

急性冠脉综合征的治疗理念转变 ——从“易损斑块”到兼顾“易损患者”

冯雪^{1,2}, 李楠楠³, 李晓鲁²

¹ 山东第一医科大学 山东济南

² 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)急诊医学,
山东省医药卫生急救医学重点实验室 山东济南

³ 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)中医眼科 山东济南

【摘要】近年来,心血管疾病成为威胁人类健康的“第一杀手”。我国心血管病患者的负担日渐加重,目前已成为重大公共卫生问题之一,故防治心血管疾病刻不容缓。急性冠脉综合征是目前临床上死亡率、致残率最高的心血管疾病,“易损斑块”及其斑块破裂继发腔内血栓被认为是急性冠状动脉综合征最主要的病理生理学机制。但是,近年来以“易损斑块”为中心的个性化风险评估和诊疗策略并未取得期望的临床实际获益。随着“易损患者”概念的提出,急性冠状动脉综合征的治疗中心从“易损斑块”转变为兼顾“易损患者”,更加强调了把其作为全身性疾病整体性干预的全新理念。本文就此治疗理念的转变作如下综述。

【关键词】易损斑块; 易损患者; 急性冠脉综合征; 早期预防

【基金项目】2021年山东省高等医学教育研究中心科研规划课题,“单病种三循环三对照互诘式模拟接诊”模式提升医学生临床实习时效的教学研究(YJKT202118); 2021年山东第一医科大学(山东省医学科学院)校级教育教学改革研究课题,医考评学与实习评教双导向融合教学质量保障体系建设与临床研究(2021XY100); 速效救心丸干预急性心肌梗死易损斑块失稳的中西医结合临床试验(NCT05466968)

【收稿日期】2022年10月25日 **【出刊日期】**2022年12月21日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20220469

Change of treatment concept of acute coronary syndrome

——From "vulnerable plaque" to "vulnerable patients"

Xue Feng^{1,2}, Nannan Li³, Xiaolu Li²

¹Shandong First Medical University, Jinan, Shandong

²Emergency medicine of the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Qianfo Mountain Hospital), Shandong Key Laboratory of Medical and Health Emergency Medicine, Jinan, Shandong

³The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Shandong Qianfoshan Hospital) Department of Traditional Chinese Medicine Ophthalmology, Jinan, Shandong

【Abstract】 In recent years, cardiovascular disease has become the "first killer" threatening human health. The burden of patients with cardiovascular diseases is increasing in China, and it has become one of the major public health problems. Therefore, it is urgent to prevent and treat cardiovascular diseases. Acute coronary syndrome (ACS) is a cardiovascular disease with the highest mortality and disability rate in clinic. Vulnerable plaque and intracavitary thrombus secondary to plaque rupture are considered to be the main pathophysiological mechanism of ACS. However, in recent years, personalized risk assessment and diagnosis and treatment strategies focusing on "vulnerable plaques" have not achieved the desired clinical benefits. With the proposal of the concept of "vulnerable patients", the treatment center of acute coronary syndrome has changed from "vulnerable plaques" to "vulnerable patients", and more emphasis has been

placed on the new concept of taking it as a whole intervention for systemic diseases. This article summarizes the transformation of the treatment concept as follows.

【Keywords】 Vulnerable plaque; Vulnerable patients; Acute coronary syndrome; early prevention

急性冠状动脉综合征 (ACS) 是冠心病急性发病的临床类型,其主要病理生理学基础为冠状动脉粥样斑块发生破裂或糜烂、溃疡,既而形成血栓导致冠状动脉管腔严重狭窄或闭塞,造成心肌急性或亚急性的缺血缺氧。一直以来,斑块的不稳定性在 ACS 发病机制的认识中占主导地位。随着“易损斑块”等概念的提出,以“易损斑块”为中心的个性化风险评估和诊疗策略广泛应用于临床。但是,近年来研究发现相当部分 ACS 患者在发病前并无先兆,而且不稳定斑块大多数并不引起临床事件。单纯针对“易损斑块”所进行的检测及治疗,并不能有效的预防及治疗 ACS 突发事件。“易损斑块”的破裂除了局部微环境紊乱的作用外,还需要全身的炎症、神经内分泌因子、凝血和代谢紊乱共同驱动。因此,“易损患者”的概念被提出,ACS 的治疗理念从以“易损患者”为中心转变为兼顾“易损患者”的整体性干预理念,并建议将疾病防治关口前移,以阻止冠状动脉粥样斑块的进展,从而减少冠脉事件的发生。

1 冠脉“易损斑块”

1.1 概念的演变

20 世纪 70 年代以来,随着对慢性冠状动脉粥样硬化转化为急性冠状动脉疾病机制的深入理解,相关专业术语在不断更新。20 世纪 80 年代, Davies 和 Thomas^[1]、Falk^[2]首先提出了“斑块破裂”的概念,后来 Muller 等^[3,4]人用“易损”来描述易于破裂的斑块。导致急性冠脉事件的易破裂斑块被认为是一种具有大的脂质池、薄帽和表面或表面下巨噬细胞密集的斑块。在过去的几十年中,“易损斑块”不仅用来表示易于破裂斑块的这一概念,也被用来表示上述斑块的组织病理学外观,但由于斑块可能还具有其他组织学特征,例如斑块内伴有血栓形成、斑块内出血、钙化结节等,这些组织学特征也可能导致急性冠脉事件。所以,我们对“易损斑块”的定义依旧表示困惑^[5]。随后, Naghavi 等人在 21 世纪初的一系列综述中以尸检研究材料为依据,明确的提出了“易损斑块”的定义及特征,他认为“易损斑块”就是具有血栓形成倾向或极有可能快速进展成为罪犯斑块的斑块,其病理组织学类型也具有多样性:易破裂斑块和已破裂斑块、易侵蚀斑块和已侵蚀斑块、斑块内出血、钙化结节性斑块、伴严重

钙化及陈旧血栓的斑块。它的主要特征包括活动性炎症^[6,7]、纤维帽薄且脂质核心大、内皮细胞剥落伴浅表血小板聚集、裂隙斑块和严重狭窄,而浅表钙化结节、血管镜显示黄色、斑块内出血、内皮功能障碍和扩张性向外重塑被认为是易损斑块的次要特征^[8]。

1.2 影响不稳定性因素

影响“易损斑块”不稳定及破裂因素众多,且发生机制复杂,其中包括纤维帽厚度、炎症浸润、偏心脂质核心和破裂斑块愈合修复过程等等。薄的纤维帽斑块富含脂质,纤维帽变薄主要与含脂质的泡沫细胞 (FC) 增加斑块的表面张力、炎性细胞聚集;脂质过度浸润促进炎性介质分泌;活化的巨噬细胞和平滑肌细胞 (SMC) 可分泌 MMP、间质胶原酶,降解纤维帽中 IV 型胶原纤维和弹力纤维有关。SMC 凋亡、迁移及表型改变等综合作用导致 FC 破裂、脂质外溢和软脂质核心的增大,诱导斑块内血栓形成,使斑块稳定性下降。此外,斑块内有无出血、斑块表面是否规则、有无溃疡、新生血管、斑块内钙化或胆固醇结晶、血管壁生物力学因素等通过复杂的通路也参与斑块不稳定或破裂,这些都为 ACS 患者的预防和治疗提供了新的思路和靶点。因此,早期识别和检测“易损斑块”,并对其干预措施是至关重要的。

1.3 识别和检测技术

对“易损斑块”的识别和检测,目前成像技术有很多,例如:冠状动脉造影、血管内超声、血管内超声弹性图、血管镜、斑块温度记录图、近红外线分光镜、近红外光谱、光学相干断层显像、斑块 pH 测量法、对比剂增强的磁共振显像、多层和多排螺旋 CT 等技术,其中有三种冠状动脉内成像方式已被测试,具有确定高风险斑块和评估罪犯病变的能力:血管内超声^[11-13]、血管内光学相干断层扫描^[14-16]和近红外光谱^[17-20]。这些技术的发展都有利于对“易损斑块”的早期识别和检测。

1.4 治疗

在过去 40 年间,急性冠脉综合征治疗主要以局部“易损斑块”为中心,但却未能显著降低心血管疾病患者的心梗率和死亡风险。针对单个或少数易损斑块的治疗可以进行药物干预与介入治疗。主要的药物包括 ACEI (血管紧张素转换酶抑制剂)、 β 受体阻断剂、

抗血小板聚集药物和他汀类降脂药。其中 ACEI 类药物具有双重受益作用, 即降低血压也可以通过降低 ACE 浓度促进斑块的稳定性; β 受体阻滞药可以降低血压、减慢心率、减轻左心室重构及减弱儿茶酚胺效应, 从而减轻血管壁张力, 增加斑块稳定性; 阿司匹林不仅能够抑制环氧化酶的活性, 减少血小板激活物 TXA₂ 的形成, 而且也能够通过降低 IL-6、CRP、巨噬细胞集落刺激因子水平来抑制炎症反响, 从而稳定斑块; 他汀类药物是稳定斑块最重要和研究最深入的药物, 有多种机制可以促进斑块的稳定性, 比如降低斑块脂质核心氧化低密度脂蛋白的水平, 降低胶原酶活性, 提高斑块表面纤维帽稳定性, 还可以通过改善内皮舒张功能, 上调一氧化氮合成酶的活性, 减少炎症反应来促进斑块稳定。介入治疗可以选择 PCI (经皮冠状动脉介入治疗) 或 CAGB (冠脉旁路移植手术), 同时冷冻成形术、血管内超声^[21, 22]和 PDT (光动力疗法)^[23, 24]也是目前正在研究的热点。

尽管上述局部治疗单个或少数易损斑块很有吸引力, 但它无法解决动脉粥样硬化是一种系统性、多因素疾病的事实, 最佳治疗需要系统性和多病灶性的诊断和治疗, 局部斑块治疗可能只是其中的一个组成部分。

2 冠脉“易损患者”

近 40 年来, 随着冠脉造影、冠脉 CT 血管造影、血管内超声等一系列冠脉腔内影像学技术的发展, 以及对急性冠脉事件机制研究的深入, 疾病治疗理念正在以斑块为中心向以患者为中心转变, 目前比较注重评估机体斑块病变负荷、斑块病变进展、炎症状态及对斑块破裂的反应, 并综合干预易损患者, 进而降低急性冠脉事件的发生风险。2020 年 Steven Nissen 教授也在美国心脏病学会杂志上发表道: 再关注于单一易损斑块的治疗理念已不合时宜, 综合干预变得比以往更加重要, 并引用爱因斯坦对精神错乱的定义“一遍又一遍做同样的事, 并期待得到不一样的结果”, 形容想通过检测和治疗易损斑块来预防急性冠脉事件的尝试是徒劳的^[25]。同时, 许多识别患者易损斑块的研究表明, 具有明显动脉粥样硬化血栓形成的病变不一定是主要易损斑块特征程度最高的病变, 无症状患者的易损斑块也符合了易损斑块的主要标准, 但并不是治疗标准, 这都标志着以易损斑块为治疗中心模式的终结, 进而转向易损患者。而这种易损患者的易损性不仅仅取决于斑块的易损性, 还取决于血液和心肌的易损性等因素^[26]。

2003 年 Naghavi 等人提出易损斑块并不是导致急性冠脉综合征、心肌梗死、心源性猝死的唯一罪魁祸首, 并引出易损患者的概念, 即指以斑块、血液或心肌易损性为基础, 易发生急性冠状动脉综合征或心脏性猝死的患者。易损患者即包含了易损斑块, 也包含了易损血液和易损心肌^[27]。易损血液是易于形成血栓的血液, 是指体内凝血、抗凝及纤溶之间的平衡失调而导致的处于高凝状态的血液。易损心肌是易发生恶性致命性心律失常的心肌, 包括缺血性易损心肌和非缺血性易损心肌。缺血性易损心肌中, 由冠状动脉的急性闭塞引起的恶性心律失常是导致心源性猝死的最常见原因, 除此之外慢性心肌损伤也可以增加患者心律失常和猝死的易损性。在非缺血性易损心肌中发生致命性心律失常大部分是由心肌病、心肌炎、原发性电障碍导致, 而非冠状动脉粥样硬化导致。

易损患者的治疗应具有全身性、个体化的特点。生活方式的干预主要表现在患者在日常生活中需健康饮食、规律起居、避免情绪激动、杜绝重体力劳动、预防已知危险因素等。药物方面治疗包括 ACEI、他汀类^[28]、氯吡格雷、低分子肝素、血小板糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂、环氧化酶抑制剂等药物均可以抑制斑块炎症的作用, 钙离子通道阻滞剂、 β 肾上腺素能受体拮抗剂以及抗炎、抗感染治疗也可以抗动脉粥样硬化和稳定斑块。而对于破裂风险较大的斑块或血栓性斑块采用支架植入或其他局部治疗方法迅速稳定斑块, 为发挥效果缓慢的全身治疗赢得宝贵的时间。

因此, 评估全身易损性负担是至关重要的, 而不仅仅是寻找一个单一的、不稳定的冠状动脉斑块。总的易损负荷包括全身动脉粥样硬化和易损性斑块总负荷以及各种血液和心肌易损因素的综合风险评分(即易损指数), 其有利于全面评估心血管病患者易损风险, 制定合适的治疗方案, 这将是将是未来重要的临床研究方向^[27]。

3 早期发现和干预

在急性冠脉综合征治疗理念变迁的前提下, Stephan Achenbach 教授等人建议将疾病防治关口前移, 即当临床上监测到亚临床动脉粥样斑块时就开始启动针对性预防斑块进展的二级预防, 而不单单只是一级预防。因为斑块进展是疾病发展过程中一个必要但可以干预的过程, 早期发现不复杂的亚临床动脉粥样硬化, 并进行有效干预, 以阻止斑块进展, 预防第一次事件, 而不是等待第一次冠状动脉事件。因此越早启动防治动脉粥样硬化的干预策略, 冠状动脉疾病

和急性冠脉事件发生风险便越低。

绝大多数人在他们冠脉阻塞性疾病过程中, 直到冠脉阻塞性疾病或斑块破裂的后期, 患者不仅没有症状, 而且通常功能也是正常的, 因此很难实现对正常冠状动脉和亚临床动脉粥样硬化的精确区分。但随着影像学技术的发展, 亚临床动脉粥样硬化的检测已成为可能, 它可以通过低成本的方法检测, 如冠状动脉钙化评分, 血管内超声或计算机断层血管造影等影像学技术^[29]。同时, 为了消除阻塞性冠状动脉疾病和冠状动脉事件, 我们需对其各种危险因素实施一级预防。虽然在一级预防中, 为了预防疾病需要接受降脂治疗的人会非常多, 但它往往也会导致治疗过度或治疗不足的后果。鉴于这种降脂治疗的不足性, 对于医生和患者来说, 开始和维持治疗都不是一件容易的事。但患者一旦出现明显的阻塞性疾病或首次冠状动脉事件后, 强化降脂治疗就会变得更加容易被接受。大多数急性冠脉事件都是由斑块破裂引起的, 而斑块破裂继发于斑块进展^[30], 且斑块进展是可改变的, 暂停斑块进展目前已被建议作为强化降脂治疗的临床指征。实验和临床研究也表明, 通过强化降脂治疗, 可以限制炎症, 并改善斑块破裂的许多因素, 从而阻断斑块的继续进展^[31]。故当发现亚临床动脉粥样硬化时, 应开始降脂治疗, 以减少急性冠状动脉事件的发生^[32]。

若我们用动脉粥样硬化的不存在或存在来表现我们的患者, 前者将会被建议采取纠正危险因素以防止动脉粥样硬化的发展, 后者将因亚临床疾病的影像学证据而接受最大程度的降脂治疗, 而不是由第一次冠状动脉事件引起的治疗。因此, 我们建议通过对个体的亚临床动脉粥样硬化的早期检测和及时的降脂干预来限制其进展, 早期发现不复杂的亚临床动脉粥样硬化提供了一个有效干预的机会窗口, 以阻止斑块进展, 从而减少冠脉事件的发生。

参考文献

- [1] Davies, M.J. and A.C. Thomas, *Plaque fissuring--the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina*. Br Heart J, 1985. 53(4): p. 363-73.
- [2] Falk, E., *Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. Characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi*. Br Heart J, 1983. 50(2): p. 127-34.
- [3] Muller, J.E., G.H. Tofler, and P.H. Stone, *Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease*. Circulation, 1989. 79(4): p. 733-43.
- [4] Muller, J.E., et al., *Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier*. J Am Coll Cardiol, 1994. 23(3): p. 809-13.
- [5] Virmani, R., et al., *Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. 20(5): p. 1262-75.
- [6] Libby, P., *Act local, act global: inflammation and the multiplicity of "vulnerable" coronary plaques*. J Am Coll Cardiol, 2005. 45(10): p. 1600-2.
- [7] Mauriello, A., et al., *Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol, 2005. 45(10): p. 1585-93.
- [8] Naghavi, M., et al., *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I*. Circulation, 2003. 108(14): p. 1664-72.
- [9] Falk, E., *Why do plaques rupture?* Circulation, 1992. 86(6 Suppl): p. Iii30-42.
- [10] Zhou, J., et al., *Plaque pathology and coronary thrombosis in the pathogenesis of acute coronary syndromes*. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 1999. 230: p. 3-11.
- [11] Maehara, A., et al., *Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound*. J Am Coll Cardiol, 2002. 40(5): p. 904-10.
- [12] Kotani, J., et al., *Intravascular ultrasound analysis of infarct-related and non-infarct-related arteries in patients who presented with an acute myocardial infarction*. Circulation, 2003. 107(23): p. 2889-93.
- [13] Ozer, K. and M. Cilingiroglu, *Vulnerable plaque: definition, detection, treatment, and future implications*. Curr Atheroscler Rep, 2005. 7(2): p. 121-6.
- [14] Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. Science, 1991. 254(5035): p. 1178-81.
- [15] Kawasaki, M., et al., *Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and integrated backscatter intravascular ultrasound images for tissue characterization of human coronary plaques*. J Am Coll

- Cardiol, 2006. 48(1): p. 81-8.
- [16] Partida, R.A., et al., *Plaque erosion: a new in vivo diagnosis and a potential major shift in the management of patients with acute coronary syndromes*. Eur Heart J, 2018. 39(22): p. 2070-2076.
- [17] Moreno, P.R., et al., *Detection of lipid pool, thin fibrous cap, and inflammatory cells in human aortic atherosclerotic plaques by near-infrared spectroscopy*. Circulation, 2002. 105(8): p. 923-7.
- [18] Moreno, P.R. and J.E. Muller, *Identification of high-risk atherosclerotic plaques: a survey of spectroscopic methods*. Curr Opin Cardiol, 2002. 17(6): p. 638-47.
- [19] Caplan, J.D., et al., *Near-infrared spectroscopy for the detection of vulnerable coronary artery plaques*. J Am Coll Cardiol, 2006. 47(8 Suppl): p. C92-6.
- [20] Waxman, S., F. Ishibashi, and J.D. Caplan, *Rationale and use of near-infrared spectroscopy for detection of lipid-rich and vulnerable plaques*. J Nucl Cardiol, 2007. 14(5): p. 719-28.
- [21] Kandzari, D.E., et al., *Feasibility of endovascular cooling as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention (results of the LOWTEMP pilot study)*. Am J Cardiol, 2004. 93(5): p. 636-9.
- [22] Serruys, P.W., et al., *A European multi-center trial investigating the anti-restenotic effect of intravascular sonotherapy after stenting of de novo lesions (EUROSPAH: EUROpean Sonotherapy Prevention of Arterial Hyperplasia)*. Int J Cardiovasc Intervent, 2004. 6(2): p. 53-60.
- [23] Chou, T.M., et al., *Photodynamic therapy: applications in atherosclerotic vascular disease with motexafin lutetium*. Catheter Cardiovasc Interv, 2002. 57(3): p. 387-94.
- [24] Jain, M., et al., *Photodynamic therapy for the treatment of atherosclerotic plaque: Lost in translation?* Cardiovasc Ther, 2017. 35(2).
- [25] Nissen, S.E., *Vulnerable Plaque and Einstein's Definition of Insanity*. J Am Coll Cardiol, 2020. 75(12): p. 1383-1385.
- [26] Eijgelaar, W.J., S. Heeneman, and M.J. Daemen, *The vulnerable patient: refocusing on the plaque?* Thromb Haemost, 2009. 102(2): p. 231-9.
- [27] Naghavi, M., et al., *From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II*. Circulation, 2003. 108(15): p. 1772-8.
- [28] 张园园, et al., *辛伐他汀、丙丁酚和卡托普利在动脉粥样硬化斑块消退中的作用及与金属蛋白酶 1 和组织抑制物 1 基因表达的关系*. 中国动脉硬化杂志, 2003(05): p. 401-404.
- [29] Fernández-Friera, L., B. Ibáñez, and V. Fuster, *Imaging subclinical atherosclerosis: is it ready for prime time? A review*. J Cardiovasc Transl Res, 2014. 7(7): p. 623-34.
- [30] Falk, E., P.K. Shah, and V. Fuster, *Coronary plaque disruption*. Circulation, 1995. 92(3): p. 657-71.
- [31] Libby, P., et al., *Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes*. Circ Res, 2019. 124(1): p. 150-160.
- [32] Ahmadi, A., et al., *From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review*. J Am Coll Cardiol, 2019. 74(12): p. 1608-1617.

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS