

冠状动脉粥样硬化性心脏病与缺血性脑卒中相关性研究进展

李清, 杜祥颖

(首都医科大学宣武医院放射科 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京市 100053)

[关键词] 冠心病; 缺血性脑卒中; 动脉粥样硬化

[摘要] 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)和缺血性脑卒中是动脉粥样硬化性疾病中最主要的 2 种疾病,二者可以单独或合并发生,是引起死亡和功能缺陷的重要病因。2 种疾病存在一些共同的危险因素,在疾病发生上有一定的联系。明确二者之间的相关性有助于动脉粥样硬化性疾病的预防及治疗,减轻疾病不良预后引起的负担,提高国民生存质量。目前有诸多研究致力于探究二者在发病机制、疾病进展、预后以及影像学表现上的关联,其中某些研究结果之间存在差异。现将相关最新研究结果综述如下。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress on the relationship between coronary atherosclerotic heart disease and ischemic stroke

LI Qing, DU Xiangying

(Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University & Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China)

[KEY WORDS] coronary atherosclerotic heart disease; ischemic stroke; atherosclerosis

[ABSTRACT] Coronary atherosclerotic heart disease and ischemic stroke are the two main diseases of atherosclerotic diseases. They can occur alone or in combination, and are important causes of death and functional deficiency. There are some common risk factors in the two diseases, which are related to the occurrence of the disease. To clarify the correlation between the two diseases is helpful to the prevention and treatment of atherosclerotic diseases, relieving the burden of adverse prognosis and improving the quality of life of the people. At present, many studies have been devoted to exploring the relationship between the two diseases in pathogenesis, disease progression, prognosis and imaging manifestations, among which some results are different. The latest research results are summarized as follows.

动脉粥样硬化是血管性疾病的首要病因,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)及缺血性脑卒中是其中 2 种重要的表现形式,也是全球范围内引起死亡的重要原因^[1-2]。据 WHO 统计结果显示,2015 年冠心病及缺血性脑卒中引起的死亡人数达 1 500 万,在中高收入国家人群死亡的十大病因中占据前 2 位^[3]。在中国,心脑血管疾病同样是引起国民死亡的首要病因^[4]。

动脉粥样硬化性疾病是一种全身性疾病,各部位的动脉血管床均可受累。冠心病与缺血性脑卒中可以并发于同一患者,2 种疾病的共存严重影响患者的预后^[5-7],因此,在已知其中一种疾病存在的

情况下,对另一种疾病的发生进行及时的诊断与治疗可能会提高患者的生存质量及长期预后。虽然两者有一些共同的危险因素,有相似的动脉粥样硬化过程及病理生理学机制,但冠状动脉与头颈动脉为 2 个血管系统,2 种血管床具有各自的特异性,某些危险因素对 2 种疾病的影响亦不甚相同^[8],了解这些异同点有助于指导临床决策。

1 冠心病与缺血性脑卒中发病机制的相关性

冠心病的发生几乎均与冠状动脉粥样硬化相

[收稿日期] 2018-11-26

[修回日期] 2019-01-22

[基金项目] 首都临床特色应用研究与成果推广项目(Z161100000516087)

[作者简介] 李清,硕士研究生,研究方向为心脑血管影像,E-mail 为 liqing_xw1128@163.com。通信作者杜祥颖,博士,主任医师,研究方向为心脑血管影像,E-mail 为 duxying@xwhosp.org。

关,而缺血性脑卒中的病因则包括多种,经典TOAST分型根据其病因学将其分为5个亚型:大动脉粥样硬化型、小动脉闭塞型、心源性栓塞型、其他原因型(包括感染性、免疫性、遗传性血管病等)以及不明原因型^[9],其中,动脉粥样硬化是导致老年患者缺血性脑卒中发生的重要原因。

冠心病与缺血性脑卒中的发生可能具有一定的遗传易感性,有研究证实冠心病家族史可使脑卒中发生风险增高,反之,脑卒中家族史亦会增加冠心病发生风险^[10]。目前研究已发现不少与动脉粥样硬化性疾病发病风险相关的基因位点,部分对冠状动脉粥样硬化性心脏病与动脉粥样硬化性脑卒中的发生均可产生影响,如SH2B3、HDAC9、ABO、CYP17A1、RAI1、SH2B3、HDAC9等^[11],而具体的作用机制仍待进一步研究。

2 冠心病与缺血性脑卒中危险因素的相关性

动脉粥样硬化的危险因素有年龄、性别、高血压、高血脂、糖尿病、吸烟、心脑血管疾病的家族史、肥胖等,这些危险因素对冠心病及缺血性脑卒中发生的影响不完全一致^[12]。例如,高血压与缺血性脑卒中的相关程度强于冠心病,而吸烟和糖尿病则与冠心病的关系更密切^[13]。一项针对50~65岁英国妇女的12年随访研究结果显示,与无吸烟者比较,现吸烟者的冠心病死亡风险增加4倍,脑卒中死亡风险增加3倍^[14]。

不同危险因素对颅内动脉及颅外动脉粥样硬化的影响亦存在一定差异,有研究显示,女性患者或伴有代谢综合征患者更易发生颅内动脉粥样硬化,而吸烟或单纯血脂异常的患者则更倾向于发生颅外动脉粥样硬化^[15]。其他研究结果也表明现吸烟状态与颅外动脉粥样硬化之间有密切相关性,而且随着烟龄及每日吸烟量的增加,发生颅外动脉粥样硬化性疾病的风险有不同程度的增加,而对颅内动脉粥样硬化无明显影响^[16]。

此外,各种动脉粥样硬化危险因素对冠心病及脑卒中的影响力会随时间的延长而改变,部分可呈衰减趋势,即对于不同年龄段的人群,与其相关的动脉粥样硬化危险因素可能会略有差异^[17]。

3 冠心病与缺血性脑卒中的临床相关性

冠心病与缺血性脑卒中具有一定共患性,既往

研究结果显示,缺血性脑卒中/短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者中,43%~85%伴有无症状性冠心病,25%~48%伴有严重的冠心病(血管狭窄程度 $\geq 50\%$)^[18]。

冠心病是影响非致死性缺血性脑卒中患者预后的重要因素之一。有研究^[19]结果显示,TIA及急性腔隙性脑梗死的患者,如果合并有冠心病,即使经过及时的诊治,其早期(3个月内)发生心脑血管事件(包括TIA、脑卒中再发、心血管事件、血管源性死亡及腔隙性脑梗死恶化)的风险仍较高。Yoo等^[20]进行了一项关于无已知冠心病史的缺血性脑卒中患者再发恶性心脑血管事件的长期研究,1893名缺血性脑卒中患者,71.3%的患者有不同程度的冠心病,34.5%的患者有严重的冠心病,合并冠心病的患者预后比无冠心病者差,并且随着冠心病累及范围的增加,患者缺血性脑卒中后再发恶性血管性事件的风险随之增加。

缺血性脑卒中亦在冠心病的发生、发展中产生一定影响。Ducrocq等^[5]在一项对26389名冠心病患者进行为期4年的随访研究中发现,既往脑卒中、TIA病史会增加冠心病患者再发心、脑血管事件的风险。且从长远来看,首次非致死性缺血性脑卒中事件后,冠心病是引起患者死亡的首要原因^[21]。美国心脏病协会/美国卒中协会(American Heart Association/American Stroke Association)2012年即提出,建议将动脉粥样硬化性脑卒中列为冠心病的高危因素(高危因素是指10年内发生冠心病风险 $\geq 20\%$ 的危险因素)^[22]。

4 冠心病与缺血性脑卒中动脉粥样硬化的相关性

动脉粥样硬化性疾病可以累及全身各血管床,因此冠状动脉和头颈动脉在粥样硬化程度上可能存在某种相关性,这种相关性的发现有助于临床在了解某个血管床动脉粥样硬化程度后,推断其他血管床粥样硬化情况。

4.1 冠心病与头颈动脉粥样硬化的相关性

冠心病与头颈动脉粥样硬化程度具有一定相关性。有研究^[23]结果显示,随着冠心病严重程度的增加,头颈动脉粥样硬化的严重程度随之增加;且随着头颈动脉受累范围及严重程度的增加,冠心病与脑动脉硬化之间的相关性就愈强烈。对于2型糖尿病患者,颈动脉粥样硬化是其10年内发生冠心病

的独立预测因子(OR 2.66, 95% CI 2.05 ~ 3.46, $P=0.000$)^[24]。

4.2 缺血性脑卒中与冠状动脉粥样硬化的相关性

缺血性脑卒中与冠状动脉粥样硬化程度亦存在相关性。Amarenco 等^[25]发现其纳入研究的脑卒中患者中,60%以上患者发现冠状动脉硬化斑块,25%以上患者伴有较严重的冠状动脉狭窄($\geq 50\%$)。而 Jense 等^[26]的研究结果亦显示,脑卒中患者出现冠状动脉斑块的几率明显高于非脑卒中患者,且前者出现多个冠状动脉节段粥样硬化斑块的几率也更高。此外,对于无已知冠心病史的脑卒中患者,随着冠状动脉钙化程度的增加,其未来发生严重心脑血管事件的风险有上升趋势^[27]。而对于无心脑血管疾病相关症状的患者,冠状动脉钙化的有无及程度与未来数年内脑卒中的发生有一定的相关性,冠状动脉存在钙化且钙化程度越严重,未来发生脑卒中的可能性越大^[28]。

4.3 冠状动脉与头颈动脉粥样硬化的相关性

冠状动脉粥样硬化与头颈动脉粥样硬化为不同血管床的同一病理改变,二者在理论上存在一定关联。

Calvet 等^[29]的 PRECORIS 研究结果显示,无头颈动脉粥样硬化、有 $<50\%$ 的头颈动脉粥样硬化性狭窄及有至少 1 处 $\geq 50\%$ 的头颈动脉粥样硬化性狭窄时,各自出现 $\geq 50\%$ 冠状动脉粥样硬化性狭窄的几率分别为 7%、17% 及 33% ($P<0.0001$),且 $\geq 50\%$ 冠状动脉粥样硬化性狭窄的发生率随头颈动脉粥样硬化范围的增加而增加。

冠状动脉与颈内动脉颅外段及颅内段粥样硬化之间的相关性可能存在差异,多个研究结果均表明冠状动脉粥样硬化与颅外段颈动脉粥样硬化关系密切,即伴有颅外颈动脉粥样硬化的患者更易出现冠状动脉粥样硬化^[30-31];而冠状动脉粥样硬化与颅内动脉硬化之间的关联尚存争议。而在亚洲人中,颅内动脉粥样硬化性疾病引起的缺血性脑卒中更多见^[32],因此,研究冠状动脉粥样硬化与颅内动脉粥样硬化之间是否具有相关性有很大的临床价值。

一项关于冠心病与颅内动脉粥样硬化的相关性研究结果显示,冠心病患者颈内动脉颅内段粥样硬化的发生率较低;但当患者存在多支冠状动脉病变或左主干病变及中重度颅外颈动脉狭窄时,则对颅内动脉粥样硬化的存在有提示意义^[33]。

Damaskos 等^[34]发现,颈内动脉颅外段管壁存在钙化与无钙化者比较,前者颈内动脉颅内段管壁

存在钙化的几率更大,即颈内动脉颅外段与颅内段粥样硬化存在一定的相关性。而既往研究已证实颈动脉颅外段粥样硬化与冠状动脉粥样硬化有相关性,那么颈内动脉颅内段与冠状动脉粥样硬化之间也可能存在内在联系。一项关于缺血性脑卒中患者颅内动脉与冠状动脉钙化关系的定量研究结果支持这一推论,颅内动脉与冠状动脉钙化积分及钙化体积之间存在相关性(R 值分别为 0.663 和 0.660, $P<0.001$)^[35]。另一相似研究结果显示,冠状动脉钙化者出现颅内动脉狭窄的几率较无冠状动脉钙化者高,反之,存在颅内动脉狭窄者发现冠状动脉钙化的概率亦高于无颅内动脉狭窄者^[36]。Chung 等^[37]还发现冠状动脉硬化性斑块与颅内动脉硬化性斑块具有相似的表现,冠状动脉斑块成分(钙化与非钙化)与颅内动脉斑块类型具有相关性;此外,症状性颅内动脉硬化者血管壁的正性重构程度会随冠状动脉非钙化斑块数量的增加而增加。

5 冠心病与缺血性脑卒中的预防及治疗

冠心病与缺血性脑卒中中具有某些共同的危险因素以及病理基础,因此在预防和治疗上存在某些相似之处。

5.1 危险因素控制

对各种心脑血管疾病危险因素的有效干预,有助于降低冠心病及缺血性脑卒中的发生率及再发率。

高血压是心脑血管疾病的重要危险因素。中国专家共识指出,冠心病二级预防中,高血压患者的血压需控制在 130/80 mmHg^[38];对于缺血性脑卒中非急性期,血压需控制在 140/90 mmHg^[39],而在急性脑卒中后 24 h 内,降压治疗则需谨慎,避免加重颅内低灌注^[40]。

胆固醇升高在动脉粥样硬化发生、发展中起着重要作用。在一项针对非心源性卒中/TIA 二级预防的前瞻性随机双盲对照研究中,发现阿托伐他汀强化治疗可使近 5 年内脑卒中/TIA 相对危险降低 23%,致死性脑卒中相对危险降低 43%,冠心病相对危险降低 42%^[41]。临床实践中一般将降脂目标定为低密度脂蛋白胆固醇下降 $\geq 50\%$ 或低密度脂蛋白胆固醇 <700 mg/L^[38-39]。

其他因素如糖尿病、吸烟等的干预以及生活方式的改善在对冠心病与缺血性脑卒中中的一级及二级预防中均具有重要价值。

5.2 抗血小板治疗

对于冠心病及非心源性栓塞性缺血性脑卒中/TIA患者,长期服用抗血小板药物可以预防心脑血管疾病急性事件的再发生;专家建议,若无禁忌症,可单用阿司匹林或氯吡格雷作为其缺血性心脑血管疾病长期二级预防的一线用药^[38-39]。

6 结 语

冠心病与缺血性脑卒中之间存在关联,目前研究更多的是针对人群的风险评估。如何更全面评估动脉粥样硬化性心脑血管病患者及高危人群的动脉硬化程度及相关生理生物化学改变,探索其内在关联,从而实现个体化的风险和预后评估,对人群健康具有重要意义,也是我们进一步研究的目标所在。

[参考文献]

- [1] Herrington W, Lacey B, Sherliker P, et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 535-546.
- [2] Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Arch Med Res*, 2015, 46(5): 328-338.
- [3] GBD 2016 Causes of Death Collaborators, Naghavi M, Abajobir AA, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390(10100): 1151-1210.
- [4] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告2016》概要[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(6): 521-530.
- [5] Ducrocq G, Amarenco P, Labreuche J, et al. A history of stroke/transient ischemic attack indicates high risks of cardiovascular event and hemorrhagic stroke in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2013, 127(6): 730-738.
- [6] Man BL, Fu YP, Chan YY, et al. Long-term outcomes of ischemic stroke patients with concurrent intracranial and extracranial stenoses and ischemic heart disease[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(3): 236-241.
- [7] Steinvil A, Sadeh B, Arbel Y, et al. Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(7): 779-783.
- [8] Jashari F, Ibrahim P, Nicoll R, et al. Coronary and carotid atherosclerosis: similarities and differences [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(2): 193-200.
- [9] 付娜娜, 石正洪. 缺血性脑卒中病因分型研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(12): 3489-3491.
- [10] Banerjee A, Lim CC, Silver LE, et al. Familial history of stroke is associated with acute coronary syndromes in women[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(1): 9-15.
- [11] Kessler T, Erdmann J, Dichgans M, et al. Shared genetic aetiology of coronary artery disease and atherosclerotic stroke-2015[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(4): 498-507.
- [12] Kastorini CM, Georgousopoulou E, Vemmos KN, et al. Comparative analysis of cardiovascular disease risk factors influencing nonfatal acute coronary syndrome and ischemic stroke[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(3): 349-354.
- [13] Matsunaga M, Yatsuya H, Iso H, et al. Similarities and differences between coronary heart disease and stroke in the associations with cardiovascular risk factors: The Japan Collaborative Cohort Study [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 261(6): 124-130.
- [14] Pirie K, Peto R, Reeves GK, et al. The 21st century hazards of smoking and benefits of stopping: a prospective study of one million women in the UK[J]. *Lancet*, 2013, 381(9861): 133-141.
- [15] Ding X, Li C, Yu K, et al. Different risk factors between intracranial and extracranial atherosclerotic stenosis in Asian population: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(11): 834-840.
- [16] Ji R, Pan Y, Yan H, et al. Current smoking is associated with extracranial carotid atherosclerotic stenosis but not with intracranial large artery disease [J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1): 120-127.
- [17] Batty GD, Shipley M, Smith GD, et al. Long term risk factors for coronary heart disease and stroke: influence of duration of follow-up over four decades of mortality surveillance [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2014, 22(9): 1139-1145.
- [18] Lee JW, Hur J, Choi SI, et al. Incremental prognostic value of computed tomography in stroke: rationale and design of the IMPACTS study [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32(S1): 83-89.
- [19] Kate M, Sylaja PN, Chandrasekharan K, et al. Early risk and predictors of cerebrovascular and cardiovascular events in transient ischemic attack and minor ischemic stroke[J]. *Neurol India*, 2012, 60(2): 165-167.
- [20] Yoo J, Song D, Baek JH, et al. Poor long-term outcomes in stroke patients with asymptomatic coronary artery disease in heart CT [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 265(10): 7-13.
- [21] Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, et al. Recurrent

- stroke and cardiac risks after first ischemic stroke; The Northern Manhattan Study [J]. *Neurology*, 2006, 66 (5): 641-646.
- [22] Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R Sr, et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2012, 43(7): 1998-2027.
- [23] Yoo J, Yang JH, Choi BW, et al. The frequency and risk of preclinical coronary artery disease detected using multi-channel cardiac computed tomography in patients with ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 33 (3): 286-294.
- [24] Wu Y, He J, Sun X, et al. Carotid atherosclerosis and its relationship to coronary heart disease and stroke risk in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Medicine*, 2017, 96(39): e8151.
- [25] Amarenco P, Lavalley PC, Labreuche J, et al. Prevalence of coronary atherosclerosis in patients with cerebral infarction[J]. *Stroke*, 2010, 42(1): 22-29.
- [26] Jensen JK, Medina HM, Nørgaard BL, et al. Association of ischemic stroke to coronary artery disease using computed tomography coronary angiography[J]. *Int J Cardiol*, 2012, 160(3): 171-174.
- [27] Hur J, Lee KH, Hong SR, et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiography in stroke patients [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2): 271-277.
- [28] Chaikriangkrai K, Jhun HY, Palamaner Subash Shantha G, et al. Coronary artery calcium score as a predictor for incident stroke: Systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 236(6): 473-477.
- [29] Calvet D, Touze E, Varenne O, et al. Prevalence of asymptomatic coronary artery disease in ischemic stroke patients; The PRECORIS study [J]. *Circulation*, 2010, 121(14): 1623-1629.
- [30] Bae H, Yoon B, Kang D, et al. Correlation of coronary and cerebral atherosclerosis; difference between extracranial and intracranial arteries[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(1-2): 112-119.
- [31] Seo W, Yong HS, Koh S, et al. Correlation of coronary artery atherosclerosis with atherosclerosis of the intracranial cerebral artery and the extracranial carotid artery[J]. *Eur Neurol*, 2008, 59(6): 292-298.
- [32] Banerjee C, Turan T. Large artery atherosclerosis: Extracranial and intracranial[J]. *Semin Neurol*, 2017, 37 (3): 307-315.
- [33] Abd-Allah F, Kassem HH, Hashad A, et al. Prevalence of intracranial atherosclerosis among patients with coronary artery disease: a 1-year hospital-based study [J]. *Eur Neurol*, 2014, 71(5-6): 326-330.
- [34] Damaskos S, Aartman IH, Tsiklakis K, et al. Association between extra- and intracranial calcifications of the internal carotid artery: a CBCT imaging study[J]. *Dentomaxillofac Radiol*, 2015, 44(5): 20140432.
- [35] Ahn SS, Nam HS, Heo JH, et al. Ischemic stroke; measurement of intracranial artery calcifications can improve prediction of asymptomatic coronary artery disease [J]. *Radiology*, 2013, 268(3): 842-849.
- [36] Oh HG, Chung PW, Rhee EJ. Increased risk for intracranial arterial stenosis in subjects with coronary artery calcification[J]. *Stroke*, 2014, 46(1): 151-156.
- [37] Chung JW, Bang OY, Lee MJ, et al. Echoing plaque activity of the coronary and intracranial arteries in patients with stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1527-1533.
- [38] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心血管病专业委员会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 冠心病康复与二级预防中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(4): 267-275.
- [39] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4): 258-273.
- [40] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [41] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan AR, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559.
- (此文编辑 曾学清)