

本文引用: 区景松. 冠状血管的解剖意义及动脉粥样硬化的治疗[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(10): 829-832. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.10.001.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-10-0829-04

· 冠状动脉解剖意义及 As 防治专栏 ·

## 冠状血管的解剖意义及动脉粥样硬化的治疗

区景松<sup>1,2</sup>

(1. 中山大学附属第一医院心脏外科, 2. 中山大学心血管病研究所 血管疾病诊治技术国家地方联合工程实验室(广东) 国家卫生与健康委员会辅助循环重点实验室(中山大学) 广东省血管疾病诊治工程技术研究中心 广东省脑功能与脑疾病重点实验室, 广东省广州市 510080)

[专家简介] 区景松, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 国家重点研发计划首席科学家, 教育部长江学者特聘教授, 国家杰出青年基金获得者, 广东“特支计划”杰出人才(南粤百杰), 广东省珠江学者特聘教授, 广东省医学领军人才, 国家外国专家局特聘专家, 胡润·平安中国好医生。现任中山大学心血管病研究所所长、中山大学附属第一医院心脏外科副主任、血管疾病诊治技术国家地方联合工程实验室主任、国家卫生与健康委员会辅助循环重点实验室主任、广东省血管疾病诊治工程技术研究中心主任、广东省血管疾病诊治工程实验室主任。2000—2007 年间先后到美国洛杉矶加州大学和威斯康星医学院心血管中心作访问学者、博士后、助理教授。现担任国际心脏研究会中国转化医学工作委员会主任委员、中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会副主任委员、国家心血管病专家委员会委员、中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会常委、中国病理生理学会心血管专业委员会和血管医学专业委员会委员、*Am J Physiol Endocrinol Metab*, *Intern J Cardiol* 和 *Atherosclerosis Plus* 杂志编委。从事心血管外科临床工作和科学研究 32 年, 在 *Circulation*, *Circ Res*, *Eur Heart J*, *Adv Sci*, *Proc Natl Acad Sci U S A*, *Nat Commun*, *Signal Transduct Target Ther*, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, *Redox Biol* 及 *J Thorac Cardiovasc Surg* 等杂志上发表 SCI 论文 80 多篇, 获教育部中国高校科技进步二等奖等 5 次。



[摘要] 动脉粥样硬化是心血管疾病导致死亡的最主要原因之一, 但其发病原因还没有完全清楚, 其防治方法有限。冠状血管是最容易发生动脉粥样硬化的血管, 其相应的解剖也有特殊意义, 本文就冠状血管的解剖、动脉粥样硬化的靶向治疗及动脉粥样硬化并发症的治疗进行述评。

[关键词] 动脉粥样硬化; 冠状血管; 心律失常

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Anatomic significance of coronary vessels and treatment of atherosclerosis

OU Jingsong<sup>1,2</sup>

(1. Department of Cardiac Surgery, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong, Guangzhou 510080, China; 2. Cardiovascular Disease Institute of Sun Yat-sen University & National-Guangdong Joint Engineering Laboratory for Diagnosis and Treatment of Vascular Diseases, NHC Key Laboratory of Assisted Circulation (Sun Yat-sen University) & Guangdong Provincial Engineering and Technology Center for Diagnosis and Treatment of Vascular Diseases & Guangdong Provincial Key Laboratory of Brain Function and Brain Diseases, Guangdong, Guangzhou 510080, China)

[ABSTRACT] Atherosclerosis is major causes of death caused by cardiovascular disease. However, its causes are not completely clear, and its prevention and treatment methods are limited. Coronary vessels are the vessel most likely to cause atherosclerosis, and its corresponding anatomy also has special significance. This article commented the anatomy of coronary vessels, targeted treatment of atherosclerosis and treatment of atherosclerotic complications.

[KEY WORDS] atherosclerosis; coronary vessel; arrhythmias

[收稿日期] 2022-06-28

[修回日期] 2022-12-08

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2021YFA0805100); 国家自然科学基金重点项目(81830013); 广东省基础与应用基础研究重点项目(2019B1515120092); 广州市重点领域研发计划项目(202103000016); 中山大学临床医学研究 5010 计划项目(2014002)

[作者简介] 区景松, 博士, 教授, 长江学者, 研究方向为心血管外科, E-mail: oujs@mail.sysu.edu.cn.

动脉粥样硬化是心血管疾病导致死亡的最主要原因之一,但其发病原因还没有完全清楚,其防治方法有限。冠状血管是最容易发生动脉粥样硬化的血管,尤其在冠状动脉分叉处是最容易发生动脉粥样硬化的地方,因此,冠状血管的解剖具有特殊意义。本文对冠状血管的解剖、动脉粥样硬化的靶向治疗及动脉粥样硬化并发症的治疗进行述评。

## 1 冠状血管的解剖

冠状动脉粥样硬化常伴有脂代谢异常,会引起冠状动脉狭窄,血供不足,发生心肌调亡或坏死,导致心肌纤维化,最后引起心力衰竭<sup>[1]</sup>。致心律失常型右心室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, ARVC)是一种遗传性心肌病,可导致严重的室性心律失常甚至猝死,也可引发心力衰竭<sup>[2]</sup>。其发病年龄通常较早,同时常伴有冠状动脉狭窄。典型 ARVC 的病理表现以纤维脂肪化为特征<sup>[3]</sup>,其致病机制是由于桥粒蛋白突变导致了 Wnt 信号通路的抑制,从而促进了纤维脂肪成分的替代<sup>[4]</sup>。既往研究发现冠状动脉粥样硬化也与 Wnt 信号通路相关<sup>[5]</sup>。另一方面,脂肪组织中的脂肪因子有促炎作用,也会加速冠状动脉粥样硬化<sup>[6-7]</sup>。但是,对于 ARVC 患者冠状动脉狭窄在疾病中的角色尚未明确。本期陈凯等<sup>[8]</sup>探索冠状动脉病变与 ARVC 的病理特征是否存在相关性。其课题组对 35 例接受心脏移植的 ARVC 患者的受体心脏进行了心肌和冠状动脉的解剖和定量病理学检查,通过对心肌组织切片经 Masson 染色后电子扫描,定量分析心肌组织中心肌、纤维、脂肪成分所占比例,同时对冠状动脉供血区域心肌进行代谢物提取及代谢组分析。结果发现,10 例(28.6%)患者存在中重度( $\geq 50\%$ )狭窄,11 例(31.4%)患者存在轻度( $< 50\%$ )狭窄,14 例(40.0%)患者无明显冠状动脉狭窄。同时发现冠状动脉病变与心肌成分定量无显著相关性,伴有冠状动脉狭窄与无明显冠状动脉狭窄的心肌代谢组无显著差异。从而证明尽管 ARVC 患者常伴有不同程度冠状动脉粥样硬化,但冠状动脉狭窄与心肌病理、代谢改变无显著相关性。这是第一次从解剖上证明 ARVC 不是导致冠状动脉粥样硬化的原因,对猝死患者的病因鉴别有重要意义。

## 2 动脉粥样硬化的靶向治疗

内皮功能受损是动脉粥样硬化的早期表

现<sup>[9-10]</sup>。正常情况下,内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)通过产生一氧化氮(nitric oxide, NO)来调节血管舒张功能<sup>[11]</sup>。但 eNOS 有偶联产生 NO 和脱偶联产生氧自由基( $O_2^{\cdot-}$ )双重特性<sup>[12-13]</sup>。前期研究发现热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)是调节 eNOS 偶联状态的重要蛋白,它可以与 eNOS 结合并通过构像变化来调节 eNOS 的偶联状态。Xu 等<sup>[14]</sup>前期研究发现 eNOS 蛋白的 SB2 结构域是 eNOS 与 HSP90 蛋白结合的重要区域,通过这个结构域设计出来的蛋白肽 TSB2 能有效抑制血管内皮细胞 HSP90 与 eNOS 结合,使 eNOS 脱偶联,不产生 NO,而产生  $O_2^{\cdot-}$ 。但 Ning 等<sup>[15]</sup>最近发现高脂诱导动脉粥样硬化形成的低密度脂蛋白受体敲除小鼠的主动脉中 HSP90 与 eNOS 的结合并不是减少,而是增加,但 eNOS 脱偶联,表明 HSP90 调节 eNOS 还有其它因素参与。同时,通过 TSB2 抑制 HSP90 与 eNOS 结合对动脉粥样硬化形成的影响尚不清楚。本期吴方圆等<sup>[16]</sup>发现 TSB2 在体内可以明显抑制主动脉 HSP90 与 eNOS 结合,但与体外不同,主动脉血管内皮  $O_2^{\cdot-}$  产生减少,同时抑制主动脉斑块形成,不但表明 TSB2 有可能作为抑制动脉粥样硬化形成的化合物,而且提示 HSP90 调节 eNOS 的复杂性。

## 3 动脉粥样硬化并发症的治疗

动脉粥样硬化可导致肢体缺血,下肢动脉缺血性疾病是其中的一种,如下肢动脉硬化闭塞症。常见的下肢动脉缺血性疾病手术方案包括动脉切开内膜剥脱、取栓、动脉旁路术、经皮腔内血管成形术合并支架置入术等<sup>[17]</sup>,最后是截肢。随着血管腔内技术的发展,准分子激光斑块消融术(excimer laser atherectomy, ELA)逐步应用于下肢动脉缺血性疾病。ELA 主要通过消融血管内闭塞物质,包括内皮增生组织、斑块等物质来减少腔内治疗的负荷,扩大管腔容量,从而达到开通血管的目的<sup>[18-19]</sup>。本期张传阳等<sup>[20]</sup>报道了 ELA 治疗下肢动脉缺血性疾病。该研究分析了 25 例接受 ELA 治疗的下肢缺血性疾病患者的临床资料,全部患者手术成功。动脉硬化闭塞症患者 3 个月和 6 个月目标血管通畅率分别是 92% 和 84%,保肢率均为 96%,与 Bürckenmeyer 等<sup>[21]</sup>报道的疗效相似。证明 ELA 治疗下肢动脉缺血性疾病是安全有效的,可以通过激光消融血管内阻塞组织,从而增大管腔,减少斑块回缩,避免支架植入,具有良好的应用前景。

冠状动脉粥样硬化还会伴发室性心律失常<sup>[22]</sup>。再血管化是治疗冠状动脉粥样硬化伴发室性心律失常的最好方法。但部分患者由于病情时间长,再血管化后室性心律失常也不能消失。射频消融是其治疗的办法<sup>[23]</sup>。射频消融需要精确定位才能成功。狭义左心室 summit 区是位于左心室流出道心外膜的三角区域,由左冠状动脉回旋支、前降支和心大静脉(great cardiac vein, GCV)构成,是室性早搏的有效消融靶点,也称心外膜 GCV-前室间静脉(anterior interventricular vein, AIV)区。但该区临近冠状动脉主干且表面覆盖厚层脂肪,室性早搏的导管射频消融风险大且导管难以到达。所以有时采用广义的 summit 区进行有效的射频消融<sup>[24-25]</sup>。广义的 summit 区包括心内膜主动脉窦-二尖瓣连接处(aorto-mitral continuity, AMC)、左冠状窦(left coronal cusp, LCC)、左心室基底部心内膜面(endocardial aspect of basal left ventricular, eBLV)及右心室流出道(right ventricular outflow, RVOT)区。胡晓侠等<sup>[26]</sup>研究分析了 summit 区心外膜 GCV-AIV 区和心内膜 AMC、LCC、eBLV 及 RVOT 区室性早搏体表 12 导联心电图,识别是否存在可以精准判断有效消融靶点的心电图特征。该研究分析了 36 例冠状窦或对应的左心室心内膜面行 summit 区室性早搏射频消融术体表 12 导联心电图的特征,发现 25 例患者的有效消融靶点位于心内膜面的临近部位(心内膜组),余 11 例患者的有效消融靶点位于心外膜 GCV-AIV 区(心外膜组)。心内膜组 ID 为  $68.8 \pm 18.8$  ms,显著小于心外膜组的  $83.7 \pm 26.2$  ms;心内膜组 MDI 为  $48.3 \pm 10.4$ ,明显小于心外膜组的  $56.8 \pm 7.6$ ;心内膜组假性  $\delta$  波时限为  $17.6 \pm 16.4$  ms,显著短于心外膜组的  $38.9 \pm 23.4$  ms。随访 6~36 个月,心外膜组消融成功率为 100% (11/11),心内膜组消融成功率为 87.5% (21/24)。心内膜组亚组分析显示,当假性  $\delta$  波时限  $\geq 25$  ms 时消融成功率仅为 62.5%,但当假性  $\delta$  波时限  $< 25$  ms 时消融成功率为 100%。假性  $\delta$  波时限  $< 25$  ms 对心内膜面消融成功预判的灵敏度和特异度分别为 94% 和 72%。提示心外膜 GCV-AIV 区消融成功的室性早搏和心内膜 LCC、AMC 及 eBLV 区消融成功的室性早搏的体表心电图特征明显不同。summit 区室性早搏心电图上假性  $\delta$  波时限  $< 25$  ms 和心内膜面导管射频消融的成功率密切相关,假性  $\delta$  波时限是一个可以指导消融进入途径的心电图参数,对 summit 区室性早搏的导管消融有一定的临床指导意义<sup>[26]</sup>。但必须指出,部分 summit 区室性早搏患者的消融成功部位既不在

summit 区最早激动点,也不在其对应的心内膜面的临近解剖位置,而在远离这些位置的内膜其他部位<sup>[27]</sup>。

## 4 展 望

一直以来,冠状动脉粥样硬化都是研究的热点,导致冠状动脉粥样硬化的原因不但与脂质代谢紊乱有关,而且与糖尿病、高尿酸血症等密切相关。冠状动脉的解剖同样对研究动脉粥样硬化有重要意义。最近本研究团队还发现器官移植的免疫抑制剂也会导致动脉粥样硬化<sup>[28]</sup>。随着科技的发展,除了对动脉粥样硬化发生的原因有更深入的了解外,不断发现新的动脉粥样硬化的治疗靶点、治疗手段也不断增加,其相关并发症的治疗和相关疾病的关系越来越清楚。这些都有助于冠状动脉粥样硬化的预防和治疗。

### [参考文献]

- [1] TALMOR-BARKAN Y, BAR N, SHAUL A A, et al. Metabolomic and microbiome profiling reveals personalized risk factors for coronary artery disease[J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 295-302.
- [2] BOSMAN L P, TE RIELE A S J M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a focused update on diagnosis and risk stratification [J]. *Heart*, 2022, 108(2): 90-97.
- [3] CORRADO D, PERAZZOLO MARRA M, ZORZI A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: the Padua criteria [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 319: 106-114.
- [4] PARROTTA E I, PROCOPIO A, SCALISE S, et al. Deciphering the role of Wnt and Rho signaling pathway in iPSC-derived ARVC cardiomyocytes by in silico mathematical modeling [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2004.
- [5] AWAN S, LAMBERT M, IMTIAZ A, et al. Wnt5a promotes lysosomal cholesterol egress and protects against atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2022, 130(2): 184-199.
- [6] LIU Y, SUN Y, HU C P, et al. Perivascular adipose tissue as an indication, contributor to, and therapeutic target for atherosclerosis [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 615503.
- [7] 石晓东, 阮承超. 脂肪功能紊乱参与心血管稳态失衡调控的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(1): 21-26. SHI X D, RUAN C C. Research progress of adipose dysfunction involved in the regulation of cardiovascular homeostasis imbalance [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(1): 21-26.
- [8] 陈凯, 陈晓, 张宁宁, 等. 致心律失常型右心室心肌病冠状动脉病变研究 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(10): 841-848. CHEN K, CHEN X, ZHANG N N, et al. Coronary artery atherosclerosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an innocent bystander? [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(10): 841-848.
- [9] GIMBRONE M A J, GARCÍA-CARDEÑA G. Endothelial cell dys-



- function and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- [10] 杜冬阳, 蔡晓萌, 侯浩然, 等. 血管内皮细胞葡萄糖代谢异常在冠心病中的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(6): 548-552.
- DU D Y, CAI X M, HOU H R, et al. Progress of abnormal glucose metabolism in vascular endothelial cells in coronary heart disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(6): 548-552.
- [11] XU S W, ILYAS I, LITTLE P J, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 924-967.
- [12] NAGARKOTI S, SADAF S, AWASTHI D, et al. L-arginine and tetrahydrobiopterin supported nitric oxide production is crucial for the microbicidal activity of neutrophils [J]. *Free Radic Res*, 2019, 53(3): 281-292.
- [13] GUERBY P, TASTA O, SWIADER A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia[J]. *Redox Biol*, 2021, 40: 101861.
- [14] XU H, SHI Y, WANG J L, et al. A heat shock protein 90 binding domain in endothelial nitric-oxide synthase influences enzyme function[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(52): 37567-37574.
- [15] NING D S, MA J, PENG Y M, et al. Apolipoprotein A-I mimetic peptide inhibits atherosclerosis by increasing tetrahydrobiopterin via regulation of GTP-cyclohydrolase 1 and reducing uncoupled endothelial nitric oxide synthase activity [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 328: 83-91.
- [16] 吴方圆, 李艳, 宁大晟, 等. TSB2 通过减少脱偶联内皮型一氧化氮合酶活性抑制动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(10): 833-840.
- WU F Y, LI Y, NING D S, et al. TSB2 inhibits atherosclerosis by reducing uncoupled endothelial nitric oxide synthase activity[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(10): 833-840.
- [17] FARBER A. Chronic limb-threatening ischemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(2): 171-180.
- [18] KOKKINIDIS D G, HOSSAIN P, JAWAID O, et al. Laser atherectomy combined with drug-coated balloon angioplasty is associated with improved 1-year outcomes for treatment of femoropopliteal in-stent restenosis[J]. *J Endovasc Ther*, 2018, 25(1): 81-88.
- [19] JAYET J, COSCAS R, HEIM F, et al. Laser uses in noncoronary arterial disease[J]. *Ann Vasc Surg*, 2019, 57: 229-237.
- [20] 张传阳, 杨建平, 唐加热克, 等. 准分子激光斑块消融术治疗下肢动脉缺血性疾病应用体会[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(10): 849-854.
- ZHANG C Y, YANG J P, TANG JIAREKE, et al. Application of excimer laser ablation in the treatment of lower extremity arterial ischemic diseases [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(10): 849-854.
- [21] BÜRCKENMEYER F, ASCHENBACH R, DIAMANTIS I, et al. Excimer laser atherectomy in complex peripheral artery disease: a prospective European registry[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2021, 62(2): 153-161.
- [22] DA S R, BRUGADA J. Cardiac and vascular causes of syncope and atherosclerosis [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2022, 24(10): 1241-1249.
- [23] ROMERO J, VELASCO A, DÍAZ J C, et al. Fluoroless versus conventional mapping and ablation of ventricular arrhythmias arising from the left ventricular summit and interventricular septum [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2022, 15(7): e010547.
- [24] YAMADA T K I, DOPPALAPUDI H, LITOVSKY S H, et al. Challenging radio frequency catheter ablation of idiopathic ventricular arrhythmias originating from the left ventricular summit near the left main coronary artery[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2016, 9(10): e004202.
- [25] JAUREGUI ABULARACH M E, CAMPOS B, PARK K M, et al. Ablation of ventricular arrhythmias arising near the anterior epicardial veins from the left sinus of Valsalva region: ECG features, anatomic distance, and outcome[J]. *Heart Rhythm*, 2012, 9(6): 865-873.
- [26] 胡晓侠, 黄颖, 伍梦佐, 等. 心内膜消融和心外膜消融的 summit 区室性早搏: 心电图特征和远期预后[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(7): 594-599.
- HU X X, HUANG Y, WU M Z, et al. Endocardial and epicardial ablation of premature ventricular complex arising from the summit: ECG characteristics and long-term prognosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(7): 594-599.
- [27] YAMADA T K I, KUMAR V, YOSHIDA N, et al. Eccentric activation patterns in the left ventricular outflow tract during idiopathic ventricular arrhythmias originating from the left ventricular summit: a pitfall for predicting the sites of ventricular arrhythmia origins [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2019, 12(8): e007419.
- [28] LIU X, GUO J W, LIN X C, et al. Macrophage NFATc3 prevents foam cell formation and atherosclerosis: evidence and mechanisms [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4847-4861.

(此文编辑 文玉珊)