

动脉粥样硬化易损斑块快速进展机制与临床治疗进展

田进伟^{1,2}, 符亚红^{1,2}

(1. 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 2. 心肌缺血教育部重点实验室, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[栏目主持人简介] 田进伟, 临床医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 哈尔滨医科大学第二医院心内科病区副主任。中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组委员, 中国医师协会心血管内科医师分会青年委员, 中国医师协会临床精准医疗专业委员会青年委员, 中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会 RCT 学组委员, 中国心胸血管麻醉学会精准医疗分会青年委员, 中国老年保健医学研究会高血压防治分会委员。毕业于哈尔滨医科大学(本硕博临床医学八年制), 曾留学美国哈佛大学医学院。主要从事冠心病、心力衰竭、高血压等疾病诊疗、科研及教学工作。多年来一直围绕动脉粥样硬化易损斑块开展研究, 在 J Am Coll Cardiol、Heart 及 Circ Cardiovasc Imaging 等专业期刊发表 SCI 论文 49 篇, 参与编著多部心血管疾病诊断与治疗指南及专业书籍, 主持国家自然科学基金等心血管疾病相关研究项目 11 项。获得国家万人计划青年拔尖人才、长江学者奖励计划青年长江学者与龙江科技英才等荣誉。



[关键词] 动脉粥样硬化; 易损斑块; 快速进展

[摘要] 心血管疾病居我国居民死亡原因首位, 动脉粥样硬化(As)是冠心病的主要病理基础。易损斑块是动脉粥样硬化斑块中发展迅速、具有血栓形成倾向的不稳定性高危斑块, 快速进展的斑块可引起恶性临床事件, 是急性冠状动脉综合征及脑卒中的主要病理机制。现有的 As 干预策略可以减少 30%~45% 的急性心肌梗死及脑卒中, 但残存风险依然较大。因此深入探究动脉粥样硬化易损斑块快速进展机制及影响因素对预防和治疗心血管事件具有重要的意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The mechanism of progression and clinical intervention of atherosclerotic vulnerable plaque

TIAN Jinwei^{1,2}, FU Yahong^{1,2}

(1. Department of Cardiology, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University; 2. The Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Chinese Ministry of Education, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; vulnerable plaque; rapid progression

[ABSTRACT] Cardiovascular disease remains the major cause of death in China. Atherosclerosis (As) has been a crucial pathological foundation of cardiovascular diseases. It is known that the vulnerable plaques in coronary artery are instability high-risk plaques with a tendency to thrombosis who develop rapidly, which act as the pathologic mechanism of acute coronary syndrome (ACS) and ischemic stroke. Although the current anti-atherosclerosis therapy could reduce 30%~45% of acute myocardial infarction and stroke, residual risk of vulnerable plaques remains high. Therefore, it is critical to reach a better understanding of the pathogenesis for plaque vulnerability to identify and treat adverse cardiovascular events.

随着我国经济发展, 居民生活方式改变, 我国心脑血管疾病高危人群及发病人数越来越高, 每年死于心脑血管疾病者日益增加。动脉粥样硬化

(atherosclerosis, As)是急性冠状动脉综合征及脑卒中的主要病理机制, 易损斑块的不稳定性一直成为学者们研究的焦点, 然而是否能够通过某些干预手段

达到稳定斑块,逆转 As 进程,具体机制及相关调控因素仍需进一步探讨。冠状动脉搭桥术及经皮冠状动脉支架植入术已经成为治疗心血管疾病的常用技术,他汀类药物的广泛应用在治疗 As 的过程中也取得了长足的发展。然而现有抗 As 策略对晚期 As 斑块的治疗仍具有一定的局限性。

1 易损斑块的概念和特征

易损斑块是指 As 斑块中发展迅速、具有血栓形成倾向的不稳定性高危斑块,易成为急性心肌梗死、心脏骤停、恶性心功能衰竭等临床不良事件发生的罪犯病变。其结构特点为纤维帽薄、脂质核心大(通常约占斑块总面积的 35%),并含有大量巨噬细胞等炎症细胞及少量的平滑肌细胞。研究表明易损斑块的破裂导致约 75% 急性心肌梗死发生。长期以来传统观点认为心肌梗死多发生在无明显狭窄的部位。然而,随着知识的积累、危险因素的转变以及治疗方式的更新,疾病谱及疾病发生机制也发生了“巨大的变化”。近来 NEJM 研究显示只有 5% 的“易损斑块”导致临床不良事件,大部分“易损斑块”并未导致心肌缺血症状发生且极少导致心肌梗死,该结论引起国内外专家对“易损斑块”传统概念的反思^[1-2]。以往观点认为轻-中度狭窄处易损斑块更危险,这一观点长期影响临床医生对易损斑块的风险评估及干预^[3]。因此,我们系统构建易损斑块稳定性与血管狭窄程度的关系,揭示不同狭窄程度易损斑块的临床危险性。证实易损斑块绝对数量随着血管狭窄程度增大而减少,但其发生率却随着冠状动脉狭窄程度而增加^[4]。更重要的是,证实严重狭窄部位的易损斑块具有更大危险度。

2 易损斑块快速进展机制

As 快速进展严重威胁心肌与生命。近年,多个临床研究显示部分 As 斑块在引起心肌梗死的前一年或几个月期间快速进展,达到极高危状态从而导致心肌梗死发生^[5-6]。这类快速进展斑块导致的急性心肌缺血,心脏侧枝循环往往难以充分建立,其对生命更具威胁性。因此,国内外众多专家认为易损斑块概念不仅包括具有“静态”高危特征的斑块,也包括“动态”快速进展的斑块^[5-6]。我们通过分析动脉粥样硬化易损斑块的动态演变,发现部分 As 斑块可呈现阶段跳跃式快速生长,尤其是伴有正性重构、斑块内新生血管及钙化结节的斑块,其所在部

位血管进一步代偿性重构能力明显减弱,胆固醇结晶或炎症易于破坏斑块内新生血管导致斑块内出血,促进坏死核扩大与斑块快速进展,且管腔无法完全代偿重构,导致管腔严重变窄,引起急性缺血事件^[7]。我们在基础研究中进一步证实新生血管异常增生促进斑块生长,干预新生血管可有效预防斑块进展。伴有晚期斑块及正性重构斑块的血管重构能力明显减弱,斑块内新生血管一旦破裂出血,促进坏死核快速扩大及胆固醇结晶形成,导致斑块快速增生,管腔无法完全正性重构,进而严重变窄,引起心肌缺血。这些成果揭示部分斑块在引起心肌梗死发生的前几个月快速进展并达到严重狭窄的特征与机制。在这次专刊中也展示了易损斑块内的一些微观结构如斑块内新生血管、微小钙化、胆固醇结晶等在易损斑块的进展中具有重要的作用^[8]。

2.1 炎症反应与易损斑块

As 是一种由巨噬细胞和 T 淋巴细胞、大量脂质沉积及坏死细胞等共同参与调节的复杂的血管慢性炎症性疾病^[9]。范骏等^[10]系统描述了炎症反应在易损斑块的形成和进展中的重要作用,一些促炎性细胞和炎症因子使斑块纤维帽的抗张强度降低,坏死脂质内核增大,血管机械稳定性丧失和斑块破裂。该过程主要由巨噬细胞和淋巴细胞等多种炎症细胞参与,并受到多种因素调控,包括胆固醇结晶和脂质递质、血流剪切力、血管新生、斑块应力及斑块内出血等。倪占玲等^[11]研究证实急性冠状动脉综合征患者的血清炎症指标高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)和甲壳质酶蛋白 40(chitinase protein 40, YKL-40)水平均高于稳定型心绞痛,且急性冠状动脉综合征和稳定型心绞痛患者罪犯病变的纤维脂质斑块性质有明显差别,前者出现薄纤维帽粥样斑块、斑块破裂及血栓形成的比例较高,而后者出现斑块钙化的比例较高。目前已有临床研究证实炎症治疗的重要意义,因此,以炎症反应为靶点,筛选出具有易损斑块的患者并进一步干预,或可减少急性冠状动脉事件的发生和改善预后。

2.2 血浆脂蛋白水平与易损斑块

作为冠心病的独立危险因素,血浆脂蛋白沉积能够诱导血小板活化,促进 As 病变进展,坏死斑块形成,导致急性不良事件的发生^[12]。他汀类药物具有稳定斑块的作用,作为冠心病治疗和预防最有效的药物,他汀类药物始终处于领先地位,也因此成

为学者们研究的焦点。Li 等^[13]发现他汀类药物能够通过降低斑块应力和血流剪切力,降低总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平,减少斑块内脂质沉积和促炎症因子的释放等方面稳定易损斑块。Peng 等^[14]通过体内外研究发现阿托伐他汀能够调节细胞自噬,发挥抗炎抗 As 的作用,进而增加易损斑块的稳定性。王钧等^[15]证实了冠心病患者血浆脂蛋白(a)高水平状态与易损斑块具有独立相关性,指出我们不仅要关注冠心病传统危险因素,更应重视脂蛋白(a)水平的筛查,特别是早发冠心病的年轻患者。

2.3 桥血管病变与易损斑块

治疗冠心病的另一种有效治疗方式是冠状动脉搭桥术,而冠状动脉搭桥术后再次发桥血管病变尤其是静脉桥发生狭窄甚至闭塞,再次引发心肌缺血、损伤甚至坏死,却是一种很常见的现象,严重影响冠状动脉搭桥术的疗效。桥血管病变的形成是多因素共同作用的复杂过程,不同时期的病变具有其独特的病理表现,血栓形成、血管痉挛、血管内皮功能障碍和氧化应激是其重要机制^[16]。在本次专栏中,朱亚男等^[17]详细阐述了冠状动脉搭桥术后血管静脉桥内出现易损斑块导致恶性临床事件的具体机制。

2.4 新生血管与易损斑块

As 快速进展的另一重要原因是新生血管形成^[18]。我们证实其可作为 As 跳跃式快速进展的重要预测因子。相对于斑块内新生血管数量,新生血管的结构与功能对斑块易损性影响更为重要^[19]。脂多糖(LPS)及高血糖可破坏斑块内新生血管结构,结构异常的新生血管显著影响易损斑块,促进斑块进展,影响他汀类药物的抗 As 效果。内脏脂肪源外泌体抑制巨噬细胞胆固醇转运,促进巨噬细胞泡沫化并诱导其向 M1 型极化,显著促进斑块内新生血管发生发展及 As 斑块的进展^[20]。

3 易损斑块诊断与治疗

如何根据易损斑块的特征进行早期诊断及有效干预,减少心血管事件的发生,成为当前亟待解决的问题。活体内成像技术(包括 CT、CMR、IVUS、OCT 等)或许能够成为我们预测心肌梗死发生前斑块快速进展的有效方式^[21-22]。Tian 等^[23]通过 OCT 及 IVUS 明确薄的纤维帽厚度是易损斑块活体内破裂的关键因子,而大的斑块负荷及严重的管腔狭窄程度是临床事件发生的必要条件。该成果回答了

活体内哪些斑块破裂能引起急性冠状动脉事件这一科学问题,利于精准诊治冠心病。在该专栏中,孙鑫等^[24]证实 ALA-PpIX 主要分布在 As 斑块的巨噬细胞中,应用声动力疗法诱导斑块内细胞凋亡,改变斑块内成分促进斑块稳定并减小斑块大小。声动力疗法也可能是一种治疗动脉粥样硬化易损斑块的潜在无创治疗手段。新生血管是 As 和斑块进展的重要因素^[25]。非罪犯病变向罪犯病变迅速进展,血管不能充分发生代偿重构,此时位于坏死核心边缘的新生血管通常是斑块内出血和斑块快速进展的推动者^[26-27]。基于新生血管在易损斑块发生发展的重要性,提示在现有抗炎降脂的治疗策略下进行“新生血管正常化”治疗以改善新生血管结构和功能将会是 As 治疗的另一突破^[28]。更重要的是,促进该治疗策略向临床转化,可避免对正常血管及心脏侧支循环损伤。这些无疑将是未来心血管领域研究最主要的重点与焦点。

[参考文献]

- [1] Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the ‘vulnerable plaque’ [J]. Eur Heart J, 2015, 36 (43): 2984-2987.
- [2] Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [J]. N Engl J Med, 2011, 364(3): 226-235.
- [3] Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy [J]. N Engl J Med, 2013, 368(21): 2004-2013.
- [4] Tian J, Dauerman H, Toma C, et al. Prevalence and characteristics of TCFA and degree of coronary artery stenosis: an OCT, IVUS, and angiographic study [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (7): 672-680.
- [5] Ahmadi A, Leipsic J, Blankstein R, et al. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression [J]. Circ Res, 2015, 117 (1): 99-104.
- [6] Puri R, Nicholls SJ, Ellis SG, et al. High-risk coronary atheroma: the interplay between ischemia, plaque burden, and disease progression [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (12): 1134-1140.
- [7] Dai J, Tian J, Hou J, et al. Association between cholesterol crystals and culprit lesion vulnerability in patients with acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study [J]. Atherosclerosis, 2016, 247: 111-117.
- [8] 王海龙, 田进伟. 微观结构在易损斑块进展中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(4): 307-309.
- [9] Hansson GK, Libby P. Tabas I inflammation and plaque

- vulnerability [J]. *J Intern Med*, 2015, 278 (5): 483-493.
- [10] 范 骏, 陶 蓉, 张瑞岩, 等. 炎症反应在易损斑块中的作用及其机制研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 301-306.
- [11] 倪占玲, 杨宏辉, 陈 岩, 等. 血清甲壳质酶蛋白 40 水平与冠状动脉罪犯血管斑块易损性的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 288-292.
- [12] Thorp EB. Proresolving lipid mediators restore balance to the vulnerable plaque [J]. *Circ Res*, 2016, 119 (9): 972-974.
- [13] Li Z, Wang L, Hu X, et al. Effect of rosuvastatin on atherosclerotic plaque stability: an intravascular ultrasound elastography study [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 27-35.
- [14] Peng S, Xu L, Che X, et al. Atorvastatin inhibits inflammatory response, attenuates lipid deposition, and improves the stability of vulnerable atherosclerotic plaques by modulating autophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 438.
- [15] 王 钧, 李 幸, 贾 璐, 等. 脂蛋白(a)水平与冠心病患者易损斑块独立相关[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 293-300.
- [16] Gaudino M, Antoniadou C, Benedetto U, et al. Mechanisms, consequences, and prevention of coronary graft failure [J]. *Circulation*, 2017, 136(18): 1749-1764.
- [17] 朱亚男, 张 波. 冠状动脉搭桥术后静脉桥狭窄与新生易损斑块形成机制的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 310-314.
- [18] Doyle B, Caplice N. Plaque neovascularization and anti-angiogenic therapy for atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (21): 2073-2080.
- [19] 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.
- [20] Xie Z, Wang X, Liu X, et al. Adipose-derived exosomes exert proatherogenic effects by regulating macrophage foam cell formation and polarization [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(5). doi: 10.1161/JAHA.117.007442.
- [21] Puri R, Nicholls SJ, Ellis SG, et al. High-risk coronary atheroma the interplay between ischemia, plaque burden, and disease progression [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (12): 1134-1140.
- [22] Bom MJ, van der Heijden DJ, Kedhi E, et al. Early detection and treatment of the vulnerable coronary plaque: can we prevent acute coronary syndromes? [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(5). doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005973.
- [23] 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.
- [24] 孙 鑫, 王腾玉, 郭淑媛, 等. 5-氨基酮戊酸介导的声动力疗法快速抑制动脉粥样硬化斑块进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(4): 281-287.
- [25] Guo M, Cai Y, Yao X, et al. Mathematical modeling of atherosclerotic plaque destabilization: role of neovascularization and intraplaque hemorrhage [J]. *J Theor Biol*, 2018, 450: 53-65.
- [26] Ahmadi A, Leipsic J, Blankstein R, et al. Do plaques rapidly progress prior to myocardial infarction? The interplay between plaque vulnerability and progression [J]. *Circ Res*, 2015, 117(1): 99-104.
- [27] Finn AV, Narula J. Intraplaque hemorrhage: most dangerous is the wound that bleedeth inwardly [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(8): 856-858.
- [28] Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011, 10(6): 417-427.
- (此文编辑 许雪梅)