

斑块侵蚀引起的急性冠脉综合征的研究新进展

段继坤 林志 杨帆 孙林

(昆明医科大学第二附属医院心内科, 云南 昆明 650101)

【摘要】 传统上认为急性冠脉综合征导致的冠状动脉内血栓大多是斑块破裂产生的, 但经过大量病理学研究后认识到第二种常见的病理生理机制, 那就是斑块侵蚀。随着光学相干断层扫描等血管内成像技术的出现, 补充和修正了以往从病理学研究中获得的见解, 帮助人们进一步地了解斑块侵蚀的独特病理学和临床机制, 使得将来为急性冠脉综合征患者制定个体化的治疗方案成为可能。

【关键词】 侵蚀斑块; 急性冠脉综合征; 介入无植入

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.03.016

Acute Coronary Syndrome Caused by Plaque Erosion

DUAN Jikun, LIN Zhi, YANG Fan, SUN Lin

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China)

【Abstract】 It has traditionally been thought that the coronary thrombosis that causes acute coronary syndrome is mostly due to plaque rupture, but after a lot of pathological research, we realize the second common pathophysiological mechanism, that is plaque erosion. With the advent of optical coherence tomography and other intravascular imaging techniques, the previous insights from pathological studies have been supplemented and modified to help people further understand the unique pathology and clinical mechanisms of plaque erosion, and that make it possible to develop individualized treatment options for acute coronary syndrome patients in the future.

【Key words】 Erosion plaque; Acute coronary syndrome; Interventional without implantation

经过半个世纪以来对心血管疾病的大量研究, 使得急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的发病机制和治疗策略逐步达成共识, 并显著降低 ACS 的发病率和致死率。传统上认为, ACS 是由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂 (plaque rupture, PR) 导致血管痉挛从而引发血小板黏附、聚集和继发性血栓形成引起的^[1]。并针对其发病机制制定了标准统一的治疗指南, 包括及时的血运重建、抗凝抗血小板、他汀类药物和抗心肌缺血等治疗, 并在临床实践中逐渐完善, 日渐成熟, ACS 问题似乎已得到完美解决^[2]。然而, 大量病理学研究发现一部分冠状动脉的急性血栓形成并无 PR, 而是保持了相对完整的纤维帽^[3], 且在后来的研究中发现此类情况并不罕见, 并于 20 世纪 90 年代把这种无 PR 的血栓形成定义为“斑块侵蚀” (plaque erosion, PE)^[4]。近年来随着对 PE 致病机制的研究, 逐渐引发了人们对于其所引起的 ACS 治疗策略的重新思考。

1 PE 的临床发生率

随着对 PE 的大量研究, 目前已确定 PE 是 ACS 中常见且重要的机制。Falk 等^[3]对全球范围内的 22 项尸检研究进行分析, 结果显示 PR 和 PE 在 ACS 中的发生率分别为 73% 和 23%。在影像学方面, Jia 等^[5]利用光学相干断层扫描 (optical coherence tomography, OCT) 对 ACS 斑块性质进行观察, 发现两者的发生率分别为 44% 和 31%。由此可见, 病理学和影像学都证明 PE 在 ACS 发病中占据着不小的比例。目前由于缺乏易于识别的诊断形式, 很多 ACS 患者无法接受常规血管内成像检查, 所以仍低估了 PE 的实际发生率。

2 PE 的病理生理和引发 ACS 的发病机制

最近的研究表明 PE 和 PR 的病理生理及其引发血栓形成的机制不同。PR 通常具有较大且富含脂质的核心, 其上覆盖的是缺乏平滑肌细胞和胶原蛋白的薄纤维帽, 且被大量巨噬细胞和 T 淋巴细胞严重浸润。而 PE 则缺乏脂质核心, 多发生在伴有内膜增生

或厚纤维帽的纤维粥样硬化处,且仅含有少量的巨噬细胞或 T 淋巴细胞。与 PR 相比,PE 很少发生钙化和炎症反应^[6-7]。且 PE 包含有完整的内弹性膜、外弹性膜和具有平滑肌细胞的中膜。而在 PR 中,内膜层通常受到破坏,两者的这一差别在 OCT 下也得以验证^[8]。其次,PR 引发的 ACS 是由于炎症反应导致斑块表面分泌出大量蛋白水解酶,从而逐渐降解斑块的细胞外基质导致 PR,使斑块内的胶原蛋白和大量脂质核心以及其他导致血栓形成的底物暴露在血液中,从而引发冠状动脉内急性血栓形成^[9]。而与 PR 这样剧烈的病理过程相比,PE 仅具有较弱的血栓形成刺激,因此与 PE 相关的致命性血栓形成过程可能比 PR 更长,而这一过程目前仍不完全清楚^[7]。最近的研究认为多个过程可能导致斑块表面侵蚀,其中包括血液湍流、基底膜破裂、内皮细胞死亡以及通过模式识别受体和内皮-间质转化介导的先天免疫激活而增强血管内皮脱落等^[10]。Quillard 等^[11]的体外实验证明 Toll 样受体 2 激活可导致内皮细胞损伤,使 PE 区域内皮剥脱,血小板得以进入内皮下结构并激活后彼此桥接和聚集而形成局部富含血小板的白色血栓。这些一开始有限的血栓在先天性免疫激活和炎症反应等复杂机制的促进下缓慢扩增并逐渐阻塞血管,当逐渐超过临床阈值时产生缺血,导致心肌损伤而发生 ACS^[12]。最近 Pedicino 等^[13]证实透明质酸酶 2(一种将高分子量透明质酸降解为促炎性 20 kD 亚型的酶)和透明质酸受体 CD44 剪接变体 6 的基因表达,在 PE 患者中明显高于 PR 患者,这一发现对未来进一步研究 PE 有重要意义。

3 侵蚀性斑块引起 ACS 的危险因素

研究表明 PE 与 PR 的危险因素有所不同。吸烟:目前已知吸烟是心血管疾病发展的主要危险因素之一,其可诱导内皮功能障碍,增加血液的凝固性,从而促进血栓的形成^[14]。但与 PR 相比,研究显示 PE 病例的吸烟率更高,说明吸烟对内皮侵蚀可能有更大的影响。糖尿病:虽然糖尿病被认为是 PR 的危险因素,但目前无证据表明 PE 也与其有关。性别:多个研究表明绝经前妇女的侵蚀比例更高。年龄:Jia 等^[5]研究显示发生 PE 的患者平均年龄比 PR 更小,但这不足以证明年龄也是 PE 所致 ACS 的危险因素。慢性炎症:局部或全身慢性炎症反应在动脉粥样硬化斑块形成、发展和 PR 过程中发挥重要作用^[15]。PE 的发生也被证明与慢性炎症反应有关。其他危险因素:包括高血压、高脂血症和冠心病家族史等与 PE 的相关性被证明均低于 PR,但无研究表明它们与 PE 直接相关^[5]。Kim 等^[16]最近的研究发现 PE 更容易发生在侧支丰富的左前降支,这一特征可能与局部血流动力学因素有

关,高内皮剪切应力可能有助于 PE 的发生。未来对于 PE 危险因素的进一步研究可能有助于制定更有针对性的治疗方案,最终改善此类患者的预后。

4 OCT 技术在 PE 中的运用

虽然冠状动脉造影目前仍是评价冠状动脉狭窄的“金标准”,但单纯评价冠状动脉管腔狭窄已无法满足目前对于 ACS 患者制定精确和个体化治疗方案的需要。而 OCT 高分辨率的优势,使其成为体内诊断 PE 的唯一成像方式^[17]。大量的研究已证明,OCT 在易损斑块的检测、临界病变的诊断、支架内再狭窄以及指导支架植入等方面有巨大的价值。但其在 PE 引起的 ACS 的诊疗方面的价值及可靠性还有待进一步验证。虽然同属血管内成像技术的血管内超声也具有识别斑块成分和评估斑块易损性的能力,但其分辨率仍无法对 PE 进行检测。OCT(10~20 μm)的分辨率约是血管内超声(100~150 μm)的 10 倍,可直观地显示斑块的微观特征,包括纤维帽、微血管、血栓和胆固醇晶体^[18]。并且能清晰地分辨出冠状动脉血管壁三层结构,因此 OCT 是目前对 PE 所致 ACS 的研究中最具应用潜力的成像手段,不过目前由于 OCT 不能观察到内皮细胞,因此 OCT 对于 PE 的定义只能依靠排除掉 PR,但也由于 PR 会造成病变处血栓形成从而影响判断,因此临床上目前对于 PE 的 OCT 判断分为确切和疑似两种^[19]。而 Jia 等^[17]的研究表明,OCT 有助于临床区分 PR 和 PE,对未来 PE 引起 ACS 的诊断和治疗有巨大的价值。特别近年来针对 PE 所引起的 ACS 提出的“介入无植入”概念,其实施的前提是必须能对 PE 进行准确的识别,而这只能依靠 OCT 高分辨率的成像能力才能办到。目前 OCT 在 PE 所引起的 ACS 的研究中仍属于基础阶段,但随着其成像技术的逐步提高,它的应用价值将逐步得到体现。

5 “介入无植入”在 PE 引起的 ACS 中的研究进展和缺陷

EROSION 研究是第一个针对由 PE 引起的 ACS 治疗的概念验证研究。它验证了 PE 引起的 ACS 患者无支架植入仅抗栓治疗的可行性和初始安全性。该研究利用 OCT 技术对 405 例 ACS 患者进行检测,其中有 103 例被证实为 PE 所致,他们中大多数患者首先接受替罗非班和血栓抽吸处理,使其恢复正常冠状动脉血流后,利用 OCT 技术再次评估管腔面积,对狭窄<70%的 60 例患者仅采用双抗血小板治疗,而无支架植入的新策略。其中 55 例患者在 1 个月后接受 OCT 的重新评估,显示有 47 例患者血栓体积下降 50%,22 例患者在 1 个月内无明显血栓形成。有 1 例患者需行经皮冠脉介入术治疗,而 1 例患者死于胃肠道出血,其余患者均无重大的心脏不良事件出现^[17]。

EROSION 的研究证实仅由于 PE 而无严重狭窄的 ACS 患者可在无支架植入的情况下进行管理。Partida 等^[20]也报告了 12 例仅采用血栓切除术和双抗血小板治疗而无支架植入的 PE 所致的 ACS 患者,经过 2 年的随访,这 12 例患者均无需额外的血运重建治疗。最近,这一策略的价值也由其他研究人员在少数 PE 患者中得到证实。而这种无支架植入理论也不是完美无缺的,Vanhaverbeke 等^[21]曾报道 1 例 ST 段抬高型心肌梗死患者,在证实为 PE 后采用无支架植入仅抗血小板治疗的策略。该患者两周后再次出现广泛前壁 ST 段抬高型心肌梗死,利用 OCT 并未发现新的 PR,而是在原有侵蚀斑块上覆盖了一个大的脂质斑块,他认为单利用抗血小板治疗无法抑制这种脂质斑块的快速进展从而可能反复导致新的缺血症状出现。另一方面,虽然冠状动脉内 OCT 相对安全,但其存在很多潜在的严重并发症风险,如冠状动脉夹层、穿孔或急性闭塞。因此,OCT 只能选择性地运用于那些有很高 PE 可能性的 ACS 患者,而 PR 尽量避免使用^[16]。综上所述,“介入无植入”这一新兴治疗策略的可行性和安全性仍需更长时间的观察和验证。

6 对侵蚀斑块所致 ACS 研究的临床意义和发展方向

研究人员开始了解 PE 引起动脉血栓形成的相关病理生理途径。这一努力不仅对基础医学的发展存在价值,也为临床医学的进步奠定了基础。目前 ACS 患者的分型和治疗途径仅取决于临床表现、心电图和心肌损伤标志物的测定。而这些都是不能深入了解 ACS 的病理生理机制。目前对 PE 有新的了解后有可能彻底改变 ACS 患者的治疗策略。利用药理干预而非机械干预可能会是 PE 所致 ACS 患者的最佳治疗选择。这一进步将代表着向 ACS 个性化治疗的目标又迈进一步,为精确医疗的实践提供了依据,并最终可能改善 ACS 患者的预后。据统计中国 2017 年共植入支架数量为 110 万余枚,根据 EROSION 研究结果显示,ACS 患者中 25.4% 为 PE 所致^[17]。根据这一比例可推算中国每年至少可减少 27.9 万枚支架植入,这将对急性侵入性血运重建的成本产生巨大的影响。但达到这一目标的前提是需更大规模的随机研究和长期评估从而严格测试这一新兴管理策略的可行性。其次,由于目前缺乏易于识别的诊断形式,PE 的检出率很低,未来研究可能倾向于研发出更高分辨率的非侵入性成像技术,减低检查成本。而在检验领域,未来也许能对某种 PE 的特异性生物标志物进行检测,使 PE 所致的 ACS 能被快速而准确地识别,而髓过氧化物酶和透明质酸酶-2 将是这方面的潜在候选者^[22]。未来的研究有可能通过抑制透明质酸来抑制 PE 的出现。总之,目前对 PE 所致 ACS 的研究仅是个开始,未

来的路还任重道远。

参考文献

- [1] 李建军. 动脉粥样斑块破裂的研究进展[J]. 医师进修杂志,2005,28(7A):1-4.
- [2] 郑昊钊,龙芳,杨华,等. 急性冠脉综合征的发病机制及治疗进展[J]. 中国药房,2014,25(30):2846-2848.
- [3] Falk E, Nakano M, Bentzon JF, et al. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view[J]. Eur Heart J, 2013, 34(10):719-728.
- [4] Farb A, Burke AP, Tang AL, et al. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core: a frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death[J]. Circulation, 1996, 93(7):1354-1363.
- [5] Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(19):1748-1758.
- [6] 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.
- [7] Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(2):122-132.
- [8] 郑霞霞,丁家望,童晓红. 动脉粥样硬化易损斑块形成和破裂的研究进展[J]. 生命的化学, 2015, 35(1):51-56.
- [9] Jiang XB, Wang JS, Liu DH, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-9 is correlated with carotid intraplaque hemorrhage in a swine model[J]. J Neurointerv Surg, 2013, 5(5):473-477.
- [10] Libby P, Pasterkamp G, Crea F, et al. Reassessing the mechanisms of acute coronary syndromes[J]. Circ Res, 2019, 124(1):150-160.
- [11] Quillard T, Araújo HA, Franck G, et al. TLR2 and neutrophils potentiate endothelial stress, apoptosis and detachment: implications for superficial erosion[J]. Eur Heart J, 2015, 36(22):1394-1404.
- [12] Quillard T, Franck G, Mawson T, et al. Mechanisms of erosion of atherosclerotic plaques[J]. Curr Opin Lipidol, 2017, 28(5):434-441.
- [13] Pedicino D, Vinci R, Giglio AF, et al. Alterations of hyaluronan metabolism in acute coronary syndrome: implications for plaque erosion[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(13):1490-1503.
- [14] Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(7):1460-1467.
- [15] 努尔巴哈尔·热木图拉,彭辉. 血液学指标在急性冠脉综合征中所扮演的角色[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(6):1020-1024.
- [16] Kim HO, Kim CJ, Kurihara O, et al. Angiographic features of patients with coronary plaque erosion[J]. Int J Cardiol, 2019, 288:12-16.
- [17] Jia H, Kubo T, Akasaka T, et al. Optical coherence tomography guidance in management of acute coronary syndrome caused by plaque erosion[J]. Circ J, 2018, 82(2):302-308.
- [18] Fujimoto JG, Boppart SA, Tearney GJ, et al. High resolution in vivo intra-arterial imaging with optical coherence tomography[J]. Heart, 1998, 82(2):128-133.
- [19] 王飞,王丹,申宝忠. 冠状动脉易损斑块影像学最新研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(7):1386-1389.
- [20] Partida RA, Libby P, Crea F, et al. Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2018, 39(22):2070-2076.
- [21] Vanhaverbeke M, Adriaenssens T, Goetschalckx K, et al. Managing acute coronary syndrome caused by plaque erosion without stent implantation: a word of caution[J]. Acta Cardiol, 2018, 73(2):198-199.
- [22] Niccoli G, Montone RA, Cataneo L, et al. Morphological-biohumoral correlations in acute coronary syndromes: pathogenetic implications[J]. Int J Cardiol, 2014, 171(3):463-466.

收稿日期:2019-06-10