

腔内影像学指导下急性冠脉综合征发病机制及干预策略进展^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 罗莉曼 付梦璐 徐西振 涂玲^{*}, 武汉 430030

关键词 腔内影像学; 光学相干断层成像; 急性冠脉综合征; 发病机制; 血栓形成; 干预措施

中图分类号 R543.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190619

急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是指由于冠状动脉血流突然减少导致急性心肌缺血和/或心肌梗死的一系列现象^[1]。ACS 包括急性 ST 段抬高型和非 ST 段抬高型 ACS, 其中非 ST 段抬高型 ACS 可根据心肌损伤生物标志物 (主要是肌钙蛋白 cTn) 的水平及临床表现, 分为急性非 ST 段抬高型心肌梗死 (non ST segment elevation, NSTEMI) 和不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA)。过去几十年, 不少研究已证实斑块破裂、斑块侵蚀 (又称斑块糜烂) 和钙化结节伴发附壁血栓形成是导致 ACS 的主要机制^[2~4]。但对于冠脉疾病的病理生理学认识主要停留在尸检分析上, 不能从微观层面准确地定义冠状动脉斑块的形态特征。为了更精准的诊断 ACS, 分析斑块的稳定程度, 包括光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT)、侵入性血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS)、血管镜和核磁共振血管成像技术等腔内影像学应运而生, 一定程度上克服了冠脉造影使用 2D 图像的限制, 对管腔及管壁结构清晰成像。尤其是 OCT 技术应用于冠状动脉成像, 使 ACS 的临床诊疗取得了长足的进步。本文主要阐述腔内影像学指导下 ACS 发病机制及干预策略的进展, 旨在为临床医师寻找更精准的方法干预 ACS 的进程、降低其发病率和死亡率提供指导性建议。

发病机制

尸检分析早已提出 ACS 更易发生于薄纤维帽粥样硬化斑块 (thin-cap fibroatheromas, TCFAs) 破损, 即易损或高危斑块的破损^[5], 其病理学特征为较大的脂质坏死核心上覆盖一富含炎性细胞而缺乏平滑肌细胞的薄纤维帽, 易发生破裂或侵蚀引发血

栓形成。斑块破裂或侵蚀伴发附壁血栓形成主要由斑块的稳定性决定。纤维帽的厚度及脂质核心的大小是决定斑块稳定性的重要因素。一系列有关动脉粥样硬化斑块的前瞻性研究证实, 与 IVUS 相比, OCT 是血管内超声的光学成像, 凭借其极高分辨率 (轴向约 10 μm), 分析斑块的特征, 准确识别斑块内的巨噬细胞、微通道、胆固醇结晶等微结构, 见图 1。并能够准确的测量纤维帽的厚度从而提高 TCFAs 检出率^[6,7]。OCT 下 TCFAs 表现为富含脂质、薄纤维帽 (最薄处 < 65 μm) 斑块, 浅表巨噬细胞浸润, 且可见斑块破损、钙化及血栓^[8,9], 见图 2。一项应用腔内影像学 (OCT 和 IVUS) 比较破裂与非破裂斑块的研究发现, OCT 测量下纤维帽厚度 < 52 μm 是破裂和非破裂斑块最主要的形态学差异^[10]。2005 年 Jang^[9] 等首次在 OCT 指导下, 将各种类型冠状动脉病变的斑块形态学特征进行了体内研究, 发现脂质是易损斑块的主要成分之一, 薄纤维帽可能是导致斑块破裂的先决条件, 这与之前的病理学研究一致。另一方面, 纤维帽内纤维结构的方向和分散程度在斑块破裂中发挥关键作用^[11]。斑块易损性可能与功能性狭窄严重程度和微血管功能障碍有关^[12]。而有 OCT 研究和临床随访表明^[13,14], TCFAs 多出现在冠脉粥样硬化晚期病变中, 与 ACS 发生并无明确的关系, 大多数薄纤维帽的粥样硬化斑块在临床上处于稳定状态。另外, 裂隙性斑块被认为也可能导致 ACS 的发生, OCT 研究下斑块裂隙常与斑块破裂一同存在, 裂隙性斑块更易发生于坏死核心较小的部位, 无破裂腔^[15]。裂隙性斑块导致 ACS 发生的病理学机制可能与斑块破裂或斑块糜烂相似, 还有待进一步研究。

体外和尸检研究的结果曾提出一个假设, 冠脉病变处胆固醇结晶的形成可能增加了斑块易损性, 并诱发冠状粥样硬化患者的斑块破裂。但由于当时技术有限, 尚不能体外识别病变处胆固醇结晶, 目

^{*}基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No: 81873512; No: 81471021)

^{*}通信作者: 涂玲, E-mail: lingtu@tjh.tjmu.edu.cn

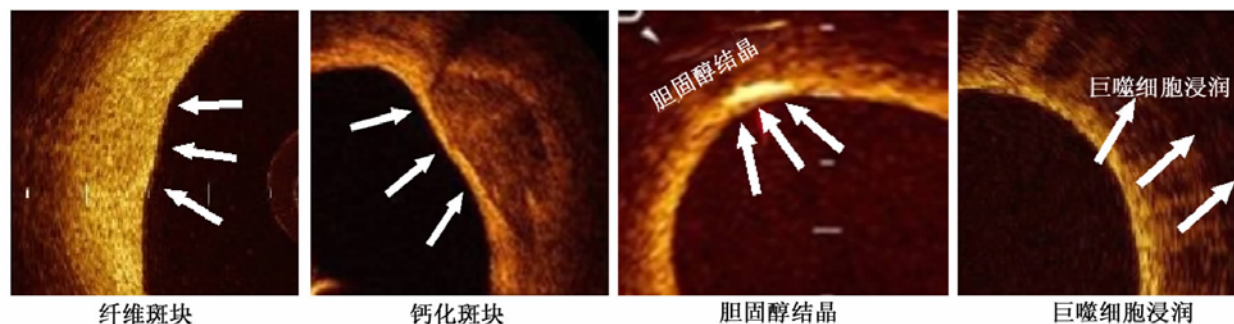


图1 OCT 指导下可准确识别病变斑块内的细微结构

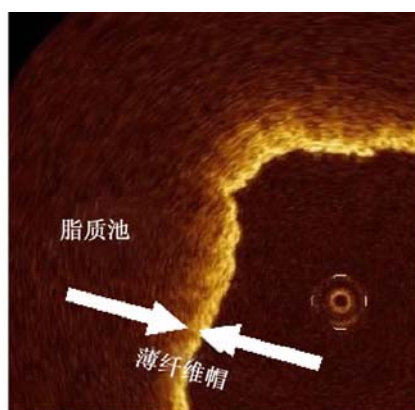


图2 OCT 下 TCFA 的表现

前,OCT 下可准确识别斑块中胆固醇结晶。Dai 等^[16]首次在 OCT 指导下研究胆固醇结晶与斑块易损性关系,指出胆固醇结晶与斑块易损性密切相关。胆固醇结晶在 ST 段抬高型心肌梗死患者中的发生率显著高于 NSTEMI (50.8% vs 34.7%, $P = 0.032$)^[16]。以往的病理生理学和 OCT 研究均表明纤维帽中巨噬细胞的密度与斑块纤维帽的厚度呈负相关^[17,18],斑块中巨噬细胞通过表达多种基质降解酶导致纤维帽变薄,炎症反应在 ACS 发病机制中具有重要作用。巨噬细胞的浸润被证实与 ACS 罪犯病变中胆固醇结晶的形成有关。伴随胆固醇结晶形成的 ACS 罪犯病变中更易发现 TCFA,具有更多的巨噬细胞聚集(炎症反应),更多的微通道以及点状钙化,更易发生斑块破裂。但另一方面,Dai 等^[16]的研究表明 ACS 罪犯病变中胆固醇结晶化与斑块纤维帽厚度并无明显关系,即有无胆固醇结晶并不显著影响罪犯病变纤维帽厚度,并提出胆固醇结晶在动脉粥样硬化早期和晚期的病变中作用可能不同。动脉粥样硬化早期胆固醇结晶有助于坏死中心的形成,晚期病变中通过诱发巨噬细胞聚集、协同激活炎症小体削弱纤维帽,导致斑块易破裂损伤。多项研究表明斑块内新生血管形成(微通道)与斑块不稳定性相关,Tian 等^[19]关于 OCT 的一项研究也证实了这一点,伴随微通道的罪犯病变相比无微通道的病变

具有更薄的纤维帽。且微通道与胆固醇结晶多同时出现在 ACS 患者罪犯病变中。

目前,ACS 患者中约三分之一为斑块侵蚀(斑块糜烂),尤其是随着侵入性血管内成像技术的发展,OCT 加深了人们对于侵蚀性斑块的认识。斑块侵蚀多见于 50 岁以下女性、糖尿病、高血压患者,易发生于轻度狭窄和右冠状动脉病变^[20]。侵蚀性斑块多具有厚而完整的纤维帽,脂质核心小或无,内皮下透明质酸蓄积和平滑肌迁移,含有较少的炎症细胞,富含胶原蛋白、蛋白聚糖和糖胺聚糖等聚集的细胞外基质,血栓多附着于斑块表面^[20,21]。在当前有效降脂干预的时代,更多的 ACS 是由具有完整的纤维帽罪犯病变引起的^[12]。OCT 下斑块糜烂表现为罪犯病变中管腔表面的不完整性,或血栓底部斑块稀疏,不伴有血栓远近端浅表脂质或钙化^[14]。实验研究证实透明质酸诱导的 Toll 样受体-2 (Toll-like receptors-2, TLR2)激活内皮,可导致去内皮化、多形核白细胞 (polymorphonuclear leukocyte, PMN) 募集和血栓形成,因此改变透明质酸代谢可能是斑块侵蚀引起的 ACS 患者的新治疗靶标^[22]。

管腔钙化被证明是心血管事件的高危病变。腔内影像指导下可识别钙化斑块,OCT 的敏感性高于 IVUS。OCT 能够穿透钙化病变,测量钙化深度和面积,而 IVUS 由于钙化衰减,仅能测量钙化弧度。OCT 下见钙化结节所致 ACS 的罪犯病变多为纤维钙化斑块,纤维帽下方只有少量或无脂质坏死核心,纤维帽破裂后致密钙化结节突入管腔,伴不完全阻塞性血栓形成,病变远端或近端可见实质性钙化。钙化结节的病理学特征为钙化板的破裂,骨质形成伴纤维蛋白散布其中,血栓表面纤维帽的破裂^[7]。钙化的斑块也可能通过与其他软斑块成分产生高应力界面,在急性斑块失稳中起作用^[23]。钙化结节侵蚀入管腔,覆盖其上的胶原变薄伴内皮细胞的丢失,使裸露的钙质与流动的血液接触,出现血栓的形成。与稳定型心绞痛患者中的钙化结节相比,ACS 患者

的钙化结节具有较小的管腔面积并常伴有腔内血栓(82.4% vs 20%; $P < 0.001$)^[24]。但钙化结节与 ACS 的发生密切相关,但并未证实与易损斑块的其他形态特征有关^[24]。钙化结节多见冠脉畸形的较年轻的男性、高血压及慢性肾衰竭患者^[25]。

干预策略

过去的几十年里,冠心病的一级预防是纠正传统的心血管危险因素,即戒烟限酒、低盐低脂饮食、加强锻炼;二级预防即积极的药物治疗,包括抗血小板药、抗凝药、 β 受体阻滞剂、钙离子通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、他汀类药物等,旨在改善心肌缺血症状,延缓心肌缺血坏死进程。在现行的有效调脂、降压、抑制炎症反应和生活方式干预下,斑块破裂并发血栓形成的病例比例正在下降,斑块侵蚀并发血栓形成的比例逐渐增加^[26]。非 ST 段抬高型 ACS 多见于斑块糜烂或钙化结节,导致管腔不完全阻塞或狭窄。而 ST 段抬高型心肌梗死多见于斑块破裂继发血栓形成,导致完全性的管腔阻塞。腔内影像学(IVUS、OCT 等)应用于冠状动脉成像,可用于评估斑块的形态特征,根据发病机制及病变类型为患者提供更精准和个体化的治疗,包括药物治疗、基因治疗、介入治疗等^[9],对改善临床预后有重要的意义。针对特定斑块表型使用特异性生物标志物具有诊断和预后价值,对于制定新的个性化治疗方法至关重要。相比 IVUS,OCT 分辨率高而穿透性较低,更能准确识别罪犯病变的类型,并对斑块微结构准确成像。

他汀类药物因其有效的调脂和抗炎作用,在 ACS 治疗中占据重要地位。OCT 测量能精准反映血液中低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-c)及超敏 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)的水平,相关分析表明 LDL-c 与 TCFA 纤维帽厚度呈反比关系,CRP 与脂质核心弧之间有直接关系^[27]。OCT 观察下也进一步证实他汀类药物可显著增加纤维帽厚度,降低脂质核心弧,减少巨噬细胞浸润,从而达到稳定动脉粥样斑块的作用^[28]。临床上,可利用 OCT 指导他汀类药物的使用,并评估疗效。近期,一项利用 OCT 评估不同剂量他汀类药物对 ACS 疗效的研究表明,常规与强化剂量的他汀类药物均可显著降低 ACS 患者不良心脏事件的发生率,其中强化剂量的疗效更显著^[28]。

经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary in-

tervention, PCI)通过植入支架以扩张狭窄或闭塞的血管,达到恢复血流的目的。PCI 已成为 ACS 最有效的治疗手段之一。急诊 PCI 是过去 12 h 内出现症状入院的 ST 段抬高型心肌梗死患者首选的干预方法^[1,29]。腔内影像学可应用于测量并评估支架相关参数(如支架覆盖、组织脱垂、边缘夹层),指导优化介入治疗策略。研究证实 OCT 测量下钙化深度 < 0.5 mm 或 IVUS 下钙化角度 $> 180^\circ$ 病变易发生断裂,对钙化弓较小而深度较小的病变进行球囊扩张,指导支架扩张完全^[30]。OCT 上表现的纤维化或脂质斑块可使用小球囊预扩张或直接植入支架^[14]。相比 IVUS 等,OCT 在介入前后能更准确的分析冠脉的细微结构^[9],反映斑块特征,指导临床干预策略的选择,监测临床干预的疗效。另外,腔内影像学可用于测量血管参数并指导临床选择球囊和支架直径。相比 IVUS,OCT 更能准确测量血管边界,但目前尚无 PCI 过程中使用 OCT 测量支架尺寸的标准方法。ILUMIEN 研究显示,OCT 指导下 PCI 或可改善临床结局^[31]。也有研究证实 OCT 联合造影可使支架植入更为准确,减少边缘夹层的发生,也可帮助迅速识别支架扩张不全处并指导目标病变处的后扩张。虽然目前 OCT 作为新型成像技术,提供了大量关于冠状动脉结构和病理的分析,与 IVUS 相比应用临床指导介入仍较少。

总 结

目前斑块破裂、斑块糜烂、钙化结节是导致 ACS 三大主要机制,针对其潜在机制的研究不断深入,腔内影像学的发展特别是 OCT 的兴起,加深了我们对于 ACS 发病机制的认识。腔内影像学应用于冠脉病变成像,准确识别罪犯病变并能反映斑块形态特征,对于临床制定个体化、精准诊疗策略意义重大。随着未来更多试验及临床实践的开展,腔内影像学特别是 OCT 在冠脉疾病中的价值有待进一步发掘。

参 考 文 献

- 1 Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(24): 2713-2714.
- 2 Kataoka Y, Wolski K, Balog C, et al. Progression of coronary atherosclerosis in stable patients with ultrasonic features of high-risk plaques[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(9): 1035-1041.

- 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 Sadowski M, Zdobych M, Undas A. Coronary thrombus composition: links with inflammation, platelet and endothelial markers [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2): 555-561.
- 5 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.
- 6 Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, et al. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(10): 639-647.
- 7 Ali ZA, Karimi Galougahi K, Maehara A, et al. Intracoronary Optical Coherence Tomography 2018: Current Status and Future Directions [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(24): 2473-2487.
- 8 Prati F, Gatto L, Romagnoli E, et al. In vivo vulnerability grading system of plaques causing acute coronary syndromes: An intravascular imaging study [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 269(20): 350-355.
- 9 Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B, et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography [J]. *Circulation*, 2005, 111(12): 1551-1555.
- 10 Tian J, Ren X, Vergallo R. Distinct morphological features of ruptured culprit plaque for acute coronary events compared to those with silent rupture and thin-cap fibroatheroma: a combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(21): 2209-2216.
- 11 Douglas GR, Brown AJ, Gillard JH, et al. Impact of Fiber Structure on the Material Stability and Rupture Mechanisms of Coronary Atherosclerotic Plaques [J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(6): 1462-1474.
- 12 Usui E, Yonetsu T, Kanaji Y, et al. Optical coherence tomography-defined plaque vulnerability in relation to functional stenosis severity and microvascular dysfunction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 11(20): 2058-2068.
- 13 Vergallo R, Xing L, Minami Y, et al. Associations between the Framingham risk score and coronary plaque characteristics as assessed by three-vessel optical coherence tomography [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(6): 460-466.
- 14 Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment [J]. *Circulation*, 2017, 136(12): 1155-1166.
- 15 Goyal M, Kim SW, Mishra S, et al. Morphological characteristics of optical coherence tomography defined plaque fissure in patients with acute coronary syndrome [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34(3): 427-434.
- 16 Dai J, Tian J, Hou J, et al. Association between cholesterol crystals and culprit lesion vulnerability in patients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247(4): 111-117.
- 17 Raffel OC, Tearney GJ, Gauthier DD, et al. Relationship between a systemic inflammatory marker, plaque inflammation, and plaque characteristics determined by intravascular optical coherence tomography [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(8): 1820-1827.
- 18 Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3): 226-235.
- 19 Tian J, Hou J, Xing L, et al. Significance of intraplaque neovascularisation for vulnerability: optical coherence tomography study [J]. *Heart*, 2012, 98(20): 1504-1509.
- 20 Dai J, Xing L, Jia H, et al. In vivo predictors of plaque erosion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a clinical, angiographical, and intravascular optical coherence tomography study [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(22): 2077-2085.
- 21 Libby P. Superficial erosion and the precision management of acute coronary syndromes: not one-size-fits-all [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(11): 801-803.
- 22 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.
- 23 Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4): e38-e360.
- 24 Lee T, Mintz GS, Matsumura M, et al. Prevalence, predictors, and clinical presentation of a calcified nodule as assessed by optical coherence tomography [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8): 883-891.
- 25 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.
- 26 Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(21): 2004-2013.
- 27 陈美英, 许汉进. 不同剂量他汀对急性心肌梗死的疗效及血hsCRP、IL-6的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2017, (2): 136-138.
- 28 Ye H, Wang S, Hu Y, et al. Therapeutic effects of different atorvastatin doses on vulnerable plaques in coronary arteries assessed by intracoronary optical coherence tomography [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(31): e11718.
- 29 李晓莉, 金光. 急诊经皮冠状动脉介入术与替罗非班联合治疗急性心肌梗死的临床观察 [J]. *内科急危重症杂志*, 2017, (4): 315-317.
- 30 Kobayashi Y, Okura H, Kume T, et al. Impact of target lesion coronary calcification on stent expansion [J]. *Circ J*, 2014, 78(9): 2209-2214.
- 31 Ali ZA, Maehara A, Genereux P, et al. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTI-MIZE PCI): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2016, 388(10060): 2618-2628.

(2018-09-14 收稿 2019-04-25 修回)