

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.05.017

冠心病患者经皮冠状动脉介入术后 主要心血管不良事件研究进展

肖立运¹ 综述 郝影影² 审校¹ 济宁市第一人民医院急诊科, ² 济宁北湖省级旅游度假区人民医院心内科, 济宁 272000)

摘要 经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的主要手段之一。PCI后,仍有部分冠心病患者出现主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE),再次影响其心功能及术后生存质量,严重甚至可危及生命安全。本文通过中医及现代分子生物学视角下深入探索冠心病PCI后MACE可能机制,对中西医结合防治PCI后MACE有着重要的意义。

关键词 经皮冠状动脉介入术;主要心血管不良事件;痰瘀互阻;血小板聚集;脂质代谢;易损斑块;炎症反应
中图分类号:R459.9 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2024)10-439-04

Research progress on the pathogenesis of MACE after coronary heart disease patient PCI

XIAO Liyun¹, HAO Yingying²¹Emergency Department of Jining First People's Hospital, ²Jining North Lake Provincial Tourism Resort People's Hospital Cardiology Department, Jining 272000, China)

Abstract: Percutaneous coronary intervention (PCI) is one of the primary treatments for acute coronary syndrome (ACS). After PCI, some patients with coronary heart disease still experience major adverse cardiovascular events (MACE), which can adversely affect their cardiac function and postoperative quality of life, and in severe cases, may even jeopardize their safety. This article delves into the possible mechanisms of MACE in coronary heart disease patients after PCI from the perspectives of traditional Chinese medicine and modern molecular biology, which has significant implications for the prevention and treatment of MACE through the integration of traditional Chinese and Western medicine.

Keywords: Percutaneous coronary intervention; Major adverse cardiovascular events; Mutual obstruction of phlegm and blood stasis; Platelet aggregation; Lipid metabolism; Vulnerable plaque; Inflammatory response

冠心病分为急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)及慢性冠脉综合征,临床以ACS最为常见,也是最为凶险的一种冠心病^[1]。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是治疗ACS的主要手段之一,能快速实现血管再灌注,挽救大量心肌细胞,降低了患者死亡率。尽管如此,冠心病PCI后仍有部分患者出现了主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE),再次影响其心功能及术后生存质量,严重甚

至可危及生命安全^[2-3]。现代分子生物学研究认为其发生根本机制为易损斑块(vulnerable plaque, VP)破裂或溃疡合并血栓形成和(或)血管痉挛,引起冠状动脉狭窄程度急剧加重或急性闭塞。而中医对这种VP也有不同认识,归为痰瘀互阻型,中医结合现代分子生物医学近几年来对VP的发生、发展等机制方面进行了大量研究^[4-6]。

1 中医对PCI后MACE的认识

冠心病的中医病因病机主要为阳微阴弦、水火失济、心脉痹阻,病位在心,且与肾密切相关。阳微阴弦是指上焦胸阳不足,寒湿之邪侵袭心脉;水火失济主要指心肾两脏失去协调影响胸膈发生发展;心脉痹阻则为气滞、痰饮及瘀血痹阻心脉,使心脉痹阻不通^[7]。PCI后临床症状归属中医“胸

[基金项目] 济宁市重点研发基金资助项目(2019MNS021; 2022YXNS131);山东省中医药科技发展计划项目(2019-0454)

[通信作者] 郝影影, E-mail: xiaofengxiuli@163.com

痹”范畴,PCI 后 MACE 中医证候诊断标准的评价研究显示痰瘀互阻证为 PCI 后主要症状^[8]。近年来痰浊、瘀血作为主要病理因素也成为中医学者探析 VP 病因病机的主要内容。中医学认为炎症反应贯穿于 VP 发生、发展及斑块去稳因素的全过程。近年对于 VP 中医病因病机学也有了新的认识,以陈可冀院士为代表的中医或中西医结合专家根据传统中医关于瘀毒致病特点与以炎症为主的动脉粥样硬化病理生理改变以及 VP 所致 PCI 后 MACE 病情急、变化快的临床特点的相似,提出“瘀毒致 VP”的新观点,认为“痰、瘀”是斑块去稳的重要病机^[9]。传统中医还认为,大病(术后)瘀毒是指对机体生理病理状态下的代谢产物不能及时排泄,蕴积体内,对机体产生的损害,以痰瘀为主要产物。由于脏腑功能失调,气血运行紊乱导致机体代谢产物蕴积体内,以致邪气亢盛,败坏形体,诸邪蓄积,交结凝滞而成毒。在 PCI 后 MACE 的病因病机中,瘀为“常”,毒为“变”,瘀化毒、因毒致变是导致斑块不稳定进而发生 MACE 的主要病因和关键病理机制。可见,医家多从“久病多瘀”“怪病多痰”为出发点,强调大病后痰瘀互阻在 VP 病机演变中的作用,也就是现代医学认为的 PCI 治疗后发生的 MACE^[10]。

2 现代分子生物学对 PCI 后 MACE 的认识

2.1 血小板聚集

血小板聚集、血栓形成(瘀血)是公认的动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)形成机制之一,斑块表层聚集的血小板在冠状动脉斑块破裂部位起到了提供“支架”作用,并成为铁和胆红素在破裂斑块中作为血红蛋白分解代谢的沉积物^[11]。事实上,PCI 后可在 1~24h 就有微小血栓形成,这是因为手术中可引起冠脉血管内皮损伤、剥脱,引起基底膜暴露,内皮细胞上 P2Y₁₂ 受体与 ADP 结合能触发形成稳定、持久的小血小板聚集效应,从而导致血小板黏附,凝血系统激活,形成局部血栓,导致 PCI 急性及亚急性血栓形成引发 MACE 发生,这也是防治 PCI 后 MACE 一个靶点之一^[12]。

2.2 脂质代谢异常

脂质代谢异常作为中医学病理产物痰浊是引起 VP 破裂的重要原因之一^[13]。VP 作为 PCI 患者 MACE 主要机理之一,VP 形成又与脂质代谢密切相关,因为 AS 斑块的主要特征表现是斑块内大量脂类物质聚集,特别是胆固醇和脂类物质。血脂为害引发的脂质代谢紊乱表现为中医“痰”的临床表现,为 PCI 后重要的病理因素之一,因为脂质代谢异常影响着 VP 的形成、发展、破裂等整个过程。脂质代谢同 miRNAs 的调节密不可分。有研究显示 miR-33 被认为是胆固醇逆向转运、HDL 生物合成、细胞内胆固醇流出、胆汁分泌的关键调节器,且与 AS 发生发展密切相关,并可诊断疾病,判断预后^[14-15]。严重的脂质代谢异常抑制了脂肪酸氧化,从而使极低密度脂蛋白急剧上升,引发 VP 急剧形

成,加剧了 PCI 后 MACE 发生^[16-17]。因此,抗 MiR-33 去减少血管病变内的脂质积累来改善动脉粥样硬化消退,这也是目前研究热点之一^[18-19]。已有研究证实活血化痰中药可以促进 miR-33 下调或自行调节吞噬细胞炎症反应和抗 AS 作用,认为 miR-33 应是防御 VP 破裂的重要靶基因,其重要作用是通过调节位于脂质代谢中上述基因而执行^[20-21]。

2.3 炎症反应

炎症反应是引发 AS 疾病发展的主要因素之一,贯穿于痰瘀互阻型冠心病患者 PCI 后 MACE 发生的全过程,因为 MACE 发生起始因素主要为 VP 破裂。因此,VP 的发生、发展、破裂、预后整个过程,现代分子生物学认为是脂质代谢紊乱、血流动力学异常和血小板聚集各种因素相互叠加在一起引起的炎症连锁反应^[22]。在 AS 基础上,冠状动脉中 VP 慢性炎症性病理过程中,氧化修饰的低密度脂蛋白(ox-LDL)所诱导的巨噬源性泡沫细胞形成和死亡是造成斑块不稳定的决定性因素,这种炎症反应加速了 VP 发生。当痰瘀互阻型冠心病患者实施 PCI 过程中,对血管内皮细胞功能或多或少造成一定损害时,LDL 进入内皮下,被氧自由基攻击修饰,形成 ox-LDL,引起细胞内脂质大量沉积,泡沫细胞吞噬加速炎症反应过程,VP 由此快速形成,导致了 PCI 后 VP 急性破裂,形成急性血栓事件。炎症反应缓慢发生时,冠脉中的斑块由稳定逐渐向易损、不稳定的转变,形成亚急性或慢性血栓事件,最终形成不可挽回的 MACE 发生^[23-24]。

2.4 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)

MMPs 在 VP 发展中起着重要作用。在 ACS 患者中,AMI 患者病变坏死核组织面积比例大,血清 CD40、CD40L、MMP-9、ox-LDL 和 hs-CRP 水平均高,尽管炎症程度决定着斑块稳定与否,但是 VP 的形成与纤维帽厚薄密切相关。事实上严重的炎症反应主要集中在纤维帽上,破损的纤维帽中巨噬细胞占了 26%,且在破裂之前,具有破裂点的纤维帽逐渐变薄,变薄的纤维帽通常认为是破裂的前兆,也是斑块不稳定的标志,纤维帽变薄的原因同 MMPs 引起的基质的降解密切相关。MMPs 是一种锌依赖性细胞外基质(ECM)重塑内肽酶的家族,其具有几乎降解 ECM 的每个组分的能力;ECM 的降解具有重要意义^[25-26]。目前已知至少 11 个其他基质金属蛋白酶功能细胞包括 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11、MMP-12、MMP-14、MMP-23、MMP-26,这些细胞内 MMPs 存在于细胞内不同的部位,包括细胞溶质、肌节、线粒体和细胞核等,细胞内 MMPs 是导致各种疾病的发生发展的重要因素^[27]。冠心病患者 PCI 后,由于球囊对支架的前后扩张,以及支架强行与内皮细胞吻合,加之冠脉严重病变基础上,使得多种 MMPs 的表达被显著上调且活性增加,冠脉斑块中 MMP-2、MMP-9 表达明显增加,不仅病变局部 MMP-9 表达增加,患者循环血液中 MMP-9 水平也同样显著增加,加

速 VP 形成,导致 PCI 后 MACE 发生^[28-29]。

3 小结

近年来随着冠心病发病率不断增加,PCI 治疗成为冠心病患者治疗的里程碑,据相关数据统计,2022 年中国大陆冠心病介入治疗全国共计 1293 932 例,这个数目非常惊人。随着冠心病治疗方法多样化,但 PCI 治疗具有不可替代的地位,但 PCI 后 MACE 发生严重影响了冠心病患者 PCI 成功率,怎样降低冠心病患者 PCI 后 MACE 发生成了医务工作者及科研人员亟须解决的关键性问题,也是近年来该领域的研究热点^[30]。无论是中医还是西医的治疗均以发病机制为基础,然而 PCI 后 MACE 发病机制复杂,至今仍尚未阐释清楚,因此,有必要从中医及现代分子生物学视角下深入探索冠心病 PCI 后 MACE 可能机制对中西医结合防治 PCI 后 MACE 有着重要的意义。在中医理论指导下,进行辨证用药,而不能一味地模仿甚至照搬西药的研究模式,加强对中药复方及单味药提取物对 PCI 后 MACE 的防治研究,体现中医药作用机制的多靶点、多环节特色^[31];同时加大临床研究力度,将基础实验结果更好地与临床实际相结合,发挥中西医结合作用,并充分运用到临床,发挥临床效益,患者获益才是研究的最终目的。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2021, 74 (6): 544. DOI: 10. 1016/j. rec. 2021. 05. 002.
- 李青文,李传方,曹勇,等. 急性心肌梗死患者空腹血糖水平与左室射血分数的关联性[J]. 济宁医学院学报, 2021, 44 (4): 252-256. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2021. 04. 006.
- Stone PH, Libby P, Boden WE. Fundamental pathobiology of coronary atherosclerosis and clinical implications for chronic ischemic heart disease management-the plaque hypothesis: a narrative review[J]. JAMA Cardiol, 2023, 8(2): 192-201. DOI: 10. 1001/ jamacardio. 2022. 3926.
- Liu J, Dan W, Liu X, et al. Development and validation of predictive model based on deep learning method for classification of dyslipidemia in Chinese medicine [J]. Health Inf Sci Syst, 2023, 11 (1): 21. DOI: 10. 1007/s13755-023-00215-0.
- 中国医师协会心血管内科医师分会. 急性冠状动脉综合征患者血脂管理临床路径专家共识[J]. 中国循环杂志, 2020, 35 (10): 941-947. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2020. 10. 001.
- Tomaniak M, Katagiri Y, Modolo R, et al. Vulnerable plaques and patients: state-of-the-art [J]. Eur Heart J, 2020, 41 (31): 2997-3004. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehaa227.
- 李欧,柳威,谷旭放. 浅析冠心病病变血管与中医证型的关系及冠脉支架术后中医证型的演变[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(4): 9-13. DOI: 10. 13192/j. issn. 1000-1719. 2021. 04. 003.
- 叶颖珊. 近十年冠心病绞痛中医辨证分型与用药规律文献研究分析[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- 刘继东,张哲,贾连群,等. 从现代生物学角度探讨动脉粥样硬化“痰浊-痰结-痰瘀”病机演变规律[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39 (2): 109-112. DOI: 10. 13193/j. issn. 1673-7717. 2021. 02. 029.
- 杨密,韩美子,黎明修. 针刺结合艾灸治疗黄褐斑的疗效观察[J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(2): 170-174. DOI: 10. 11656/j. issn. 1673-9043. 2023. 02. 08.
- Yamashita A, Nishihira K, Gi T, et al. Pathological features of ruptured coronary plaque and thrombus interfaces: fibrin and von willebrand factor as platelet scaffolds on rupture sites[J]. Thromb Haemost, 2021, 121 (2): 234-241. DOI: 10. 1055/s-0040-1716539.
- Fernando H, McFadyen JD, Wang X, et al. P2Y12 antagonists in cardiovascular disease-finding the best balance between preventing ischemic events and causing bleeding[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 854813. DOI: 10. 3389/fcvm. 2022. 854813.
- 骆始华,李易,赵丽娟,等. 冠心病介入术后 6 个月中医证型分布情况及相关因素分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(11): 194-199. DOI: 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20201122.
- 周霞辉,罗晓欣,周曼丽,等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病血瘀证表观遗传学研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29 (6): 148-152. DOI: 10. 19879/j. cnki. 1005-5304. 202109438.
- Matsuo M. ABCA1 and ABCG1 as potential therapeutic targets for the prevention of atherosclerosis[J]. J Pharmacol Sci, 2022, 148 (2): 197-203. DOI: 10. 1016/j. jphs. 2021. 11. 005.
- 张玮,董缙芸,李雯雯,等. miR-33 参与动脉粥样硬化的调控靶点分析及中药干预研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28 (10): 1726-1730. DOI: 10. 19945/j. cnki. issn. 1006-3250. 2022. 10. 014.
- Goldbloom AA, Pomeranz J. Clinical studies in blood lipid metabolism. IV. Abnormal lipid metabolism and atherosclerosis; preliminary report[J]. Am J Dig Dis, 1952, 19(9): 281-283. DOI: 10. 1007/BF02880996.
- 苏龙,肖立运,张磊,等. 高血压对大鼠脑动脉粥样硬化炎症及氧化应激的影响[J]. 济宁医学院学报, 2022, 45(3): 192-195. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-9760. 2022. 03. 009.
- Yang L, Hu R, Yuan C, et al. Screening of the best time window for MSC transplantation to treat acute myocardial infarction with SDF-1 α antibody-loaded targeted ultrasonic microbubbles: An in vivo study in miniswine [J]. Open Life Sci, 2023, 18 (1): 20220620. DOI: 10. 1515/biol-2022-0620.
- Price NL, Zhang X, Fernández-Tussy P, et al. Loss of hepatic miR-33 improves metabolic homeostasis and liver function without altering body weight or atherosclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118 (5): e2006478118. DOI: 10. 1073/pnas. 2006478118.

- [21] 王小涵. 化痰祛瘀、活血解毒法干预急性冠脉综合征行介入术后患者稳态的临床疗效研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2022.
- [22] Masuda S, Muramatsu T, Ishibashi Y, et al. Reduced-dose prasugrel monotherapy without aspirin after PCI with the SYNERGY stent in East Asian patients presenting with chronic coronary syndromes or non-ST-elevation acute coronary syndromes: rationale and design of the ASET Japan pilot study[J]. *Asia Intervention* 2023, 9(1): 39-48. DOI: 10. 4244/AIJ-D-22-00033. eCollection 2023 Mar.
- [23] Singh S, Garg A, Tantry US, et al. P2Y12 inhibitor monotherapy after short term dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2024, 224: 1-8. DOI: 10. 1016/j. amjcard. 2024. 05. 004.
- [24] Ren XY, Li YF, Liu HQ, et al. Anti-inflammatory therapy progress in major adverse cardiac events after PCI: Chinese and western medicine[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(7): 655-664. DOI: 10. 1007/s11655-023-3638-8.
- [25] Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739. DOI: 10. 3390/ijms21249739.
- [26] Lee H, Ibrahim L, Azar DT, et al. The role of membrane-type 1 matrix metalloproteinase-substrate interactions in pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2183. DOI: 10. 3390/ijms24032183.
- [27] Zhang C, Jiang G, Gao X. Matrix metalloproteinase-responsive drug delivery systems[J]. *Bioconj Chem*, 2023, 34(8): 1349-1365. DOI: 10. 1021/acs. bioconjchem. 3c00266.
- [28] Keerthika R, Kamboj M, Girdhar A, et al. An exotic pathogenetic mechanism of angiogenesis in oral lichen planus-A systematic review[J]. *J Oral Pathol Med*, 2023, 52(9): 803-810. DOI: 10. 1111/jop. 13472.
- [29] Tian Y, Sheng S, Gao W, et al. Sonodynamic therapy suppresses matrix collagen degradation in vulnerable atherosclerotic plaque by modulating caspase 3-PEDF/HIF-1 α -MMP-2/MMP-9 signaling in macrophages [J]. *PLoS One*, 2022, 17(12): e0279191. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0279191.
- [30] Wang K, Chen Z, Zeng D, et al. Impact of the de rfitis ratio on the prognosis of patients with stable coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *Med Sci Monit*, 2022, 28: e937737. DOI: 10. 12659/MSM. 937737.
- [31] 商娟娟,程晓昱. 清脂降浊法对痰瘀互结型冠心病合并血脂异常患者血管内皮功能和氧化应激反应的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(3): 137-141. DOI: 10. 13192/j. issn. 1000-1719. 2021. 03. 040.

(收稿日期 2023-06-28)

(本文编辑:石俊强)