

泛血管动脉粥样硬化性疾病的研究进展

翁子骞 朱月 胡思宁 贾海波 于波

(哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

【摘要】 泛血管疾病是指两个及两个以上主要区域的血管床同时存在临床相关的动脉粥样硬化性病变。泛血管系统的病变及其严重性存在一定的相关性,且泛血管疾病与心血管疾病事件密切相关,受累及的血管床区域越多,患者发生不良事件的风险越高。现对近年来泛血管动脉粥样硬化性疾病的相关研究进展进行系统的综述。

【关键词】 泛血管疾病;动脉粥样硬化;斑块易损性

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.12.009

Panvascular Atherosclerotic Disease

WENG Ziqian, ZHU Yue, HU Sining, JIA Haibo, YU Bo

(Department of Cardiology, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Panvascular disease is defined as the simultaneous presence of clinically relevant atherosclerotic lesions in at least two major areas of the vascular bed. Correlations of the disease and its severity exist in panvascular system, and panvascular disease is strongly associated with cardiovascular events, with the more areas of the vascular bed involved, the higher the risk of adverse events for patients. This article now systematically reviews the recent advances in panvascular atherosclerotic disease.

【Key words】 Panvascular disease; Atherosclerosis; Plaque vulnerability

根据《中国心血管健康与疾病报告 2021》数据显示,目前以心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)为首的慢性非传染性疾病已经逐渐成为威胁中国城乡居民生命健康安全的重大公共卫生问题。其中,动脉粥样硬化性疾病作为 CVD 负担的重要组成部分,不仅患病率呈逐年上升趋势,同时也是 CVD 的主要致死或致残原因。近年来,随着心血管领域研究工作的不断深入和研究范围的扩大,研究者将非冠状动脉硬化,特别是脑血管疾病和下肢动脉疾病(lower extremity artery disease, LEAD)整合纳入血管性疾病的研究范围,将两个及两个以上主要区域的血管床同时存在临床相关的动脉粥样硬化性病变定义为泛血管疾病(panvascular disease, PVD)或多血管疾病^[1]。

1 PVD 的流行病学特征

由于各学科的发展和细化导致既往研究常常分别集中于冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)、脑血管疾病和 LEAD 等患者人群,然而随着泛血管医学理念的提出,研究者对 PVD 的整体认识和关注逐渐增加,开展了多项基于不同受试者的流行病学

研究。REACH 研究^[2]是早期一项国际多中心的前瞻性队列研究,该研究纳入了年龄 ≥ 45 岁且已确诊患有 CAD、脑血管疾病、LEAD 或至少存在 3 种动脉粥样硬化性疾病危险因素的受试者共 68 236 例,结果显示 PVD 的患病率为 15.9%。近来一项基于海湾地区急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者的流行病学调查^[3]显示 34.7% 的 ACS 患者患有 PVD,其中 8.8% 的患者同时存在 ACS、LEAD 和脑血管疾病 3 种疾病。该研究报告,65%~70% 的 PVD 患者在其他部位表现为无症状的亚临床动脉硬化性病变,这部分患者在临床工作中通常容易被忽视而未能得到早期的诊断和有效的治疗,最终导致较差的临床结局。

2015 年中国国家卒中中心对全国范围内连续登记的 9 152 例缺血性卒中患者数据进行了分析,结果显示 PVD 在中国缺血性卒中人群中的患病率为 15.2%,包括 1 351 例(14.8%)卒中患者合并既往 CAD,56 例(0.6%)合并既往 LEAD,以及 20 例(0.2%)同时合并既往 CAD 和 LEAD^[4]。尽管以上研究的主体人群以及所评估的血管区域有所差别,但是

结果均显示 PVD 具有较高的发病率,而且提示目前在临床工作中对于 PVD 的系统筛查和评估还存在一定的不足,导致其知晓率和治疗率较低。

2 外周血管斑块特征与冠状动脉粥样硬化病变的相关性

泛血管系统具有相同的胚胎起源以及相似的循环代谢环境,在同样的动脉粥样硬化发病机制下,不同部位的血管病变之间可能存在着一定的相关性。

2.1 外周血管动脉内中膜厚度

动脉内中膜厚度(intimal medial thickness, IMT)是血管超声定量测量的基础参数和诊断动脉硬化斑块的基础参数,通常将外周血管中的动脉硬化斑块形成定义为 $IMT > 1.5 \text{ mm}$,血管壁出现局限性增厚或突出至管腔内,并且高于周围 IMT 的 50% 以上^[5-6]。2005 年, Kafetzakis 等^[7]发现颈动脉 IMT 和股动脉 IMT 均为冠状动脉造影评估的阻塞性 CAD 的独立预测因素。近年来,相关的研究重点主要聚焦于 IMT 在传统危险因素基础上对心血管风险预测和分层的附加价值上,然而国内外同行目前对于该问题的见解尚存争议。一些研究者认为在心血管风险模型中添加颈动脉 IMT 对于风险预测的改善很小,甚至对于任何 Framingham 评分风险类别的人群均未表现出显著的附加作用^[8]。而相比于无斑块处测得的 IMT,外周动脉斑块作为内皮功能障碍和炎症相关的动脉粥样硬化进展特征,与心血管事件风险的关系更加密切^[9-10]。

2.2 外周血管动脉粥样硬化负荷

血管超声通过评估管腔狭窄程度,测量斑块厚度、斑块面积或斑块体积来评估外周血管动脉硬化负荷。一项基于日本人群的观察性研究^[11]发现在 CAD 患者人群中,颈动脉狭窄的严重程度与 CAD 的病变支数显著相关。Colledanchise 等^[5,12]发现联合评估颈动脉和股动脉斑块负荷能够预测梗阻性 CAD 的存在,而且股动脉斑块负荷和踝臂指数(ankle-brachial index, ABI)在与 CAD 相关性方面是一致的,甚至在与 CAD 严重程度相关性方面比 ABI 更强。ABI 是目前用于评估外周血管动脉硬化负荷最常用的指标之一,而外周血管超声检查能够可视化地对泛血管动脉硬化负荷进行量化评估,或许是一种比 ABI 更加优越的心血管风险分层手段。

除外周血管超声以外,CT 血管成像(computed tomography angiography, CTA)和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术同样被用于动脉硬化负荷的评估。Hamirani 等^[13]通过 CTA 检查测量冠状动脉和颈动脉每条血管段中与最大狭窄程度相关的斑块体积,评估动脉硬化负荷并进行分层,结果显示二

者之间存在显著的相关性。此外,根据 CTA 成像技术对斑块成分的分析发现颈动脉钙化病变与冠状动脉钙化评分密切相关^[13-14]。另外一项基于 Rotterdam 研究队列 MRI 数据的分析^[15]证实了颈动脉斑块厚度和颈动脉狭窄程度与 CAD 以及缺血性卒中的存在显著相关。血管超声的优势主要在于无创、成本低并且简便易行,可以作为无症状人群广泛筛查的工具,而 CTA 和 MRI 检查成本较高,其对斑块成分和易损性的评估可用于高危人群严重病变的精确判断。

2.3 外周血管动脉硬化斑块易损特征

既往研究报道,不同部位的动脉硬化斑块在成分及易损性方面密切相关。Underhill 等^[16]对比了伴或不伴 CAD 人群的颈动脉斑块易损特征,结果发现相比于非 CAD 人群, CAD 患者的颈动脉斑块具有更高的脂质坏死核心和钙化病变发生率。此外,由超声造影检查评估的斑块内新生血管是发生斑块破裂的独立预测因素,与 ACS 或其他临床不良心血管事件的发生密切相关,颈动脉斑块内新生血管也与冠状动脉斑块进展显著相关^[6,17-18]。

由于对冠状动脉斑块形态学特征的评估需要有创的腔内影像学技术支持,因此相关的研究比较少见。Kwon 等^[19]通过虚拟组织学血管内超声对 150 例 CAD 患者的冠状动脉罪犯斑块形态学特征进行分析,并探究与臂踝脉搏波传导速度的相关性。该研究发现二者之间存在显著的相关性,主要表现为高臂踝脉搏波传导速度的 CAD 患者具有更大的罪犯斑块负荷(较小的最小管腔面积,较长的病变长度),而且罪犯病变的复杂程度更高(更多的冠状动脉钙化病变)。近来一项小型的回顾性研究^[20]报道,与其他罪犯病变形态(斑块破裂或钙化结节)导致的 ACS 患者相比,光学相干断层扫描评估的斑块侵蚀患者颈动脉异质斑块发生率较低。

3 PVD 对临床预后的影响

3.1 临床相关的 PVD 对患者临床预后的影响

多项临床研究^[2-3,21]表明,PVD 与主要不良心脑血管事件(major adverse cardiovascular and cerebrovascular events, MACCE)发生率增加相关。近来,Colantonio 等^[22]对 MarketScan 和 Medicare 数据库中的 943 232 例患者进行了回顾性分析,探究 PVD 以及各部位血管性疾病对 CVD 事件(心肌梗死、冠状动脉血运重建、卒中、颈动脉血运重建、急性肢体缺血、下肢动脉血运重建或截肢)发生率的影响。根据受累血管床部位(CAD、LEAD 或脑血管疾病)数量增加,患者每 1 000 人年的 CVD 事件发生率显著升高:1 处血管床单独受累(40.8, 95% CI 40.3 ~ 41.3)、2 处(68.9, 95% CI 67.9 ~

70.0) 和 3 处同时受累 (119.5, 95% CI 117.0 ~ 122.0)。虽然各部位的血管性疾病分别与相对应的不良事件关联最为紧密,但所有的 CVD 事件均与 PVD 的存在密切相关。《2018 AHA/ACC 血胆固醇管理指南》^[23]也将患有 ≥ 2 种动脉粥样硬化性疾病的患者归类为极高风险者,推荐在最大耐受剂量他汀类药物的基础上添加依折麦布或前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 抑制剂强化降脂治疗。

此外,一项连续纳入 7 689 例 ACS 患者的研究^[24]发现 PVD 患者通常具有更多的并发症,包括心绞痛、高静息心率、高 Killip 分级和高 GRACE 风险评分。这可能会导致某些药物的应用存在禁忌证,进而对医生和患者的决策产生一定的影响,对 PVD 患者的临床预后造成不利影响。一项基于 MASCARA-ACS 登记处的数据分析的发现支持了上述理论,即合并 PVD 的患者比单独患 CAD 的患者具有更少的规律阿司匹林长期应用情况,而且具有显著较高的院外 6 个月死亡率^[25]。

3.2 亚临床动脉硬化斑块对无症状人群远期预后的影响

除已发生过缺血事件的 PVD 外,泛血管系统中的亚临床动脉硬化斑块同样与心血管事件风险增加相关。既往研究^[26-27]报道,斑块表面不规则或斑块溃疡无论在一级预防还是二级预防队列中均为心血管事件的独立预测因素。BioImage 研究^[28]前瞻性纳入 5 808 例无症状美国成年人,通过颈动脉三维超声评估的颈动脉斑块负荷(每帧横截面斑块面积的总和)与冠状动脉钙化评分联合血管成像评估对于 CVD 风险的预测作用,结果发现多个血管区域联合评估泛血管动脉硬化斑块负荷是 MACCE 的独立预测因素。

近年来,MRI 技术因其极高的分辨率逐渐被用于血管壁厚度、动脉硬化斑块成分以及斑块体积的分析。ARIC 颈动脉 MRI 研究^[29]共招募了 2 066 例无症状受试者,结果显示斑块内大的脂质坏死核心存在与 MACCE 独立相关。另一项基于 Rotterdam 研究队列的分析^[30]结果显示,在无 CVD 病史的高龄人群(平均年龄 72 岁)中,颈动脉斑块内出血是卒中和冠状动脉粥样硬化性心脏病的独立危险因素。在未来,上述影像学特征或许可以作为评估健康人群泛血管易损性的标志,进一步将 PVD 防治的战线前移,从而有效遏制 CVD 健康危机的蔓延。

4 总结与展望

综上所述,PVD 在各类人群中普遍具有较高的发病率,并且与不良心血管事件密切相关。泛血管医学理念认为机体内不同部位的动脉硬化斑块负荷及易

损性存在显著的相关性,提倡研究者和临床医生从针对局部易损斑块的治疗,转向针对易受损患者进行个体化综合评估和多学科联合管理。然而,目前尚缺乏针对 PVD 患者筛查或管理策略的临床实践指南。在未来,应该开展针对 PVD 患者人群的大规模流行病学调查及临床研究以进一步了解其病理生理学机制,并制定更有效的预防和治疗策略以改善其临床预后,推广 PVD 的综合预防及诊疗工作仍然任重而道远。

参考文献

- [1] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(9): 763-816.
- [2] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis [J]. *JAMA*, 2007, 297(11): 1197-1206.
- [3] Syed A, Hashmani S, Darr U, et al. Polyvascular disease in the gulf region: concealed marker of poor outcomes in acute coronary syndrome [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2022, 47(12): 101357.
- [4] Meng X, Chen Y, Jing J, et al. Association between polyvascular atherosclerosis and estimated glomerular filtration rate in patients with ischaemic stroke: data analysis of the patients in the Chinese National Stroke Registry [J]. *Neurol Res*, 2015, 37(5): 415-420.
- [5] Colledanchise KN, Mantella LE, Bullen M, et al. Combined femoral and carotid plaque burden identifies obstructive coronary artery disease in women [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2020, 33(1): 90-100.
- [6] Han Y, Ren L, Fei X, et al. Association between carotid intraplaque neovascularization detected by contrast-enhanced ultrasound and the progression of coronary lesions in patients undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2023, 36(2): 216-223.
- [7] Kafetzakis A, Kochiadakis G, Laliotis A, et al. Association of subclinical wall changes of carotid, femoral, and popliteal arteries with obstructive coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography [J]. *Chest*, 2005, 128(4): 2538-2543.
- [8] Gaibazzi N, Rigo F, Facchetti R, et al. Differential incremental value of ultrasound carotid intima-media thickness, carotid plaque, and cardiac calcium to predict angiographic coronary artery disease across Framingham risk score strata in the APRES multicentre study [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(9): 991-1000.
- [9] He J, Chen P, Luo Y, et al. Relationship between the maximum carotid plaque area and the severity of coronary atherosclerosis [J]. *Int Angiol*, 2018, 37(4): 300-309.
- [10] Weissgerber A, Scholz M, Teren A, et al. The value of noncoronary atherosclerosis for identifying coronary artery disease: results of the Leipzig LIFE Heart Study [J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(2): 172-181.
- [11] Suzuki M, Okawa M, Okuno Y, et al. Prevalence of carotid artery stenosis with coronary artery disease in Japanese patients: a single-center study [J]. *J Neurol Sci*, 2022, 443: 120492.
- [12] Colledanchise KN, Mantella LE, Héu MF, et al. Femoral plaque burden by ultrasound is a better indicator of significant coronary artery disease over ankle brachial index [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(10): 2965-2973.

- [13] Hamirani YS, Larijani V, Isma'eel H, et al. Association of plaque in the carotid and coronary arteries, using MDCT angiography [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211 (1): 141-145.
- [14] Shin HS, Jung Park M, Nyeo Jeon K, et al. Lower extremity arterial calcification as a predictor of coronary atherosclerosis in patients with peripheral arterial disease [J]. *Iran J Radiol*, 2016, 13(2): e33179.
- [15] Selwaness M, Bos D, van den Bouwhuijsen Q, et al. Carotid atherosclerotic plaque characteristics on magnetic resonance imaging relate with history of stroke and coronary heart disease [J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1542-1547.
- [16] Underhill HR, Yuan C, Terry JG, et al. Differences in carotid arterial morphology and composition between individuals with and without obstructive coronary artery disease; a cardiovascular magnetic resonance study [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2008, 10(1): 31.
- [17] Saito K, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of neovascularization in atherosclerotic carotid artery plaques [J]. *Stroke*, 2014, 45(10): 3073-3075.
- [18] 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.
- [19] Kwon JE, Mintz GS, Kim SW, et al. Relationship between coronary artery plaque composition by virtual histology intravascular ultrasound analysis and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with coronary artery disease [J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(8): 565-569.
- [20] Kato A, Minami Y, Asakura K, et al. Characteristics of carotid atherosclerosis in patients with plaque erosion [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 52(2): 620-627.
- [21] Jang WJ, Park IH, Yang JH, et al. Association between polyvascular disease and clinical outcomes in patients with cardiogenic shock; results from the RESCUE registry [J]. *Int J Cardiol*, 2021, 339: 70-74.
- [22] Colantonio LD, Hubbard D, Monda KL, et al. Atherosclerotic risk and statin use among patients with peripheral artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(3): 251-264.
- [23] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143.
- [24] Al Thani H, El-Menyar A, Alhabib KF, et al. Polyvascular disease in patients presenting with acute coronary syndrome: its predictors and outcomes [J]. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012: 284851.
- [25] Ferreira-González I, Permanyer Miralda G, Heras M, et al. Prognosis and management of patients with acute coronary syndrome and polyvascular disease [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2009, 62(9): 1012-1021.
- [26] Nonin S, Iwata S, Sugioka K, et al. Plaque surface irregularity and calcification length within carotid plaque predict secondary events in patients with coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 256: 29-34.
- [27] Kocyigit D, Gurses KM, Taydas O, et al. Role of femoral artery ultrasound imaging in cardiovascular event risk prediction in a primary prevention cohort at a medium-term follow-up [J]. *J Cardiol*, 2020, 75(5): 537-543.
- [28] Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults; the BioImage study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(11): 1065-1074.
- [29] Brunner G, Virani SS, Sun W, et al. Associations between carotid artery plaque burden, plaque characteristics, and cardiovascular events; the ARIC carotid magnetic resonance imaging study [J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(1): 79-86.
- [30] Bos D, Arshi B, van den Bouwhuijsen QJA, et al. Atherosclerotic carotid plaque composition and incident stroke and coronary events [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(11): 1426-1435.

收稿日期: 2023-04-19

投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2022 投稿格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如需另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版等。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部