

# 外周动脉粥样硬化与冠心病风险预测的相关性研究进展

孔令堃<sup>1</sup> 初银珠<sup>2</sup>

(1. 哈尔滨医科大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150000; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院超声科, 黑龙江 哈尔滨 150000)

**【摘要】** 冠心病的主要病理基础是动脉粥样硬化性病变。外周动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化具有相似的危险因素及病理基础。早期、无创检测外周动脉粥样硬化特征及程度, 前瞻性预测冠心病的发生及严重程度, 构建风险预测模型, 这对低危、无症状冠心病患者的早期筛查、早期诊断及预后具有重要意义。

**【关键词】** 外周动脉粥样硬化; 冠心病; 风险预测

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.08.017

## The Relationship Between Peripheral Atherosclerosis and Risk Prediction of Coronary Heart Disease

KONG Lingkun<sup>1</sup>, CHU Yinzhū<sup>2</sup>

(1. Harbin Medical University Graduate School, Harbin 150000, Heilongjiang, China; 2. Department of Ultrasound, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** The main pathological basis of coronary heart disease is atherosclerotic lesions. Peripheral atherosclerosis and coronary atherosclerosis have similar risk factors and pathological basis. Early and non-invasive detection of the characteristics and extent of peripheral atherosclerosis can predict the occurrence and severity of coronary heart disease prospectively, and building a risk prediction model, which are of great significance for the early screening, early diagnosis and prognosis of low-risk, asymptomatic patients with coronary heart disease.

**【Key words】** Peripheral atherosclerosis; Coronary heart disease; Risk prediction

心血管疾病是导致世界范围内高死亡、高致残率的主要疾病之一<sup>[1]</sup>。冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)在心血管疾病中占主要地位,且 95% ~ 99% 是由冠状动脉粥样硬化引起,其中约 30% 为急性事件,造成致残或致死的结果,大大增加患者的经济负担,并缩短预期寿命。如何早期评估冠状动脉粥样硬化的病变程度,早期预测冠心病风险,有效改善冠心病的初级预防和延缓病程进展成为了主要研究目标。

数字减影血管造影是诊断冠心病的金标准,但因价格昂贵、有创和存在造影剂过敏等问题而不能成为筛查的主要手段,从而不能早期检测出无症状人群,无法有效地降低致残率和改善患者的生活质量。CT 血管造影、超声心动图技术成为了更普遍的检查手段,但 CT 血管造影检查与冠状动脉造影检查存在同样的问题,降低了筛查率。超声心动图技术受到机

器、心脏活动和个人体质等因素的影响,极大限制了对冠心病的研究。动脉粥样硬化是一种慢性炎症反应过程,发展缓慢,早期无明显症状,主要病变发生在人体的大中动脉。冠状动脉粥样硬化与外周动脉粥样硬化病变有相近的损害因子、发病机制及病理生理机制。外周动脉主要包括颈部、四肢及腹部的血管。应用简易、无创的超声技术可观测到初期外周动脉粥样硬化症状及病变程度,并易于监测病情发展状况。因此,外周动脉粥样硬化是否与冠状动脉粥样硬化病变存在关联,是否能反映冠状动脉粥样硬化进展情况,外周动脉能否作为评估冠心病风险的媒介,成为了人们重视的焦点问题。

### 1 颈动脉粥样硬化与冠心病风险预测的相关性

颈动脉粥样硬化指标与冠状动脉粥样硬化之间有明显的关联。颈动脉内中膜厚度、斑块个数、斑块性质和斑块积分等超声指标已确定为心血管事件的

预测因子<sup>[2]</sup>,可有效预测未来冠心病患病风险,评估临床诊疗效果。

动脉内中膜增厚,多种物质逐渐沉积形成斑块,都是动脉粥样硬化早期的表现,采用无创超声技术可早期发现及监测。The Suita Study<sup>[3]</sup>开展以脑卒中、冠心病为主的心血管疾病与颈动脉内中膜的相关性研究,对无心血管病史的 4 724 例受试者进行超声检查,随访 12.7 年,观察超声指标变化及心血管疾病的发生、发展过程,最终研究成果表明颈动脉内中膜厚度 0.95 mm,颈动脉内中膜最大值 1.7 mm 均与多重调节模型中心血管疾病风险显著相关。因此,动脉内中膜厚度的增长与冠心病的形成有关。内中膜厚度可早期提示冠状动脉粥样硬化状况,在斑块形成之前预估冠心病的病变程度,内中膜的早期病变筛查可有效增加对早期冠心病的诊断价值。颈动脉内中膜厚度每增加 0.03 mm,心血管疾病事件的相对风险增加 2.2%。颈动脉内中膜厚度的进展可用于预测心血管事件、脑卒中和冠心病的发病率,改善冠心病风险评估模型的重分类能力,可有助于临床制定更积极的冠心病一级预防策略。

一些前瞻性研究表明,虽然颈动脉内中膜厚度具有前期预测能力,但斑块的存在是一个更强烈的风险预测因子。作为不良心血管事件的筛查因子,在无症状老年患者中斑块形成对心血管疾病的发病、死亡风险预测及冠状动脉硬化程度评估具有较强的预测作用<sup>[4]</sup>。因此,多项科研报告都将高效的预测价值归因于颈动脉斑块的存在。同时斑块性质也成为重要的预测指标之一,如:斑块超声特征代表组织成分<sup>[5]</sup>、形态及稳固性。在 11 项以人群为基础的(54 336 例患者)心肌梗死事件结局测量的纵向研究的荟萃分析中,阐明斑块对预测未来急性心血管事件的精确性显著高于内中膜,提出了动脉斑块数目、性质及硬化积分等预测指标<sup>[6]</sup>。

斑块的存在、性质及积分不仅提高冠心病前期风险预测的精准性,与冠心病的严重程度息息相关,早期发现低风险人群,并进行相关的预防治疗,延缓病情,甚至达到治愈状态,减轻患者经济负担,改善患者生活水平。Jiang 等<sup>[7]</sup>采取超声检测技术及 Gensini 积分系统,分析颈动脉斑块积分与冠状动脉硬化严重程度的相关性,结果显示颈动脉斑块程度、积分增长与冠状动脉硬化程度呈正相关。Jeevarethinam 等<sup>[8]</sup>对 259 例 II 型糖尿病无症状患者采用颈动脉超声检查技术及冠状动脉造影评估冠心病,随访 34 个月,结果证明斑块是未来心血管事件的有力预测因子。以上研究显示超声技术对血管粥样硬化的评估可有效反映冠状动脉硬化的形成、进展及病变程度,并在冠心病

事件中具有高度的前瞻性评估意义。

## 2 下肢动脉硬化与冠心病风险预测的相关性

因人体心血管机制是一个循环体制,互相连通,互相融合。颈动脉粥样硬化与冠心病相关,那下肢动脉粥样硬化是否与冠心病相关,是否能作为冠心病风险预测因子? 1998 年在荷兰的一项逝者遗体研究中,在包括颈总动脉在内的 5 个外周血管部位中,股动脉是最常受动脉硬化影响的血管<sup>[9]</sup>。此外,来自早期亚临床动脉粥样硬化进展研究的最新数据显示,在中年人群无症状队列中,股动脉斑块的患病率高于颈部血管<sup>[10]</sup>,这暗示着下肢动脉硬化与冠状动脉硬化、冠心病发展有着密不可分的某种关联。

Kirhmajer 等<sup>[11]</sup>采用超声检查技术对具有冠状动脉疾病临床症状的患者进行股动脉粥样硬化的评估,并采用积分统计方法。研究证明股动脉内中膜厚度的增加与冠心病的患病率呈强相关,股动脉早期硬化表现可作为一种新的心血管危险预测指标。Brynarski 等<sup>[12]</sup>对 101 例心肌梗死患者测量踝肱指数和下肢动脉内中膜厚度,采用 SYNTAX 评分评估患者的冠心病病变程度,在分析观察值时,内中膜厚度比踝肱指数具有更高的特异性和敏感性。下肢动脉硬化指标可作为冠状动脉病变程度的有力风险因子<sup>[13]</sup>。利用血管超声评估股动脉斑块是预测未来冠状动脉事件一个有吸引力的策略<sup>[14]</sup>,也是改善患者分层以实现更有效的一级预防的潜在工具。

## 3 主动脉硬化与冠心病风险预测的相关性

主动脉是体循环的动脉主干,起始于心脏,是人体及心脏供血的源头。主动脉粥样硬化在评估冠状动脉粥样硬化、未来冠心病发病风险中发挥着重要的作用<sup>[15]</sup>。根据其行程可分为三部分:主动脉升部、弓部和降部。降部为主动脉最长的一段,分为胸主动脉和腹主动脉。采取影像技术就可检测主动脉粥样硬化病变。通过影像技术扫描,腹主动脉粥样硬化早期表现及主动脉瓣钙化等指标与动脉粥样硬化性心脏病有显著的关联<sup>[16]</sup>,是互相独立的预测因子,其中腹主动脉钙化与心血管疾病死亡率独立相关,并且动脉钙化与心血管疾病的全因死亡率相关性更强<sup>[17-19]</sup>。腹主动脉钙化是冠状动脉钙化形成和发病的独立预测因子,腹主动脉或其分支的动脉粥样硬化与无症状成年人的冠心病发病高度相关,有助于进一步鉴别无症状的亚临床患者及预测低危人群的不良心血管结局的发生率,同时可为未来的亚临床动脉粥样硬化提供强有力的预测<sup>[18,20-21]</sup>。

## 4 外周动脉粥样硬化在心血管事件风险评估模型中的应用价值

近年来,世界各地已有数个基于不同队列研究而



产生的心血管事件风险评分模型,如 Framingham、PROCAM、SCORE 和 QRISK 评分等。这些模型都以临床症状、实验室指标及个人史为基础,因存在数据缺失、患者记忆混淆和患者症状不典型等原因无法有效在临床上应用,甚至提供了较差的预测结果。这使得更多的学者寻找更有效、更客观、更精准及可监测的预测因子。随着影像技术的发展,更多研究学者发现外周动脉硬化在心血管事件,尤其是冠心病事件风险中具有预测价值<sup>[22-23]</sup>,且预测效果高于传统临床指标,在临床上易于检测和监测。

2010 年 ACC 指南<sup>[24]</sup>就将颈动脉内中膜测量纳入中度风险无症状成年人动脉粥样硬化性心血管事件风险评估模型中。同时,指南也指出,与颈动脉内中膜相关风险的可用数据几乎完全来自使用高度标准化协议的研究环境中。其多项研究测试结果的高度准确性取决于训练有素的操作员和高度标准化的研究环境。以从业人员为基础环境的研究较少,预测效果及因素选择将随当地的可用性和专业知识,有关成本的决定等潜在风险而变化。研究测试表明颈动脉内中膜所提供的益处超过风险。Polak 等<sup>[25]</sup>对 2 965 例对象进行了颈动脉超声检查,测量颈总动脉内中膜厚度,并进行 7.2 年的随访评估。以 Framingham 评分模型为基础,添加内中膜厚度,构建多元素比例风险模型,使其增加 7.3% 的临床净再分类指数,在社区动脉粥样硬化风险报告中显示增长 17.7% 的临床净再分类指数。Amato 等<sup>[22]</sup>研究阐明颈动脉早期硬化指标是心血管事件的强影响力预测因子,有效改善预测模型的重分类能力,纠正模型危险分层标准<sup>[26]</sup>,提高对低危险青年的敏感性<sup>[27]</sup>。

以上研究表明:通过血管超声扫描,实时监测外周动脉粥样硬化程度及进展,对疑诊病例具有高效的筛查及诊疗预测价值<sup>[28]</sup>。有效改进冠心病风险预测模型的分层性能,提高冠心病风险预测模型的效能,提高模型对无症状、低脑卒中险、年轻患者的特异性和敏感性。在鉴别、校准、重新分类和成本效益方面有助于风险评估的附加价值,可更好地识别需通过药理和/或生活方式干预进行治疗的对象。

动脉粥样硬化指标是不良心血管事件的预测变量,是附加变量、累加变量,但不是替代变量。2013 年 ACC 指南<sup>[29]</sup>提出在临床实践中,不建议对颈动脉内中膜进行常规测量以进行首次动脉粥样硬化性心血管事件的风险评估。研究发现以重新拟合传统风险因素为主的基础模型和添加颈动脉内中膜的扩展模型两者的 C 统计量相似,加入颈动脉内中膜的净重分类改善很小。在那些处于中等风险的人群中,所有个体的净重分类改善为 3.6%,男女之间无差异。指南

指出虽然颈动脉内中膜对风险评估具有潜在价值、附加价值,但对具有异常高风险的无症状个体的特定亚组缺乏特异性,颈动脉内中膜测量缺乏标准化阈值,无法在临床实践中广泛应用。Polak 等<sup>[25]</sup>在《N Engl J Med》上发表的文章中提出三个模型:以传统危险因素为基础变量;基础变量+内中膜厚度均值;基础变量+内中膜厚度最大值。研究显示在 Framingham 后代研究队列中仅有第三个模型优于基础模型,内中膜厚度最大值这一变量可改善基础模型的风险重分类性能,而其他动脉硬化指标未能改善基础模型,甚至预测效果低于基础模型。Lee 等<sup>[23]</sup>研究发现在心血管疾病风险分类中颈动脉超声指标的作用优于传统危险因素,但也存在一定的局限性,如何界定内中膜厚度、斑块的阈值,超过此阈值心血管风险会增加。同时指标受多种心血管危险因素影响。年龄是影响内中膜厚度的最主要因素,随年龄增长每年增加 0.01 mm。因此,很难将一个绝对值作为异常指标标准应用于所有人群。另外,由于内中膜是连续变量,区分斑块和血管壁增厚的定义也是任意的。所以,外周动脉硬化指标可提高风险预测强度,改善风险预测的准确性,但目前,无法替代生物标志物的作用。

## 5 总结和展望

综上所述,颈部、腹部、下肢血管动脉粥样硬化与冠心病的发病率、心血管死亡率及冠心病的严重程度有密切关联。多支动脉粥样硬化、多项预测指标都可优化冠心病风险预测模型效能,但股动脉粥样硬化与冠心病危险因素的相关性强于颈部血管。单独或与颈动脉斑块一起筛查,股动脉斑块对检测冠状动脉钙化的传统心血管危险因素增加了预测价值<sup>[30]</sup>。相对胸主动脉,腹主动脉显示出绝对的优势。不仅腹主动脉早期硬化表现与冠状动脉疾病相关,其分支也可预测冠心病风险。Lin 等<sup>[31]</sup>研究提出肠系膜上动脉钙化与特定的心血管病危险因素有关,钙化程度与心血管事件死亡率显著相关。在多项预测指标中,斑块指标占有主要地位,预测效果更全面。研究表明斑块不仅在冠心病早期预防中具有预测功能,在突发不良心血管事件及复发事件中,斑块特性显著优于其他标志。斑块内新生血管被认为是斑块破裂和出血最有力的独立预测因子,与临床急性血管事件的发生有显著相关性,与冠心病的急性事件发生密切相关<sup>[32]</sup>。在处于二级预防的心血管病研究队列中,斑块能更好地预测疾病复发风险,成为了冠心病风险预测中的主要指标<sup>[33]</sup>。

多支外周动脉血管、多项预测指标的筛选优化组合更能建立高效的、多模态的冠心病风险预测模型,但外周动脉粥样硬化指标测量的标准化是一项重大

挑战,同时,随着影像技术和实验室技术的快速发展,会有更多与冠心病风险预测相关的新标志物产生,如何去标准化筛选、构建模型成为了更关键的一步,需更深入的研究。

### 参考文献

- [1] Thomas H, Diamond J, Vieco A, et al. Global atlas of cardiovascular disease 2000-2016; the path to prevention and control[J]. *Glob Heart*, 2018, 13 (3): 143-163.
- [2] Jang AY, Ryu J, Oh PC, et al. Feasibility and applicability of wireless handheld ultrasound measurement of carotid intima-media thickness in patients with cardiac symptoms[J]. *Yonsei Med J*, 2020, 61 (2): 129-136.
- [3] Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, et al. Impact of intima-media thickness progression in the common carotid arteries on the risk of incident cardiovascular disease in the Suita study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (11): e007720.
- [4] Guaricci AI, Lorenzoni V, Guglielmo M, et al. Prognostic relevance of subclinical coronary and carotid atherosclerosis in a diabetic and nondiabetic asymptomatic population[J]. *Clin Cardiol*, 2018, 41 (6): 769-777.
- [5] 程晓艺,寇秀玲,黄明刚,等. 颈动脉斑块与冠状动脉粥样硬化相关性影像学分析[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40 (6): 960-966.
- [6] Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220 (1): 128-133.
- [7] Jiang D, Wang Y, Chang G, et al. DNA hydroxymethylation combined with carotid plaques as a novel biomarker for coronary atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (10): 3170-3181.
- [8] Jeevarethinam A, Venuraju S, Dumo A, et al. Usefulness of carotid plaques as predictors of obstructive coronary artery disease and cardiovascular events in asymptomatic individuals with diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121 (8): 910-916.
- [9] Pasterkamp G, Schoneveld AH, Hillen B, et al. Is plaque formation in the common carotid artery representative for plaque formation and luminal stenosis in other atherosclerotic peripheral arteries? A post mortem study [J]. *Atherosclerosis*, 1998, 137 (1): 205-210.
- [10] Fernandez-Friera L, Penalvo JL, Fernandez-Ortiz A, et al. Prevalence, vascular distribution, and multiterritorial extent of subclinical atherosclerosis in a middle-aged cohort; the PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study [J]. *Circulation*, 2015, 131 (24): 2104-2113.
- [11] Kirhmajer MV, Banfic L, Vojkovic M, et al. Correlation of femoral intima-media thickness and the severity of coronary artery disease[J]. *Angiology*, 2011, 62 (2): 134-139.
- [12] Bryniarski KL, Tokarek T, Bryk T, et al. Intima-media thickness and ankle-brachial index are correlated with the extent of coronary artery disease measured by the SYNTAX score [J]. *Postępy Kardiologii Interwencyjnej*, 2018, 14 (1): 52-58.
- [13] Hoehmann CL, Futterman B, Beatty BL. Peripheral arteries may be reliable indicators of coronary vascular disease[J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2017, 300 (7): 1230-1239.
- [14] Noflatscher M, Schreinlechner M, Sommer P, et al. Influence of traditional cardiovascular risk factors on carotid and femoral atherosclerotic plaque volume as measured by three-dimensional ultrasound[J]. *J Clin Med*, 2018, 8 (1): 32.
- [15] Chen HC, Wang WT, Hsi CN, et al. Abdominal aortic calcification score can predict future coronary artery disease in hemodialysis patients: a 5-year prospective cohort study[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19 (1): 313.
- [16] Li W, Luo S, Luo J, et al. Association between abdominal aortic plaque and coronary artery disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2016, 11: 683-688.
- [17] Criqui MH, Denenberg JO, McClelland RL, et al. Abdominal aortic calcium, coronary artery calcium, and cardiovascular morbidity and mortality in the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34 (7): 1574-1579.
- [18] Icen YK, Koc AS, Sumbul HE. Coronary artery disease severity is associated with abdominal aortic intima-media thickness in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Angiology*, 2019, 70 (6): 561-566.
- [19] Gao Y, Wang YC, Lu CQ, et al. Correlations between the abdominal fat-related parameters and severity of coronary artery disease assessed by computed tomography[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2018, 8 (6): 579-587.
- [20] Onuma OK, Pencina K, Qazi S, et al. Relation of risk factors and abdominal aortic calcium to progression of coronary artery calcium (from the Framingham Heart Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2017, 119 (10): 1584-1589.
- [21] Suh B, Song YS, Shin DW, et al. Incidentally detected atherosclerosis in the abdominal aorta or its major branches on computed tomography is highly associated with coronary heart disease in asymptomatic adults[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2018, 12 (4): 305-311.
- [22] Amato M, Veglia F, de Faire U, et al. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 263: 412-419.
- [23] Lee CJ, Park S. The role of carotid ultrasound for cardiovascular risk stratification beyond traditional risk factors [J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55 (3): 551-557.
- [24] Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56 (25): e50-e103.
- [25] Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365 (3): 213-221.
- [26] Mantha S, Tripuraneni SL, Fleisher LA, et al. Use of common carotid intima-media thickness measured by ultrasound echo-tracking in cardiovascular risk stratification before noncardiac surgery in low-risk category: a research idea [J]. *A A Pract*, 2020, 14 (5): 166-169.
- [27] Gidding SS, Rana JS, Prendergast C, et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) risk score in young adults predicts coronary artery and abdominal aorta calcium in middle age: the CARDIA Study [J]. *Circulation*, 2016, 133 (2): 139-146.
- [28] Takayama Y, Yasuda Y, Suzuki S, et al. Relationship between abdominal aortic and coronary artery calcification as detected by computed tomography in chronic kidney disease patients [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31 (7): 1030-1037.
- [29] Andrus B, Lacaille D. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63 (25 Pt A): 2886.
- [30] Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernandez-Ortiz A, et al. Femoral and carotid subclinical atherosclerosis association with risk factors and coronary calcium; the AWHs study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67 (11): 1263-1274.
- [31] Lin TC, Wright CM, Criqui MH, et al. Superior mesenteric artery calcification is associated with cardiovascular risk factors, systemic calcified atherosclerosis, and increased mortality [J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67 (5): 1484-1490.
- [32] Qin C, Zhang L, Wang X, et al. Evaluation of carotid plaque neovascularization in patients with coronary heart disease on contrast-enhanced ultrasonography [J]. *J Ultrasound Med*, 2018, 37 (4): 823-831.
- [33] Tada H, Nakagawa T, Okada H, et al. Clinical impact of carotid plaque score rather than carotid intima-media thickness on recurrence of atherosclerotic cardiovascular disease events [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27 (1): 38-46.

收稿日期: 2020-02-02