

## 微观结构在易损斑块进展中的作用

王海龙, 田进伟

(哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 黑龙江省哈尔滨市 150001)

[关键词] 易损斑块; 急性冠状动脉综合征; 胆固醇结晶; 微小钙化; 新生血管

[摘要] 急性冠状动脉综合征常常导致严重的心血管事件,而冠状动脉粥样硬化斑块破裂是绝大多数急性冠状动脉综合征发生的原因,因此检测高破裂风险的易损斑块,对筛选和干预急性冠状动脉综合征具有重要意义。随着研究的不断进展,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,在易损斑块的进展中起到重要的作用。因此,本文以易损斑块内最常见的3种微观结构为重点,综述斑块内微观结构在易损斑块进展中的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The role of microstructures in the progression of vulnerable plaque

WANG Hailong, TIAN Jinwei

(Department of Cardiology, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

[KEY WORDS] vulnerable plaque; acute coronary syndrome; cholesterol crystal; spotty calcification; neovascularization

[ABSTRACT] Acute coronary syndrome often leads to severe cardiovascular events, and the cause of most acute coronary syndromes is coronary atherosclerotic plaque rupture. Therefore, the detection of vulnerable plaque with high risk of rupture is of great significance for the screening and intervention of acute coronary syndrome. Vulnerable plaques have some microstructures such as neovascularization, spotty calcification and cholesterol crystal, which play important roles in the progression and pathogenesis of vulnerable plaques.

尽管目前冠心病治疗手段发展迅猛,但其发病率及死亡率仍高居中国首位,其中急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)常常导致严重的心血管事件,而冠状动脉粥样硬化斑块破裂是绝大多数急性冠状动脉综合征发生的原因,因此,检测具有高破裂风险的易损斑块,对筛选和预防急性冠状动脉综合征具有重要意义<sup>[1]</sup>。所谓高风险易损斑块即指拥有大的脂质核心、薄纤维帽且富含巨噬细胞的斑块,主要包括破裂斑块、侵蚀性斑块和部分钙化结节性病变<sup>[2]</sup>。在这3类斑块中还可可见其他的一些形态结构,如巨噬细胞、钙化、斑块内新生血管、胆固醇结晶、血栓等。近些年来对于斑块内新生血管、微小钙化、胆固醇结晶的研究越来越深入,也发现这些微观结构在易损斑块的进展中起到重要的作用。因此,本文将以上述易损斑块中

的3种微观结构为重点,综述斑块内微观结构在易损斑块进展中的作用。

### 1 微小钙化在易损斑块进展中的作用

近年来,大量实验发现微小钙化的出现与斑块的易损性关系密切,微小钙化可能增加易损斑块的易损性,是易损斑块破裂和急性血栓事件的重要标志<sup>[3]</sup>。

#### 1.1 微小钙化的形成

正常的巨噬细胞和平滑肌细胞表达钙化抑制因子<sup>[4]</sup>,包括基质 Gla 蛋白和人胎球蛋白 A,他们能减少钙化的形成和加速凋亡小体的吞噬<sup>[5]</sup>,而缺乏上述因子,就会造成细胞的钙超载,导致细胞内钙浓度异常性升高,最终导致斑块内钙盐沉积。同样

[收稿日期] 2018-09-05

[修回日期] 2019-01-13

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81571749)

[作者简介] 王海龙,硕士,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail 为 877140072@qq.com。通信作者田进伟,博士,主任医师,研究方向为动脉粥样硬化,E-mail 为 tianjinweidr2009@163.com。

的,在动脉粥样硬化过程中,细胞表型也发生改变,随着炎症反应的增加,促进成骨分化和矿化的条件持续存在,辅助T淋巴细胞由2型转换为1型,而吞噬细胞从M2亚型转变为促进炎症的M1亚型,并且大量富集,释放促进钙化的基质囊泡<sup>[6]</sup>。平滑肌细胞可转变为成骨细胞样表型,分泌多种骨形成蛋白,这些细胞转变为钙化表型,最终导致微小钙化在细胞质或者细胞外基质中形成<sup>[7-8]</sup>。

### 1.2 微小钙化在易损斑块中的致病作用

在斑块早期,微小钙化大量存在于易损斑块中,而微小钙化与周围组织物理性质不同,造成了微小间隙。同时,当纤维帽厚度小于80  $\mu\text{m}$ 时,微小钙化处于延伸型时,可促使微小钙化集中组织应力,使应力爆炸性增加,进而促使纤维帽的破裂,导致斑块的进展<sup>[9]</sup>。另一方面,随着易损斑块的进展,斑块核心不断的钙化,微小钙化不断的融合,形成大的钙化块,组成斑块的主要部分<sup>[10]</sup>,而晚期钙化又是不可逆的,大的钙化体积能增强血管壁的厚度,同样能减少斑块内的炎症反应,增加血管和斑块的稳定性,减少斑块破裂的发生。

## 2 胆固醇结晶在易损斑块进展中的作用

易损斑块的破裂是瞬间发生的,对易损斑块的形态学描述如纤维帽厚度并不足以解释这一过程<sup>[3,11]</sup>,既往研究发现胆固醇结晶存在于动脉粥样硬化斑块中,尤其是在易损斑块中聚集,是斑块内的重要的微观结构,之前一直认为胆固醇结晶是斑块中的惰性成分,后来随着研究的不断深入,人们逐渐认识到胆固醇结晶在易损斑块中的重要作用。

### 2.1 斑块内胆固醇结晶的形成及相关检测技术

低密度脂蛋白透过血管壁,在血管内膜中堆积,被巨噬细胞和平滑肌细胞的膜受体识别而吞噬,进而在细胞中堆积,形成胆固醇结晶。胆固醇结晶的含量和位置也影响着易损斑块<sup>[12]</sup>。既往通过光相干断层成像技术发现胆固醇结晶存在于易损斑块中,且易损斑块中罪犯斑块的胆固醇结晶含量显著升高。同时通过使用光学频域成像技术发现易损斑块中的胆固醇结晶深度更浅<sup>[13]</sup>。

### 2.2 胆固醇结晶在易损斑块中的致病作用

胆固醇结晶对斑块的物理损伤:一方面胆固醇在结晶时体积会变得更大,这种区域性的增大会造成斑块的变形甚至于斑块的破裂,另一方面,胆固醇结晶分为3类:片样、针样以及螺旋样,伴随着胆固醇结晶体积的增大,针样胆固醇结晶会刺破纤维

帽,引起斑块破裂进而促进易损斑块的进展,这些发现都在体外实验、人死后的冠状动脉以及颈动脉手术中得到了证实<sup>[14]</sup>。此外,胆固醇晶体本身也受斑块的温度、pH值以及含水量的影响,温度降低1~2  $^{\circ}\text{C}$ ,能促进胆固醇结晶,温度越低胆固醇的晶体越大,当pH数值偏碱,提高胆固醇饱和度,水合作用同样能使晶体变大。这些都能导致易损斑块的进展甚至破裂<sup>[15]</sup>。

胆固醇结晶对斑块的炎症损伤:炎症反应在动脉粥样硬化的各个过程都起到重要作用,胆固醇结晶在斑块生成的早期就已经出现,并且通过激活NLRP3炎症体的方法促进白细胞介素 $1\beta$ 的活化和分泌,白细胞介素 $1\beta$ 进入动脉内膜后,能通过白细胞介素6促使炎性物质的释放<sup>[16]</sup>。此外,随着胆固醇晶体在坏死区不断的堆积,最终刺入纤维帽,能够激活表面细胞因子吸附单核细胞,进而能够引起一系列炎症反应<sup>[17]</sup>,同时胆固醇结晶也能通过在人类树突状细胞和巨噬细胞激活Syk和PI3信号通路,引起一系列炎症反应<sup>[18]</sup>,总而言之,这些实验都证明了胆固醇结晶参与了炎症反应,并促使血管重塑和增加斑块易损。

## 3 新生毛细血管在易损斑块进展中的作用

### 3.1 新生血管的形成和特点

大部分斑块呈现线性缓慢生长。然而,部分斑块病变可呈现跳跃式生长,其中新生血管是其快速生长的独立预测因子。正常情况下,血管外膜和中膜存在着毛细血管供应养分,然而随着易损斑块不断的进展,斑块内持续的炎症反应、缺氧状态以及内膜的破坏能促进新生血管从动脉外膜的滋养血管处产生,并且逐渐长入斑块中,同时,斑块内新生血管具有缺乏支持细胞且管壁较薄的特点<sup>[19]</sup>。

### 3.2 新生毛细血管与易损斑块的空间关系

既往研究发现在薄纤维帽易损斑块中,微毛细血管的密度明显增加<sup>[20]</sup>。同时,运用OCT技术发现罪犯病变中微毛细血管、薄纤维帽、更大的脂质核心等易损斑块特点的比例更高<sup>[21]</sup>,同时,在急性冠状动脉综合征患者非罪犯病变斑块内新生毛细血管距离管腔的位置比稳定型心绞痛患者近<sup>[22]</sup>,这些研究都证实了微毛细血管与易损斑块存在一定的关系。

### 3.3 新生血管在易损斑块中的致病作用

在动脉粥样硬化发生过程中,斑块内新生血管缺乏支持细胞且管壁较薄,管壁结构不成熟,管腔

形态不规则,血液中红细胞及血浆蛋白可通过不成熟新生血管渗入斑块内,促进氧化应激和炎症反应,促进坏死核扩大及斑块进展<sup>[23]</sup>。同时,不成熟新生血管易于破裂形成血肿,其后斑块内压力急剧增大,最终导致血管阻塞,引起斑块破裂而导致心血管事件。

另一方面,新生血管长入斑块中,为炎症细胞向斑块集聚提供途径。斑块内的炎症细胞能够引起炎症反应,引起纤维帽破裂,导致坏死内核的迅速扩张,增加易损斑块的不稳定性<sup>[24]</sup>。

## 4 展 望

总而言之,易损斑块的早期发现,提前干预有赖于运用多种影像技术观察斑块内的微观结构,以期待筛选出高危人群。新生血管、微小钙化和胆固醇结晶等 3 种微观结构在易损斑块的进展与致病中起到重要的作用,运用多种影像技术能比较准确的评估这些微观结构的病变,有益于介入术式的选择以及评价患者介入手术治疗的预后。

### [参考文献]

- [1] Toutouzas K, Benetos G, Karanasos A, et al. Vulnerable plaque imaging: updates on new pathobiological mechanisms[J]. *European Heart J*, 2015, 36(45): 3147-3154.
- [2] Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view [J]. *European Heart J*, 2013, 34(10): 719-728.
- [3] Lee T, Mintz GS, Matsumura M, et al. Prevalence, predictors, and clinical presentation of a calcified nodule as assessed by optical coherence tomography[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8): 883-891.
- [4] 蒲江. 血管平滑肌细胞自噬与血管钙化关系的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(3): 321-324.
- [5] Neven E, Schutter TMD, Broe MED, et al. Cell biological and physicochemical aspects of arterial calcification [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(11): 1166-1177.
- [6] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 653-667.
- [7] New SE, Goettch C, Aikawa M, et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques[J]. *Circ Res*, 2013, 113(1): 72-77.
- [8] Pugliese G, Iacobini C, Blasetti FC, et al. The dark and bright side of atherosclerotic calcification[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2): 220-230.
- [9] 崔源源, 段文慧, 史大卓. 微钙化与易损斑块相关性的研究进展[J]. *心脏杂志*, 2014, 26(5): 595-598.
- [10] Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, american heart association [J]. *Circulation*, 1995, 92(5): 1355-1374.
- [11] 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.
- [12] Kashiwagi M, Liu L, Chu KK, et al. Feasibility of the assessment of cholesterol crystals in human macrophages using micro optical coherence tomography[J]. *Plos One*, 2014, 9(7): e102669.
- [13] Koide M, Matsuo A, Shimoo S, et al. Cholesterol crystal depth in coronary atherosclerotic plaques: A novel index of plaque vulnerability using optical frequency domain imaging [J]. *Plos One*, 2017, 12(6): e0180303.
- [14] Abela GS, Vedre A, Janoudi A, et al. Effect of statins on cholesterol crystallization and atherosclerotic plaque stabilization[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(12): 1710-1717.
- [15] Vedre A, Pathak DR, Crimp M, et al. Physical factors that trigger cholesterol crystallization leading to plaque rupture [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 203(1): 89-96.
- [16] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 466(7293): 1357-1361.
- [17] Samstad EO, Niyonzima N, Nymo S, et al. Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release[J]. *J Immunol*, 2014, 192(6): 2837-2845.
- [18] Corr E M, Cunningham CC, Dunne A. Cholesterol crystals activate Syk and PI3 kinase in human macrophages and dendritic cells[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251(Complete): 197-205.
- [19] 漆仲文, 李萌, 张军平. 从滋养血管成熟化探讨稳定动脉粥样硬化易损斑块的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(7): 737-740.
- [20] Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability[J]. *Circulation*, 2004, 110(14): 2032-2038.
- [21] Tian JW, Hou J, Xing L, et al. Significance of intraplaque neovascularization for vulnerability: optical coherence tomography study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(13): 1504-1509.
- [22] Kato K, Yonetsu T, Kim SJ, et al. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features compared with those with non-acute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(13): E407-E407.
- [23] Taishi Y, Ik-Kyung J. Advances in intravascular imaging: new insights into the vulnerable plaque from imaging studies[J]. *Korean Circ J*, 2018, 48(1): 1-15.
- [24] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(24): 2316-2325.

(此文编辑 朱雯霞)