

冠状动脉瘤的发生机制与治疗进展

吴雪峰(综述) 钱菊英[△](审校)

(复旦大学附属中山医院心内科 上海 200032)

【摘要】 冠状动脉瘤是一种发病率较低的疾病,近年来随着冠脉造影的广泛开展及药物洗脱支架的应用,冠状动脉瘤相关的病例报道逐渐增多,本文主要阐述冠状动脉瘤的发生机制及治疗进展。

【关键词】 冠状动脉瘤; 机制; 治疗

【中图分类号】 R 543.3 **【文献标志码】** B

Advances in the mechanism and treatment of coronary artery aneurysm

WU Xue-feng, QIAN Ju-ying[△]

(Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Shanghai Medical College,
Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 Coronary artery aneurysm is a rare disease. With the wide range use of coronary angiography and drug eluting stent application in recent years, cases associated with coronary artery aneurysm increase rapidly. This review focuses on the mechanism and treatment of coronary artery aneurysm.

【Key words】 coronary artery aneurysm; mechanism; treatment

冠状动脉瘤是指冠状动脉的局限性扩张,且其直径大于邻近正常血管或者最大的冠状动脉直径的1.5倍^[1]。导致冠状动脉瘤最常见的病因是动脉粥样硬化。随着冠脉介入技术的开展,经皮冠脉介入治疗(percuteaneous coronary intervention, PCI)也成为冠状动脉瘤的病因之一。药物洗脱支架广泛应用后,与药物洗脱支架相关的冠状动脉瘤发生率似乎有增高的趋势。有研究显示^[2],植入紫杉醇支架后冠状动脉瘤的发生率为1.4%,而裸支架植入后冠状动脉瘤发生率为0.2%($P=0.07$)。下面就冠状动脉瘤的发生及治疗作一综述。

冠状动脉瘤的发生机制

动脉粥样硬化及炎症反应 动脉粥样硬化是引起冠状动脉瘤的最常见原因, Daoud等^[3]在冠状动脉瘤上发现了粥样硬化的征象,如透明样变化、内膜的沉积脂质、中膜的损伤、胆固醇结晶以及炎症细胞等表现。普遍接受的观点是:继发于内膜粥样硬化的冠状动脉中膜异常是冠状动脉瘤发生过程的必需组成部分^[1]。Nichols等^[4]认为炎症反应在从粥样斑块到冠状动脉瘤的过程中起重要作用,继发于粥样斑块的炎性细胞导致了冠状动脉中膜的退化,进而引起了冠状动脉瘤形成。在川崎病、系统性红斑狼疮等不伴有动脉粥样硬化的疾病中观察到冠状动脉瘤的发生,也支持炎症反应在冠状动脉瘤发生的作用。

机械损伤 如前所述,冠脉中膜的异常是冠状动脉瘤发生过程中必需的组成部分。因此一个合理的猜测是经皮冠状

动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)后发生冠状动脉瘤与不恰当的球囊尺寸导致冠脉中膜受损有关。由于药物洗脱支架需要最佳的贴壁,因此在药物洗脱支架释放过程中往往采用较高压力的球囊,亦即更容易对冠脉中膜造成损伤,促进了药物支架后冠状动脉瘤的发生。

夹层 有研究者对PTCA后导致冠状动脉瘤作分析发现,PTCA术中产生夹层的患者有9%发生冠状动脉瘤,而没有产生夹层患者只有2.9%发生冠状动脉瘤。并且由此得出结论:夹层是PTCA导致冠状动脉瘤的唯一预测因素^[5]。

对多聚物的超敏反应 在主动脉夹层中的研究证实^[6],炎性细胞如淋巴细胞、巨噬细胞等可以导致动脉中层平滑肌的凋亡,进而引起中层结构的退化。在药物洗脱支架植入后发生冠状动脉瘤病例中,也发现了炎症反应的存在。Bavry等^[7]报道了1例49岁的女性在植入西罗莫司药物支架后19个月行血管内超声检查时发现冠状动脉瘤,动脉瘤切除后的组织病理切片提示大量嗜酸性粒细胞浸润。Nebeker等^[8]对植入支架后发生超敏反应的17例病例进行分析,在药物支架植入处行组织学检查发现嗜酸性粒细胞浸润及内膜增生不良,其中1例病例是在支架植入后18个月进行检查的,而在植入裸支架的冠脉中并没有发现类似的超敏反应。在另一项研究中^[9]对400例裸金属支架植入后的冠状动脉进行检测,并没有发现嗜酸粒细胞聚集,提示超敏反应是由于药物支架的多聚物或者洗脱药物引起的。一般洗脱药物在支架上只存留6周,不能解释支架植入后18个月仍然存在的

[△]Corresponding author E-mail:qian.juying@zs-hospital.sh.cn

炎症反应,而多聚物引起的超敏反应已经有许多研究证实。Virmani等^[9]报道了1例西罗莫司药物支架植入后的患者发生冠状动脉瘤,行活检时发现局限于支架处血管壁的淋巴细胞、嗜酸粒细胞聚集。在一项研究中^[10],把西罗莫司支架的多聚物植入到皮下后,观察到多聚物促发了巨噬细胞聚集,并导致组织的损伤和纤维化。John等^[11]在兔子的动物模型上将西罗莫司药物支架与无多聚物的裸金属支架,无多聚物的西罗莫司药物支架,无多聚物的西罗莫司+雌二醇药物支架作对比,发现有多聚物的兔子模型中管壁嗜酸性粒细胞数多于无药物支架的模型,且多聚物可抑制内膜的增生并延迟动脉壁修复。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) MMP可降解多种蛋白如弹性蛋白、胶原蛋白、蛋白多糖等,而其抑制物基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of MMP, TIMP)则能特异性地抑制MMP的活性,维持蛋白合成及降解的平衡。MMP与TIMP的失衡可能在冠状动脉瘤的形成过程中起重要作用。在一项冠状动脉瘤的对照试验中, Lamblin等^[12]将研究对象分为两组,一组是冠心病合并冠状动脉瘤,另一组是冠心病不合并冠状动脉瘤。两组分别测MMP-2、MMP-3、MMP-9和MMP-12,并进行对照分析,结果发现MMP-3 5A/5A基因型及MMP-3 5A等位基因在两组间有显著差别,提示MMP-3的表达在冠心病合并冠状动脉瘤的形成中有重要作用。而在动物实验中,也有MMP及TIMP对动脉瘤作用的报道。Allaire等^[13]报道了在兔子的模型中,局部的TIMP-1表达可阻止动脉瘤的进展及破裂。Silence等^[14]则发现老鼠体内MMP-3基因的灭活可以减轻动脉瘤的形成。Savino等^[15]将冠状动脉扩张的患者与冠心病及正常人作对比,发现冠状动脉扩张的人群中血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的水平明显升高。作者认为VEGF可能导致血管壁的退化,管腔重构促进MMP的合成,进而导致冠状动脉瘤的形成。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 主动脉瘤是马方综合征的表现之一。有研究显示,马方综合征与原纤维蛋白的基因突变有关,原纤维蛋白与TGF- β 的结合蛋白是同源,而该结合蛋白与TGF- β 结合后,可使TGF- β 失活^[16]。因此原纤维蛋白的突变基因可造成体内TGF- β 的活性升高。Loeys-Dietz综合征也可以合并有主动脉瘤的表现,在此类患者中,观察到了TGF- β 受体(TGF- β receptor, TGFBR1, TGFBR2)的基因突变,提示TGF- β 可能动脉瘤密切相关^[17]。事实上, Habashi等^[18]在马方综合征的鼠模型中使用TGF- β 拮抗剂,6个月后观察到主动脉瘤样扩张消失。

冠状动脉瘤的治疗 冠状动脉瘤常见的并发症有血栓形成、瘤体破裂、血管痉挛等,这些都是可能危及生命的。有研究表明,PTCA与动脉粥样硬化两者引起的冠状动脉瘤有相似的预后^[5]。由于冠状动脉瘤发病率低,因此其处理方法缺乏大规模的研究支持。下面就临床常用的治疗方法作一总结。

外科手术 由于冠状动脉瘤潜在的危险性,如瘤体破裂可能会导致猝死等,因此,一个合理的设想就是行手术切除冠状动脉瘤。Harandi等^[19]对文献报道的18例行手术治疗的冠状动脉瘤患者进行分析,平均随访时间为409天,有13例患者表现为无症状生存,同样良好的预后也见于

Mariscalco等^[20]的报道。但目前并没有确切的资料表明冠状动脉瘤的直径大于多少时,其并发症的概率会显著增加。因此,冠状动脉瘤行手术切除的指征尚存在争论,有作者认为瘤体直径大于参照血管直径的3~4倍则必须行手术切除^[15],也有学者认为冠状动脉瘤行外科手术的指征不仅取决于冠状动脉瘤本身,更需要考虑患者合并的冠状动脉狭窄的程度^[1]。

带膜支架 冠状动脉瘤局部中膜的异常,导致斑块向外膨出,继而形成瘤样扩张,而带膜支架可以使管壁重新恢复连续性,使血流对斑块的冲击减少,有效地预防斑块向外突出,进而达到修复冠状动脉瘤的目的。已有多篇个案报导使用聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)带膜支架成功治疗了冠状动脉瘤^[21-22]。但使用带膜支架的一个不良反应就是再狭窄率高, Gercken等^[23]对因冠状动脉瘤、冠状动脉穿孔等疾病行带膜支架治疗的患者进行随访,发现有31.6%的患者发生再狭窄,值得注意的是6例因冠状动脉瘤接受带膜支架治疗的患者无一发生再狭窄。在另一篇文章中, Szalat等^[24]回顾了24例带膜支架治疗冠状动脉瘤的患者,发现5例患者发生再狭窄,其中3例患者冠状动脉瘤直径大于10 mm(另外2例再狭窄患者直径不明),而在直径小于10 mm的患者中无一发生再狭窄。提示根据冠状动脉瘤的大小选择带膜支架可能会得到较为理想的效果。

药物治疗 血栓形成是冠状动脉瘤主要的并发症之一,使用抗血小板药治疗冠状动脉瘤正是基于这一点。冠状动脉瘤处管径较大导致局部血流状态异常,有利于血栓形成,因此使用抗凝药从理论上是有意义的,而在实际运用中目前尚存在争论。Szalat等^[24]回顾分析的冠状动脉瘤患者中无一人服用华法令,而在另一个例报导中,由于药物支架植入后导致冠状动脉瘤的患者服用阿司匹林及氯吡格雷,在长期的随访中亦无不良事件发生^[25]。

上述3种治疗方法,在临床选择应用上主要依据经验,尚缺乏证据表明哪种治疗方法是最优的。对于药物支架植入后导致的冠状动脉瘤病例, Gupta等^[26]建议行手术切除,他认为带膜支架即使修复了冠状动脉瘤,但血管壁对支架多聚物的超敏反应仍存在,冠状动脉瘤仍可能复发。Kim等^[27]报导了1例紫杉醇药物支架植入后发生冠状动脉瘤的病例,未予以任何干预,3个月后再次行冠脉造影检查时发现冠状动脉瘤较前明显缩小。但是该病例的瘤体直径较小,自发性缓解是否为所有冠状动脉瘤的自然病程尚需进一步研究。

小 结

冠状动脉瘤是一少见的疾病,其发生机制目前尚不完全清楚,而其治疗方法也仅仅建立在经验的基础之上,临床上可以根据患者的情况选择带膜支架,外科手术或者药物治疗并注意随访。

参 考 文 献

- [1] Syed M, Lesch M. Coronary artery aneurysm: a review[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 1997, 40(1): 77-84.
- [2] Stone GW, Ellis SG, Cannon L, et al. Comparison of a polymer-

- based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*,2005,294(10):1 215 - 1 223.
- [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] Bal ET, Thijs Plokker HW, van den Berg EM, *et al.* Predictability and prognosis of PTCA-induced coronary artery aneurysms[J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*,1991,22(2):85 - 88.
- [6] Luo F, Zhou XL, Li JJ, *et al.* Inflammatory response is associated with aortic dissection[J]. *Ageing Res Rev*,2009,8(1):31 - 35.
- [7] Bavry AA, Chiu JH, Jefferson BK, *et al.* Development of coronary aneurysm after drug-eluting stent implantation[J]. *Ann Intern Med*,2007,146(3):230 - 232
- [8] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, *et al.* Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on adverse drug events and reports (RADAR) project[J]. *J Am Coll Cardiol*,2006,47(1):175 - 181.
- [9] Virmani R, Guagliumi G, Farb A, *et al.* Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? [J]. *Circ*,2004,109(4):701 - 705.
- [10] Revell PA, Braden M, Freeman MA. Review of the biological response to a novel bone cement containing poly (ethyl methacrylate) and n-butyl methacrylate[J]. *Biomater*,1998,19(17):1 579 - 1 586.
- [11] John MC, Wessely R, Kastrati A, *et al.* Differential healing responses in polymer- and nonpolymer-based sirolimus-eluting stents[J]. *JACC Cardiovasc Interv*,2008,1(5):535 - 544.
- [12] 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.
- [13] Allaire E, Forough R, Clowes M, *et al.* Local overexpression of TIMP-1 prevents aortic aneurysm degeneration and rupture in a rat model[J]. *J Clin Invest*,1998,102(7):1 413 - 1 420.
- [14] Silence J, Lupu F, Collen D, *et al.* Persistence of atherosclerotic plaque but reduced aneurysm formation in mice with stromelysin-1 (MMP-3) gene inactivation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2001,21(9):1 440 - 1 445.
- [15] Savino M, Parisi Q, Biondi-Zoccai GG, *et al.* New insights into molecular mechanisms of diffuse coronary ectasia: a possible role for VEGF[J]. *Int J Cardiol*,2006,106(3):307 - 312.
- [16] Gelb BD. Marfan' s syndrome and related disorders—more tightly connected than we thought[J]. *N Engl J Med*,2006,355(8):841 - 844.
- [17] Loeys BL, Schwarze U, Holm T, *et al.* Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor[J]. *N Engl J Med*,2006,355(8):788 - 798.
- [18] Habashi JP, Judge DP, Holm TM, *et al.* Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome[J]. *Science*,2006,312(5 770):117 - 121.
- [19] Harandi S, Johnston SB, Wood RE, *et al.* Operative therapy of coronary arterial aneurysm[J]. *Am J Cardiol*,1999,83(8):1 290 - 1 293.
- [20] Mariscalco G, Mantovani V, Ferrarese S, *et al.* Coronary artery aneurysm: management and association with abdominal aortic aneurysm[J]. *Cardiovasc Pathol*,2006,15(2):100 - 104.
- [21] Okamura T, Hiro T, Fujii T, *et al.* Late giant coronary aneurysm associated with a fracture of sirolimus eluting stent: a case report[J]. *J Cardiol*,2008,51(1):74 - 79.
- [22] Kurtoglu N, Uzunlar B, Yildirim T, *et al.* Usefulness of PTFE covered graft stent for the treatment of thrombus containing coronary artery aneurysm[J]. *Int J Cardiol*,2006,108(3):424 - 425.
- [23] Gercken U, Lansky AJ, Buellesfeld L, *et al.* Results of the Jostent coronary stent graft implantation in various clinical settings: procedural and follow-up results [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*,2002,56(3):353 - 360.
- [24] Szalat A, Durst R, Cohen A, *et al.* Use of polytetrafluoroethylene-covered stent for treatment of coronary artery aneurysm[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*,2005,66(2):203 - 208.
- [25] Levisay JP, Roth RM, Schatz RA. Coronary artery aneurysm formation after drug-eluting stent implantation[J]. *Cardiovasc Revasc Med*,2008,9(4):284 - 287.
- [26] Gupta RK, Sapra R, Kaul U. Early aneurysm formation after drug-eluting stent implantation: an unusual life-threatening complication[J]. *J Invasive Cardiol*,2006,18(4):140 - 142.
- [27] Kim JW, Seo HS, Suh SY, *et al.* Spontaneous resolution of neoaneurysm following implantation of a paclitaxel-eluting coronary stent[J]. *Int J Cardiol*,2006,112(2):12 - 13.

(收稿日期:2009-12-06;编辑:王蔚)