

从血管生物学的一些研究看心肌梗塞的发病机制

V. Fuster(哈佛)

1912年 Herrick 提示冠脉急性血栓形成造成AMI。但60年代对血栓的作用大加质疑。到了1980年 DeWood 等说明大多数心梗的十分早期事件是冠脉血栓形成,溶栓疗法由此蓬勃发展。但冠状动脉血栓何以只发生于某些个体,发生于动脉粥样硬化的某些区域?

10年来,组织病理和实验研究均提示动脉粥样硬化常出现于来回振荡剪力应激之处(弯曲处、分叉处等),造成该处内皮功能不良— I型损伤,脂质异常、高血压、免疫复合物、病毒感染、吸烟等通常认为“致动脉粥样硬化”危险因子加重这种损伤。内皮的这种极小的改变使脂质及大单核细胞(巨噬细胞)易聚于动脉壁内。近年用目察和机电技术实时地观察活内皮细胞的表面。结合在体内反映出来的细胞内和细胞表面的生化事件,同时识别出血液中的粘附和浸润细胞,使人们对动脉粥样硬化的启动阶段的血流力、随后的转导过程和内皮表面的粘附分子的表达、接着大单核细胞与血管壁相互作用有所了解。

由大单核细胞变来的巨噬细胞参与氧化LDL的摄取和代谢。一旦达到饱和就释放毒性产物(例如自由基、脂质氧化产物),使内皮脱落— I型损伤— 随之血小板聚集。巨噬细胞、血小板释放细胞素及生长因子,内皮促使SMC迁移及增生,形成“纤维内膜病变”或主要是“富含脂质病变”的外壳。外科斑块切除术和尸检标本的评估中MR₁、细胞免疫组织化学、电子计算机平面测量等各种新技术的应用又大大丰富了人们得自血管造影、血管超声、病理资料等较传统的方法的知识。我们发现单价不饱和脂肪酸/多价不饱和脂肪酸比例相对增高的富含脂质的病变,在造影上看,造成的阻塞似较少(虽然它们在病理上可能是大的,但仅表示<50%狭窄)但易破裂— I型损伤。这是很可能的,因为它们软而且含有大量的巨噬细胞,后者释放胶原酶—

I,“消化”细胞外的基质。斑块破裂后血栓形成。

我们用各种影象和组化方法,在“ex vivo”灌注Chamber,在“体内猪”模型和人体研究了斑块破裂和血栓形成。我们和其他学者的研究结果提示斑块破裂时某些与血管壁有关的因素和特异的体循环“致血栓”因素影响致血栓性的程度,因而决定着斑块破裂的后果和各种急性缺血性症候群的出现,尤其是心肌梗塞:(1)流体力学因子。斑块破裂后狭窄越严重,局部剪力(Shear rate)越高,因而增加血小板聚集及血栓形成,如果破裂部位包括斑块顶,剪力高,血小板聚集的可能大得多。(2)斑块损伤和接触底物的程度。斑块破裂在动脉腔内产生一个粗糙的表面,刺激闭塞性血栓形成。血栓的形成受损伤的程度,更重要的是已暴露的粥样斑块的各种成份的影响。我们研究过人的动脉粥样硬化斑块的致血栓性:脂纹(只有泡沫细胞)、纤维脂质斑块(基质胶原少,无胆固醇结晶)、纤维斑块(基质富含胶原)、粥样斑块(富含脂质,有大量的胆固醇结晶)和正常内膜。粥样“富含脂质”斑块暴露出的脂质中心最易形成血栓,其致栓性4~6倍于其他底物。这个富含脂质的中心之所以致栓性高,部分是由于组织因子介导的促凝活性水平高,因此易于造成急性冠心症候群,不但与它们易破,还与它们的致栓性高有关。(3)血管收缩。实验和临床观察均提示,在斑块破裂和血栓形成处,依赖血小板和依赖凝血酶的血管收缩,在急性冠状症候群中可能亦起一定作用,也部分地继发于某些危险因子(如吸烟、高脂血症),内皮功能不良造成了血管收缩过度。后者尤其与EDRF的丧失或弥散不良,或与内皮素— I释放增多有关。(4)体循环因子。临床和实验资料提示,斑块破裂时,4种体循环因子可能促成血栓形成:血清去甲肾上腺素水平(如应激、吸烟、早晨)、血胆固醇水平、纤溶功能不良(血清Lp(a)和PAI水平

(下转第66页)

(上接第 85 页)

高)和高凝状态(F1.2 和 FPA 作为标志)。总之,斑块破裂时少数这些“致血栓”危险因子可能只造成一个小的血栓。随后纤维化、机化,斑块逐渐增大;多数的危险因子可能形成一个大的闭塞性但不稳定的血栓,如见于不稳定心绞痛或无 Q 波心梗者,或成为一个闭塞性、固定的血栓,如见于 Q 状梗塞者。

更全面了解冠脉血栓性闭塞,还需要心机的侧枝循环和微循环方面的解释:(1)血管生成—保护作用。我们发现 2/3 的冠脉闭塞发生于慢性高度狭窄之处。推测系由于与血液淤滞和/或内皮断裂有关(无斑块断裂,因为如此严重的狭窄的斑块已纤维化)的冠脉血栓形成。因为逐渐出现了保护性侧枝循环,冠脉闭塞一般无症状,不发生心梗。6 种实验动物模型作冠脉结扎,与侧枝循环不发达的动物比较,侧枝循环形成良好的动物不容易发生

MI 和猝死。据此,正在用猪模型研究一些新方法和技术,以期深入了解侧枝循环,血管生成和生长因子的治疗意义,(2)微血管病—危险因子。日益增多的论据提示通常的冠心病危险因子(如高脂血症,吸烟)也可能影响微循环的内皮,使血管收缩,流量减低。在冠脉发生闭塞时,心肌保护较差,而改善危险因子,除了稳定粥样斑块以外,还可能通过改善微循环血流量而改善预后。若发生冠脉闭塞,心肌保护可能较好。

将来要更好地预防心肌梗塞和其他缺血症候群,或改善它们的临床预后,有赖于进一步了解血管壁上及血管壁内所发生的复杂事件,进行多学科探讨,包括分子遗传学、细胞生物学、组织化学、生理学,应用于动物及人体研究,同时配合反映人体解剖学的影象,人的临床和流行病学观察,我们对问题的了解将继续深入。

(余国膺 译)