病理的性别差异

李梅 陈蕊 周烨 袁伟 王琳 陈楠 段俊颖 徐冲

**【摘要】** 急性冠脉综合征 (ACS) 是冠状动脉粥样硬化斑块发生破裂或侵蚀, 继发完全或不完全闭塞性血栓, 造成心肌急性缺血缺氧的一组临床综合征。ACS 在发病机制、临床诊治及预后均存在性别差异, 女性更易发生斑块侵蚀, 男性更易发生斑块破裂, 其受胆固醇, 吸烟及年龄等危险因素影响。影像学检测 (冠状动脉 CT、血管内超声成像和光学相干断层扫描) 也发现不同性别冠状动脉斑块成分及形态的差异。该文介绍 ACS 患者男性及女性冠状动脉斑块形态的差异。

**【关键词】** 急性冠脉综合征; 斑块表征; 性别差异

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2024.03.005

急性冠脉综合征 (ACS) 是全世界发病率和死亡率都较高的冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病), 包括不稳定型心绞痛、ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 和非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI)。ACS 患者在危险因素、临床表现、病理生理过程、治疗及预后方面均存在性别差异。不同冠状动脉斑块表征的再灌注治疗策略不同<sup>[1]</sup>。然而, 现有研究对 ACS 冠状动脉斑块病理组织学特点是否存在性别差异的结论并不一致。

## 1 ACS与冠状动脉粥样硬化

ACS 主要是由冠状动脉粥样硬化斑块发生破裂或侵蚀引起, 少数由冠状动脉夹层、动脉炎、心肌桥、血栓栓塞或冠状动脉痉挛引起<sup>[2]</sup>。冠状动脉内皮功能障碍可促进单核细胞活化和血小板聚集。循环单核细胞向内皮下归巢内化, 分化为巨噬细胞, 吞噬氧化的胆固醇, 成为泡沫细胞, 构成动脉粥样硬化的核心。氧化脂质可通过不同炎症介质募集和活化单核巨噬细胞, 引起炎症反应。去除胆固醇失败的巨噬细胞通过促进自身凋亡, 将胆固醇释放到血管壁, 诱导血管平滑肌细胞凋亡; 此外, 巨噬细胞释放促血栓形成的组织因子及使斑块纤维帽变薄的基质金属蛋白酶 (MMP), 促进易损斑块形成<sup>[3]</sup>。与 ACS 相关的 3 种典型易损斑块包括: 斑

块破裂 (55%~60%), 斑块侵蚀 (30%~35%) 及钙化结节 (2%~7%)<sup>[4]</sup>。

### 1.1 斑块破裂

薄纤维帽粥样硬化斑块 (TCFA) 易于破裂, 其主要病理特征为富含脂质的坏死核心超过斑块的 30%, 薄纤维帽 (纤维帽厚度  $< 65 \mu\text{m}$ ) 富含活化巨噬细胞及 T 细胞, 平滑肌细胞成分少, 伴有冠状动脉扩张的正性重构, 新生血管的珊瑚样分支增加。部分破裂斑块无炎症反应, 多形成闭塞性红色血栓<sup>[5]</sup>。

### 1.2 斑块侵蚀

斑块侵蚀部位内皮细胞缺失, 暴露的内膜主要由平滑肌细胞和蛋白聚糖组成, 表现为病理性内膜增厚或中膜完整的纤维粥样斑块, 缺乏大脂质核, 形成的血栓多为非闭塞性白色血栓。与斑块破裂相反, 斑块侵蚀多伴有引起血管腔进一步狭窄的负性重构, 且炎症反应和管腔狭窄严重程度均低于斑块破裂<sup>[6]</sup>。研究表明斑块侵蚀不适合冠状动脉支架植入术, 更适合抗栓治疗<sup>[7]</sup>。

### 1.3 钙化结节

钙化结节通常发生在老年人和严重迂曲钙化的动脉。血管内超声可见钙化结节不规则, 突出于血管腔, 是在钙化基质基础上覆盖骨性小结节样物质。伴有血栓的钙化结节纤维帽断裂, 内皮细胞缺失, 存在明显的血管正性重构<sup>[8]</sup>。前景研究 (PROSPECT) 表明, 钙化结节的患病率为每支动脉 17%, 每例患者 30%。在 85% 的左前降支和 86% 的左回旋支中, 钙化结节位于距离冠状动脉开口小于 40 mm 处, 而在右冠状动脉中钙化结节分布

基金项目: 江苏省自然科学基金 (BK20181227); 江苏省六大人才高峰项目 (WSN-126); 江苏省社会发展基金 (BE2021694); 镇江市社会发展基金 (FZ2018032)

作者单位: 212001 镇江, 江苏大学附属医院病理科 (李梅), 心内科 (陈蕊, 周烨, 袁伟, 王琳, 陈楠, 段俊颖, 徐冲)

通信作者: 陈蕊, E-mail: chenruicardiology@outlook.com

均匀且在远端分布<sup>[9]</sup>。

## 2 冠状动脉斑块特征的性别差异

目前对冠状动脉粥样硬化斑块的检测主要包括尸检和影像学检测。影像学检测包括冠状动脉 CT (CTA)、血管内超声成像 (IVUS) 及光学相干断层扫描 (OCT)。

### 2.1 尸检

Kramer 等<sup>[10]</sup>发现女性冠状动脉猝死患者斑块侵蚀伴晚期血栓发生率高于斑块破裂,而男性斑块破裂比例高于女性。另 1 项尸检研究也发现急性心肌梗死斑块侵蚀是冠状动脉血栓形成的重要原因,女性发生率高于男性 (37.4% 对 18.5%),性别是与斑块侵蚀显著相关的唯一因素<sup>[11]</sup>。Yahagi 等<sup>[12]</sup>在冠状动脉猝死的尸检研究中发现男性急性血栓形成发生率高于女性 (53% 对 46%);50 岁以上女性与 50 岁以下相比,斑块侵蚀发生率更低 (32% 对 84%),斑块破裂发生率更高 (53% 对 16%);老年男性与年轻男性斑块破裂发生率相似 (75% 对 69%),但年轻男性斑块侵蚀发生率更高 (29% 对 18%)。总之,女性比男性更易发生斑块侵蚀 (58% 对 24%),男性比女性更易发生斑块破裂 (71% 对 33%)<sup>[12]</sup>。Burke 等<sup>[13]</sup>也发现 50 岁以上绝经后的女性比年轻女性更易发生斑块破裂,斑块破裂与总胆固醇水平升高相关;而斑块侵蚀多发生在绝经前女性,与吸烟相关。此外,冠状动脉猝死的绝经后女性平均脂质核心指数及钙化程度均高于年轻女性,且老年女性的纤维帽更薄。其他参与斑块形成和进展的危险因素也会影响斑块成分。1 项专门针对女性冠状动脉猝死的尸检研究表明,与外伤死亡的女性相比,斑块破裂的女性总胆固醇水平更高,斑块侵蚀的女性更可能是吸烟者<sup>[14]</sup>。

### 2.2 CTA

CTA 能无创评估冠状动脉狭窄程度及斑块特征。女性 ACS 患者罪犯血管前驱病变的纤维斑块和纤维脂肪斑块体积小于男性;而钙化斑块体积、斑块坏死核心体积 (NC) 及最大管腔狭窄无性别差异<sup>[15]</sup>。Mautner 等<sup>[16]</sup>对冠状动脉旁路移植术后患者行 CTA 检查发现,与男性相比,女性的自身冠状动脉及移植后的大隐静脉内含有更多的细胞纤维组织,而致密纤维组织含量则较少。

### 2.3 IVUS

IVUS 利用超声探测血管内、血管壁及其周围组织结构,具有较深的成像深度,但空间分辨率较

低<sup>[17]</sup>。Hong 等<sup>[18]</sup>使用虚拟组织学 IVUS 对 362 例 ACS 患者的罪犯血管斑块成分进行分析发现,与男性相比,女性更易患糖尿病,NC 更大,超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 更高且 TCFA 的发生率更高。与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的 NC 显著增加,且 hs-CRP 显著升高;然而糖尿病女性和男性之间,以及 hs-CRP 升高的女性和男性之间在斑块成分方面差异无统计学意义。糖尿病和 hs-CRP 是 TCFA 的独立预测因子,而非女性。因此,该研究认为 ACS 斑块成分的性别差异是由不同性别的危险因素差异造成的。相反,在 PROSPECT 研究中,应用灰阶 IVUS 及虚拟组织学 IVUS 在 ACS 患者中发现斑块破裂在女性中较少见;女性血管腔及 NC 均较小,其他斑块表型包括病理性内膜增厚、TCFA、厚纤维帽动脉粥样硬化斑块及斑块负荷均无性别差异。有研究发现在 1、2、3 年的随访中,由罪犯血管和非罪犯血管引起的主要不良心脏事件发生率无性别差异,但女性因罪犯血管相关的心绞痛再住院的比例更高。男性中对 3 年主要不良心血管事件发生有预测价值的是非罪犯血管管腔面积  $<4\text{ mm}^2$ 、斑块负荷  $>70\%$  及 TCFA,而在女性中仅斑块负荷和 TCFA 有预测价值<sup>[19]</sup>。应用虚拟组织 IVUS 观察冠心病患者发现,女性患者非罪犯血管斑块的斑块负荷、纤维组织、纤维钙化组织及致密钙化体积均小于男性<sup>[20]</sup>。

### 2.4 OCT

OCT 利用红外线对斑块表面成分及微结构进行成像,分辨率高,但穿透深度有限<sup>[21]</sup>。OCT 评估罪犯血管斑块形态发现,在 STEMI 患者中脂质长度、脂质弧、最小纤维帽厚度或最小管腔面积、TCFA、微血管、巨噬细胞浸润、胆固醇结晶及钙化方面均无性别差异,这可能与入选女性患者中多为绝经后女性相关<sup>[22]</sup>。另 1 项 OCT 研究比较 ACS 患者罪犯血管斑块形态特征发现,在 STEMI 患者中女性斑块破裂面积及主要坏死核心巨噬细胞浸润程度均大于男性。在 NSTEMI 中,女性脂质斑块较少。但多变量分析发现女性不是斑块破裂的危险因素<sup>[23]</sup>。1 项对 140 例接受直接经皮冠状动脉介入治疗的 STEMI 患者进行 OCT 研究发现,匹配年龄的患者在罪犯血管斑块形态与冠状动脉血栓形成相关的因素方面无性别差异<sup>[24]</sup>。该研究的年龄匹配算法可能在本质上减少了基线临床特征的性别差异,包括减少纳入斑块侵蚀发生率较高的年轻

女性。相反, Kataoka 等<sup>[25]</sup>对 35 例女性及 80 例男性 ACS 患者进行的 OCT 研究发现, 与男性相比, 女性脂肪弧较小, 斑块侵蚀率较高(11.4%对 0.6%), 胆固醇结晶率(28.6%对 38.2%)和钙化率(10.0%对 23.7%)均较低, 这些差异在调整临床人口统计学后仍然存在。男性的 TCFA 集中在近端动脉节段, 但女性的 TCFA 则分布均匀<sup>[25]</sup>。Kim 等<sup>[26]</sup>研究 ACS 患者斑块特点的性别差异发现, 年龄<50 岁的男性及 61~70 岁的女性斑块侵蚀发生率较高; 而在 71~80 岁的人群中, 斑块破裂是 ACS 的主要病因, 但无性别差异。Dai 等<sup>[27]</sup>研究 STEMI 患者斑块侵蚀发现, 年龄<50 岁的女性更易发生斑块侵蚀; 在男性中也有类似趋势。男性人群中, 分叉病变和吸烟是斑块侵蚀的重要危险因素; 而年龄<50 岁是女性斑块侵蚀的预测因子。1 项对 ACS 患者斑块形态学的研究同样发现在不同年龄组之间, 罪犯血管斑块存在显著的性别差异。女性在斑块破裂和斑块易损性特征如脂质斑块、TCFA、微结构如巨噬细胞、胆固醇结晶、钙化等方面随年龄增长呈显著上升趋势, 在男性中未观察到此现象。男性和女性斑块侵蚀的患病率均随年龄增加而降低; 男性和女性的罪犯血管斑块钙化的患病率均随年龄增加而增加<sup>[28]</sup>。雌激素具有抗动脉粥样硬化作用, 如促进内皮细胞生长, 修复内皮损伤和抑制平滑肌细胞增殖<sup>[29]</sup>。雌激素还抑制氧化低密度脂蛋白胆固醇, 降低 MMP 表达抑制其触发斑块破裂。此外, 雌激素可能影响纤维帽的稳定性, 调节 MMP 的活性, 这可以解释女性绝经后更高的斑块破裂发生率<sup>[13]</sup>。斑块侵蚀与斑块破裂有不同的炎症细胞, 如具有髓过氧化物酶的粒细胞和较少的巨噬细胞。斑块侵蚀中发现雌激素与活化的平滑肌细胞中较高水平的髓过氧化物酶、透明质酸沉积和跨膜黏附糖蛋白相关<sup>[30]</sup>。雌激素在斑块破裂中可能具有保护和抗炎作用, 但在斑块侵蚀中不起作用。此外, 比较冠心病非罪犯血管斑块特征的性别差异时发现, 与女性相比, 男性非罪犯血管斑块有更大的脂核长度和脂质指数, 这一差异可能与男性吸烟比例更高有关<sup>[31]</sup>。

### 3 小结

现有研究对 ACS 斑块特点的性别差异并不完全一致, 原因可能是不同研究中患者的临床基线不同、纳入女性样本量偏小及检测方法不同。总之, 年龄对 ACS 斑块特征的性别差异有重要影响,

不同危险因素对性别的影响不同。未来更多研究应扩大样本量, 调整特定男性和女性群体的危险因素, 充分发挥腔内影像学作用, 积极探索 ACS 病理组织形态学的性别差异。

### 参 考 文 献

- [1] Partida RA, Libby P, Crea F, et al. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22):2070-2076.
- [2] Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review[J]. *JAMA*, 2022, 327(7):662-675.
- [3] Kobiyama K, Ley K. Atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018, 123(10):1118-1120.
- [4] Kubo T, Terada K, Ino Y, et al. Combined use of multiple intravascular imaging techniques in acute coronary syndrome[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 8: 824128.
- [5] Hafiane A. Vulnerable plaque, characteristics, detection, and potential therapies[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2019, 6(3):26.
- [6] Fahed AC, Jang IK. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(10):724-734.
- [7] Vergallo R, Jang IK, Crea F. New prediction tools and treatment for ACS patients with plaque erosion[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 318:45-51.
- [8] Jinnouchi H, Sato Y, Sakamoto A, et al. Calcium deposition within coronary atherosclerotic lesion: implications for plaque stability[J]. *Atherosclerosis*, 306:85-95.
- [9] Xu Y, Mintz GS, Tam A, et al. Prevalence, distribution, predictors, and outcomes of patients with calcified nodules in native coronary arteries: a 3-vessel intravascular ultrasound analysis from Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree (PROSPECT)[J]. *Circulation*, 2012, 126(5):537-545.
- [10] Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(2):122-132.
- [11] Arbustini E, Dal Bello B, Morbini P, et al. Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction[J]. *Heart*, 1999, 82(3):269-272.
- [12] Yahagi K, Davis HR, Arbustini E, et al. Sex differences in coronary artery disease: pathological observations[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1):260-267.
- [13] Burke AP, Farb A, Malcom G, et al. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis[J]. *Am Heart J*, 2001, 141(2 Suppl):S58-S62.
- [14] Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women[J]. *Circulation*, 1998, 97(21):2110-2116.
- [15] Conte E, Dwivedi A, Mushtaq S, et al. Age- and sex-related features of atherosclerosis from coronary computed tomography



- angiography in patients prior to acute coronary syndrome: results from the ICONIC study[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(1):24-33.
- [16] Mautner SL, Lin F, Mautner GC, et al. Comparison in women versus men of composition of atherosclerotic plaques in native coronary arteries and in saphenous veins used as aortocoronary conduits [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 21(6):1312-1318.
- [17] Machara A, Matsumura M, Ali ZA, et al. IVUS-guided versus OCT-guided coronary stent implantation: a critical appraisal[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(12):1487-1503.
- [18] Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, et al. Gender differences in coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome: virtual histology-intravascular ultrasound analysis[J]. *J Cardiol*, 2010, 56(2):211-219.
- [19] Lansky AJ, Ng VG, Machara A, et al. Gender and the extent of coronary atherosclerosis, plaque composition, and clinical outcomes in acute coronary syndromes[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(3Suppl):S62-S72.
- [20] 杜卓, 于波. 急性冠状动脉综合征腔内影像学性别差异研究进展[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2021, 29(4):223-226.
- [21] Nishimiya K, Poduval RK, Tearney GJ. OCT emerging technologies: coronary micro-optical coherence tomography[J]. *Interv Cardiol Clin*, 2023, 12(2):237-244.
- [22] Sun R, Sun L, Fu Y, et al. Culprit plaque characteristics in women vs men with a first ST-segment elevation myocardial infarction: in vivo optical coherence tomography insights[J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(12):1285-1290.
- [23] Giordana F, Errigo D, D'Ascenzo F, et al. Female sex impact on culprit plaque at optical coherence tomography analysis in the setting of acute coronary syndrome in OCT-FORMIDABLE registry[J]. *Future Cardiol*, 2020, 16(2):123-131.
- [24] Guagliumi G, Capodanno D, Saia F, et al. Mechanisms of atherothrombosis and vascular response to primary percutaneous coronary intervention in women versus men with acute myocardial infarction: results of the OCTAVIA study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(9):958-968.
- [25] Kataoka Y, Puri R, Hammadah M, et al. Sex differences in nonculprit coronary plaque microstructures on frequency-domain optical coherence tomography in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9(8):e004506.
- [26] Kim HO, Kim CJ, Kim W, et al. Relative risk of plaque erosion among different age and sex groups in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020, 49(3):352-359.
- [27] Dai J, Xing L, Jia H, et al. In vivo predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22):2077-2085.
- [28] Seegers LM, Araki M, Nakajima A, et al. Sex differences in culprit plaque characteristics among different age groups in patients with acute coronary syndromes[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2022, 15(6):e011612.
- [29] Yen CH, Hsieh CC, Chou SY, et al. 17Beta-estradiol inhibits oxidized low density lipoprotein-induced generation of reactive oxygen species in endothelial cells[J]. *Life Sci*, 2011, 59(7):1104-1108.
- [30] Mathur P, Ostadal B, Romeo F, et al. Gender-related differences in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2015, 29(4):319-327.
- [31] Tian J, Wang X, Tian J, et al. Gender differences in plaque characteristics of nonculprit lesions in patients with coronary artery disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1):45.
- (收稿:2023-06-29 修回:2024-02-20)
- (本文编辑:王雨婷)

(收稿:2023-06-29 修回:2024-02-20)

(本文编辑:王雨婷)

(上接第 132 页)

- [34] Balkhy HH, Nisivaco S, Kitahara H, et al. Robotic off-pump totally endoscopic coronary artery bypass in the current era: report of 544 patients[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 61(2):439-446.
  - [35] Angelini GD, Wilde P, Salerno TA, et al. Integrated left small thoracotomy and angioplasty for multivessel coronary artery revascularisation[J]. *Lancet*, 1996, 347(9003):757-758.
  - [36] 中国冠状动脉杂交血运重建专家共识（2022）编写组. 中国冠状动脉杂交血运重建专家共识（2022）[J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2022, 38(7):385-395.
  - [37] Tajstra M, Hrapkowicz T, Hawranek M, et al. Hybrid coronary revascularization in selected patients with multivessel disease: 5-year clinical outcomes of the prospective randomized pilot study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018, 11(9):847-852.
  - [38] Li D, Guo Y, Gao Y, et al. One-stop hybrid coronary revascularization versus off-pump coronary artery bypass grafting in patients with multivessel coronary artery disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:755797.
  - [39] Yu L, Zhu K, Du N, et al. Comparison of hybrid coronary revascularization versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2022, 17(1):147.
  - [40] 沈刘忠, 胡盛寿, 徐波, 等. 一站式复合技术与冠状动脉旁路移植术及经皮冠状动脉介入治疗在冠状动脉多支病变治疗中的对比研究[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1):24-29.
- （收稿:2023-05-12 修回:2024-04-03）  
（本文编辑:王群）

(收稿:2023-05-12 修回:2024-04-03)

(本文编辑:王群)