

# 冠状动脉扩张发病相关因素的研究进展

黄巧娟 综述, 陈蒙华 审校

(广西医科大学第一附属医院心内科, 广西南宁市 530021)

[关键词] 冠状动脉扩张; 瘤样扩张; 发病机制

[摘要] 冠状动脉扩张可定义为冠状动脉局限性或弥漫性扩张, 是包括动脉粥样硬化、系统性血管炎症、结缔组织病、先天性异常、感染、中毒、局部损伤、基因异常等众多原发病引起的一种病理过程, 是在各种物理、化学及生物学因子的作用下, 冠状动脉中层结构和功能削弱, 血管壁异常变薄形成的, 其发病机制尚不清楚。本文综述近年来冠状动脉扩张发病相关因素的研究进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## New Insights into the Pathogenesis and Related Factors of Coronary Artery Ectasia

HUANG Qiao-Juan, and CHEN Meng-Hua

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery Ectasia; Aneurysm; Pathogenesis

[ABSTRACT] Coronary artery ectasia (CAE) is defined as a localized or diffused non-obstructive lesion of the epicardial coronary arteries with a luminal dilation exceeding 1.5 fold of the diameter of the normal adjacent arterial segment. The underlying etiology is variable and includes atherosclerosis, degenerative, congenital, inflammatory, infectious, toxic, and traumatic causes. The severity of the changes in the media correlates positively with the diameter of ectasia. The exact mechanism of its development is unknown, therefore this review is necessitated.

冠状动脉扩张(coronary artery ectasia, CAE)是指心外膜下冠状动脉的局部或弥漫扩张, 一般为超过临近正常血管节段的 1.5 倍<sup>[1]</sup>。是一种非阻塞性、缺血性冠状动脉疾病。在诊断性冠状动脉造影检查中, 检出率为 1.2% ~ 4.9%<sup>[2]</sup>。CAE 通过引起冠状动脉血流缓慢、血栓形成和痉挛机制诱发心肌缺血事件。随着冠状动脉造影、血管内超声及无创性检查手段如多排螺旋 CT、心脏磁共振、超声心动图的广泛开展, 越来越多的 CAE 患者得以检出, 如何有效防治此类疾病的发生发展引起人们的关注。目前研究认为动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、系统性血管炎症、结缔组织病、先天性异常、感染、中毒、局部损伤、基因异常等多种因素作用可导致冠状动脉中层结构和功能削弱, 血管壁异常变薄扩张形成 CAE, 但任何一种发病学说都无法解释该病的全部临床表现。现就近年来有关 CAE 发病的相

关因素研究进展作一综述。

## 1 炎症损害

动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病。临床研究发现 50% 以上 CAE 患者合并有冠状动脉粥样硬化<sup>[2]</sup>, 病理研究亦在瘤样扩张的冠状动脉节段内发现类似动脉粥样硬化的征象, 如透明样变化、内膜的沉积血脂、中膜的损伤、胆固醇结晶以及炎症细胞的表现<sup>[3]</sup>。Nichols 等<sup>[4]</sup>认为从粥样斑块到动脉瘤样扩张的过程中, 炎症反应在起重要作用, 粥样斑块内的炎性细胞导致了冠状动脉中膜的退化, 进而引起 CAE 的形成。大量研究表明, 与冠状动脉造影正常甚至冠心病患者相比, 传统炎症指标白细胞、中性粒细胞、单核细胞、C 反应蛋白和白细胞介素 6、血浆可溶性血管细胞黏附分子 1、细胞间黏附

[收稿日期] 2013-07-21

[作者简介] 黄巧娟, 博士研究生, 副主任医师, 主要研究方向为冠心病的诊断及治疗, E-mail 为 hqjnx@sina.com。通讯作者陈蒙华, 博士, 主任医师, 主要研究方向为心肺脑复苏, E-mail 为 cmhnn@sina.com。

分子 1 和 E-选择素等在 CAE 患者中水平更高,其中血浆可溶性血管细胞黏附分子 1、细胞间黏附分子 1 还与冠状动脉扩张程度有关<sup>[2]</sup>。凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 是氧化型低密度脂蛋白的主要作用受体,主要通过介导氧化型低密度脂蛋白参与血管功能障碍的多个阶段而发挥生物学作用,包括内皮功能紊乱、动脉粥样硬化、斑块破裂和再狭窄等,另外,作为一种黏附分子,凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 募集白细胞,导致粥样斑块的炎症反应<sup>[5]</sup>。Balin 等<sup>[6]</sup>研究发现 CAE 患者与冠状动脉正常者比较,血清凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 水平明显升高,但未发现与 CAE 扩张类型有关。脂蛋白相关磷脂酶 A2 是心血管疾病中一种新的炎症酶,也是一种血管特异性炎症酶,这种炎症酶能通过水解动脉内膜上的低密度脂蛋白上的氧化卵磷脂,从而生成溶血卵磷脂和游离的氧化脂肪酸,后二者是强烈的致炎因子,能刺激黏附因子和细胞因子的产生,从而导致单核细胞由管腔向内膜聚集。Korkmaz 等<sup>[7]</sup>研究发现,单纯冠状动脉扩张患者血清中脂蛋白相关磷脂酶 A2 活性明显升高,并与冠状动脉扩张的存在独立正相关。这些研究提示细胞因子诱导的广泛全层血管炎症可能是动脉重构和扩张的一个重要发病机制。另外,除川崎病、系统性红斑狼疮、梅毒感染,新近报道急性风湿热<sup>[8]</sup>、地中海斑疹热<sup>[9]</sup>等非 As 的疾病中亦可观察到伴有 CAE 的发生,同样支持炎症反应在 CAE 发生过程的致病作用。

2 基质降解

基质金属蛋白酶是一类活性依赖于锌离子和钙离子的蛋白水解酶,主要的生理作用是降解细胞外基质的成分。通过基质金属蛋白酶降解作用的细胞外基质重塑是一种重要的病理生理过程<sup>[10]</sup>。在血管系统中,基质金属蛋白酶发挥着有利于血管再生、侧枝动脉形成和血栓溶解等有利的生理作用。然而,过高表达的基质金属蛋白酶会增强血管壁的各种基质蛋白如糖蛋白、层黏连蛋白、纤维黏连蛋白和胶原的降解,从而促进动脉粥样斑块及动脉瘤的形成<sup>[11-13]</sup>。基质金属蛋白酶系统与 CAE 的发生有密切关联已有较多血清学、病理及遗传学的证据。CAE 患者血清基质金属蛋白酶 3、基质金属蛋白酶 9 及白细胞介素 6 的水平明显升高<sup>[14]</sup>,冠状动脉瘤样扩张的血管壁中基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 3、基质金属蛋白酶 9 和基质金属蛋白酶 12

表达升高,而基质金属蛋白酶抑制物表达下降<sup>[15]</sup>。利用转基因技术,通过增强基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9 的基因表达,已经成功建立主动脉瘤、冠状动脉扩张的动物模型<sup>[16]</sup>。

3 一氧化氮过度刺激

生理水平的内皮依赖性舒张因子即一氧化氮(NO)具有松弛平滑肌细胞,扩张血管作用,硝酸酯类药物治疗冠心病就是通过这一作用原理发挥抗心肌缺血作用的<sup>[17]</sup>。Sorrell 等<sup>[18]</sup>研究发现,长时间高浓度的 NO 刺激,如亚硝酸盐、农药除草剂(乙酰胆碱酯酶抑制剂)的长期暴露患者,其 CAE 的发病率明显增加,扩张的冠状动脉可表现为“串珠样”改变,推测与上述物质代谢过程产生过多的 NO 产物,毒性物质长期刺激血管内皮,破坏弹力层而导致动脉壁变薄扩张有关。而长期服用治疗剂量的硝酸酯类药物,未发现与 CAE 的发生有关联,Johanning 等<sup>[19]</sup>认为其用量不大及使用过程有间歇期有关。另外,动物实验研究证实主动脉瘤模型鼠血中诱导型一氧化氮合酶的表达及 NO 水平较对照组明显升高,抑制该酶的活性可降低 NO 的水平,并能延缓主动脉瘤的形成。

4 遗传因素

有关 CAE 的遗传学证据最早来源于对家族性高胆固醇血症患者的关注,杂合子家族性高胆固醇血症患者的 CAE 发生率高达 18%,而对照组发生率只有 2%<sup>[20]</sup>。镰状细胞病患者 CAE 的发病率也高达 17.7%<sup>[21]</sup>。Porculla 等<sup>[22]</sup>研究川崎病患者的流行病学特点时发现,非裔美国的患者与其他种族患者相比,冠状动脉瘤的发生率较低。临床研究发现遗传性疾病如 Noonan 综合征即先天性侏儒痴呆综合征、镰状细胞病伴随有 CAE 的发生<sup>[21,23]</sup>。研究表明基质金属蛋白酶 3 5A/A 等位基因,血管紧张素转换酶基因的插入或缺失突变(DD 基因型)、内皮型一氧化氮合酶内含子 4a/ b 等位基因均与 CAE 的发生有密切联系<sup>[24-26]</sup>。利用转基因技术可以建立了高水平表达基质金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶 9 的小鼠主动脉瘤模型以及高水平表达基质金属蛋白酶 2 的小鼠冠状动脉瘤样扩张的模型<sup>[16,27]</sup>。

5 冠状动脉介入治疗并发症

与冠状动脉介入治疗相关的 CAE 发生率在

0.5%~10%, 发生时间在介入治疗后 3 天~4 年不等, 具体机理尚不清楚<sup>[28]</sup>。目前认为, 冠状动脉介入器械操作(包括球囊扩张术、支架植入术和各类斑块负去除手术如旋切术、旋磨术、激光成型术等)均可不同程度地削薄或破坏血管壁结构, 同时药物洗脱支架含有抗细胞增殖的紫杉醇、雷帕霉素及其衍生物, 这些物质可诱导平滑肌细胞凋亡, 进而可促进冠状动脉变薄和扩张<sup>[29]</sup>。另外, 介入操作过程中因无菌措施不力或药物支架植入后局部免疫抑制也可导致感染性冠状动脉炎而并发 CAE<sup>[30]</sup>。药物支架植入后约 10% 的患者出现支架微移位或晚期支架贴壁不良的现象, 这也可能与冠状动脉扩张的形成有关, 但确切机制仍然不清。有学者认为, 支架贴壁不良发生的可能机制为血管对涂层药物的超敏反应、斑块退缩、局部血管出现正性重构等, 加上抗增殖药物的影响, 引起局部血管内皮化延迟, 支架下的斑块移位, 或血栓被吸收、血流冲刷, 在支架与血管壁之间出现裂隙, 表现为血管支架贴壁不良或移位, 开始可能为小的囊袋, 随后可能就发展为冠状动脉瘤<sup>[32]</sup>。冠状动脉支架植入术所致物理性损伤以及随后特殊的生物学反应的共同作用, 有可能构成冠状动脉瘤样扩张形成的基础。

## 6 血流动力学因素

冠状动脉血流紊乱与局部低剪切力与 CAE 形成有关。动物实验发现, 动脉瘤内血流形式是: 血流在动脉瘤颈血流下游的位置进入动脉瘤内, 顺动脉瘤壁向动脉瘤顶流动, 在此过程中由于摩擦产生了血流对动脉瘤内壁的剪切力, 血流进入动脉瘤的血流下游弧形瘤颈位置所受的剪切力最大, 动脉瘤即在此位置不断生长。血流与动脉瘤壁接触, 产生湍流, 速度迅速减小。在动脉瘤顶处血流速度最小。然后再由动脉瘤颈靠近血流上游的位置流出动脉瘤。由于动脉瘤顶处剪切力不足, 直接导致血管内皮细胞出现变形, 内皮细胞间隙增大, 导致血液内有害物质侵入, 影响内皮细胞的更新, 导致内皮细胞的屏障功能降低<sup>[33]</sup>。病理组织检查发现在血管壁内低剪切力区域内的粥样斑块中, 发现有大量脂质负荷、炎症细胞浸润、内弹力层降解, 存在血管过渡正向重构现象, 可增加斑块不稳定性及斑块破裂的风险, 同时也可促进血管壁向外扩张<sup>[34-35]</sup>。

## 7 结 语

CAE 的发病原因复杂多样, 环境因素与遗传因

素独立又相互渗透, 但炎症反应始终是各种致病因素的关键环节, 各种炎症因子参与冠状动脉扩张复杂的病理生理过程, 促进疾病的发生发展。目前仍缺少对 CAE 发病机制和病理变化的足够认识, 对该病的预防治疗仍然没有明确的指导方案。建立成熟的动物 CAE 模型, 将有助于今后进一步探索 CAE 的发病机制和恰当的治疗策略。

### [参考文献]

- [1] Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al. Aneurysmal coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1983, 67(1): 134-138.
- [2] Aboeata AS, Sontineni SP, Alla VM, et al. Coronary artery ectasia: Current concepts and interventions [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 300-310.
- [3] Daoud AS, Pankin D, Tulgan H, et al. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of literature [J]. *Am J Cardiol*, 1963, 11: 228-237.
- [4] Nichols L, Lagana S, Parwani A. Coronary artery aneurysm: A review and hypothesis regarding etiology [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2008, 132(5): 823-828.
- [5] 陈修平, 赵海誉, 钟章锋, 等. "氧化型低密度脂蛋白-凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1-活性氧" 信号通路参与泡沫细胞的形成 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(7): 577-581.
- [6] Balin M, Celik A, Kobat MA. The association between soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels and patients with isolated coronary artery ectasia [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 33(3): 239-245.
- [7] Korkmaz L, Erkus E, Kiris A, et al. Lipoprotein phospholipase a2 in patients with isolated coronary artery ectasia [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(6): 511-514.
- [8] Weiler T, Chelliah A, Bradley-Tiernan L, et al. Novel finding of coronary ectasia in a case of acute rheumatic fever [J]. *Case Rep Pediatr*, 2013, 2013: 674 174.
- [9] Cascio A, Maggio MC, Cardella F, et al. Coronary involvement in mediterranean spotted fever [J]. *New Microbiol*, 2011, 34(4): 421-424.
- [10] 叶明估, 谢续标, 彭龙开, 等. 骨活素在急性环孢素中毒 sd 大鼠肾组织中的表达及其作用机制 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2011, 36(9): 881-888.
- [11] 高瑜. 老年心肌梗死患者血清 MMP-3、MMP-14 和 hs-CRP 表达的价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(11): 627-628.
- [12] Siefert SA, Sarkar R. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease [J]. *Vascular*, 2012, 20(4): 210-216.
- [13] 韩智奇, 胡海鹰, 恽佳例, 等. 广谱基质金属蛋白酶抑

- 制剂多西环素对高血压大鼠主动脉结构的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(1): 7-10.
- [14] Dogan A, Tuzun N, Turker Y, et al. Matrix metalloproteinases and inflammatory markers in coronary artery ectasia: Their relationship to severity of coronary artery ectasia [J]. *Coron Artery Dis*, 2008, 19(8): 559-563.
- [15] Senzaki H. The pathophysiology of coronary artery aneurysms in kawasaki disease: Role of matrix metalloproteinases [J]. *Arch Dis Child*, 2006, 91(10): 847-851.
- [16] Dahi S, Karliner JS, Sarkar R, et al. Transgenic expression of matrix metalloproteinase-2 induces coronary artery ectasia [J]. *Int J Exp Pathol*, 2011, 92(1): 50-56.
- [17] Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: Which, where, how, and why [J]? *J Clin Invest*, 1997, 100(9): 2 146-152.
- [18] Sorrell VL, Davis MJ, Bove AA. Origins of coronary artery ectasia[J]. *Lancet*, 1996, 347(8 995): 136-137.
- [19] Johanning JM, Franklin DP, Han DC, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthase limits nitric oxide production and experimental aneurysm expansion [J]. *J Vasc Surg*, 2001, 33(3): 579-586.
- [20] Genda A, Nakayama A, Shimizu M, et al. Coronary angiographic characteristics in japanese patients with heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 1987, 66(1-2): 29-36.
- [21] Nicholson GT, Hsu DT, Colan SD, et al. Coronary artery dilation in sickle cell disease [J]. *J Pediatr*, 2011, 159(5): 789-794 e781-782.
- [22] Porcalla AR, Sable CA, Patel KM, et al. The epidemiology of kawasaki disease in an urban hospital: Does african american race protect against coronary artery aneurysms [J]? *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(6): 775-781.
- [23] Hakim FA, Gruden JF, Panse PM, et al. Coronary artery ectasia in an adult noonan syndrome detected on coronary ct angiography [J]. *Heart Lung Circ*, 2013, 22(12): 1 051-053.
- [24] Ekmekci A, Ozcan KS, Abaci N, et al. The relationship between coronary artery ectasia and enos intron 4a/b gene polymorphisms [J]. *Acta Cardiol*, 2013, 68(1): 19-22.
- [25] Uyarel H, Okmen E, Tartan Z, et al. The role of angiotensin converting enzyme genotype in coronary artery ectasia [J]. *Int Heart J*, 2005, 46(1): 89-96.
- [26] Lamblin N, Bauters C, Hermant X, et al. Polymorphisms in the promoter regions of mmp-2, mmp-3, mmp-9 and mmp-12 genes as determinants of aneurysmal coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(1): 43-48.
- [27] Longo GM, Xiong W, Greiner TC, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(5): 625-632.
- [28] Ahn CM, Hong BK, Kim JY, et al. Incidence and natural history of coronary artery aneurysm developing after drug-eluting stent implantation [J]. *Am Heart J*, 2010, 160(5): 987-994.
- [29] Kim U, Seol SH, Kim DI, et al. Clinical outcomes and the risk factors of coronary artery aneurysms that developed after drug-eluting stent implantation [J]. *Circ J*, 2011, 75(4): 861-867.
- [30] Lim CP, Ho KL, Tan TT, et al. Infected coronary artery pseudoaneurysm after repeated percutaneous coronary intervention [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(2): e17-19.
- [31] de la Torre Hernandez JM. Late acquired incomplete stent apposition: Incidence, mechanisms and clinical implications [J]. *EuroIntervention*, 2009, 5 (Suppl D): D112-120.
- [32] Yamen E, Brieger D, Kritharides L, et al. Late incomplete apposition and coronary artery aneurysm formation following paclitaxel-eluting stent deployment: Does size matter [J]? *J Invasive Cardiol*, 2007, 19(10): 449-450.
- [33] 费邵阳, 王宏磊, 徐宁, 等. 兔动脉瘤模型模拟动脉瘤不全夹闭前后血流动力学的改变[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(12): 2 276-279.
- [34] Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: Molecular, cellular, and vascular behavior[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(25): 2 379-393.
- [35] Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Risk stratification of individual coronary lesions using local endothelial shear stress: A new paradigm for managing coronary artery disease[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2007, 22(6): 552-564.
- (此文编辑 李小玲)