

妊娠相关自发性冠状动脉夹层的研究进展

傅姝环¹ 冯达应²

(1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 611130; 2. 达州市中心医院心血管内科, 四川 达州 635000)

【摘要】 妊娠相关自发性冠状动脉夹层是一种严重的、可能危及生命的心血管事件,是妊娠相关自发性心肌梗死和心源性猝死的主要病因之一,多见于无明显心血管危险因素的年轻患者。其并发症主要包括心源性猝死和室性心律失常等,这些并发症严重影响母体和胎儿的预后。因包括产妇年龄增加在内的多种危险因素的发生率升高,其发病率正在日益上升。由于妊娠特有的生理变化,其病因与一般的自发性冠状动脉夹层患者相比有特殊之处。现综述目前关于妊娠相关自发性冠状动脉夹层的研究进展,旨在为进一步提高临床医生对妊娠相关自发性冠状动脉夹层的认识和寻找新的治疗方向提供思路。

【关键词】 妊娠相关自发性冠状动脉夹层;妊娠相关急性心肌梗死;自发性冠状动脉夹层

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2025.02.008

Pregnancy-Associated Spontaneous Coronary Artery Dissection

FU Shuhuan¹, FENG Daying²

(1. School of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611130, Sichuan, China; 2. Department of Cardiology, Dazhou Central Hospital, Dazhou 635000, Sichuan, China)

【Abstract】 Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection (P-SCAD) is a serious and potentially life-threatening cardiovascular event. It is one of the main causes of pregnancy-associated spontaneous myocardial infarction and sudden cardiac death. P-SCAD is more common in young patients without obvious cardiovascular risk factors. Complications implicated in P-SCAD mainly include sudden cardiac death and ventricular arrhythmias, which pose a great threat to the survival of the mother and the fetus. Given the increasing incidence of various risk factors including maternal age, the incidence of P-SCAD is increasing. Due to the unique physiological changes of pregnancy, accordingly, its etiology is distinct in pregnant from general patients with P-SCAD. This article reviews the current research progress on patients with P-SCAD, aiming to provide knowledge for further improving clinicians' understanding of P-SCAD, and for exploring new treatment approaches.

【Keywords】 Pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection; Pregnancy-associated acute myocardial infarction; Spontaneous coronary artery dissection

自发性冠状动脉夹层(spontaneous coronary artery dissection, SCAD)是由与动脉粥样硬化无关的内膜撕裂或自发性出血所致的壁内血肿引起的自发性、非外伤性、非医源性的冠状动脉壁分离^[1-2],常由潜在的易受累的冠状动脉壁在某些诱发因素刺激下撕裂所致^[3-4]。发生在怀孕期间或产后3个月内的SCAD事件被称为妊娠相关自发性冠状动脉夹层(pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection, P-SCAD)。妊娠会增加冠状动脉血管的脆性,从而增加发生SCAD的风险^[5]。SCAD与女性及怀孕的关系表明,性激素可能与其病理生理有关。与非妊娠的SCAD患者相比,P-SCAD患者的临床表现往往更严

重,发生危及生命的心律失常、心源性休克和死亡的风险更高^[6-7]。据调查^[8],P-SCAD在全球范围内呈上升趋势,同时由SCAD所致妊娠合并急性心肌梗死的比例也呈逐年上升趋势,SCAD已经成为妊娠合并急性心肌梗死最常见的病因。特别值得注意的是,SCAD在围产期妇女更为常见,其导致的急性心肌梗死发生率达40%,而SCAD在非妊娠急性心肌梗死患者中<1%^[9]。P-SCAD的病因一直被认为是多因素的,通常包括激素、环境和遗传因素等多方面的相互作用^[1]。这种疾病的死亡率很高,尽管近年来在SCAD的病理研究方面取得了重要进展,但其背后的潜在发病机制尚不完全清楚。因此,深入研究P-SCAD的病因和发

病机制,对帮助临床医生提高对 P-SCAD 的认识及寻找新的治疗方法具有重要意义。基于此,现就近年来 P-SCAD 的研究进展进行综述。

1 遗传背景与 SCAD

1.1 纤维肌发育不良相关基因

SCAD 的主要机制之一是由剪切应力引起内膜撕裂^[10],而在动脉壁平滑肌存在先天发育缺陷的基础上更易发生。据估计,至少 50% 的 SCAD 患者都伴有纤维肌发育不良(fibromuscular dysplasia, FMD),这是一种以动脉壁结构紊乱为特征的中小动脉弥漫性疾病。PHACTR1 基因的非编码区位点 rs9349379 变异被证实与 SCAD 的高风险有关,也是多种血管疾病的遗传风险位点^[11]。PHACTR1 基因是染色体 6q24 上的遗传位点,它参与编码一种结合蛋白,与磷酸酶和肌动蛋白相互作用,并负责调节肌动蛋白的细胞骨架,在小管形成和内皮细胞存活中发挥作用^[12]。研究^[11]表明,EDN1 基因位于 PHACTR1 基因上游 600 kb 处,EDN1 基因编码的 EDN1 可影响血管收缩和动脉重构,而 rs9349379 具有调节 EDN1 基因表达的功能,因此,rs9349379 突变可引起多种血管疾病,包括 FMD。此外,研究^[13]发现 TGFB2 基因的变异也可能与主动脉夹层和 FMD 相关。除上述基因外,PTGIR 基因也被发现与 FMD 相关,PGI2 信号通路的潜在参与可能影响血管的舒张和纤维化以及血小板的活化,值得进一步研究^[14]。

1.2 细胞外基质相关基因

细胞外基质是维持动脉结构、功能和稳态的重要非细胞成分。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)是一组结构上相关的蛋白裂解酶家族,主要参与细胞外基质的代谢调节,如胶原蛋白、纤维蛋白等的降解和合成,对血管生成和重构具有重要作用。其主要成员之一的 MMP9 可直接与介导 MMP 清除的低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1)结合。Revuelta-López 等^[15]的研究发现 LRP1 可以通过介导细胞外基质重构调节来维持血管的完整性,并表明它可能在血管平滑肌细胞中发挥保护作用。这一发现表明,LRP1-MMP9 轴可能在血管细胞外基质重构的调节中起着重要作用,并可能与 SCAD 的发病机制有关^[12]。通过基于家族的测序方法,发现细胞骨架蛋白基因 TLN1 与 SCAD 相关^[16],TLN1 编码的蛋白 talin 1 具有多个与整合素和肌动蛋白结合的结构域,在冠状动脉中通过整合素连接肌动蛋白细胞骨架与细胞外基质^[12,17],在维持血管的完整性方面扮演着重要的角色。此外,新发现的与 SCAD 发生有关的新基因位点包括 COL4A1、

COL4A2、HTRA1 和 TIMP3 基因,这些基因发生突变可能会通过对血管细胞外基质的调节来影响动脉壁的完整性,从而促进 SCAD 的发生^[18]。

1.3 其他相关基因

AFAP1 基因被证实也是 SCAD 潜在的候选基因,位于染色体 4p16.1 上 rs28533862 周围 800 kb 区域内。AFAP1 基因编码的蛋白在细胞骨架组织和信号转导中发挥着重要作用,影响细胞增殖、迁移和存活。癌细胞中 AFAP1 的缺失会损害黏着斑形成,这是肌动蛋白细胞骨架扰动的细胞机制,在 SCAD 发病机制中也存在这种机制影响细胞骨架。因此,AFAP1 的突变可能与 SCAD 的发生有关。组织因子基因 F3 编码组织因子即凝血因子Ⅲ,它是一种细胞表面糖蛋白。该因子使细胞能够启动凝血级联反应,并作为凝血因子Ⅶ的高亲和力受体发挥作用。有研究^[19]将 F3 基因作为 SCAD 的潜在风险位点,表明组织介导的凝血功能受损也可能与 SCAD 的发生有关。

2 妊娠相关激素与 P-SCAD

2.1 妊娠相关激素与冠状动脉壁结构变化

SCAD 主要影响年轻患者,超过 90% 的 SCAD 患者为女性^[20]。女性初潮时间提前和口服雌激素治疗等情况会增加 SCAD 发生的风险,提示 SCAD 发病可能与性激素水平相关^[21]。妊娠期间,雌、孕激素水平显著升高,P-SCAD 常发生于此时,提示其发生与雌、孕激素水平升高相关^[22]。研究证实高水平雌激素可促进动脉壁中 MMP 的表达,尤以 MMP2 和 MMP9 显著^[22],它们通过促进细胞外基质的降解引起冠状动脉壁变薄导致 P-SCAD 的发生。而低水平的雌激素与此作用相反,可抑制 MMP 的表达从而抑制细胞外基质的降解。目前关于孕激素及孕激素水平对动脉壁结构的影响研究甚少。有研究^[4,20,23]表明孕激素可能使冠状动脉壁内胶原蛋白合成减少以及中膜黏多糖增加引起细胞外基质成分如胶原蛋白、纤维蛋白减少,使冠状动脉内中膜变薄从而导致冠状动脉壁易发生撕裂,促进 SCAD 的发生。综上所述,妊娠期间女性体内雌、孕激素水平的变化会引起易感个体冠状动脉壁结构发生改变,导致 P-SCAD。然而目前关于催乳素与 P-SCAD 的关系研究甚少,相关研究发现催乳素介导的蛋白酪氨酸磷酸化是产后小鼠正常泌乳所必需的,在产后早期的女性中,血浆催乳素水平升高,而 P-SCAD 最常发生在该时期,提示升高的催乳素也可能与 P-SCAD 的发生有关^[24]。

2.2 妊娠相关激素导致的血流动力学改变

雌、孕激素有助于液体滞留和降低外周阻力。妊娠期血流动力学改变主要包括以下内容。(1)心输出

量、全身血容量、红细胞数量增加和全身血管阻力下降^[25-26]。研究^[27]表明,围产期女性的心输出量及全身血容量均增加约 50%,且心输出量在分娩阶段将进一步增加 50%~80%。(2)产后雌、孕激素水平的迅速下降会促进子宫收缩及组织液大量进入体循环,导致每搏输出量和动脉压力急剧增加^[28]。上述血流动力学改变会引起剪切应力增加,从而增加冠状动脉壁内膜撕裂的风险,促进 SCAD 的发生^[10]。

3 应激因素与 P-SCAD

研究^[29]发现,女性在妊娠期间自身的激素水平变化以及内分泌系统对外界刺激更为敏感,如自身角色、家庭、工作以及身体变化所带来的一系列的躯体应激和心理应激。尤其是在妊娠晚期,胎儿快速生长发育对女性造成的躯体压力,即将分娩的焦虑与恐惧以及生产时剧烈的疼痛,对女性的刺激更显著。这些应激因素可通过交感神经肾上腺髓质系统及下丘脑-垂体-肾上腺轴影响神经内分泌功能,促进女性体内儿茶酚胺的产生与释放,使作用于冠状动脉壁的剪切应力增加,从而促进内膜撕裂导致的 P-SCAD 发生的风险升高^[10]。综上,对于存在遗传易感因素的女性患者,妊娠期间由于在体内相应激素水平变化和血流动力学改变的长期作用下,其冠状动脉壁结构变得脆弱,当患者出现剧烈的躯体压力或严重的情绪压力时,冠状动脉管壁更容易发生撕裂而导致 P-SCAD 的发生。

4 诊断

当孕妇或产后妇女出现明显的胸痛和急性冠脉综合征表现时,应警惕 P-SCAD 发生的可能。研究^[30]发现 85% 以上的 SCAD 患者出现胸痛症状,其中有 50% 的患者会伴随放射痛,非特异性症状还可能包括背部不适、感觉异常、疲劳、虚弱和心悸,少部分患者会出现室性心律失常、心源性休克或心源性猝死。目前冠状动脉造影仍是诊断 SCAD 最重要的方式,在血管造影时可以发现 SCAD 的特征是存在内膜撕裂和/或壁内血肿,最常受影响的冠状动脉血管是左前降支,中远段冠状动脉比近段更容易受累^[31-32],据估计有 10%~15% 的 SCAD 累及多支血管^[33-34]。Saw 等^[3-4]根据血管造影表现将 SCAD 主要分为 3 种类型:1 型 SCAD 的特征是由于对比剂定位到假腔内,皮瓣分隔多个射线管腔;2 型 SCAD 最常见,其特征是由壁内血肿引起的大于 20 mm 长且光滑的狭窄,并向远端逐渐变细;3 型 SCAD 的特征是狭窄的病灶区域,类似动脉粥样硬化。最新的美国心脏协会科学声明将 SCAD 的造影特征类型在之前的 Saw 分型的基础上新增加了 1 种类型,即 4 型 SCAD,特征是血管完全闭塞,通常为

远端血管,诊断较为困难。除了冠状动脉造影外,还需要结合血管内超声和光学相干断层扫描来确认诊断。血管内超声可以区分 SCAD 与动脉粥样硬化斑块,与光学相干断层扫描相比,其优点是不需要注射对比剂,对检测冠状动脉夹层的病变程度至关重要^[29]。而冠状动脉 CT 血管成像和心脏磁共振成像可以通过排除其他相似疾病来帮助血管造影结果不确定的个体进行诊断。

5 治疗

目前对于 P-SCAD 的治疗没有明确的共识,P-SCAD 的处理与非妊娠 SCAD 没有太大区别。对于 P-SCAD 患者需要特别考虑的因素包括尽量减少辐射暴露、避免使用致畸药物以及评估分娩时间^[35]。P-SCAD 患者的治疗应个体化,根据患者的整体临床情况和血流动力学情况决定。因为大多数解剖节段会自发愈合,对于病情较为稳定的患者首选保守治疗^[3]。P-SCAD 患者与非妊娠 SCAD 患者药物治疗的目的是一致的,主要为减轻患者因心肌灌注不足出现的胸痛等症状,改善在院期间及长期预后,预防 SCAD 复发。首选药物治疗是长期服用阿司匹林和 β 受体阻滞剂^[36],同时可根据个体情况添加其他治疗药物。当 P-SCAD 患者出现以下任一情况:血管完全闭塞、左主干受累、持续缺血、反复胸痛、血流动力学不稳定或室性心律失常时,需考虑行经皮冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植术^[3,35],并且已有研究表明术后充分的抗血小板治疗是必要的。而溶栓治疗在 P-SCAD 的治疗中是禁忌的,因为溶栓治疗有可能扩大剥离和增加出血的风险。就目前来说,由于 P-SCAD 的罕见性,对这类患者的最优治疗方案尚无明确的共识,因此,未来仍需大量研究来进一步探寻。

6 总结与展望

P-SCAD 虽是一种罕见病,但其发病率有逐年上升趋势,发病人群往往是不具有传统心血管危险因素妊娠妇女。如前所述,P-SCAD 往往发生在某些具有遗传易感因素的女性中,这些女性在妊娠期间由于体内雌、孕激素水平升高使冠状动脉壁及血流动力学发生相应改变,在剧烈的躯体应激或心理应激作用下促进了 P-SCAD 的发生。随着医疗技术的进步及医生对其认识的提高,P-SCAD 虽不像以前认为的那样罕见,但仍经常被低估和误诊。对有急性胸痛等相关临床表现的妊娠患者需要高度警惕 P-SCAD 可能。由于这种疾病的罕见性以及相关研究数据的相对缺乏,因此,未来需要开展更大规模的前瞻性和流行病学研究,来帮助进一步认识该疾病的病因和发病机制,从而为 P-SCAD 的治疗提供信息和新的思路。

参考文献

- [1] Hayes SN, Kim ESH, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection: current state of the science; a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2018, 137(19): e523-e557.
- [2] Civieri G, Vadori M, Masiero G, et al. Spontaneous coronary artery dissection in women with acute myocardial infarction; is there a new role for autoimmunity? [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2023, 12(12): 856-861.
- [3] Saw J, Starovoytov A, Aymong E, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: 3-year outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(17): 1585-1597.
- [4] Saw J, Starovoytov A, Humphries K, et al. Canadian spontaneous coronary artery dissection cohort study: in-hospital and 30-day outcomes[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(15): 1188-1197.
- [5] Boeldt DS, Bird IM. Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia[J]. *J Endocrinol*, 2017, 232(1): R27-R44.
- [6] Regitz-Zagrosek V, Jaguszewska K, Preis K. Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(34): 2273-2274.
- [7] Chan N, Premawardhana D, Al-Hussaini A, et al. Pregnancy and spontaneous coronary artery dissection: lessons from survivors and nonsurvivors [J]. *Circulation*, 2022, 146(1): 69-72.
- [8] 胥日, 羊镇宇. 冠状动脉非阻塞性心肌梗死的发病机制及影像学表现[J]. *心血管病学进展*, 2021, 42(2): 148-152.
- [9] Krittawong C, Patel N, Bandyopadhyay D, et al. Spontaneous coronary artery dissection outcomes among pregnant vs. non-pregnant women[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2024, 13(5): 423-428.
- [10] Candrea A, Lodi Rizzini M, Schweiger V, et al. Is spontaneous coronary artery dissection (SCAD) related to local anatomy and hemodynamics? An exploratory study[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 386: 1-7.
- [11] Adlam D, Olson TM, Combaret N, et al. Association of the PHACTR1/EDN1 genetic locus with spontaneous coronary artery dissection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(1): 58-66.
- [12] Turley TN, O'Byrne MM, Kosel ML, et al. Identification of susceptibility loci for spontaneous coronary artery dissection [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(8): 929-938.
- [13] Kim E. Spontaneous coronary-artery dissection [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(24): 2358-2370.
- [14] Wang Y, Starovoytov A, Murad AM, et al. Burden of rare genetic variants in spontaneous coronary artery dissection with high-risk features [J]. *JAMA Cardiol*, 2022, 7(10): 1045-1055.
- [15] Revuelta-López E, Castellano J, Roura S, et al. Hypoxia induces metalloproteinase-9 activation and human vascular smooth muscle cell migration through low-density lipoprotein receptor-related protein 1-mediated Pyk2 phosphorylation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(12): 2877-2887.
- [16] Tarr I, Hesselton S, Iismaa SE, et al. Exploring the genetic architecture of spontaneous coronary artery dissection using whole-genome sequencing[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2022, 15(4): e003527.
- [17] Turley TN, Theis JL, Sundsbak RS, et al. Rare missense variants in TLN1 are associated with familial and sporadic spontaneous coronary artery dissection[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2019, 12(4): e002437.
- [18] Adlam D, Berrandou TE, Georges A, et al. Genome-wide association meta-analysis of spontaneous coronary artery dissection identifies risk variants and genes related to artery integrity and tissue-mediated coagulation[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(6): 964-972.
- [19] Genetic and biological insights into spontaneous coronary artery dissection[J]. *Nat Genet*, 2023, 55(6): 912-913.
- [20] Mori R, Macaya F, Giacobbe F, et al. Association between hormone therapy and short-term cardiovascular events in women with spontaneous coronary artery dissection[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2023, 76(3): 165-172.
- [21] Jalnapurkar S, Xu KH, Zhang Z, et al. Changing incidence and mechanism of pregnancy-associated myocardial infarction in the State of California[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(21): e021056.
- [22] 党一平. 孕期大鼠 EMMPRIN 介导的子宫及血管组织基质金属蛋白酶对雌、孕激素反应机制的相关性研究[D]. 湖北: 华中科技大学, 2013.
- [23] Vijayaraghavan R, Verma S, Gupta N, et al. Pregnancy-related spontaneous coronary artery dissection[J]. *Circulation*, 2014, 130(21): 1915-1920.
- [24] Turley TN, Kosel ML, Bamlet WR, et al. Susceptibility locus for pregnancy-associated spontaneous coronary artery dissection[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2021, 14(4): e003398.
- [25] Balgobin CA, Zhang X, Lima FV, et al. Risk factors and timing of acute myocardial infarction associated with pregnancy: insights from the national inpatient sample[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(21): e016623.
- [26] Stott D, Nzulu O, Nicolaides KH, et al. Maternal hemodynamics in normal pregnancy and in pregnancy affected by pre-eclampsia [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2018, 52(3): 359-364.
- [27] Tweet MS, Hayes SN, Codsí E, et al. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(4): 426-435.
- [28] Orabona R, Sciatti E, Vizzardi E, et al. Maternal hemodynamics, arterial stiffness and elastic aortic properties in twin pregnancy [J]. *Physiol Meas*, 2021, 41(12): 125001.
- [29] Adlam D, Tweet MS, Gulati R, et al. Spontaneous coronary artery dissection: pitfalls of angiographic diagnosis and an approach to ambiguous cases[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2021, 14(16): 1743-1756.
- [30] Luong C, Starovoytov A, Heydari M, et al. Clinical presentation of patients with spontaneous coronary artery dissection[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(7): 1149-1154.
- [31] Androulakis E, Azzu A, Papagkikas P, et al. Spontaneous coronary artery dissection: insights from cardiac magnetic resonance and extracoronary arterial screening[J]. *Circulation*, 2022, 145(7): 555-557.
- [32] Iismaa SE, Hesselton S, McGrath-Cadell L, et al. Spontaneous coronary artery dissection and fibromuscular dysplasia: vasculopathies with a predilection for women[J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(1): 27-35.
- [33] Lewey J, El Hajj SC, Hayes SN. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into this not-so-rare condition[J]. *Annu Rev Med*, 2022, 73: 339-354.
- [34] Sharma S, Kaadan MI, Duran JM, et al. Risk factors, imaging findings, and sex differences in spontaneous coronary artery dissection [J]. *Am J Cardiol*, 2019, 123(11): 1783-1787.
- [35] Tweet MS, Lewey J, Smilowitz NR, et al. Pregnancy-associated myocardial infarction: prevalence, causes, and interventional management [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2020; CIRCINTERVENTIONS120008687.
- [36] Saw J, Humphries K, Aymong E, et al. Spontaneous coronary artery dissection: clinical outcomes and risk of recurrence[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(9): 1148-1158.

收稿日期: 2024-08-21