

冠状动脉粥样硬化相关生物力学因素的研究进展

郝俊海^{1,2} 综述, 林展翼^{1,2} 审校

(1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东省广州市 510280; 2. 广东省人民医院 广东省医学科学院, 广东省广州市 510100)

[关键词] 冠状动脉; 动脉粥样硬化; 生物力学

[摘要] 冠状动脉是动脉粥样硬化最早发和最好发的部位, 严重的冠状动脉粥样硬化可造成心肌缺血、心肌梗死, 危害人们健康。相比人体其他部位动脉, 冠状动脉具有独特的解剖结构和血流动力学特征, 这些特征与其粥样硬化发生具有明显的相关性。文章就冠状动脉粥样硬化相关生物力学因素作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of biomechanical factors related to coronary atherosclerosis

HAO Junhai, LIN Zhanyi

(1. The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510280, China; 2. Guangdong Provincial People's Hospital & Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou, Guangdong 510100, China)

[KEY WORDS] coronary artery; atherosclerosis; biomechanics

[ABSTRACT] Coronary artery is the earliest and most common place where atherosclerosis occurs. Serious coronary atherosclerosis can cause myocardial ischemia and myocardial infarction, which is very harmful to people's health. Compared with other arteries, coronary artery has unique anatomical structure and hemodynamic characteristics, which are significantly related to the occurrence of atherosclerosis. This article reviews the relationship between biomechanical factors and coronary atherosclerosis.

动脉粥样硬化是一种常见的具有增龄性改变的全身性病变, 儿童时期便可出现血管相应的病理改变, 并随着年龄的增长而加重。它始于泡沫细胞形成及病理性内膜增厚, 最终形成钙化及纤维化斑块^[1], 容易阻塞管腔而造成所供血液局部的组织缺血缺氧。动脉粥样硬化的发生发展与全身性因素密切相关, 例如糖脂代谢紊乱、高血压、吸烟等^[2]。冠状动脉是心肌组织供血供氧的血管, 其主干一般走行于心表面, 沿途及终末段发出分支穿入心肌。心脏收缩期心肌收缩导致冠状动脉分支血管受压而致血流速度减慢, 心脏舒张期冠状动脉分支血管受压解除后血流反而加速, 形成与其他体循环动脉明显不同的血流动力学特点^[3]。冠状动脉是动脉粥样硬化最早发和最好发的血管部位, 这明显与冠状动脉的解剖位置以及其血流动力学特征独特密切相关。本文拟对冠状动脉粥样硬化相关生物力

学因素作一综述。

1 冠状动脉解剖特征与生物力学因素分类

冠状动脉直接发自主动脉根部, 主干走行于心表面, 沿途在心外膜下反复分支穿入心肌, 并在心内膜下分支成网。冠状动脉循环具有不同于其他体循环动脉的特点: (1) 冠状动脉主干直接发自主动脉, 血压较高; (2) 冠状动脉终末分支呈穿支进入心肌, 心脏收缩期时穿支被夹闭, 舒张期开放, 形成短暂断续性血流, 因此冠状动脉供血主要发生在心脏舒张期; (3) 冠状动脉分支较多, 发出穿支时大都成直角发出, 形成非常多的分叉结构^[4-5]。早在 1982 年, Fox 等^[6]对 40 岁以下非心脏原因死亡患者的冠状动脉进行分析, 通过研究斑块分布与解剖关系发现, 冠状动脉斑块集中发生于冠状动脉近端以

[收稿日期] 2019-11-01

[修回日期] 2020-02-13

[基金项目] 高水平医院建设“登峰计划”科研专项(DFJH201904)

[作者简介] 郝俊海, 硕士研究生, 研究方向为冠心病发病机制。通信作者林展翼, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的临床与基础研究以及小口径组织工程血管的研发, E-mail 为 linzhanyi@hotmail.com。

及曲率较大处血管的内壁,提示局部生物力学因素是影响斑块发生的重要因素。

主动脉及其非冠状动脉分支如颈动脉、肱动脉、肠系膜动脉和髂动脉,其血流和血压均在心脏收缩期达到顶峰,具有同步性血流动力学特点。冠状动脉供血主要发生于心脏舒张期,但其近端血压基本等于主动脉内压,因此冠状动脉血流峰值与血压峰值并不平行,呈双相非同步血流动力学特点^[7]。血流从周向和轴向作用于冠状动脉细胞、粥样硬化斑块及动脉壁,形成壁剪切力(wall shear stress, WSS)与斑块结构应力(plaque structural stress, PSS)两个重要应力^[8-9]。

WSS 是血流直接作用于管壁内皮细胞层的平行摩擦应力,由血流速度及解剖特征决定,参与血管管径调节,抑制血管壁增生、血栓形成及炎症反应,被认为是血管重塑和粥样硬化过程的保护性因素^[10]。冠状动脉双相非同步血流动力学特点易形成不恒定流场,同时容易在分支处及粥样硬化狭窄远端形成紊乱血流,均可降低 WSS^[11]。技术所限,目前尚不能直接测定 WSS,只能通过冠状动脉 CT、IVUS、OCT 等影像学数据进行三维重建,并通过计算流体力学及流-固耦合分析方法等进行估测^[12]。正常冠状动脉 WSS 大小为 1~10 Pa(1 Pa=10 dynes/cm²)^[13]。

PSS 是血压引起管壁舒缩时,作用于斑块及管壁内部产生的周向应力。除血压外,其大小还受斑块组成和结构影响。根据有限元分析和流-固耦合分析的结果,PSS 通常为 WSS 的 10³~10⁵ 倍,约为 (1~10)×10⁵ Pa^[14]。在正常冠状动脉中,冠状动脉近端 PSS 较高,而远端及冠状动脉狭窄处 PSS 有所降低,与斑块破裂过程密切相关^[15]。

2 生物力学因素与冠状动脉粥样硬化

生物力学因素包括 WSS 和 PSS,可从斑块形成、斑块进展与斑块破裂等多个方面影响冠状动脉粥样硬化过程。斑块形成及进展过程主要与内皮细胞及炎症细胞相关,其受 WSS 影响最为明显。随着局部炎症反应持续存在及斑块病变的进展,PSS 作用也逐渐凸显,并在斑块破裂时起主要作用。

2.1 斑块形成

斑块形成是动脉粥样硬化的重要病理特征,是在内膜增厚与脂代谢紊乱基础上发生无菌性炎症反应,好发于冠状动脉弯曲处与分叉处^[16]。冠状动脉特殊的解剖结构,使 WSS 大小和方向明显发生变化,出现大小或方向不稳定的 WSS,而内皮细胞对

剪切应力十分敏感,可影响粥样硬化斑块形成^[17]。

低 WSS 本身虽不能直接诱发斑块形成,但它一方面可造成局灶性内皮功能障碍而引发局部炎症反应,另一方面还可影响内皮细胞炎症活化过程。同时,低密度脂蛋白等促粥样硬化分子管壁运输过程可受到力学因素影响,局部 WSS 可改变血管通透性,进而促进低密度脂蛋白等物质渗入动脉管壁,易于造成脂质局部沉积,并形成粥样硬化斑块^[18]。在斑块形成阶段,均一、较高水平的 WSS 可降低肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)介导的血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)与 E 选择素(E-selectin)表达,而低水平 WSS 可增强连接黏附分子 A(junctional adhesion molecules-A, JAM-A)表达,即低 WSS 更易诱导单核细胞黏附,形成局部炎症反应^[19-20]。

Millon 等^[21]通过家猪实验证实,较低的 WSS 可诱导动脉粥样硬化发生并造成管腔狭窄。Eshtehardi 等^[22]使用 IVUS 成像及三维重建对 27 例非急性冠状动脉综合征患者进行分析,结果提示 WSS 与坏死核心区域及钙化比例存在负相关,低 WSS 范围内每增加 1 Pa,坏死核心百分比下降 17%,致密钙化比例下降 17%。研究显示,在冠状动脉解剖结构及循环特征所造成的低 WSS 区域,更易发生动脉粥样硬化改变,往往最早形成粥样硬化斑块^[18,20]。

2.2 斑块进展

早期斑块可进展为不稳定性斑块,其特点包括坏死核心大、纤维帽薄、血管丰富、平滑肌细胞少而巨噬细胞多、斑块内出血等^[23-25]。在低 WSS 等局部因素及全身因素作用下,冠状动脉管壁脂质沉积及炎症反应持续存在,并出现斑块形成及血管重塑,出现管腔局部一定程度的狭窄。当斑块突入管腔内时,其上游所受 WSS 会相应升高,而下游由于湍流会形成较低水平的震荡 WSS,因此斑块上游表面纤维帽可随 WSS 升高逐渐变薄,而斑块下游可在持续低水平震荡 WSS 作用下进一步进展,坏死核心进一步增大^[26]。此外,斑块增大后可影响管壁血供,在斑块核心区及管壁中部出现缺氧,诱导外膜滋养血管向内生长,形成不稳定性斑块^[27]。Vergallo 等^[28]利用频域依赖 OCT 及冠状动脉造影术,对急性冠状动脉综合征患者进行冠状动脉三维重建,并对斑块特征与 WSS 相关性进行分析,结果显示低切应力区域具有更大的脂质负荷以及更薄的纤维帽。Samady 等^[12]对 20 例患者进行基于 IVUS 的血流动力学及斑块分析,结果显示低 WSS 与高 WSS 区域

坏死核心均有增加,但仅在高 WSS 区域表现为钙化增加及纤维脂肪组织减少;过高 WSS 作用于病理性内膜增厚区域,更易导致坏死核心增加、扩张性重塑等,并形成不稳定性斑块。

2.3 斑块破裂

斑块破裂是在局部炎症持续存在及斑块持续进展基础上发生的急性纤维帽断裂过程,是引发急性心肌梗死、急性脑梗死等致命过程的主要因素,而斑块破裂主要与 PSS 增加有关^[29]。

在血压恒定的基础上,PSS 主要由斑块成分和结构所决定。随着冠状动脉粥样硬化斑块进展,斑块坏死核心的面积不断增加,且出现钙化沉积增加,造成 PSS 不断升高。高 PSS 水平可影响细胞功能,促进基质金属蛋白酶的表达式增加,并可促进巨噬细胞聚集,从而改变斑块成分并降低纤维帽机械强度^[30-31]。当 PSS 升高超过纤维帽机械强度时,即可发生斑块破裂。而 PSS 远大于 WSS,故在斑块破裂过程中起主要作用。PSS 在心脏猝死的破裂斑块中显著增加,其水平平均大于 300 kPa^[32]。

随着病变进展,斑块上游 WSS 也不断增加。在一定范围内,高水平 WSS 可稳定斑块,一定程度上抑制粥样硬化进展。斑块持续进展可使上游 WSS 持续增加,并在狭窄处出现血流加速,则更易发生斑块破裂^[33-34]。Lee 等^[35]利用冠状动脉 CTA 建模对急性冠状动脉综合征患者进行分析,结果显示罪犯血管病变处具有更高的 WSS,侧面证实过高的 WSS 可以促进斑块破裂。

3 总结与展望

综上所述,血管生物力学因素在动脉粥样硬化发生发展过程中起着重要作用。冠状动脉复杂的解剖及非同步血流动力学特点,产生了独特的力学微环境,影响内皮细胞、平滑肌细胞及局部炎症反应过程,使其成为粥样硬化最早和最好发的动脉血管^[36-37]。冠状动脉影像学检查、计算流体力学等手段帮助研究人员对冠状动脉粥样硬化与 WSS、PSS 的关系研究得较为深入,但尚需开展更多的研究,并将研究成果进一步转化,包括粥样硬化斑块病变评估、破裂风险预测及优化治疗,以便更好的服务临床诊治。

[参考文献]

[1] Otsuka F, Kramer MC, Woudstra P, et al. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to

late fibroatheroma in human coronary arteries: a pathology study[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 772-782.

- [2] Goswami DS, Manohar TP. Cardiometabolic risk factors in acute coronary syndrome with special reference to Non-HDL cholesterol[J]. *J Assoc Physicians India*, 2016, 64(10): 30-36.
- [3] Velican C, Velican D. Some particular aspects of the microarchitecture of human coronary arteries[J]. *Atherosclerosis*, 1979, 33(2): 191-200.
- [4] Kato M, Naremsatsu M, Nakajima Y, et al. Anatomy of the coronary artery and cardiac vein in the quail ventricle: patterns are distinct from those in mouse and human hearts[J]. *Anat Sci Int*, 2018, 93(4): 533-539.
- [5] Kim SD. Anatomy of the septal perforating arteries of the heart[J]. *Anat Cell Biol*, 2019, 52(3): 236-241.
- [6] Fox B, James K, Morgan B, et al. Distribution of fatty and fibrous plaques in young human coronary arteries[J]. *Atherosclerosis*, 1982, 41(2-3): 337-347.
- [7] 姬新颖, 李涛, 刘瑞敏, 等. 血流动力学新特点与冠状动脉粥样硬化发生的关系[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2011, 30(4): 231-238.
- [8] Ormiston JA, Kassab G, Finet G, et al. Bench testing and coronary artery bifurcations: a consensus document from the European Bifurcation Club[J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(15): e1794-e1803.
- [9] Han D, Starikov A, Ó Hartaigh B, et al. Relationship between endothelial wall shear stress and high-risk atherosclerotic plaque characteristics for identification of coronary lesions that cause ischemia: a direct comparison with fractional flow reserve[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(12): e004186.
- [10] Yang JW, Cho KI, Kim JH, et al. Wall shear stress in hypertensive patients is associated with carotid vascular deformation assessed by speckle tracking strain imaging[J]. *Clin Hypertens*, 2014, 20: 10.
- [11] Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-387.
- [12] Samady H, Eshtehardi P, McDaniel MC, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2011, 124(7): 779-788.
- [13] Taylor CA, Fonte TA, Min JK. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: scientific basis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(22): 2233-2241.
- [14] Sadat U, Teng Z, Gillard JH. Biomechanical structural stresses of atherosclerotic plaques[J]. *Expert Rev Cardio-*

- vasc Ther, 2010, 8(10): 1469-1481.
- [15] Fan R, Tang D, Yang C, et al. Human coronary plaque wall thickness correlated positively with flow shear stress and negatively with plaque wall stress: an IVUS-based fluid-structure interaction multi-patient study [J]. Biomed Eng Online, 2014, 13(1): 32.
 - [16] Suo J, Oshinski JN, Giddens DP. Blood flow patterns in the proximal human coronary arteries: relationship to atherosclerotic plaque occurrence [J]. Mol Cell Biomech, 2008, 5(1): 9-18.
 - [17] Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, et al. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress [J]. Arteriosclerosis, 1985, 5(3): 293-302.
 - [18] Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat ML, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications [J]. Eur Heart J, 2014, 35(43): 3013-3020.
 - [19] Nagel T, Resnick N, Atkinson WJ, et al. Shear stress selectively upregulates intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured human vascular endothelial cells [J]. J Clin Invest, 1994, 94(2): 885-891.
 - [20] Chiu JJ, Lee PL, Chen CN, et al. Shear stress increases ICAM-1 and decreases VCAM-1 and E-selectin expressions induced by tumor necrosis factor- α in endothelial cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(1): 73-79.
 - [21] Millon A, Sigovan M, Boussel L, et al. Low WSS induces intimal thickening, while large WSS variation and inflammation induce medial thinning, in an animal model of atherosclerosis [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0141880.
 - [22] Eshtehardi P, McDaniel MC, Suo J, et al. Association of coronary wall shear stress with atherosclerotic plaque burden, composition, and distribution in patients with coronary artery disease [J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(4): e002543.
 - [23] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(5): 1262-1275.
 - [24] White SJ, Hayes EM, Lehoux S, et al. Characterization of the differential response of endothelial cells exposed to normal and elevated laminar shear stress [J]. J Cell Physiol, 2011, 226(11): 2841-2848.
 - [25] Castier Y, Brandes RP, Leseche G, et al. p47phox-dependent NADPH oxidase regulates flow-induced vascular remodeling [J]. Circ Res, 2005, 97(6): 533-540.
 - [26] Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries [J]. N Engl J Med, 1987, 316(22): 1371-1375.
 - [27] Gerstein HC, Nair V, Chaube R, et al. Dysglycemia and the density of the coronary vasa vasorum [J]. Diabetes Care, 2019, 42(5): 980-982.
 - [28] Vergallo R, Papafakis MI, Yonetsu T, et al. Endothelial shear stress and coronary plaque characteristics in humans: combined frequency-domain optical coherence tomography and computational fluid dynamics study [J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2014, 7(6): 905-911.
 - [29] Richardson PD, Davies MJ, Born GV. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques [J]. Lancet, 1989, 2(8669): 941-944.
 - [30] Lee RT, Schoen FJ, Loree HM, et al. Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis. Implications for plaque rupture [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996, 16(8): 1070-1073.
 - [31] Hallow KM, Taylor WR, Rachev A, et al. Markers of inflammation collocate with increased wall stress in human coronary arterial plaque [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2009, 8(6): 473-486.
 - [32] Finet G, Ohayon J, Rioufol G. Biomechanical interaction between cap thickness, lipid core composition and blood pressure in vulnerable coronary plaque: impact on stability or instability [J]. Coron Artery Dis, 2004, 15(1): 13-20.
 - [33] Sameshima N, Yamashita A, Sato S, et al. The values of wall shear stress, turbulence kinetic energy and blood pressure gradient are associated with atherosclerotic plaque erosion in rabbits [J]. J Atheroscler Thromb, 2014, 21(8): 831-838.
 - [34] Bark DL Jr, Para AN, Ku DN. Correlation of thrombosis growth rate to pathological wall shear rate during platelet accumulation [J]. Biotechnol Bioeng, 2012, 109(10): 2642-2650.
 - [35] Lee JM, Choi G, Koo BK, et al. Identification of high-risk plaques destined to cause acute coronary syndrome using coronary computed tomographic angiography and computational fluid dynamics [J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2019, 12(6): 1032-1043.
 - [36] 方叶青, 谢培益, 王磊. 冠心病患者循环内皮祖细胞变化及功能的研究 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 694-699.
 - [37] 盘冰洁, 田晓婷, 李晓晖. 炎症 Caspase 调控固有免疫在心血管疾病中的作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(6): 536-541.

(此文编辑 许雪梅)