

冠状动脉粥样硬化斑块组成成分与斑块破裂的关系

郭爱桃 综述 韦立新 李向红 审校

(中国人民解放军总医院病理科, 北京 100853)

主题词 动脉粥样硬化; 心肌缺血; 斑块破裂; 血栓形成; 肌, 平滑; 金属蛋白酶

摘要 冠状动脉粥样硬化斑块破裂是导致血栓形成引起急性缺血性冠状动脉综合征的主要原因, 斑块自身组成成分与斑块破裂的关系非常密切。本文概述了斑块组成成分在斑块破裂中所起的作用, 并对易破斑块的识别和斑块破裂的预防作一简要叙述。

随着对冠心病病理生理机制认识的不断深入, 人们提出了急性缺血性冠状动脉综合征 (acute ischemic coronary syndrome, AICS) 的新概念。急性缺血性冠状动脉综合征包括不稳定型心绞痛、非 Q 波心肌梗死、急性心肌梗死和心脏缺血性猝死^[1]。研究证实, 冠状动脉粥样硬化斑块由稳定转为不稳定, 继而破裂导致血栓形成是急性缺血性冠状动脉综合征最主要的发病机制^[2, 3]。因此, 近十几年来, 斑块不稳定及其破裂的机制引起人们高度重视并作了大量研究工作, 但导致斑块破裂的确切机制仍然不清楚。目前认为, 斑块破裂不仅决定于其组成成分 (内因), 而且与施加于其上的循环外力 (外因) 有关, 前者使斑块具有易破潜能, 后者触发或加速易损斑块破裂。斑块的组成成分是影响破裂与否的先决条件, 本文对导致斑块破裂的内因作一综述。

1 不同冠状动脉粥样硬化斑块的病理特征

在缺血性心脏病患者中, 冠状动脉广泛地被粥样硬化斑块所累及, 斑块的组成、强度、易损性及成血栓性常因个体或斑块不同而不同。成熟的粥样硬化斑块主要由两种成分组成: 一种是富含脂质的柔软的粥样物质 (脂质坏死核心); 另一种是覆盖脂质坏死核心的较坚硬的纤维帽。纤维帽主要由细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 组成, 尤其是胶原纤维, 其中有数量不等的细胞成分。自 1988 年提出“稳定斑块”与“不稳定斑块”的概念以来, 学者们经过大量的研究对二者的病理学特征基本已达到共识。“稳定斑块”常为同心性斑块, 其纤维帽较厚, 脂质坏死核心小或无, 平滑肌细胞多而炎性细胞较少, 这种斑块中胶原通常占 70% 以上, 强度大不易破裂, 临床影响相对要小得多。而“不稳定斑块”多为偏心性斑块, 脂质坏死核心大 (占斑块体积的 40% 以上), 纤维帽很薄, 尤其在偏心性纤维帽的边缘 (也称肩部), 可见大量炎性细胞 (包括巨噬细胞、T 淋巴细胞及肥大细胞) 浸润, 平滑肌细胞极少^[4, 5], 这种斑块容易破裂, 使血液中凝血系统蛋白与斑块内具有高度成血栓性的物质接触, 导致血栓形成, 引起急性缺血性冠状动脉综合征。尸检发现稳定型心绞痛患者冠状动脉粥样硬化斑块大部分为稳定斑块, 而不稳定斑块则多见于死于急性缺血性冠状动脉综合征的病例。

2 脂质坏死核心与斑块破裂

脂质坏死核心的大小及成分是决定斑块易损性的重要因素。导致急性缺血性冠状动脉综合征的病变中脂质含量明显增多。Davies 等^[6]发现, 脂质坏死核心在冠状动脉粥样硬化斑块中所占比例越大, 斑块越易破裂。他们认为, 当脂质坏死核心在斑块中所占比例超过 40% 时, 斑块极易破裂。冠状动脉壁在外周血压的作用下产生张力, 软的脂质坏死核心难以承受施加于其上的张力, 过多的张力便重新分配并集中于与其毗邻的纤维帽上, 尤其是肩部。计算机模拟实验证实, 纤维帽所承受的张力随着脂质坏死核心的扩大而增高。此外, 斑块内脂质成分也影响着斑块的易损性, 粥样物质越软, 重新分配到纤维帽上的力越多, 斑块越易破裂^[2]。脂质坏死核心富含胆固醇及胆固醇酯, 体温条件下斑块内脂质以胆固醇结晶形式存在时为胶状, 斑块稳固不易破裂; 而当脂质以胆固醇酯形式存在时, 体温下条件为液状, 易流动, 斑块变软容易破裂^[3]。尸体解剖及冠状动脉斑块切除术均发现 AICS 的病例中有 85% 脂质坏死核心是不定型的粥样坏死物, 胆固醇结晶很少见。

3 炎性细胞浸润与斑块破裂

斑块内炎性细胞浸润是影响其稳定性的另一重要因素。大量研究发现, 巨噬细胞、泡沫细胞及 T 淋巴细胞是易破及已破裂斑块中的主要细胞成分。偏心性斑块的肩部是活动性炎症及斑块破裂最易发生的部位。破裂的纤维帽常见到重度巨噬细胞源性泡沫细胞浸润, 这些巨噬细胞多表达人白细胞抗原-DR 等抗原标记, 表明该处的巨噬细胞处于活化状态^[8]。体外机械实验也证实巨噬细胞浸润确实削弱了浸润处的纤维帽, 使其承受张力的能力下降而容易破裂^[9]。斑块破裂处除大量巨噬细胞外, 还有很多淋巴细胞浸润, 这些淋巴细胞免疫组织化学染色 CD3 抗原均阳性而 CD20 抗原阴性, 其中一些细胞还表达 CD8 抗原及人白细胞抗原-DR, 证明这些细胞为 T 淋巴细胞且具有生物学活性^[8]。活化的 T 淋巴细胞可产生白介素-1 (interleukin-1, IL-1) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 调节血管内皮细胞产生巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony

stimulating factor, MCSF), 促进斑块内单核巨噬细胞增殖并使其激活。近年的研究发现, 人冠状动脉粥样硬化斑块中也有肥大细胞聚集, 尤其在肩部。Kaartinen 等^[12]发现, 纤维帽肩部的肥大细胞是正常内膜的 50 倍, 其中脱颗粒(活化的)者占 85%, 而在正常内膜只占 18%。这些活化的炎性细胞可分泌一些蛋白溶解酶和细胞因子, 通过影响纤维帽的厚度而加速斑块破裂^[8, 10-12]。

4 纤维帽的厚度与斑块破裂

覆盖脂质坏死核心的纤维帽的厚度对斑块稳定与否起重要作用, 纤维帽一旦破裂, 斑块内具有高度成血栓性的物质, 如脂质、胶原以及巨噬细胞产生的组织因子即与血液成分接触, 启动凝血系统, 形成血栓阻塞管腔, 引起急性缺血性冠状动脉综合征。组成纤维帽的细胞外基质, 包括胶原纤维、蛋白多糖及弹性蛋白等, 为斑块内平滑肌细胞所合成。胶原含量越少, 纤维帽越薄, 斑块越容易破裂。Davies 等^[6]证明斑块破裂常发生于纤维帽的肩部, 该处纤维帽最薄。Olrea 等^[7]检查了 71 例有血栓的破裂斑块, 发现 42 例(60%)发生于肩部, 该处的纤维帽与未破处相比, 其胶原成分及氨基葡聚糖均要少。体外计算机模拟实验也证实了该处纤维帽的机械性能最弱。斑块内细胞外基质降解增加及合成不足可能是纤维帽变薄的主要原因。

细胞外基质降解是斑块破裂与否的一个十分引人注目的生物学环节。不稳定斑块中常见到细胞外基质降解活性增强。近年来对斑块破裂中细胞外基质降解研究最多的是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)家族。基质金属蛋白酶是一族 Ca^{2+} 和 Zn^{2+} 依赖性酶, pH 值为中性时, 它可以降解细胞外所有基质成分^[13]。人冠状动脉不稳定斑块中间质胶原酶、明胶酶及基质溶解素 1 的表达均有所增加^[10, 13]。体外培养和动物实验均证实, 直接接触脂质的单核细胞源性巨噬细胞具有产生基质金属蛋白酶降解胶原的能力^[14], 提示动脉粥样硬化斑块中的脂质环境中有足够的信号传递, 促进巨噬细胞合成基质金属蛋白酶。活动性炎性细胞分泌的多种细胞因子可以促进巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶, 但基质金属蛋白酶合成后分泌到细胞外间隙是以酶原的形式存在, 只有受到活化才能发挥作用。目前这些酶在体内活化的机制还不清楚, 体外实验发现基质溶解素 1 除可降解弹性蛋白及蛋白多糖外, 还对基质金属蛋白酶其他成员有激活作用。此外, 斑块中的肥大细胞可以分泌强有力的蛋白溶解酶, 例如类胰蛋白酶及胃促胰酶, 通过激活其他细胞分泌基质金属蛋白酶酶原, 在细胞外基质的降解中起很大作用。

细胞外基质合成不足是削弱纤维帽结构的另一重要因素。已破裂的纤维帽与未破裂者相比, 其巨噬细胞是后者的 2 倍, 而平滑肌细胞只为后者 1/2, 甚至几乎缺如^[15]。细胞外基质的降解降低了斑块的强度, 同时血管平滑肌细胞数量缺乏, 不足以产生足够细胞外基质修复降解, 形成了斑块容易破裂的基础。破裂处平滑肌细胞相对减少, 与该区炎性细胞浸润有关^[8, 10, 11]。活化的巨噬细胞和 T 淋巴细胞可产

生多种细胞因子影响细胞外基质合成, 如 γ -干扰素(interferon- γ , INF- γ)干扰平滑肌细胞增殖; 白细胞介素-1 和肿瘤坏死因子- α 与斑块中检出的 CD8 阳性细胞毒性 T 淋巴细胞一起通过杀死斑块内平滑肌细胞使细胞外基质合成降低, 参与斑块破裂^[8, 11]。近年来对斑块破裂的研究还发现, 70 kDa 热休克蛋白(heat shock protein 70, HSP 70)与平滑肌细胞的死亡关系密切^[16]。热休克蛋白通常保护细胞不发生死亡, 但随着成熟斑块内细胞毒性物质增多热休克蛋白合成减少, 不足以抵抗斑块内细胞毒性物质对平滑肌细胞的破坏作用, 以致平滑肌细胞死亡。

最近的研究提示, 不稳定斑块内平滑肌细胞会发生凋亡。Geng 等^[17]通过形态学和免疫组织化学相结合研究发现, 不稳定斑块内平滑肌细胞存在凋亡现象, 说明凋亡对平滑肌细胞密度减低起一定作用。人冠状动脉粥样硬化斑块中平滑肌细胞的凋亡受哪些信号传递调节, 目前尚未得知。白细胞介素-1 β 转换酶、肿瘤坏死因子- α 、 γ -干扰素及抑癌因子 P53 等蛋白可能与凋亡启动有关。平滑肌细胞凋亡在动脉粥样硬化病变发展中通过干扰细胞外基质正常结构的维持和修复, 对斑块病理特征的改变起一定作用, 使斑块具有易损性。

5 易破斑块的诊断

到目前为止, 人们对斑块破裂的认识都是回顾性的认识, 也就是说在急性缺血性冠状动脉综合征发生以后才认识到斑块破裂。因此迫切需要一种技术在患者发生临床事件前能识别出易破斑块, 使具有“高危”斑块的患者能够被挑选出来进行治疗以预防急性缺血性冠状动脉综合征的发生。冠状动脉造影虽然被认为是评价冠状动脉解剖结构的标准方法, 但它对易破斑块的识别既无敏感性又缺乏特异性。冠状动脉造影发现, 重度狭窄的斑块往往不及轻、中度狭窄者容易破裂, 而且它不能将富于脂质的易破斑块及稳定的纤维性斑块区别开。OCT、改良的血管内超声、MRI、血管内显微镜、阳离子介入断层扫描、多普勒血流计或其他一些新的影像技术可能会成为在斑块破裂前识别出易破斑块的诊断手段^[18, 19]。

此外, Casscells 等发现活体动脉粥样硬化组织化学斑块具有热力异质性。温度与细胞密集程度呈正相关($r = 0.68$, $P = 0.001$), 与细胞密集区距管腔表面的距离呈负相关($r = -0.38$, $P = 0.001$)。这提示用红外线导管或其他一些技术可以对热活性或代谢活性定位, 从而识别出具有高度易破性的斑块^[20]。

6 斑块破裂的预防

综上所述, 大的脂质核心与炎性细胞浸润是决定斑块易损性的重要因素, 从而成为预防斑块破裂的重点。降脂药物可降低斑块内的脂质成分, 并使胆固醇酯转变为胆固醇结晶, 从而减少纤维帽承受的张力; 抗氧化剂和抗炎因子可减轻炎性细胞浸润并抑制炎性细胞激活, 对细胞外基质降解和平滑肌细胞死亡都起一定的间接抑制作用, 以维持

纤维帽的厚度和强度。此外,调整体力活动、控制情绪、戒烟以及服用 β -阻滞剂和降压药物则能从调节作用于易破斑块上的循环外力来使斑块稳定,达到预防的目的。血管紧张素转化酶抑制剂则可对导致斑块破裂的内因和外因进行双重调节,减少急性缺血性冠状动脉综合征的发生。

参考文献

- 1 王士雯. 急性缺血性冠状动脉综合征. 解放军医学杂志, 1998, **23**: 161- 163
- 2 Shah PK, Moreno P, Falk E. Pathophysiology of plaque rupture. *J Vasc Med Biol*, 1995, **5**: 244- 258
- 3 Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*, 1995, **92**: 657- 671
- 4 MacIsaac AI, Thomas JD, Topol EJ. Toward the quiescent coronary plaque. *J Am Coll Cardiol*, 1993, **22**: 1 228- 241
- 5 Steen DK, Ravn HB, Falk E. Insight into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1997, **80** (5A): 5E- 9E
- 6 Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell component. *Br Heart J*, 1993, **69**: 377- 381
- 7 Olrea HM, Kamm RD, Strimhfellow RG, et al. Effects of fibrous cap thickness of peak circumferential stress in model atherosclerotic vessels. *Circ Res*, 1992, **71**: 850- 858
- 8 Boyle JJ. Association of coronary plaque rupture and atherosclerotic inflammation. *J Pathol*, 1997, **81**: 93- 99
- 9 Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, et al. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased. *Atherosclerosis*, 1991, **87**: 87- 90
- 10 Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al. Increased expression of matrix- metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 1994, **94**: 2 493- 503
- 11 Libby P, Sukhara G, Lee RT, et al. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardio- vasc Pharmacol*, 1995, **25** (Suppl 2): S9- 12
- 12 Maija kaartinen, Zntti Penttila, Kivanen PT. Accumulation of active mast cells in the shoulder region on human coronary atheroma the predilection site of atheromatous rupture. *Circulation*, 1994, **90**: 1 669- 678
- 13 Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, et al. Identification 92 kDa gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions: association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation*, 1995, **91**: 2 125 - 131
- 14 Shah PK, Falk E, Badimon II. et al. Human monocyte- derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix- degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture. *Circulation*, 1995, **92**: 1 565- 569
- 15 Allard C, Van der Wal, Anron E, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by the inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*, 1994, **89**: 36- 44
- 16 Johnson AD, Berberian PA, Tytell M. Differential distribution of 70 KDa heat shock protein in atherosclerosis. Its potential role in arterial SMC survival. *ATVB*, 1995, **15** (1): 27- 36
- 17 Geng Y, Wu C, Muszynski M, et al. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with $\text{INF-}\gamma$, $\text{INF-}\alpha$ and $\text{IL-}\beta$ - converting enzyme. *ATVB*, 1996, **16**: 19- 27
- 18 Feld S, Ganin M, Carell ES, et al. Comparison of angiography, intravascular ultrasound imaging and quantitative coronary angiography in predicting clinical outcome after coronary intervention in high risk patients. *J Am Cardiol*, 1996, **28**: 97- 105
- 19 Moriuchi M, Saito S, Takaiwa Y, et al. Assessment of plaque rupture by intravascular ultrasound. *Heart Vessels*, 1997, **12** (Suppl): 178- 181
- 20 Casseells W, Hathorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living plaques: possible implication for plaque rupture and thrombosis. *Lancet*, 1996, **347**: 1 447- 451

(此文 1998- 11- 09 收到, 1999- 09- 01 修回)

(此文编辑 文玉珊)