

从易损斑块到易损病人(第 I 部分)

呼吁拟订新定义和危险评估方针

以 Morteza Naghavi 等 50 余单位的超过 50 位专家; Circulation 108; 1664; 2003. 10

摘要 每年有 1 900 万人死于动脉粥样硬化性心血管病。其中主要为冠心病。许多人死前无症状, 看上去健康而突然死亡。现有的筛查和诊断的方法不足以在事件发生之前将之识别出来。掌握了易损斑块在其中担任的角色, 在心血管医学领域里开拓了机遇之门。这篇共识性文章结论如下:

1. 易于受损的斑块不只是易于破裂的斑块。所有很可能有血栓性并发症和进展迅速的斑块都应视为易损斑块。我们提出了一个易损斑块的分类, 供临床及病理评估。

2. 易损斑块并非造成 ACS、MI 和心脏猝死的惟一罪犯因子, 易损血液(易于发生血栓)和易损心肌(易于发生致命性心律失常)对预后起重要作用。因此, 用“易损病人”一词, 识别出近期很易发生心脏事件的人较妥。

3. 应制订出评估易损病人积累危险的量化方法, 包括斑块、血液、心肌的易损性。

本文的第 I 部分, 我们提出了易损斑块的新定义及其与易损病人的关系。

第 II 部分集中讨论易损血液及易损心肌, 提出易损病人总危险评估的大纲。

第 I 及第 II 部分旨在提供易损病人这一新领域的共识及概略。

晚近问世的各种检查和测定(如 C-反应性蛋白)影像技术(如 CT 及 MRI)、无创电生理检查(检查易损心肌)以及陆续问世的种种导管(易损斑块的定位及其特征), 将来还纳入基因组、蛋白组技术, 将引导我们识别和查找易损斑块, 这样还促进新治疗方法的研制和应用, 最终减少 ACS 和心脏猝死的发生。我们鼓励医疗卫生工作的决策者将科研成果转化为易损病人的筛查和治疗。

美国每年有 > 100 万人, 全球有 > 1 900 万人突然发生心脏事件(ACS 和/或心脏猝死)。他们事前大多数无症状。

我们需要把引起这些突然发生的心脏事件的种种病理情况诊断出来, 并予以治疗。本文提出预防 MI 和突发心脏事件的新方向。

一、引起致命和非致命性突发心脏事件的原因

树的第一枝指病人无动脉粥样硬化或有关的心肌损伤, 即无缺血性心脏病者(参阅非缺血性易损心肌)。有些人还有高凝状态(参阅易损血液)。

树的第二枝包括有或无闭塞性或亚闭塞性血栓。有血栓存在, 就识别出罪犯斑块(破裂或未破裂)。

斑块破裂是最常见的斑块并发症, 约占致命性 MI 和/或冠心病猝死 70%。曾有几项回顾性尸检研究系列和几项横剖临床研究提示血栓性冠心病死亡和 ACS 是由于表 1 的斑块特征以及同时存在的几种因子所致。检查和治疗易损斑块的方法大多是面对易破斑块, 称为“薄纤维帽粥样瘤”。

表 1 冠脉“罪犯”病变的病理

破裂斑块(≈70%)
狭窄的(≈20%)
不狭窄的(≈50%)
未破裂斑块(≈30%)
内皮脱落
钙化结节
其他/未知

某些病人有深斑块损伤虽然仔细检查, 未能识别出来。斑块除内皮脱落外, 其他完好, 其上覆有血栓。这种表浅的斑块损伤类型称“斑块糜烂”。此外还有其他症类型的罪犯斑块。病人的斑块若未破裂, 血管腔内血栓常伴有斑块内皮脱落或结节状钙化。将来可能还有研究者报道未破裂斑块内的血栓形成的其他形式。发生血栓的病例, 其下病变可能

造成或不造成狭窄, 不狭窄病变比狭窄病变常见得多, 破裂的罪犯斑块大多由它们引起。

转录自 Falk 等、Davies 及 Virmani 等的资料。

病例若心脏猝死而未见血栓形成, 我们假设为冠脉痉挛、心肌内血管远端栓塞或以前损伤引致的心肌受损而致发生致命性的心律失常所致。

二、命名方面的考虑: 罪犯斑块与易损斑块

1. 罪犯斑块是个回顾性命名

介入心脏病学和心血管病理专家回顾性地把引起冠脉闭塞和死亡的斑块称为“罪犯”斑块, 而不论其组织病理学特征如何。要进行前瞻性评估, 临床医生需要在事件发生之前以同样命名状写这些斑块。20 世纪早期, 病理专家零散地报告斑块破裂; 60 年代一批先驱学者的注意集中于表 2。随后得到的其他学者的进一步证实。

表 2 先驱们关于罪犯斑块的介绍

作者	年	所用的资料
Olcott	1931	斑块破裂
Leary	1934	粥样脓肿的破裂
Wartman	1938	破裂一造成的闭塞
Horn	1940	斑块裂隙
Helpem	1957	斑块浅表溃疡
Crawford	1961	斑块血栓形成
Gore	1963	斑块溃疡
Byers	1964	致血栓性粥样物
Chapman	1966	斑块破裂
Constantinides	1966	斑块破裂

70 年代以后, 科学家们一直致力于探索慢性动脉粥样硬化变为急性冠脉病的机制。随此过程的进一步了解, 相关的命名继续更新。80 年代 Falk、Davies 和 Thomas 将“斑块断裂”与“斑块破裂”通用。随后, Muller 等称很可能破的斑块为“易损”, 认为大多数的冠脉事件由

它们造成。这一功能性定义的提出,当时认为造成急性冠脉事件的斑块(根据回顾性尸检研究)有大的脂质池,有薄的纤维,表面之上或之下有巨噬细胞密集的炎症。

近年来,学者们有时用“易损斑块”一词表达上述认识,但有时又指上述所状写的斑块特异性组织病理学表现。这样的两种用途,造成了混乱,尤其是某些斑块可能有其他引起 ACS 的组织学特征之时。

2. 易损斑块,是日后的罪犯斑块

英文词典中,易损一词的定义是“容易受损伤或容易受袭击”,指日后可能发生事件。医学文献中的不同报告曾用易损一词,均指容易受损的种种情况。在这方面,“易损斑块”用以状写容易发生并发症的斑块最妥。最近提出了它的另一名称“高危斑块”。“高危”一词常指 ACS 病人中的高危组。但我们要的词是能用以识别出看上去健康,日后可能会发生事件的人来。因此易损一词似较妥。同时由于“易损斑块”已为临床医生及研究者广泛采用,我们建议继续采用。我们建议,它所包含的形态学特征宜广,包括所有发生血栓和/或迅速进展的危险斑块。

为了使命名统一标准,我们建议“易损斑块”指所有易于发生血栓的斑块和十分可能一迅速进展因而成为罪犯斑块的种种斑块(表 3)。我们根据尸检提出易损斑块定义的主要和次要条件见表 4。

表 3 易损斑块的可以互换的命名

可以接受但并不建议	不能接受*
高危斑块	软斑块
危险斑块	无钙化斑块
不稳定斑块	AHA IV型斑块

* 易损斑块指有发生血栓或迅速进展成为罪犯病变的斑块。一个易损斑块并不一定是软斑块。不一定是无钙化斑块,不一定是 AHA IV 斑块或一个无狭窄斑块。

大量的易损斑块相对地无钙化、相对地非狭窄,与 AHA 提出的 IV 型动脉粥样硬化病变相近似。表 1 虽已列出破裂与无破裂罪犯斑块的相对分布,各型易损斑块的患病率尚未确知,仅能通过前瞻性研究探明。

表 4 根据尸检,易损斑块的标准

主要条件

- 活跃炎症(单核细胞/巨噬细胞有时还有 T-细胞浸润)
- 大脂质池上有薄帽
- 内皮脱落,表面有血小板聚集
- 斑块裂隙
- 狭窄 > 90%

次要条件

- 表浅钙化结节
- 黄色闪光
- 斑块内出血
- 内皮功能低下
- 外向(正性)重塑

3. 全冠脉系统的易损性

几位研究者曾指出有发生心血管事件危险的病人不只有一个易损斑块。Mann 和 Davis, Burke 等通过心脏尸检标本; Goldstein 等通过冠脉影像研究; Nissen 和 Rioufol 等通过血管内超声; Buffon 等测量中性白细胞髓过氧化物酶,发现各种各样的病人人群中,都有多个易破或已破斑块。更近期发表了一系列关于易损性的研究报告,重申要全面评估整个冠状动脉树而不仅将注意力集中于一个易损斑块,这一点十分重要。

4. 斑块破裂而无症状

易损斑块破裂或出现裂隙,造成血栓性并发症,在临床上可以完全无症状,但却促成斑块进展,最后造成血管狭窄。

三、动脉粥样硬化斑块以外的因子 识别出哪些病人可能因斑块断裂造成临床事件很重要。最后决定这些病人临床预后的是斑块以外的其他因子(如致血栓形成的血液和心肌的电不稳定)。我们建议将这些病人视为“易损病人”。事实上,同一特征的斑块可能由于血的凝固性(易损血液)或心肌易于发生致命性心律失常(易损心肌)而有不同的临床表现。心肌的易损与否可能取决于目前或以前的一种缺血情况和/或非缺血的电生理异常。

四、心血管易损病人的定义

“心血管易损病人”一词是指基于斑块、血液或心肌的易损性(例如:1 年的危险 > 5%),易于发生 ACS 或心脏猝死的人。要根据易损性的各个成分(斑块、血及心肌)量化一个人发生事件的危险。

要付出很大的努力。这样一个能够预见 ACS 及心脏猝死的全面危险分层方法或工具,对预防心脏学很有用。

五、易损斑块/动脉的诊断

提出易损斑块的理想定义所应包括的若干条件,遇到许多困难:①目前的证据大部分系根据罪犯斑块的横剖面和回顾性研究;②还没有开展过根据斑块特征的扎实的前瞻性预后研究(因为还没有可重复、可信的诊断技术);③还没有斑块破裂和 ACS/猝死的代表性动物模型。

根据回顾性资料,我们将易损斑块定义所需要的几个条件列于表 4 和表 5。各项可能的诊断技术的敏感性、特异性和总的预告意义须经评估,方可供临床应用。

表 5 易损性的标志(在斑块/动脉水平)

斑块
形态/结构
• 斑块帽的厚度
• 斑块脂质核的大小
• 斑块狭窄(动脉腔狭窄)
• 重塑(扩张性或收缩性重塑)
• 颜色(黄、光亮黄色,红色等)
• 胶原含量与脂质含量对比、机械稳定性(僵硬与弹性)
• 钙化负荷和类型(结节或散在?浅或深?等)
• 切应力(血液流经整个冠脉的形式)活动/功能
• 斑块炎症(巨噬细胞密度、单核细胞浸润率和活化 T 细胞密度)
• 内皮脱落或功能不良(局部 NO 生成,内皮的抗凝/促凝性能)
• 斑块氧化应激
• 表层血小板聚集和纤维蛋白沉积(心肌残留血栓)
• 细胞凋亡速度(凋亡蛋白标志,冠脉 Microsatellite 等)
• 血管生成,营养管渗漏,斑块内出血
• 纤维帽内的基质消化酶活性(MMPs, 2, 3, 9 等)
• 某些微生物抗原(如 HSP60 肺炎衣原体)
全动脉
• 血清易损标志的跨冠脉阶梯
• 冠脉钙总负荷
• 冠脉总血管反应性(内皮功能)
• 动脉斑块总负荷包括外周动脉(如颈动脉 IMT)

1. 主要标准

我们建议查出易损斑块的主要标准

如下:它们中一种或多种并存可以在有把握地认为病人发生斑块并发症的危险较高。下面简述据此标准检出易损斑块的方法。它们的优缺点其他资料已有讨论(vallabhajosula 等 Atherosclerosis, imaging techniques and the evolving role of nuclear medicine. J Nad Med 1997, 38/: 1788)。

(1) 活动性炎症

有大量巨噬细胞积聚,可能确认为有活动性炎症。有可能用于这一目的的血管内诊断方法计有:温度图(测斑块温度)、显影剂强化(CE)MRI、fluorodeoxyglucose PET、immunoscintigraphy。晚近有学者称 optical coherence tomography 反映纤维帽的巨噬细胞含量。可供选用的无创方法:用 Superparamagnetic iron oxide 和 gadolinium fluorine 化合物的 MRI。

(2) 大的脂质中心(脂核)和薄的纤维帽

这些斑块的纤维帽厚度 $< 100 \mu\text{m}$, 而脂质中心占斑块总容积的 $> 40\%$ 。可能用于此的血管内诊断方法计有 OCT、血管内超声(IVUS)、高分辨率 IVUS、elastography (palpography)、MRI、血管镜、near infrared spectroscopy 和射频 IVUS 分析,目前可供选用的无创方法只有 MRI,可能还有 CT。

(3) 内皮脱落,表层有血小板聚集

这些斑块的特征是表层的糜烂和血小板聚集或纤维蛋白沉积。可能用于此的血管内诊断方法计有用染料的血管镜,以基质为靶的/以纤维蛋白为靶的免疫闪烁法和 OCT。可供选用的无创方法计有纤维蛋白/基质—为靶的显像剂强化 MRI、血小板/纤维蛋白靶的 SPET 和 MRI。

(4) 有裂隙/受损伤的斑块

斑块帽有裂隙(大多新近破裂过),未造成闭塞性血栓,但可能随后易于发生血栓,带来闭塞性血栓或血栓栓塞。可能用于此的血管内诊断方法计有:OCT、IVUS 高分辨率 IVUS、血管镜、MRI。可供选用的无创方法为以纤维蛋白为靶标的 CEMRI。

(5) 严重狭窄

造成严重狭窄的斑块表面,切应力在一定程度上造成血栓形成和骤然闭塞的危险。因此,无论它是否造成缺血,一个造成狭窄的斑块可能是个易损斑块。此外,一个造成狭窄的斑块可能提示还

有许多非狭窄性轻度狭窄的斑块,它们可能易破,易于形成血栓。目前的标准检查方法是侵入性 X 线血管影相。供选用的无创方法计有 multislice CT、MRA (用或不用显影剂)、electron-beam tomography 血管影相。

2. 次要标准

集中于斑块的水平方法,次要标准计有下述特征:

(1) 表浅钙化结节

这些斑块在纤维帽内,或近纤维帽处有钙化结节,此结构穿透突出,使纤维帽破裂。此种事件可能伴有严重的冠脉钙化和高钙计分,但亦可能不伴有。可能用于此的血管内诊断方法计有:OCT、IVUS 和 elastography (palpography)。可供选用的无创方法有 EBCT, multisection Spiral CT 和 MRI。

(2) 黄色(血管镜下)

黄色斑块,尤其是光亮的黄色斑块可能提示斑块有大的脂核和薄的纤维帽,提示破裂高危。但由于斑块在不同的阶段都可以呈现黄色,同时并不是所有富含脂质的斑块必然破裂或有血栓形成,故此标准可能缺乏充分的特异性。可能用于此的血管内诊断性技术计有血管镜、transcatheter colorimetry。目前还未有创的血管镜。

(3) 斑块内出血

红细胞逸出血管或铁积聚于斑块,可能说明斑块不稳定。可能用于此的诊断方法计有 NIR 分光镜、组织多普勒方法和血管内 MRI。可选用的无创方法仅有 MRI。

(4) 内皮功能不良

各种急性和慢性疾病状态下均可能出现血管内皮舒张功能不良。有心血管危险因子的病人亦可能会内皮功能不良。内皮功能不良预告冠心病和脑卒中。有活动性炎症和氧化应激的易损斑块可能内皮功能不良。可能用于此的诊断方法计有内皮—依赖的冠脉扩张(血管内)和血流介导的肱动脉超声图和其他正在兴起的方法(无创性)。

(5) 扩张性(正性)重塑

许多非狭窄性病变发生“扩展性”,“正性”或“向外”重塑。即在明显影响血管腔之前,代偿地增大。人们认为此现象为正性重塑。因为血管腔不受影响,而危险的评估只靠测量狭窄。随着对非狭窄病变的斑块破裂的强调,所谓正性

重塑可能并非真正的正性和有益的。有几项研究曾提示这种重塑可能是斑块不稳定的替代指标。这些研究用血管内超声评估冠脉重塑。Kim 等新近发表的一篇报告,介绍一种用 MRI 无创地检查扩展重塑的方法。CT 亦可能提供无创的研究动脉重塑方法。

上述方法很少经临床试验评估,表明它们具有预告事件发生的能力。现在正研制几种基于 MRI 和 CT 的方法。它们的评估中还应考虑价一效问题。

六、功能与结构对比地评估

有大量的证据提示,不同类型的易损斑块有各种不同的组织病理和生物学。要评估斑块的易损性,显然既要评估其结构特征(形态学)亦要评估功能(活性)。两者了解到的情况比只评估其中之一要多得多,其预告性亦高得多。例如,血管内超声或 OCT 与温度图合并应用,诊断价值将高于单用其中之一。血管内的诊断方法和无创的诊断方法均同此情况。尸检和血管内超声研究表明动脉粥样硬化病变常见于无症状的人和年青人,这些病变出现易破的易损形态者占百分之几尚不清楚。此外,慢性炎症和巨噬细胞/泡沫细胞形成是动脉粥样硬化自然史中的内在部分。这些资料提示只根据斑块的形态和/或慢性炎症标志可能不足以提供满意的预告,检出易损症人。

七、全一动脉的方法

诊断和治疗方法可能集中于冠心病的总负荷。在这方面用 CT 查钙化计分是个好例子。用超速 CT 识别出所有冠脉的钙化动脉粥样硬化斑块。目前正致力于提高影像质量、信号处理以及冠脉详细成分的解释。以期能根据 CT 的资料提出新的钙化计分和危险分层方法,如周身的炎症指数(如 hs CRP)一样,内皮功能不良用肱动脉流量—介导的血管扩张有助于检出全动脉的易损,可作为一种筛查方法。

另一种正在兴起的方法是测各种因子,包括细胞因子、黏附分子、温度等的跨冠脉(冠脉开口和冠脉窦或近端和远端)的浓度差别。

今后,要设法识别出发展成易损状态的斑块,要了解它们维持易损状态的时间有多长?同时对可能形成血栓的斑块给予干预。同样,还要识别出使斑块不变为易损的各种保护因子。局部血

胸骨下段小切口体外循环下修复房间隔缺损、室间隔缺损 32 例

张 浩 郭立新 夏晓君 王铁瑞 张云涛 李瑞冰

【摘要】 目的 介绍胸骨下段小切口行先天性心脏病手术经验体会。方法 常规全麻后, 取仰卧位, 自第 3 肋间水平至剑突根部做皮肤切口, 正中锯开胸骨下段, 达胸骨角水平, 保持胸骨柄的完整, 切开并充分悬吊心包, 建立主动脉插管和上腔静脉插管, 开始体外转流, 然后行下腔静脉插管和套带, 进一步完成心内纠治手术。结果 32 例均成功地完

成手术, 体外循环时间短, 早期拔除气管插管, 术后纵隔引流少, 无并发症出现, 达到了满意的美容效果, 切口仅为平常的 1/2 ~ 2/3。结论 该术式安全、方便, 具有创伤轻、并发症少、美观等优点, 但技术要求较高。

【关键词】 先天性心脏病; 外科手术; 小切口

随着心脏外科技术的日益完善, 减少手术创伤成为新的要求, 微创心脏外科因此应运而生。我们自 2001 年 2 月开始采用胸骨下段小切口在体外循环下行房间隔缺损和室间隔缺损手术 32 例, 报告如下。

临床资料

1. 一般资料

全组 32 例, 男 14 例, 女 18 例; 年龄 4~15 岁, 体重 11~26 kg。其中房间隔缺损 12 例, 室间隔缺损 20 例。全组患者均有相应症状及体征, 术前均经心电图、彩色超声心动图、X 线胸片等辅助检查明确诊断。

2. 手术方法

全身麻醉后, 取仰卧位, 肩背部充分垫高。自正中皮肤切口, 自上胸骨角下方 1~3 cm, 下至剑突, 用胸骨锯锯开下段胸骨, 达胸骨角水平, 保持胸骨柄完整, 用撑开器撑开胸骨。心包切开, 心脏显露, 心外探查同常规正中切口。建立主动脉插管和上腔静脉插管后开始体外转流, 适当放空心脏, 然后行下腔静脉插管和套带。22 例在主动脉阻断后完成

心内纠治手术, 10 例在心脏跳动下完成手术。

3. 治疗结果

本组 32 例均顺利完成手术, 阻断循环手术中, 20 例心脏自动复跳, 2 例除颤复跳, 复跳后循环平稳, 均顺利停机。体外循环时间 14~35 min, 平均 (18.15 ± 8.23) min; 主动脉阻断时间 9~24 min, 平均 (14.42 ± 6.28) min; 术后 24 h 纵隔引流 2.25~10.22 mL/kg, 平均 (5.44 ± 3.47) mL/kg, 呼吸机辅助呼吸时间 2.5~5 h, 围术期无并发症出现, 切口长度仅为平常的 1/2 ~ 2/3, 达到满意的美容效果。

讨 论

胸部正中切口是完全劈开胸骨, 因其能够良好地显露心脏和大血管, 多年来一直作为心血管手术的常规入路。但该入路有创伤大、胸廓稳定性差、影响美观等缺点。随着心脏外科技术的提高和社会的需求, 使小切口、微创心脏外科得以发展。通过临床实践, 我们体会胸骨下段小切口行心脏病外循环手术具有其独特的优点: ① 保存了胸骨上段完整, 胸骨稳定性好, 减轻了术后切口疼痛, 利于呼吸功能恢复。② 胸骨后创面小, 术后

失血少。③ 术野显露同常规切口, 手术操作易掌握, 不延长手术时间。紧急状态下易扩大成常规正中切口。有 2 例患者因主动脉短, 插管困难而扩大成常规切口完成手术。下列手段可使胸骨正中小切口获得良好的显露: ① 使用头灯, 有良好的照明。② 充分垫高肩背部, 使根部大血管下移。③ 适当地悬吊心包, 使根部大血管进一步下移。④ 应用直角管, 必要时下腔静脉插管可从纵隔引流管戳孔处引入, 充分利用视野。⑤ 先建立主动脉, 上腔静脉插管, 开始体外转流, 放空心脏再完成其他操作可使操作更加方便。本结果表明采用胸骨下段小切口技术施行简单心脏畸形手术安全、方便, 具有创伤轻、并发症少、美观等优点, 但技术要求较高。

参 考 文 献

- 1 朱晓东. 心脏外科基础图解. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1980. 266~269
- 2 胸骨下段小切口型先天性心脏病矫治术 116 例. 中国循环杂志, 2000, 4
- 3 小切口胸骨下端劈开心脏跳动下心脏手术 100 例. 中华胸心血管外科杂志, 2002, 5

作者单位: 054000 邢台市 河北省邢台市心血管病医院心外科

力因子和三维形态可能进一步了解一个斑块的演进过程。

几项新的研究正在探明血管外膜和外膜周围的结缔组织和脂肪组织在动脉

粥样硬化斑块变为易损斑块中的作用 (Moreno PR, et al. Circulation, 2002, 105, 2504)。要进一步研究, 明确这些结果在检出和治疗易损斑块中的作用。

(转载心血管病研究展望 2003 年 11 月第 72~74 期 中国医学科学院信息研究所 余国膺)