

## 冠状动脉粥样硬化的机制及治疗药物的研究进展

刘克松 徐亮 李文海

青岛市胶州中心医院, 山东 青岛 266300

**【摘要】** 冠状动脉粥样硬化是一种冠状动脉的病变, 外观呈现黄色的粥样, 它是导致各种心脑血管疾病的重要诱因, 研究其发病机制对于临床诊断和治疗心脑血管疾病具有重要价值。冠状动脉粥样硬化的发生过程较为漫长, 主要损害患者的主动脉、冠状动脉等大血管。各种基础疾病, 如高血压、糖尿病等会加剧发生粥样硬化的风险, 其原因为基础代谢性疾病致使患者体内脂质容易发生聚集, 出现血管内膜变厚、血管内膜增生等病变, 随着病情不断发展, 血管内出现斑块, 发生冠状动脉粥样硬化。此外冠状动脉粥样硬化的发生还与冠状动脉的炎症反应有关, 当患者血管中出现炎症时, 血管壁由于受到炎症刺激而不断增生, 血管发生堵塞和狭窄。临床症状表现为胸部不适、憋闷、恶心及左上肢疼痛, 但上述症状无特异性, 易与其他基础疾病混淆, 出现误诊情形而贻误病情, 因此, 需要加大对该病的临床研究力度, 以期在临床诊断和治疗产生指导价值。本文就治疗冠状动脉粥样硬化的药物和发病机制进行分析与探讨, 希望给给冠状动脉粥样硬化的治疗带来更多的意见。

**【关键词】** 冠状动脉粥样硬化 联合药物治疗 临床预后

血管内皮功能障碍、血管内膜增生、脂质积累、炎症反应是冠状动脉粥样硬化的重要病理基础。当上述病变发展到一定程度时, 患者的动脉血管中会出现斑块, 临床以稳定动脉血管斑块、防止动脉粥样硬化进一步恶化为主要目标, 分为保守治疗和介入治疗, 前者主要是长期服用抑制血小板聚集和调节血脂的药物, 如阿司匹林、辛伐他汀, 此外通常还加用扩血管类药物, 如贝前列素钠等; 后者是利用心导管技术对血管壁进行扩张和疏通。保守治疗在临床应用较为广泛, 药物使用更加便利, 无时间和地点的限制, 适用人群更加广泛, 对血管斑块的控制效果理想; 介入治疗适合于突发性、急性冠状动脉粥样硬化及持续心绞痛的患者, 但介入治疗是有创性的治疗方式, 患者术后恐惧和焦虑情绪严重, 且仍有较高的复发风险, 需要配合药物对病情进行控制和治疗, 因此研究动脉粥样硬化的临床常用药物及作用机制十分关键, 通过了解其起效原理, 才能不断更新和改进临床治疗药物, 更好的控制病情。本文对近年来关于冠心病抗凝、消退药物治疗的最新进展进行了回顾, 希望能对相关疾病的防治有所帮助。

### 1 动脉粥样硬化的发病机制

**1.1 血管内皮损伤和脂质沉淀** 血管内皮损伤和脂质沉淀是动脉粥样硬化发病的主要原因, 它主要是由于高血压、高脂血症等因素的影响, 导致血管内皮细胞发生了变化, 渗透率升高, 血液中的脂肪沉淀于皮下。然后, 单核细胞附着于内皮细胞的损伤部位, 向内皮下渗透, 并将脂质吸收, 形成泡沫状细胞, 从而形成脂肪斑。血小板也会慢慢地在损伤部位聚集, 并附着在损伤部位。内皮细胞、吞噬细胞、以及附着在内皮细胞上的血小板释放生长素能促进平滑肌细胞向内皮细胞内渗透, 形成胶原纤维, 从而形成纤维斑块。这时, 脂质的沉积会使吞噬细胞粘附, 血小板聚集, 炎症反应因子释放。随著时间的推移, 脂肪层的沉积、多种炎症细胞的浸润, 纤维帽的厚度逐渐变薄, 最后形成了不稳定的斑块。由于不稳定的斑块出现裂缝、糜烂或破裂, 从而造成严重的心脑血管损伤。

以上各个阶段的演化机理是非常复杂和相互联系的, 一百多年来一直被人们所关注。关于这方面的学说很多, 早期的有: 脂质浸润学说、血栓源学

说、血流动力学学说、中层平滑肌细胞增生学说、内膜损伤学说和受体学说。内皮功能损害是动脉粥样硬化发病的先决条件,而内皮功能受损则是动脉粥样硬化发病的前期启动阶段。而脂蛋白则通过促进细胞的粘附和表达,导致炎症反应细胞进入内膜,进而导致 ACE 的发生。近年来,粘着因子,尤其是粘着分子-1 和细胞间粘附分子-1,成为近年来研究的热点。

**1.2 冠状动脉狭窄程度** 当冠状动脉狭窄小于50%时,在临床中一般不会认为其会造成冠状动脉血流阻塞导致心肌缺血的发生。并且这类病人一般会被认为有较好的康复能力,并不需要在预后这方面进行过多的护理和治疗,同时因为其一般被认为不会威胁人的生命安全因此在临床上针对该类病人的研究也很少,自然也不会有关于这类病人的治疗方案推荐。但是最近的一些研究发现,虽然冠状动脉血管狭窄不超过50%的患者的临床预后比冠状动脉血管狭窄超过50%的患者要好,但是他们的心血管事件发生率仍然要比正常的冠状动脉病人高。以前的一些回顾性研究表明,近50%的心肌梗死是由中等程度的狭窄引起的,而不是严重的。

患者的危险因素比例随冠脉狭窄程度的增高而增加,心肌梗死、MACE 及血管重塑的危险也明显增高。冠状动脉粥样硬化和冠心病 CMT 发生率显著增高。CMT 对冠状动脉粥样硬化和冠心病患者的 MACE 危险有一定的影响,但其作用随冠脉狭窄程度的减小而下降。当前的治疗方法以冠状动脉严重狭窄的冠状动脉阻塞性冠状动脉疾病为主,药物治疗、介入手术甚至药物治疗,但对于狭窄程度小于50%的冠状动脉粥样硬化的病人,近年来越来越多地被人们所关注。许多研究表明,虽然冠状动脉粥样硬化患者的预后比冠状动脉狭窄大于(50%)的患者更好,但其并不是完全“良性”的,而且其风险事件的发生率也比正常冠状动脉患者高。

**1.3 不稳定斑块** 不稳定斑块的内容物为液态混合物,且容易破裂,其内容物会使患者血管在段之间内完全堵塞,引发急性心肌梗死,对患者的生命健康产生较大影响。因此,提高不稳定斑块的稳定性已成为二级预防和三级预防的重要手段。高血脂是动脉粥样硬化的一个重要原因。流行病学数据表明,动脉粥样硬化与血清中胆固醇含量的增加

有密切关系。近年来,随着对脂蛋白的深入研究,LDL-C的含量与动脉粥样硬化关系密切,LDL可能与血管内膜下的脂质体相互作用,从而在血管内膜下形成粥样硬化斑块。HDL-C是通过将胆固醇反向输送到肝脏来进行处理的,可以减少体内的胆固醇含量,从而达到对抗动脉硬化的目的。更多的研究表明 HDL也有抗氧化、消炎的效果。通过氧化脂质,使脂质生成氧化 LDL, oxLDL具有以下作用:(1)诱导平滑肌细胞表达 MMP,促进细胞凋亡。(2)激活单核细胞,使其产生吞噬细胞;分泌 MMP和各种细胞因子。(3)促进血管内皮细胞中多种生长因子、粘附分子(VCAM-1&ICAM-1, PDGF-A和 B chains)和单胺氧化酶2的表达,从而降低内皮源性一氧化氮(eNO)生成。oxLDL是导致 ACE发生炎症反应的重要物质。

## 2 抗动脉粥样硬化药物

随着对动脉粥样硬化的认识的加深,对于该病的药物研究也在不断进行且取得了突破性进展。他汀类药物的问世在国际上引起了很大的重视,其基础和临床研究一直是一个热门话题。他汀类(STATINS)是一种具有抗 HM-CoA 还原酶(HM-CoA)的抑制剂,具有阻断胆固醇酯合成等多种作用,从而达到控制动脉粥样硬化的目的。得克萨斯空军的心血管疾病防治研究表明,20~40 mg/d的洛伐他汀对冠心病的早期防治具有一定的作用。这项试验证明他汀在 ACE 治疗方面具有划时代意义。

**2.1 他汀类药物** 他汀类药物对巨噬细胞的组织因子的表达和血小板的凝聚有一定的抑制作用。血管紧张素 II 能使人平滑肌细胞肥大,促进平滑肌细胞增殖。其主要机制如下:(1)抑制炎症反应;(2)降低平滑肌细胞的增殖速度;(3)增强斑块的稳定性。欧洲大型前瞻性随机双盲研究,如心脏预后预防评估(HOPE)和欧洲培哚普利(EUROPA)将 ACEI和 ARB的良好效果展示给人们,引发了一场研究热潮,也极大地改变了人们对心脑血管疾病的认识。

**2.2  $\omega$ -3多元不饱和脂肪酸**  $\omega$ -3多元不饱和脂肪酸是氨基酸的一种,主要包括 $\alpha$ -亚麻酸、二十碳五烯酸和二十碳六烯酸,可以有效改善血管内皮功能,在抗凝和抗炎症方面也有很好的作用。其原

因为:①它经过机体代谢可以生成环氧化物分子,疏通血管通路;同时还可以提升血降脂联素的水平,舒张血管。②花生四烯酸是人体内存在的可以对抗炎症反应的物质,但是其含量过高时可以促进血栓类花生酸的生成,从而加重动脉粥样硬化的发生。但 $\omega$ -3多元不饱和脂肪酸可以代替花生四烯酸发挥消炎的作用,并且与其竞争代谢酶,不仅有效控制花生四烯酸的水平,且不影响机体的抗炎症反应,减少白介素的水平和淋巴T细胞的增殖。

**2.3 胆固醇抑制剂** 相关研究和指南表明,他汀类药物在治疗血管非常狭窄且不稳定斑块症状较为严重的患者并不适用,因此需要寻找其他可靠的治疗手段。依折麦布片是一种有效的胆固醇抑制剂,控制胆固醇效果理想,我国目前尚无其他有效的胆固醇抑制剂,因此研究依折麦布片的作用机制对于临床的药物研发和创新具有启迪效果。依折麦布片可以依附于小肠绒毛上,以NPC1L1为分子靶点,有效抑制小肠会胆固醇的吸收,同时还会增加机胆汁的分泌量,血液中胆固醇的转运得到有效抑制,很好的控制了患者的血脂水平,延缓了血管斑块的形成。同时该药物起效快,可以与高脂类食物同服,药物稳定性较强。

### 3 小 结

综上所述,动脉粥样硬化发病机制较为复杂,与脂质沉淀、血管宽度和不稳定斑块有关,患有基础疾病的人群发生动脉粥样硬化的概率较高。动脉粥样硬化会引发一系列的心脑血管疾病,其危害不容忽视。首先应了解该病的发病机制和目前临床有效的治疗药物,并在已有的基础上不断更新对该病的认知,才能有效的抑制该病的进展,研发更好的治疗药物,提升临床治疗效果。

### 参考文献

- [1] 李占鲁,王敏,栾毅,等. SeQuent PleACEe 药物涂层球囊扩张术治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病患者临床预后的回顾性分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2019, 27(7): 380-385.
- [2] 霍建霞,朱芳一,库广东,等. 药物洗脱支架治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病效果及对预后的影响[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(4): 329-333.
- [3] 徐杨妮,杨元素,岳慧杰,等. 瓜蒌皮注射剂与益气复脉注射剂治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病稳定型心绞痛的药物经济学分析[J]. 中国药业, 2019, 28(7): 79-81.
- [4] LIU ZN, DING YP, DOU GH, et al. Global trans-lesional computed tomography-derived fractional flow reserve gradient is associated with clinical outcomes in diabetic patients with non-obstructive coronary artery disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2023, 22: 186.
- [5] 曾辉平. 冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后规范药物治疗对颈动脉粥样硬化的影响研究[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(20): 2799-2800.
- [6] 侯纪玲. 探讨他汀类药物治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的护理分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(52): 116.
- [7] 陈伟,方志成,郑翔,等. 雷帕霉素药物洗脱支架治疗老年退行性冠状动脉粥样硬化性心脏病无保护左主干病变: 前瞻性、非随机、对照临床试验方案及预试验结果[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(18): 2890-2895.
- [8] 王涛,刘洪波. 他汀类药物联合低分子肝素钠治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的临床疗效[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(37): 169-170.
- [9] 张萍. 冠状动脉粥样硬化性心脏病合并糖尿病患者介入治疗中进口和国产药物洗脱支架的应用[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(3): 1-2.
- [10] YANG D, LI L, DONG JL, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiac events and metabolic components in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea and coronary artery disease: a meta-analysis. [J]. J Clin Sleep Med, 2023: undefined.