

血流动力学与动脉粥样硬化斑块的稳定性及其机制

邱菊辉, 王贵学, 雷道希

(重庆大学生物工程学院, 重庆市 400044)

[关键词] 血流动力学; 斑块的稳定性; 动脉粥样斑块

[摘要] 薄纤维帽斑块破裂以及随后的血栓形成是心肌梗死的主要原因。文章通过总结斑块的特点、斑块处的血流动力学环境, 分析血流动力学因素在动脉粥样硬化的形成、发展以及破裂中的地位 and 作用, 认为切应力是斑块形成过程中的重要因素, 斑块所承受的周向应力和斑块的内应力是斑块破裂的重要因素。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化病变形成后是否导致临床症状的出现, 不仅取决于动脉管腔的狭窄程度, 更重要的是斑块本身的性质是否稳定、是否有血栓形成等继发病变。临床显示大多数急性冠状动脉综合征患者的冠状动脉管腔狭窄并不严重 (小于 50%), 造影时仅见管腔内轻度狭窄。本文尝试从血液动力学因素诱导动脉粥样斑块形成、发展、破裂的思路出发, 分析综述了现有的关于血流动力学与斑块破裂机制的研究, 为临床寻找合理的治疗及预防方案。

1 易破裂斑块的特点

易破裂斑块主要具有如下特点: (1) 柔软而富含脂核 (脂核体积超过斑块体积的 40%); (2) 薄纤维帽; (3) 大量炎症细胞 (包括巨噬细胞、T 淋巴细胞及肥大细胞) 浸润; (4) 血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 极少; (5) 偏心性斑块; (6) 斑块内大量血管新生, 在晚期的动脉粥样硬化斑块内, 新生血管会促进大量炎症细胞聚集到斑块内, 更容易导致斑块内出血而引起斑块破裂。总之, 易破裂的动脉粥样硬化斑块通常伴随扩张性血管重塑而突然破裂, 这是粥样斑块破裂的内在因素, 而血流动力学因素的改变则是斑块破裂的重要外在因素^[1]。

2 斑块处的血液动力学特征及其对斑块发展的影响

2.1 斑块处的血液动力学环境

血管向外扩张性重塑意味着斑块侵入内腔并不严重, 这导致了低切应力区域的形成并促进了斑块的发展及破裂。向外发生扩张性重塑是易破裂斑块的重要特征^[2]。低切应

力作用下的血管扩张性重塑是导致易碎斑块形成的重要因素^[3]。通过动脉粥样斑块动物模型也发现低切应力以及振荡流是动脉粥样硬化形成的主要力学因素^[4]。虽然血管狭窄前端切应力的增加可能导致纤维帽的破裂, 但是在 75% 的血管狭窄部位, 斑块的破裂并不仅仅是由于切应力的作用, 因为这些部位壁面切应力比由于周期性的血液搏动产生的张应力小得多^[5]。

周向应力即血流重复搏动对血管壁产生的张力, 可能是导致斑块破裂以及血管血栓形成的主要因素。斑块增大导致的局部切应力的改变可能并不明显, 但是斑块两肩的张应力显著增加, 临床数据显示斑块破裂发生在斑块两肩与斑块中心的比例为 63: 37^[6], 所以周向应力的增加很可能是导致斑块破裂以及血栓形成的重要因素。同时, 血压也是斑块形成和发展的重要因素, 特别是高血压和血液动力学协同作用时对斑块的稳定性有很明显的影响^[7]。

2.2 切应力与易碎斑块的形成和发展

2.2.1 低切应力与斑块的形成 切应力引起动脉粥样硬化的机制还未得到完全证实。Cheng 等^[8]将锥形套管套在动物血管上, 在同一段血管的不同部位分别形成低切应力区、高切应力区以及低切应力与振荡流相结合的区域。通过这一模型, 他们发现血液中胆固醇浓度较高时, 在斑块形成的任意时间点上, 低切应力是斑块形成的最显著刺激因素^[4]。低切应力不仅使内皮细胞凋亡、紊乱, 而且是高风险斑块的一个重要预测因素, 低切应力使动脉粥样硬化斑块发展成具有明显破裂特性的斑块^[9]。

虽然低切应力和振荡流都会引起斑块形成, 但对斑块的组成成分会产生不同的影响。低切应力区域斑块的成分特点主要表现为 VSMC 含量低、脂质池大、纤维帽薄及胶原纤维含量低, 大量巨噬细胞聚集。振荡流则引起富纤维化的小而稳定的斑块形成, 但是振荡流直接引起内皮细胞功能紊乱, 特别是一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的合成下降, 从而引起动脉粥样硬化^[10]。

易破裂斑块与稳定性斑块的最主要区别在于易碎性斑块内有大量炎症细胞聚集。低切应力导致炎症细胞聚集的原因主要是其增加了促进内皮细胞与炎症细胞结合的黏附

[收稿日期] 2009-02-19 [修回日期] 2009-05-09

[基金项目] 教育部科技项目 (1041580, CQUCX-G-2007-3) 和重庆市教委科技项目 (030001)

[作者简介] 邱菊辉, 博士研究生, 主要从事血管动脉粥样硬化的生物力学研究, E-mail 为 jhqu2008@126.com。通讯作者王贵学, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事生物力学与生物流变学、生物医用材料与介入器械和应用生物技术等领域的研究。E-mail 为 wanggx@cqu.edu.cn。雷道希, 主要进行血管动脉粥样硬化的生物力学的学习和研究, E-mail 为 40802160LDX@sina.com。

分子的表达,同时降低了炎症细胞在内皮层上的移动速度。经活体内显微镜观察发现,低切应力区域有更多的单核细胞黏附到内皮细胞上。低切应力作用下血管内皮细胞细胞间黏附分子1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达都选择性上升;并通过激活整合素使内皮细胞捕获炎症细胞^[11]。具体机制是炎症反应刺激下,氧化型低密度脂蛋白促使内皮细胞捕获单核细胞,随后单核细胞分化为巨噬细胞并促进动脉粥样硬化的形成,同时,巨噬细胞的大量存在也降低了血管组织的强度。另一方面,低切应力还能激活平滑肌细胞基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP),使内弹力板以及细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解,最终导致易破裂斑块的形成。低切应力引起血管炎症因子浸润的原因可能是因为低切应力引起趋化因子的大量表达,高脂血症兔动脉粥样硬化模型的脂纹期白细胞介素8蛋白和基因表达都大大上调^[12]。低切应力仅作用1周,趋化因子干扰素诱导蛋白10 (IFN-gamma-inducible protein-10, IP-10)、单核细胞趋化因子1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和生长相关性癌基因 α (growth-regulated oncogene alpha, GRO- α) 表达都大大上调,9周后,低切应力区域形成了比振荡流区域更明显的动脉粥样硬化斑块,炎性内皮细胞高表达趋化因子 Fractalkine,说明低切应力和振荡流可能通过引起趋化因子的表达来引起动脉粥样硬化,Fractalkine 是最关键的因子^[13]。

2.2.2 高切应力对斑块分布的影响 斑块破裂主要发生在血管狭窄部位的上游区域,并且主要由巨噬细胞在该区域的聚集以及内皮下血栓引起。通过计算机三维重建技术与计算流体力学相结合的方法发现在血管狭窄部位近心端的高切应力区域,存在氧化型低密度脂蛋白、泡沫巨噬细胞及MMP的大量聚集^[14]。胞外蛋白聚糖基质的降解是由于高切应力作用导致了内皮细胞大量分泌丝氨酸蛋白酶(包括纤维蛋白溶酶和尿激酶)。这些研究充分表明了高切应力与易碎性斑块的纵向分布之间具有较大的相关性。高切应力能够促进内皮细胞和血小板表达上调,从而促进动脉粥样硬化的发展^[15]。

2.3 周向应力与斑块发展

当切应力以及血管的刚度发生改变时,血管壁细胞所受周向应力也发生改变。同时,因为切应力等引起血管的组成和结构发生改变,使得血管壁的弹性模量等发生改变。血管的病变发生时,其病变部位在形成低切应力的同时,有高的血管张力,高张力可能也是血管动脉粥样硬化发展的一个重要因素^[16]。使用临床的核磁共振数据发现血管壁的厚度是一个非常重要的因素,壁面低切应力并不是主要的动脉粥样硬化的预测因素^[17]。

3 斑块破裂的力学机制

高切应力条件下,血管损伤处血压降低,单轴张应力增加。压力急剧降低可能使得斑块急剧变形,同时产生一个明显的沿血流方向的一个单轴方向的应变^[18]。对对称型斑块

进行了初步的数值模拟发现,一个相当小的压力差(20 mm-Hg)就能在75 μm 厚的斑块上产生超过10 kPa的单轴应变^[19],可能偏心性斑块有更明显的单周应变发生。因血管衰竭而死的患者动脉中的平均最小斑块厚度为5.6 μm ^[20],用数值模拟方法进行计算,加载在斑块纤维帽上的张应力将高达134 kPa,远远超出了纤维帽的破裂应力(非溃疡性斑块为75 kPa;溃疡性斑块仅为20 kPa)^[21]。

研究显示易破裂斑块破裂区的周向应力与应力集中区高度吻合^[22]。所以,可以认为周向应力对斑块的破裂起着非常重要的作用。当细胞外脂质池超过管壁的45%时,纤维帽上将形成一个应力集中区,在这个区域里若胶原含量减少且富含巨噬细胞时,纤维帽极易破裂。而生物力学模型研究发现,粥样斑块的首尾两端为周向应力集中区。长时间高应力作用会削弱斑块机械强度致使纤维帽损伤,诱导内皮表达单核细胞趋化蛋白1,促进单核细胞粘附和浸润,最终导致斑块不稳定。最近的研究也发现,弹性模量、物体变形难易程度的表征和周向应力是斑块破裂的主要因素^[23,24]。

4 总结和展望

在动脉粥样硬化的力学机制研究过程中,以往把主要精力集中在血流动力学研究上,对血管本身的力学性质及血管的特性关注较少,而血管壁的厚度、弹性模量等因素对斑块破裂的作用不容忽视^[25]。

临床上关于减少狭窄程度和降脂药物的治疗过程中,狭窄程度的控制以及降脂药物的服用都直接影响血管的力学微环境,狭窄程度的控制影响血管血流动力学变化,将改变斑块的发展方向。降脂药物的服用将改变斑块的成分,对斑块本身的力学性质,特别是血管壁的厚度和弹性模量有重要的调控作用。因此,今后重点在于采用多种离体和在体的实验模型,模拟多种力、复杂流动对斑块稳定性的影响和多种新方法结合数值模拟与分析力的作用。加强动脉斑块力学环境的基础和临床研究是一项长期和艰巨的任务,我们只有充分的了解这些机制,才能更好的服务于临床。

【参考文献】

- [1] Rodriguez-Granillo GA, Serruys PW, Garcia-Garcia HM, et al. Coronary artery remodelling is related to plaque composition [J]. *Heart*, 2006, 92: 388-391.
- [2] Ivan E, Khatri JJ, Johnson C, et al. Expansive arterial remodeling is associated with increased neointimal macrophage foam cell content: the murine model of macrophage-rich carotid artery lesions [J]. *Circulation*, 2002, 105: 2 686-691.
- [3] Yiannis S Chatzizisis, Ahmet Umit Coskun, Michael Jonas, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 2 379-393.
- [4] Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress [J]. *Circulation*, 2006, 113: 2 744-2 753.
- [5] Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJ, et al. The role of shear stress in the generation of rupture-prone vulnerable plaques [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005, 2: 401-407.
- [6] Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques [J].

- Lancet*, 1989, 2: 941-944.
- [7] 黄久仪, 王桂清, 沈凤英, 等. 脑血管血液动力学积分与卒中风险的队列研究[J]. 中华流行病学杂志, 2004, 24 (02): 89-93.
- [8] Cheng C, de Crom R, van Haperen R, et al. The role of shear stress in atherosclerosis: action through gene expression and inflammation [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2004, 41: 279-294.
- [9] Chatzizisis YS, Jonas M, Coekun AU. Prediction of the localization of high-risk coronary atherosclerotic plaques on the basis of low endothelial shear stress: an intravascular ultrasound and histopathology natural history study [J]. *Circulation*, 2008, 117 (8): 993-1002.
- [10] Gambillara V, Chambaz C, Montorzi G. Plaque-prone hemodynamics impair endothelial function in pig carotid arteries [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290 (6): H2320-2328.
- [11] Frank Helderma, Dolf Segers, Rini de Crom, et al. Effect of shear stress on vascular inflammation and plaque development [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2007, 18: 527-533.
- [12] 聂永梅, 陈槐卿, 成敏, 等. IL-8 在兔动脉粥样硬化模型中斑块处的蛋白和基因表达[J]. 生物医学工程学报, 2005, 22 (02): 258-262.
- [13] Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Shear stress-induced changes in atherosclerotic plaque composition are modulated by chemokines [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117 (3): 616-626.
- [14] Segers D, Helderma F, Cheng C, et al. Gelatinolytic activity in atherosclerotic plaques is highly localized and is associated with both macrophages and smooth muscle cells in vivo [J]. *Circulation*, 2007, 115: 609-616.
- [15] Cicha I, Yilmaz A, Suzuki Y, et al. Connective tissue growth factor is released from platelets under high shear stress and is differentially expressed in endothelium along atherosclerotic plaques [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2006, 35 (1-2): 203-206.
- [16] Carrallo C, Lucca LF, Cianci M, et al. Wall shear stress is lower in the carotid artery responsible for a unilateral ischemic stroke [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 185 (1): 108-113.
- [17] Wentzel JJ, Corti R, Fayad ZA, et al. Does shear stress modulate both plaque progression and regression in the thoracic aorta? Human study using serial magnetic resonance imaging [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (6): 846-854.
- [18] Doriot PA. Estimation of the supplementary axial wall stress generated at peak flow by an arterial stenosis [J]. *Phys Med Biol*, 2003, 48 (1): 127-138.
- [19] CJ Slager, JJ Wentzel, FJ Gijzen, et al. The role of shear stress in the destabilization of vulnerable plaques and related therapeutic implications [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2005, 2: 456-464.
- [20] Cheng GC, Loree HM, Kamm RD, et al. Distribution of circumferential stress in ruptured and stable atherosclerotic lesions: a structural analysis with histopathological correlation [J]. *Circulation*, 1993, 87: 1179-1187.
- [21] Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Plaque rupture and sudden death related to exertion in men with coronary artery disease [J]. *JAMA*, 1999, 281: 921-926.
- [22] Burleigh MC, Briggs AD, Lendon CL, et al. Collagen types I and III, collagen content, GAGs and mechanical strength of human atherosclerotic plaque caps: span-wise variations [J]. *Atherosclerosis*, 1992, 96: 71-81.
- [23] Baldewijs RA, Schaer JA, Mastik F, et al. Local elasticity imaging of vulnerable atherosclerotic coronary plaques [J]. *Adv Cardiol*, 2007, 44: 35-61.
- [24] Baldewijs RA, Mastik F, Schaer JA, et al. Young's modulus reconstruction of vulnerable atherosclerotic plaque components using deformable curves [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2006, 32 (2): 201-210.
- [25] Tang D, Yang C, Mondal S, et al. A negative correlation between human carotid atherosclerotic plaque progression and plaque wall stress: in vivo MRI-based 2D/3D FSI models [J]. *J Biomech*, 2008, 41 (4): 727-736.
- (此文编辑 许雪梅)