

自发性冠状动脉夹层研究进展^{*}

张庆全¹ 吴师¹ 鄢华^{1*} 彭剑¹ 徐承义¹ 周磊¹ 何亚峰²
武汉亚洲心脏病医院 ¹ 心内科;² 超声科,湖北武汉 430000

关键词 自发性冠状动脉夹层; 纤维肌发育不良; 冠脉动脉造影; 血管内超声; 光学相干断层扫描

中图分类号 R543.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230117

自发性冠状动脉夹层(spontaneous coronary artery dissection, SCAD)是一种与动脉粥样硬化、创伤和医源性无关的心外膜冠状动脉夹层。SCAD 主要发病机制是冠脉内膜撕裂或壁内血肿而引起冠状动脉夹层从而导致管腔狭窄及闭塞,引起一系列临床症状^[1]。SCAD 主要见于年轻女性人群,与冠心病患者相比,她们的心血管危险因素较少,发病凶险,死亡率、复发率高^[2],特别是妊娠和产后女性^[3]。SCAD 与急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的临床表现相似^[4],但发病机制与病理特征不同,诊断与治疗管理策略也不同。本文就 SCAD 发病机制及治疗策略进行概述。

流行病学特点

1931 年 Pretty 报道 1 例 42 岁女性反复呕吐、导致冠状动脉瘤破裂形成夹层。早期报道 SCAD 发病率为 0.07%~1.1%,随着对 SCAD 流行病学研究、冠脉造影技术普及以及临床医生对该病认识的提高,发现实际 SCAD 发病率远比报道的多。ACS 患者中此病占 4%^[5],在 55 岁以下的 ACS 女性患者中 SCAD 占 50%^[6],也是妊娠相关 ACS 最常见的原因^[7]。男性 SCAD 患者较女性患者年轻[平均年龄(48.6±9.8)岁 vs (52.3±9.2)岁, $P=0.05$]^[8]。此外,在所有主要种族和民族群体中均有 SCAD 发生^[6],SCAD 可能与种族的关系不大。

发病原因

SCAD 的发病原因包括动脉管壁病变、遗传学和激素水平的影响以及环境应激源等,其中动脉血管壁病变和结缔组织疾病占 SCAD 原因的 5%^[9]。

动脉管壁病变 SCAD 最常见的原因是纤维肌发育不良(fibromuscular dysplasia, FMD),常规筛查中有 86% 的患者具有 FMD 的特征^[1]。FMD 动脉管壁的特点是非炎症、非动脉粥样硬化的表现,它可以

破坏动脉壁的结构,导致肾脏、颈、脑动脉和内脏动脉管壁狭窄、动脉瘤、夹层、闭塞^[10]。依据血管造影将 FMD 分为单灶性或多灶性,血管狭窄和扩张的区域呈“串珠”样表现^[11]。尸检显示 FMD 与 SCAD 的发生具有相关性,高达 10% 的 FMD 患者患有动脉夹层^[12],FMD 累及冠脉病变的主要表现是 SCAD^[4],但非 FMD 特异性表现。Bucch 等^[13]研究 16 例 FMD 患者的外显子,发现遗传异质性,排除了几个主要致病基因。Henkin 等^[10]证明少数 SCAD 合并结缔组织病的患者与特定的致病遗传因素有关,但确切的遗传关联和因果关系需要得到进一步证实。

生育年龄 SCAD 是妊娠期女性患 ACS 最常见的原因之一^[6]。妊娠相关 SCAD 占有 SCAD 发病率的 10%,可发生于妊娠期至产后 1 年,发病高峰期在分娩后 1 个月内^[3]。主要原因是妊娠所需的主要妊娠激素孕酮和雌激素与 SCAD 相关,孕酮会损害胶原合成进而削弱动脉壁的功能,而雌激素会导致高凝状态,从而导致 SCAD 和血栓形成^[14]的风险增加。妊娠晚期和与分娩相关的血流动力学改变,如动脉剪切应力增加引起的管壁微结构改变,可触发 SCAD,特别是存在有其他动脉病变危险因素的患者,但这一点仍有待充分阐明。

基因和遗传性 症状性 SCAD 可在家庭内聚集,非症状性 SCAD 的发生通常是散在的,少数(1.2%)患者有家族史^[15]。最近的一项回顾性研究涉及 59 例家族性胸主动脉瘤和夹层相关的 22 个基因的检测,3 例(5.1%)与 COL3A1 基因的致病突变(引起血管 Ehlers-Danlos 综合征)有关,1 例(1.7%)与 FBN1 基因的致病突变(引起 Marfan 综合征)有关^[16]。Kaadan 等^[17,18,21]研究发现,基因检测 44 例 SCAD 患者中,13.6% 发现了致病变异基因,主要是 COL3A1(引起血管 Ehlers-Danlos 综合征)变异。此外,SCAD 患者的基因突变见于多囊肾

^{*} 基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金项目(No:WJ2019H360)

^{*} 通信作者:鄢华, E-mail: yanhua0807@aliyun.com, 湖北省武汉市京汉大道 753 号

病、Loeys-Dietz 综合征和指甲髌骨综合征相关的基因^[1]。需要进一步的研究来阐明 SCAD 的分子机制。

发病机制及病理特点

SCAD 可以发生在冠状动脉三层中任意一层或两层之间,发病机制目前有 2 种假说^[19]:①内膜撕裂假说。动脉内膜受损形成一个破裂口,血液由此进入动脉壁内,导致动脉壁分离,出现典型的夹层的真腔与假腔相通,如果压力进一步扩大,假腔可压迫真腔,心肌缺血是冠状动脉管腔受压的典型表现;②内出血假说:滋养动脉自发破裂形成壁内血肿,随着压力的逐渐增加形成出口,血液进入真腔,可产生逆向内膜撕裂,研究证实夹层的发生常合并血栓形成,最易形成部位是内膜破口处,真假腔中的血栓会导致管腔闭塞。Alfonso 等^[20]报道 11 例 SCAD 的光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)显示所有病例均发现真假腔血栓形成,血栓作为壁内血肿以外发生 SCAD 的因素。

冠脉造影显示 91% 的 SCAD 患者发病时为单一血管发病^[21],左前降支动脉最常见(32%~46%),对角支和间隔分支受影响的占 45%~61%,回旋支和钝缘分支占 15%~45%,右冠状动脉锐缘支、后降支和后外侧分支占 10%~39%,左主干动脉占 4%。冠状动脉的病变部位大多出现在中至远段;近端冠状动脉累及较少(<10%)^[4]。

临床表现

SCAD 可能出现多种症状,主诉多为典型胸痛^[18],伴或不伴向手臂(51.5%)和颈部(22.2%)放射,包括恶心和呕吐(23.4%)、出汗(20.9%)、呼吸困难(19.6%)和背痛(13.9%)。少数患者表现非典型胸痛,包括“烧灼样”(9.0%)、“胸膜炎性”(3.0%)、“撕裂”(1.0%)和“体位”(1.0%)。然而约 1% SCAD 患者表现为心源性猝死^[22],无症状的 SCAD 患者较少,是漏诊或误诊的主要原因^[23]。

诊断及分型

SCAD 早期诊断是通过尸检确诊的,随着冠状动脉造影广泛应用,SCAD 的确诊率较前大幅度提高,随着动脉腔内影像学的使用误诊率也大幅度下降。

SCAD 的冠状动脉造影表现是冠状动脉腔内膜分离,形成薄而透明的线状影,平行斜行于管腔或螺旋形,线状影两侧对比剂显影和撕裂的片状内膜

影^[24]。Saw 等^[24]提出用冠脉造影分型:1 型表现双腔影,可见内膜撕裂片影,占 SCAD 的 29%~48%^[6];2 型表现为不同程度和长度的弥漫性壁内血肿,病变长度一般 >20 mm,占 56%~67%^[22];3 型类似粥样硬化的局灶性狭窄,长度 <20 mm,与动脉粥样硬化相似,占 3.9%^[3],需要冠状动脉腔内影像成像鉴别诊断。

冠状动脉内成像包括血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)和 OCT,这两种腔内影像成像方式使动脉壁可视化,包括内膜、中膜和外膜,并提供了冠状动脉壁和管腔的层析图像^[4]。IVUS 可识别真腔和假腔,可用于证实假腔的血栓形成,并进一步区分 SCAD 与动脉粥样硬化斑块^[25]。IVUS 的优点是不需要对比剂,缺点空间分辨率低,特别是在识别内膜小破裂口结构时^[26]。OCT 的优点是具有较高的空间分辨率,可识别斑块大体形态特征、斑块类型、脂质核大小、新生血管、巨噬细胞浸润和血栓程度。因此 OCT 是临床识别易损斑块的理想方法,尤其可识别薄纤维帽斑块,对临床降脂治疗、预防斑块发展及主要心血管不良事件的发生具有重要意义^[6]。OCT 的缺点是需要阻断腔内血流,加压对比剂注射,存在 SCAD 假腔扩大的风险,特别是 1 型 SCAD 病例中近段病变中。与 IVUS 比较,OCT 受到深度穿透的限制,这种穿透可能因血栓或血肿的衰减而加剧,限制 SCAD 表征的准确性^[4],但 IVUS 和 OCT 在 SCAD 的诊断中仍然具有很高的价值。

计算机断层冠状动脉造影(computer tomography coronary artery angiography, CCTA)是 SCAD 评估的一种替代成像方式,应用有限,在双源 CTA 对动脉壁内血肿的随访有很大的帮助^[27]。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)可用于识别动脉粥样硬化性心肌梗死^[28],但用于识别 SCAD 和 SCAD 相关的病理,仍有待提高,此外,心脏磁共振成像(cardiac magnetic resonance imaging, CMR)可用于筛选易患 SCAD 的危险因素^[15],研究 MRI 对 SCAD 的灵敏度和特异性。

治疗

从胸痛到心源性猝死,SCAD 表现的特殊性使其成为一个具有挑战性的疾病,早诊断、早治疗具有十分重要的意义。目前对 ACS 的治疗主要依据患者临床症状、血流动力学稳定性、冠脉血管造影结果和病变部位进行评估,治疗建议以专家共识为基础,包括:①药物保守治疗;②经皮冠状动脉介入治疗;

③冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)^[4,29]。

药物保守治疗 SCAD 保守治疗目的是:①减轻症状;②改善预后;③防止复发。SCAD 恢复期几天至几个月^[1],相关并发症可能发生在早期过程,尤其在血流动力学不稳定、持续缺血和左主动脉夹层的患者,故建议延长住院观察时间^[30]。

1. ACS 患者的抗凝可减少不良事件发生和死亡的风险,但早期使用抗凝药物如肝素,可能会增加出血或夹层的风险。在 ACS 患者治疗中肝素使用较明确,但 SCAD 确诊后建议停用。研究认为使用肝素出血的风险可能超过血栓形成和主动脉壁内血肿发展的风险^[1]。

60% 的 SCAD 患者行介入治疗或 CABG 治疗后需予以抗栓治疗^[31]。根据 ACS 指南^[1,32],对于已经接受 PCI 治疗的 SCAD 患者,建议给予双重抗血小板治疗。氯吡格雷通常 SCAD 诊断 12 个月后停用,此外,糖蛋白 IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) 拮抗剂是新增的抗血小板聚集药物,包括替罗非班和阿昔单抗、依替巴肽。汤慧民等^[33]发现替罗非班可引起血小板减少。

2. 大多数 SCAD 患者受益于 β 受体阻滞剂,特别是那些慢性心力衰竭和左室功能受损的患者。 β 受体阻滞剂可以降低心率,降低心肌氧耗,还保护心脏的功能^[32]。 β 受体阻滞剂的使用可以降低局部冠脉的剪切应力,降低血流对冠状动脉壁侧压力,减轻冠状动脉壁张力,限制水肿扩张,从而减缓夹层进展。 β 受体阻滞剂可以减少恶性心律失常发生,改善患者长期预后,因此被大多数人推荐使用^[34]。

3. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂 (ACEI) 通过抑制肾素-血管紧张素系统,下调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 的产生,维持血管壁的稳定。一般只用于合并严重左室功能障碍 SCAD 患者。一项正在进行的随机对照研究^[29]比较 SCAD 患者使用 ACEI 和他汀类药物与安慰剂[更安全的 SCAD (他汀类药物和血管紧张素转换酶抑制剂 (ARB) 对有症状 SCAD 患者) NCT02008786] 的疗效,或许可为 SCAD 患者在使用 ACEI/ARB 时提供更多依据。根据指南,在血压允许时使用可以帮助患者改善远期预后。

4. 抗心绞痛药物可减轻胸痛症状,常用于缓解急性期胸痛或胸痛复发^[1,35],需警惕抗心绞痛药物的副作用。他汀类药物在 SCAD 中的应用存在争议,有研究显示使用他汀类药物可能提高 SCAD 复

发率^[36]。大量数据表明他汀类药物在降低血脂方面有显著效益,常规推荐用于心肌梗死患者,可作为动脉粥样硬化的预防使用^[1,36]。他汀类药物只用于存在血脂异常的 SCAD 患者。

经皮冠状动脉介入治疗 对于存在持续性心肌缺血症状或心电图改变、血管直径 ≥ 2.5 mm 的冠状动脉夹层患者,行经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗是首选,是预防急性血管闭塞和缺血性并发症的重要措施。血管球囊成形术适用于有心肌缺血症状且血管远端血流差、血管直径 < 2.5 mm 的患者,术后要加强抗凝、抗栓治疗^[37]。冠状动脉血管球囊成形术可以作为 SCAD 患者一线血管重建策略,而不是冠脉移植术^[38],使用过程中需警惕冠状动脉夹层的扩展及冠脉破裂的风险^[39]。

CABG 治疗 如果 PCI 失败或大血管近端内膜撕裂或多支血管夹层病变导致大面积梗死或缺血,应紧急行 CABG。若造影中冠状动脉血流 TIMI 0-1 级,应先考虑行球囊成形术改善心肌供血,再行 CABG^[27]。Alfonso 等^[34]研究提示 SCAD 患者 CABG 术后 1 年效果良好,3.5 年造影随访中发现移植血管阻塞,远期通畅率低。

预后及展望

SCAD 是年轻患者发生 ACS 主要原因,致死率高,多发于妊娠和产后女性,对于疑诊 SCAD 的患者早期诊断至关重要,冠脉造影、腔内影像学 (IVUS、OCT) 检查可以帮助诊断,绝大多数 SCAD 患者经过保守治疗后可痊愈;少部分患者严重影响血流动力学者行 PCI 或 CABG 治疗;疾病的发病部位和程度决定了治疗策略,大部分预后良好,但长期并发症可能持续存在。目前许多回顾性研究已总结出各种治疗方法和策略,仍期待更大规模的试验来进一步优化临床管理。

参考文献

- Hayes SN, Kim E, Saw J, et al. Spontaneous coronary artery dissection; current state of the science: a scientific statement from the American heart association [J]. Circulation, 2018, 137 (19): e523-e557.
- Rashid H N, Wong D T, Wijesekera H, et al. Incidence and characterisation of spontaneous coronary artery dissection as a cause of acute coronary syndrome—A single-centre Australian experience [J]. Int J Cardiol, 2016, 202: 336-338.
- Tweet M S, Hayes S N, Codsí E, et al. Spontaneous coronary artery dissection associated with pregnancy [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70

- (4):426-435.
- 4 Macaya F, Salinas P, Gonzalo N, et al. Spontaneous coronary artery dissection: contemporary aspects of diagnosis and patient management [J]. *Open Heart*, 2018, 5(2):e884.
- 5 Tweet MS, Gulati R, Hayes SN. What clinicians should know about spontaneous coronary artery dissection [J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90(8):1125-1130.
- 6 Nishiguchi T, Tanaka A, Ozaki Y, et al. Prevalence of spontaneous coronary artery dissection in patients with acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016, 5(3):263-270.
- 7 Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011 [J]. *Circulation*, 2014, 129(16):1695-1702.
- 8 Fahmy P, Prakash R, Starovoytov A, et al. Pre-disposing and precipitating factors in men with spontaneous coronary artery dissection [J]. *JACC Cardiovasc Int*, 2016, 9(8):866-868.
- 9 Saw J, Aymong E, Sedlak T, et al. Spontaneous coronary artery dissection: association with predisposing arteriopathies and precipitating stressors and cardiovascular outcomes [J]. *Circ Cardiovasc Int*, 2014, 7(5):645-655.
- 10 Henkin S, Negrotto SM, Tweet MS, et al. Spontaneous coronary artery dissection and its association with heritable connective tissue disorders [J]. *Heart*, 2016, 102(11):876-881.
- 11 Tweet MS, Eleid MF, Best PJ, et al. Spontaneous coronary artery dissection: revascularization versus conservative therapy [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(6):777-786.
- 12 Tweet MS, Gulati R, Aase LA, et al. Spontaneous coronary artery dissection: a disease-specific, social networking community-initiated study [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(9):845-850.
- 13 Buccheri D, Milazzo D, Geraci S, et al. A lesson from intravascular imaging: insights for recognizing a spontaneous coronary artery dissection [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(12):5363-5367.
- 14 Kiando SR, Tucker NR, Castro-Vega LJ, et al. PHACTR1 is a genetic susceptibility locus for fibromuscular dysplasia supporting its complex genetic pattern of inheritance [J]. *PLoS Genet*, 2016, 12(10):e1006367.
- 15 Grond-Ginsbach C, Engelter ST. Genetics of spontaneous coronary artery dissection gains new momentum [J]. *CircGenom Precis Med*, 2018, 11(4):e2148.
- 16 Goel K, Tweet M, Olson T M, et al. Familial spontaneous coronary artery dissection: evidence for genetic susceptibility [J]. *JAMA Int Med*, 2015, 175(5):821-826.
- 17 Saw J. Spontaneous coronary artery dissection [J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(9):1027-1033.
- 18 Kaadan M I, Macdonald C, Ponzini F, et al. Prospective cardiovascular genetics evaluation in spontaneous coronary artery dissection [J]. *CircGenom Precis Med*, 2018, 11(4):e1933.
- 19 Saw J, Mancini G, Humphries KH. Contemporary review on spontaneous coronary artery dissection [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(3):297-312.
- 20 Alfonso F, Paulo M, Gonzalo N, et al. Diagnosis of spontaneous coronary artery dissection by optical coherence tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(12):1073-1079.
- 21 Rogowski S, Maeder MT, Weilenmann D, et al. Spontaneous coronary artery dissection: angiographic follow-up and long-term clinical outcome in a predominantly medically treated population [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(1):59-68.
- 22 Hill SF, Sheppard MN. Non-atherosclerotic coronary artery disease associated with sudden cardiac death [J]. *Heart*, 2010, 96(14):1119-1125.
- 23 Al-Hussaini A, Adlam D. Spontaneous coronary artery dissection [J]. *Heart*, 2017, 103(13):1043-1051.
- 24 Saw J. Coronary angiogram classification of spontaneous coronary artery dissection [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 84(7):1115-1122.
- 25 Olin J W, Froehlich J, Gu X, et al. The united states registry for fibromuscular dysplasia: results in the first 447 patients [J]. *Circulation*, 2012, 125(25):3182-3190.
- 26 Luong C, Starovoytov A, Heydari M, et al. Clinical presentation of patients with spontaneous coronary artery dissection [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(7):1149-1154.
- 27 Carrabba N, Berteotti M, Taborchi G, et al. Integration of CTA in the diagnostic workup of new onset chest pain in clinical practice [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:2647079.
- 28 Tweet MS, Gulati R, Williamson EE, et al. Multimodality imaging for spontaneous coronary artery dissection in women [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2016, 9(4):436-450.
- 29 Tan NY, Hayes SN, Young PM, et al. Usefulness of cardiac magnetic resonance imaging in patients with acute spontaneous coronary artery dissection [J]. *Am J Cardiol*, 2018, 122(10):1624-1629.
- 30 Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the european society of cardiology (ESC) [J]. *G Ital Cardiol (Rome)*, 2016, 17(10):831-872.
- 31 Shamloo BK, Chintala RS, Nasur A, et al. Spontaneous coronary artery dissection: aggressive vs. conservative therapy [J]. *J Invasive Cardiol*, 2010, 22(5):222-228.
- 32 Nienaber CA, Powell JT. Management of acute aortic syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(1):26-35.
- 33 汤慧民, 祁家祥. 急性冠脉综合征介入术后发生替罗非班诱导性血小板减少 1 例 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(5):436-437.
- 34 Alfonso F, Bastante T, Garcia-Guimaraes M, et al. Spontaneous coronary artery dissection: new insights into diagnosis and treatment [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(8):696-706.
- 35 Ingrassia J, Diver D, Vashist A. Update in spontaneous coronary artery dissection [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(9):228.
- 36 Tweet MS, Hayes SN, Pitta SR, et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection [J]. *Circulation*, 2012, 126(5):579-588.
- 37 Main A, Lombardi WL, Saw J. Cutting balloon angioplasty for treatment of spontaneous coronary artery dissection: case report, literature review, and recommended technical approaches [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(1):50-54.
- 38 Jamil A, Tajrishi FZ, Kahe F, et al. Spontaneous coronary artery dissection managed with a conservative or revascularization approach: a meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2020, 21(1):42-50.
- 39 McGrath BM, Vo MN. Novel use of cutting balloon to manage compressive subintimal hematoma during left main stenting in a patient with spontaneous coronary artery dissection [J]. *Clin Case Rep*, 2018, 6(7):1291-1295.