

· 综述 ·

冠状动脉易损斑块形成机制研究进展

周光妍, 于波*

(哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科, 哈尔滨 150086)

【摘要】 心血管疾病已经成为全世界致死率最高的疾病。急性冠脉综合征作为危害性极大的心血管事件之一, 多由斑块破裂后继发血栓形成所致。深入了解易损斑块形成机制和影响因素, 对急性心血管事件的预防和治疗具有非常重要的临床意义。本文将结合近年来有关易损斑块的研究结果, 就易损斑块的概念、基本特征、病理生理机制的研究进展作一综述。

【关键词】 冠状动脉疾病; 易损斑块; 病理机制

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.02.034

Research progress in pathogenesis of coronary vulnerable plaque

ZHOU Guang-Yan, YU Bo*

(Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Cardiovascular disease (CVD) has emerged as the leading cause of death worldwide. Acute coronary syndrome (ACS), one of the most harmful cardiovascular events, is, in most cases, triggered by the rupture of a vulnerable plaque followed by thrombosis formation at the rupture site. Deep understanding of vulnerable plaque formation can greatly impact therapeutic approaches for both prevention and treatment of acute cardiovascular events. In the article, we reviewed the concept, characteristics and the pathological mechanisms of vulnerable plaque.

【Key words】 coronary artery disease; vulnerable plaque; pathological mechanism

Corresponding author: YU Bo, E-mail: yubodr@163.com

急性冠脉综合征的血栓形成主要是由动脉粥样硬化斑块引起, 而动脉粥样硬化易损斑块破裂则是急性管腔内血栓形成最常见的原因, 也是急性心血管事件防治中的最大难点与重点, 因此探究易损斑块的形成机制非常必要。大量研究证明, 动脉粥样硬化斑块易损性与炎症反应、脂质代谢异常、斑块侵蚀、钙化、血管新生等有密切关系, 但目前对这类斑块的认识仍然有限。本文将针对冠状动脉粥样硬化易损斑块的形成机制进行综述。

1 易损斑块的概念及基本特征

80年代末, “易损斑块”主要指具有破裂倾向的冠状动脉斑块; 如今, “易损斑块”则通常被认为是很有可能导致血栓形成的病变。此外, Stone等^[1]还提出了一种与临床更紧密相关的定义, 即能使患者未来发生主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACEs)风险的斑块。目前提示易损斑块具有破裂倾向的特征主要有: 薄纤维帽(纤

维帽厚度 < 65 μm)、大脂质核心、活动性炎症、血小板聚集、钙化结节/斑点状钙化、血管正性重构、内膜新生血管、内皮功能异常、裂隙斑块和黄色斑块等。

2 易损斑块的病理学形成机制

2.1 脂质驱动机制

血管屏障完整性的破坏会引起脂蛋白在内膜的浸润和沉积。其中氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)的增加在斑块形成、破裂及脱落成血栓的过程中均起关键性作用。研究表明, ox-LDL不仅可诱导巨噬细胞凋亡形成泡沫细胞, 也可诱导斑块表面发生糜烂或组织溶解及纤维帽破裂^[2], 还能触发细胞程序性坏死, 在细胞崩解的同时释放颗粒物质和信使分子, 进而激活相邻细胞的炎症反应^[3]。同时, 血清中 ox-LDL水平增高还能引起内膜损伤及增厚, 可加重血管狭窄, 同时进一步增加斑块的易损性^[4,5]。此外, 脂蛋白 a 作为一种新特殊分子, 在动脉粥样硬化过程中具有重要作

用,其主要通过促进血栓形成、炎症反应、胆固醇转运和平滑肌细胞增殖4个方面参与动脉粥样硬化的病理生理过程。

2.2 细胞外基质降解机制

机械性因素可使斑块处的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)生成和降解维持动态平衡,最终引起血管重塑^[6]。ECM可暂时性地容纳坏死核心,并防止其与血液接触。此外,管腔部分的机械强度使斑块具有一定的抗压性。一项关于斑块坏死核心大小、不稳定性以及正性重构之间关系的研究表明^[7],斑块的管腔侧和基底层ECM均可发生降解,基底层的降解尤为显著,特别是具有较大坏死核心的斑块处。此外,坏死核心能直接产生诸多不利作用,如胆固醇晶体结构扩展、随温度和pH值变化泡沫细胞破裂并从内部牵拉斑块、侵入纤维帽使其变薄以及为凝集成分提供血栓形成的底物等。

2.3 炎症机制

炎症在动脉粥样硬化的各个阶段起着至关重要的作用,其中固有性免疫和获得性免疫成分均可被激活,并可同时触发局部和全身反应。局部组织中的ox-LDL可造成内皮功能障碍,促进多种促炎细胞因子、趋化因子和黏附分子表达。此外,巨噬细胞可被ox-LDL激活并释放细胞因子,如单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、金属蛋白酶(metalloproteinases)等^[8]。同时,在动脉粥样硬化形成过程中,多种炎症标志物水平可升高,如肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)能促进泡沫细胞形成及凋亡、破坏血管内皮功能、促进平滑肌细胞迁移和增殖。另外,一项对兔动脉粥样硬化模型的研究显示^[9],当胆固醇结晶在坏死核心基质中累积到一定程度时,可刺破上覆内膜,还可激活内膜表面的细胞因子、募集单核细胞,最终引发全身反应。上述炎症反应过程最终导致动脉壁的正性重构及斑块稳定性下降。

2.4 血管生成机制

新生血管形成是动脉粥样硬化的特征之一,主要出现在斑块的晚期阶段。病变坏死核心深部的缺氧巨噬细胞可分泌低氧诱导因子,进而诱导新生血管生成^[10]。另外有关动脉粥样硬化的缺氧理论提出:巨噬细胞在摄取胆固醇的过程中,消耗了较多能量,造成ATP耗竭,最终可导致细胞凋亡、坏死核心形成,同时也刺激新生血管生成。另外,由于新生血管壁缺乏弹性层及平滑肌细胞的支持,故渗透性增加,可使血液中的胆固醇、细胞因子、白细胞等成分直接进入坏死核心。游离胆固醇进一步形成的胆固

醇结晶能够破坏生物膜,侵蚀纤维帽,伸入管腔,导致栓塞或血栓形成^[11],为斑块持续进展提供关键要素,从而破坏斑块的稳定性,引发破裂。

2.5 斑块切应力机制

在动脉粥样硬化晚期,异常外源性应力会持续发挥作用^[12]。正常的血液层流能产生一定的振荡,引起相对稳定的横向及剪应力^[13]。而外源性应力则会导致细胞和胶原纤维重新排列,增加纤维帽的异向性,使其“肩部”容易破裂^[14]。机械性因素还可通过机械感受器对其他多种细胞过程产生影响,如可促进炎症及活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成^[13]。当血流从应力较低的上游斑块边缘流向剩余的管腔部分时,高低应力的突然转变会导致血管壁细胞丧失其正常结构,导致血管通透性升高,从而促进斑块生长和炎症反应^[15]。与上游区域类似,在斑块“肩部”下游,血流湍流形成涡流过程中的能量消耗会导致跨壁压减小,特别是大的坏死核心,会愈发加剧这种不利的高低应力分布的转变,使“肩部”应力进一步加大^[16]。总之,各种异常应力对动脉粥样硬化病变可产生相应的不利影响,共同促进斑块破裂以及新生血管的生成和破裂。

2.6 斑块侵蚀机制

研究表明^[17],斑块侵蚀几乎占有所有急性冠脉综合征的四分之一,侵蚀性斑块往往缺乏破裂倾向斑块的结构特点,多有较厚的纤维帽、大量平滑肌细胞以及较小的坏死核心,而炎症细胞较少。此外,与破裂斑块中的巨噬细胞类似,侵蚀斑块中中性粒细胞的作用也会增强,被称为“中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)”,其主要作用是增强血小板聚集、凝固以及抑制纤溶,促进血栓形成^[18]。最近研究表明,天然免疫分子如Toll样受体2(Toll-like receptor 2, TLR2)能够促进内皮细胞功能改变,造成浅表斑块侵蚀,而透明质酸片段可作为内源性TLR2配体参与斑块侵蚀^[19]。另有小鼠实验表明^[20],血流扰动不仅可扰乱内皮细胞屏障功能,降低血管内皮细胞活力,还能募集中性粒细胞,引起内皮细胞脱落,以及促进NETs和TLR2依赖性血栓形成。同时,研究人员发现侵蚀性斑块及被覆血栓患者的血液中还存在着大量髓过氧化物酶阳性细胞^[21]。

2.7 钙化机制

研究表明,与稳定性斑块相比,易损斑块纤维帽内微钙化的数量较多,并且微钙化能通过改变应力分布以及增加局部应力等使组织应力高于临界阈值,从而引发纤维帽破裂^[22]。另外,“间隙学说”提

出,在密集的微钙化之间可产生微小空隙,当某些原因导致局部组织应力失衡时,界面内微小空隙会迅速扩大,使组织应力爆炸性地增长,最终导致纤维帽撕裂^[23]。一项心肌梗死后心肌破裂风险回顾性研究表明,当纤维帽的适宜部位产生微钙化结构时,斑块所受应力会变得集中,进而诱发斑块破裂,这提示使斑块产生破裂的危险因素可能不是微钙化本身,而是其相对于最薄纤维帽的位置及间距^[24]。该作用在相邻微钙化中尤为突出,进一步解释了非易损斑块纤维帽厚度 >65 μm ,甚至 >100 μm 时理论上会出现中心斑块破裂、应力高峰值的现象。

综上所述,斑块稳定性的降低是多因素综合作用的结果,并且各机制之间可相互影响。期望随着对斑块易损机制的深入研究,易损斑块诊治的精准化和个体化会得以实现,从而防止 MACEs 的发生,延长患者预期寿命。

【参考文献】

- [1] Stone GW, Maehara A, Mintz GS. The reality of vulnerable plaque detection[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2011, 4(8): 902-904. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.06.006.
- [2] Janoudi A, Shamoun FE, Kalavakunta JK, et al. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(25): 1959-1967. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv653.
- [3] Karunakaran D, Geoffrion M, Wei L, et al. Targeting macrophage necroptosis for the therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis[J]. *Sci Adv*, 2016, 2(7): e1600224. DOI: 10.1126/sciadv.1600224.
- [4] Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, et al. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression[J]. *Heart Lung Circ*, 2013, 22(6): 399-411. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.03.001.
- [5] 刘红涛, 李广平, 车京津, 等. ST段抬高急性心肌梗死患者血清氧化低密度脂蛋白抗体-IgM水平与冠状动脉病变程度及住院期间预后的相关研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2014, 13(4): 268-273. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.00063.
- [6] Liu HT, Li GP, Chen JJ, et al. Serum autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein IgM in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: correlations with coronary lesions and in-hospital prognosis[J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*, 2014, 13(4): 268-273. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.00063.
- [7] Meschiari CA, Ero OK, Pan H, et al. The impact of aging on cardiac extracellular matrix[J]. *Geroscience*, 2017, 39(1): 7-18. DOI: 10.1007/s11357-017-9959-9.
- [8] Reimann C, Brangsch J, Colletini F, et al. Molecular imaging of the extracellular matrix in the context of atherosclerosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 113: 49-60. DOI: 10.1016/j.addr.2016.09.005.
- [9] Lin GM, Liu K, Colangelo LA, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and association of high-sensitivity C-reactive protein concentrations with incident coronary heart disease in the multiethnic study of atherosclerosis[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(1): 46-52. DOI: 10.1093/aje/kwv144.
- [10] Samstad EO, Niyonzima N, Nymo S, et al. Cholesterol crystals induce complement-dependent inflammasome activation and cytokine release[J]. *J Immunol*, 2014, 192(6): 2837-2845. DOI: 10.4049/jimmunol.1302484.
- [11] Nie X, Laforest R, Elvington A, et al. PET/MR imaging of hypoxic atherosclerosis using ⁶⁴Cu-ATSM in a rabbit model[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(12): 2006-2011. DOI: 10.2967/jnumed.116.172544.
- [12] Camaré C, Pucelle M, Nègre-Salvayre A, et al. Angiogenesis in the atherosclerotic plaque[J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 18-34. DOI: 10.1016/j.redox.2017.01.007.
- [13] Toutouzas K, Benetos G, Karanasos A, et al. Vulnerable plaque imaging: updates on new pathobiological mechanisms[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45): 3147-3154. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv508.
- [14] Jufri NF, Mohamedali A, Avolio A, et al. Mechanical stretch: physiological and pathological implications for human vascular endothelial cells[J]. *Vasc Cell*, 2015, 7: 8. DOI: 10.1186/s13221-015-0033-z.
- [15] Stone PH, Coskun AU. Structural stress of coronary plaques to predict risk for clinical events: new biomechanical modeling frontiers derived from plaque anatomy[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(6): e005111. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005111.
- [16] Timmins LH, Molony DS, Eshtehardi P, et al. Oscillatory wall shear stress is a dominant flow characteristic affecting lesion progression patterns and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease[J]. *J R Soc Interface*, 2017, 14(127): pii: 20160972. DOI: 10.1098/rsif.2016.0972.
- [17] Pedrigo RM, Mehta VV, Bovens SM, et al. Influence of shear stress magnitude and direction on atherosclerotic plaque composition[J]. *R Soc Open Sci*, 2016, 3(10): 160588. DOI: 10.1098/rsos.160588.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.007.
- [19] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535. DOI: 10.1126/science.1092385.
- [20] Quillard T, Araujo 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv044.
- [21] Franck G, Mawson T, Sausen G, et al. Flow perturbation mediates neutrophil recruitment and potentiates endothelial injury via TLR2 in mice-implications for superficial erosion[J]. *Circ Res*, 2017, 121(1): 31-42. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310694.
- [22] Ferrante G, Nakano M, Prati F, et al. High levels of systemic myeloperoxidase are associated with coronary plaque erosion in patients with acute coronary syndromes: a clinicopathological study[J]. *Circulation*, 2010, 122(24): 2505-2513. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955302.
- [23] Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier D, et al. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(26): 10741-10746. DOI: 10.1073/pnas.1308814110.
- [24] Maldonado N, Kelly-Arnold A, Cardoso L, et al. The explosive growth of small voids in vulnerable cap rupture: cavitation and interfacial debonding[J]. *J Biomech*, 2013, 46(2): 396-401. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2012.10.040.
- [25] Maldonado N, Kelly-Arnold A, Vengrenyuk Y, et al. A mechanistic analysis of the role of microcalcifications in atherosclerotic plaque stability: potential implications for plaque rupture[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(5): H619-H628. DOI: 10.1152/ajpheart.00036.2012.