

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0825

文章编号 1671-8852(2026)01-0024-08

冠心病患者罪犯病变胆固醇结晶与 1 年预后的关系

崔颖 胡雅丽 侯博文 高星宇 朱丽 朱丽华

武汉大学人民医院心内科/心血管病湖北省重点实验室/武汉大学心血管病研究所
湖北 武汉 430060

摘要 目的:探索冠心病(CHD)患者中罪犯病变胆固醇结晶(CC)的发生率及其与 1 年预后的关系。方法:选择接受经皮冠状动脉介入(PCI)治疗并行光学相干断层成像(OCT)检查的冠心病患者 649 例,按罪犯病变是否存在 CC 分为 CC 组与 Non-CC 组,两组分别包括 359 及 290 例患者。收集患者的临床数据与 OCT 图像数据,进行 1 年随访,探索胆固醇结晶的发生率及其与 1 年主要不良心血管事件(MACE)的关系,包括全因死亡、缺血驱动的非靶血管及非靶血管重复血运重建及因不稳定型心绞痛再入院。结果:研究共纳入 525 例急性冠脉综合征(ACS)(80.89%)及 124 例稳定性冠心病(SCAD)(19.11%)患者,二者 CC 发生率分别为 55.05% 及 56.45%,CC 在冠心病人群中的总体发生率为 55.32%。CC 组糖尿病患病率($P=0.0391$)、血糖水平($P=0.0429$)、肌酐水平($P=0.0410$)及白细胞水平($P=0.0273$)显著高于 Non-CC 组,而左心室射血分数(LVEF)显著更低($P=0.0026$),其余基线特征具有可比性。CC 与其他高危斑块特征密切相关,包括巨噬细胞浸润($P<0.001$)、薄纤维帽粥样硬化斑块(TCFA)($P=0.0108$)及微通道($P<0.001$)等。1 年总体 MACE 事件发生率为 20.34%,CC 与更差的预后相关,主要是可能导致更高的缺血驱动的重建血运重建率($P=0.0006$),尤其是非靶血管重复血运重建率($P=0.0013$)。CC ($P=0.0454$)、TCFA($P=0.0113$)及完全血运重建($P=0.0200$)与 1 年 MACE 事件独立正相关。结论:CC 与冠心病患者更差的 1 年预后独立相关,主要是可能导致更高的缺血驱动的非靶血管重复血运重建率。

关键词 冠心病;胆固醇结晶;主要不良心血管事件

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Relationship between cholesterol crystals in culprit lesions and 1-year outcomes in patients with coronary atherosclerotic heart disease

CUI Ying, HU Yali, HOU Bowen, GAO Xingyu, ZHU Li, ZHU Lihua

Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University; Cardiovascular Research Institute of Wuhan University; & Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To investigate the incidence of cholesterol crystals in culprit lesions detected with optical coherence tomography (OCT) and their relationship to 1-year outcomes in patients with coronary artery heart disease (CHD). **Methods:** A total of 649 consecutive CHD patients who underwent percutaneous coronary intervention (PCI) and OCT imaging of culprit lesions were included in the study and divided into the CC group and the non-CC group according to the presence or absence of CC, with 359 and 290 patients, respectively. Clinical data and OCT images were collected, and patients were followed up for 1 year to determine the incidence of CC and its relationship to 1-year major adverse cardiac events (MACE), which consisted of all-cause death, ischemia-driven repeat revascularization

作者简介:崔颖,女,1998—,医学硕士生,主要从事冠心病相关临床研究, E-mail:ying-cui@whu.edu.cn。

通信作者:朱丽华, E-mail:zhulh@whu.edu.cn。

of target or non-target vessels, and rehospitalization for unstable angina. **Results:** A total of 525 acute coronary syndrome (ACS) patients (80.89%) and 124 stable coronary artery disease (SCAD) patients (19.11%) were included in the study, and their incidence of CC was 55.05% and 56.45%, respectively, with an overall incidence of CC in the CHD population of 55.32%. The baseline clinical characteristics between the CC and Non-CC groups were comparable, other than in the prevalence of diabetes ($P=0.0391$), the levels of blood glucose ($P=0.0429$), creatinine ($P=0.0410$), white blood cells ($P=0.0273$), and LVEF ($P=0.0026$). CC was closely related to other vulnerable plaque characteristics, including the presence of macrophages ($P<0.001$), thin-cap fibroatheroma (TCFA) ($P=0.0108$), microchannels ($P<0.001$), etc. The overall rate of MACE at 1-year was 20.34%, and CC was associated with worse 1-year outcomes, mainly owing to the higher rate of ischemia-driven repeat revascularization ($P=0.0006$), especially non-target vessel repeat revascularization ($P=0.0013$). CC ($P=0.0454$), TCFA ($P=0.0113$), and complete revascularization ($P=0.0200$) were identified to be independently associated with 1-year MACE. **Conclusion:** CC was independently associated with worse 1-year outcomes in CHD patients, mainly owing to a higher rate of ischemia-driven repeat non-target vessel revascularization.

Key Words Coronary Artery Heart Disease; Cholesterol Crystal; Major Adverse Cardiac Event

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery heart disease, CHD)是常见的心血管疾病类型,包括急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)与稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD),其主要的病理学基础为冠状动脉发生粥样硬化造成斑块而引起管腔狭窄,斑块发生破裂或侵蚀引起急性血栓形成和管腔闭塞,进一步导致心肌缺血和坏死,故高危斑块的识别对冠心病危险分层及二级预防至关重要。既往研究^[1-2]表明,薄纤维帽粥样硬化斑块(thin-cap fibroatheroma, TCFA)、巨噬细胞浸润及微通道等结构与冠心病患者发生主要不良心血管事件(major adverse cardiac event, MACE)密切相关,然而,斑块内微结构胆固醇结晶(cholesterol crystal, CC)对预后的影响尚不明确。当细胞内外胆固醇转运失衡,过饱和的胆固醇则会结晶形成CC,影响粥样硬化斑块的形成与发展。CC在斑块形成早期即存在^[3],并可激活巨噬细胞内的NOD样受体蛋白3(nod-like receptor related protein, NLRP3)炎症小体,促进炎症因子IL-3 β 等的释放,导致斑块内炎症反应^[4]。另一方面,胆固醇在结晶时体积增大并形成形态较为尖锐的晶体,这一过程可能冲破纤维帽,导致斑块破裂及进一步的炎症反应^[5]。光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)是一种高分辨率的冠状动脉腔内成像技术,可提供靶病变的管腔信息及斑块的组成与形态学特征。本研究旨在评估CC发生率,同时探讨冠心病患者罪犯病变CC与1年MACE事件发

生率的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选择2021年1月1日—2023年3月30日在武汉大学人民医院(以下简称我院)进行接受经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗并行OCT检查的冠心病患者共649例,并按罪犯病变是否存在CC分为CC组及Non-CC组,两组分别包含患者359例及290例。ACS的诊断参考《2023 ESC急性冠脉综合征管理指南》^[6], SCAD的诊断参考《2013 ESC稳定性冠心病管理指南》^[7],纳入标准为:①年龄 ≥ 18 周岁;②2021年1月1日—2023年3月30日在我院进行接受靶病变PCI治疗并行OCT检查的冠心病患者。排除标准为:①缺乏PCI术前OCT图像;②既往曾行靶血管支架植入术;③血液冲洗不干净致图像质量不佳。本研究经我院伦理委员会批准(伦审号为WDRY2024-K193)。

1.2 OCT图像分析 罪犯病变定义为接受PCI治疗的病变,若一次处理多处病变,则取缺血最严重处,罪犯病变范围为近端参考节段与远端参考节段之间,近端或远端参考节段分别定义为距狭窄近端或远端10 mm内且无主要血管分支的血管节段内管腔面积最大的部位。病变血管指狭窄程度 $>70\%$ 的冠状动脉血管。钙化斑块表现为边缘锐利的低信号或信号不均匀区域;TCFA表现为纤维

帽厚度 $\leq 65\ \mu\text{m}$ 的富含脂质的区域;CC表现为信号强度较高而衰减较低的薄线性区域;微通道表现为信号低且边缘锐利的空洞样结构,直径通常在 $50\sim 300\ \mu\text{m}$ 之间;巨噬细胞浸润表现为高反射且强衰减的点状或带状结构,后部常形成放射状阴影。本研究所有 OCT 图像均由两位经验丰富的临床医师在不知晓患者预后的情况下独立判读,当二者意见不一致时,由第三位临床医师商讨后决定。

1.3 研究终点 研究终点为1年MACE事件,包括①全因死亡:指任何原因导致的死亡,包括心血管死亡及其他原因死亡;②缺血驱动的重度血运重建:因持续性或再发缺血对靶血管或非靶血管进行再次PCI或旁路移植;③因不稳定型心绞痛再入院:指患者因不稳定或进行性心绞痛再入院,心肌损伤标志物检测为阴性,未发生重复血运重建。

1.4 统计学方法 使用R(4.1.0版)软件进行分析。对于计量资料,使用Shapiro-Wilk检验是否呈正态分布,正态分布的用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用两独立样本 t 检验;偏态分布的数据用中位数(四分位数间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较用Mann-Whitney U 检验。计数资料使用频数(百分比)[例(%)]表示,组间比较用卡方检验或Fisher确切检验法。研究临床因素及OCT图像特征与1年预后的相关性时,首先进行单因素Logistic回归分析,再选取有统计学意义的变量行多因素Logistic回归分析。本研究以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征分析 研究流程图如图1所示,研究共纳入649例连续患者。如表1所示,ACS与SCAD患者所占比例分别为80.89%($n=525$)及19.11%($n=124$),二者CC发生率分别为55.05%($n=289$)及56.45%($n=70$),CC在冠心病人群中的总体发生率为55.32%($n=359$)。CC组糖尿病患病率(28.41% vs 21.03%, $P=0.0391$)、血糖水平 $[6.03(5.11, 7.37)$ vs $5.72(4.94, 7.39)$, $P=0.0429$]、肌酐水平 $[72.00(61.00, 84.00)$ vs $68.00(59.00, 79.00)$, $P=0.0410$]、白细胞水平 $[7.36(5.96, 9.71)$ vs $6.68(5.70, 8.73)$, $P=0.0273$]及出院ACEI/ARB/ARNI类药物使用率(60.17% vs 49.66%, $P=0.0093$)显著高于Non-CC组,而LVEF $[60.00(50.00, 60.00)$ vs $60.00(54.00, 60.00)$, $P=0.0026$]显著更低,余基线特征包括病

变类型、罪犯血管比例、病变血管数量及接受完全血运重建比例等均具有可比性。

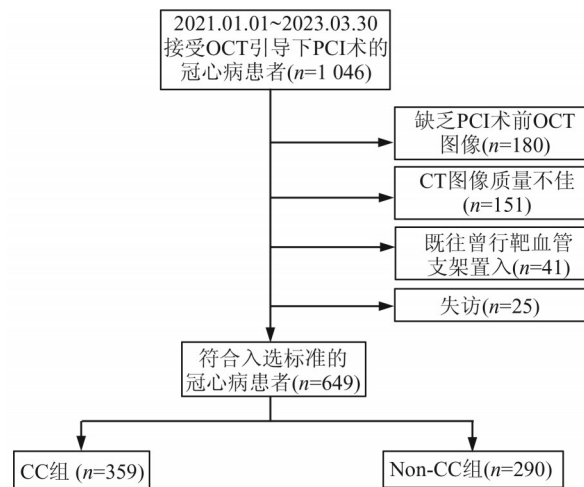


图1 研究流程图

2.2 罪犯病变斑块特征比较 两组OCT图像中罪犯病变斑块特征比较如图2所示。CC组罪犯病变巨噬细胞浸润(91.64% vs 74.83%, $P<0.001$)、TCFA(69.92% vs 47.24%, $P=0.0108$)、微通道(76.88% vs 54.83%, $P<0.001$)及钙化斑块(70.75% vs 50.69%, $P<0.001$)发生率均显著高于Non-CC组。

2.3 1年预后比较 1年预后情况如表2所示。纳入研究的649例患者中,共有132例发生MACE事件,即总体MACE事件发生率为20.34%。其中,全因死亡、缺血驱动的重度血运重建及因不稳定型心绞痛再入院的发生率分别为0.62%($n=4$)、10.63%($n=69$)及9.09%($n=59$)。在发生缺血驱动的重度血运重建中,靶血管及非靶血管重复血运重建发生率分别为2.47%($n=16$)及8.17%($n=53$)。CC组1年总体MACE事件发生率显著高于Non-CC组(25.07% vs 14.48%, $P=0.0012$),主要是前者缺血驱动的重度血运重建发生率显著更高(14.18% vs 5.86%, $P=0.0006$),尤其是非靶血管重复血运重建率(11.42% vs 4.14%, $P=0.0013$)。两组全因死亡及因不稳定型心绞痛再入院率无显著差异。

2.4 临床因素及OCT因素与1年MACE事件的相关性 研究临床因素及OCT图像特征与1年预后的相关性时,首先进行单因素Logistic回归分析,再选取 $P<0.1$ 的变量行多因素Logistic回归分析,结果如表3所示,单因素Logistic回归分析结果显示合并糖尿病($OR=1.67$, $P=0.0154$)、血糖水平

表 1 CC 组与 Non-CC 组基线特征比较

[例(%); $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	分类	CC 组($n=359$)	Non-CC 组($n=290$)	P
年龄/岁		63.00(56.00,70.00)	61.00(54.00,68.00)	0.097 1
男性病例		273(76.04)	204(70.34)	0.122 0
BMI/ $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$		24.41(22.14,26.57)	24.22(22.04,26.40)	0.568 3
既往史	高血压	214(59.61)	150(51.72)	0.053 2
	血脂异常	50(13.93)	43(14.83)	0.831 6
	冠心病	98(27.30)	71(24.48)	0.470 0
	糖尿病	102(28.41)	61(21.03)	0.039 1
	吸烟史	161(44.85)	123(42.41)	0.588 1
	实验室检查			
实验室检查	TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	3.96(3.30,4.77)	4.11(3.47,4.77)	0.263 1
	TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	1.25(0.84,1.90)	1.36(0.87,2.02)	0.228 5
	HDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	0.95(0.81,1.12)	0.97(0.83,1.13)	0.447 0
	LDL-C/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	2.37(1.67,3.05)	2.34(1.76,3.05)	0.920 7
	血糖/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	6.03(5.11,7.37)	5.72(4.94,7.39)	0.042 9
	肌酐/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	72.00(61.00,84.00)	68.00(59.00,79.00)	0.041 0
	hsCRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	1.46(0.44,5.69)	1.23(0.30,4.78)	0.122 7
	白细胞/ $10^9\cdot\text{L}^{-1}$	7.36(5.96,9.71)	6.68(5.70,8.73)	0.027 3
	血红蛋白/ $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$	137.00(125.00,147.00)	136.00(126.00,148.00)	0.824 7
	LVEF/%	60.00(50.00,60.00)	60.00(54.00,60.00)	0.002 6
既往用药史	阿司匹林	58(16.16)	48(16.55)	0.977 0
	他汀类	72(20.06)	55(18.97)	0.803 7
	ACEI/ARB/ARNI	85(23.68)	65(22.41)	0.775 0
	CCB	98(27.30)	64(22.07)	0.150 1
	B-blocker	65(18.11)	59(20.34)	0.534 7
出院用药	双重抗血小板	344(95.82)	280(96.55)	0.213 4
	他汀类	352(98.05)	279(96.21)	0.237 5
	ACEI/ARB/ARNI	216(60.17)	144(49.66)	0.009 3
	CCB	97(27.02)	76(26.21)	0.885 9
	B-blocke	269(74.93)	207(71.38)	0.353 5
病变类型	STEMI	119(33.15)	78(26.90)	0.102 4
	NSTEMI	61(16.99)	44(15.17)	
	UA	109(30.36)	114(39.31)	
	SCAD	70(19.50)	54(18.62)	
罪犯血管	LAD	198(55.15)	174(60.00)	0.370 8
	LCX	44(12.26)	36(12.41)	
	RCA	117(32.59)	80(27.59)	
病变血管数量	单支病变	232(64.62)	204(70.34)	0.298 5
	双支病变	93(25.91)	64(22.07)	
	三支病变	34(9.47)	22(7.59)	
完全血运重建		255(71.03)	226(77.93)	0.056 8

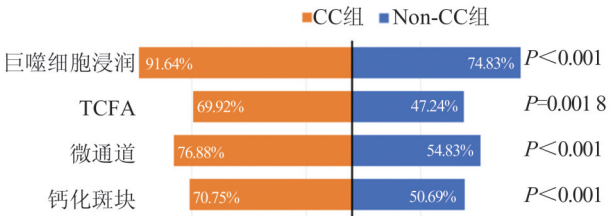


图 2 CC 组与 Non-CC 组罪犯病变斑块特征比较

($OR=1.07$, $P=0.017 4$)、CC ($OR=1.98$, $P=0.009 8$)、TCFA($OR=2.37$, $P<0.001$)及微通道($OR=1.62$, $P=0.030 0$)与 1 年 MACE 事件正相关,合并冠心病($OR=0.64$, $P=0.064 3$)、LVEF 水平($OR=0.97$, $P=0.009 7$)、接受完全血运重建($OR=0.55$, $P=0.004 6$)与 1 年 MACE 事件负相关,而冠心病病变类型、罪犯血管位置及病变血管

表 2 CC 组与 Non-CC 组 1 年预后比较 [例(%)]

项目	总体人群 (n=649)	CC 组 (n=359)	Non-CC 组 (n=290)	OR(95%CI)	P
总 MACE 事件	132(20.34)	90(25.07)	42(14.48)	1.98(1.32~2.95)	0.001 2
全因死亡	4(0.62)	3(0.84)	1(0.34)	2.44(0.27~21.90)	0.771 9
缺血驱动的重复血运重建	69(10.63)	52(14.18)	17(5.86)	2.72(1.56~2.72)	0.000 6
靶血管重复血运重建	16(2.47)	11(3.06)	5(1.72)	1.80(0.63~5.17)	0.143 2
非靶血管重复血运重建	53(8.17)	41(11.42)	12(4.14)	2.99(1.58~5.65)	0.001 3
因不稳定型心绞痛再入院	59(9.09)	35(9.75)	24(8.28)	1.20(0.70~2.06)	0.608 8

数量与预后无显著相关性。对上述有统计学意义的变量进行多因素 Logistic 回归分析,发现 CC ($OR=1.55,P=0.045\ 4$)、TCFA($OR=1.79,P=0.011\ 3$)及接受完全血运重建($OR=0.60,P=0.020\ 0$)与 1 年 MACE 事件相关,如图 3 所示。

3 讨论

3.1 本研究的主要发现 ①在需要 PCI 处理的冠心病患者中,罪犯病变 CC 的发生率约为 55.32%,其中 ACS 与 SCAD 患者 CC 发生率分别为 55.05%及 56.45%;②CC 与冠心病患者不良预后相关,主要是可能导致更高的缺血驱动的非靶血管重复血运重建率;③CC、TCFA 及接受完全血运重建与冠心病患者 1 年 MACE 事件独立相关。

3.2 CC 发生率 既往多位学者对冠心病患者 CC 发生率进行了研究。KATAOKA 等^[8]聚焦于非罪犯病变,发现 CC 发生率存在性别差异,SCAD (17.2% vs 27.5%, $P=0.01$) 及 ACS (28.6% vs 38.2%, $P=0.03$) 中女性发生率均显著低于男性。DAI 等^[9]、XUE 等^[10]及 NELLES 等^[11]发现 ACS 罪犯病变中 CC 发生率分别为 39.5%、39.0% 及 57.2%,三者的研究结果均低于本研究,可能与本研究排除了质量不佳的图像、对近/远端参考节段内整个罪犯病变进行充分分析相关。

3.3 CC 的形成与转换 胆固醇在血液中以胆固醇酯的形式转运,其物理状态受胆固醇浓度、pH 值、温度和压力等的影响,两者经胆固醇酯水解酶(cholesterol ester hydrolase, CEH)和胆固醇酰基转移酶

1 (acyl-coenzyme A cholesterol acyltransferase 1, ACAT-1)相互转换以维持动态平衡,当胆固醇的酯化与去酯化失衡,游离胆固醇超出溶解度则可能形成 CC。ABELA 等^[12-13]研究发现胆固醇在结晶态中比游离态占据更多的空间,最大体积增长峰值高达 45%,并随后验证了相关结论。同时,结晶过程中形成较尖锐的针状晶体,可能损伤纤维帽使斑块内容物暴露于血液,导致血栓形成并刺激局部炎症反应^[5, 12]。另一方面,CC 可激活巨噬细胞内 NLRP3 炎症小体,促进炎症因子的释放^[4, 10],进一步加重炎症反应。这些研究综合解释了为何本研究中 CC 组反应炎症水平的白细胞水平更高。

3.4 CC 与不良临床预后相关 FUJIYOSHI 等^[14]研究发现 CC 与冠心病患者更差的 1 年预后显著相关($HR=4.78,P<0.001$),主要是导致更高的缺血驱动的非靶血管重复血运重建率(8.1% vs 2.5%, $P=0.017$),但该队列中 ACS 患者仅占 13.5%,不能可靠地反映 CC 对需要 PCI 治疗的冠心病患者的影响。NELLES 等^[11]在 ACS 患者中发现 CC 与 MACE 事件相关(29.2% vs 16.1%, $P=0.006$),主要是因不稳定心绞痛再入院率更高(24.1% vs 14.0%, $P=0.029$)。本研究中 CC 组 1 年 MACE 事件发生率更高主要是由于缺血驱动的非靶血管重复血运重建率更高。

前文已描述 CC 与炎症反应的相关性,这可能是其导致不良临床预后的原因之一,有研究^[15]阐明了他汀类药物通过其抗炎作用来稳定易损斑块并降低心血管事件发生率,也有多项临床研究探索了

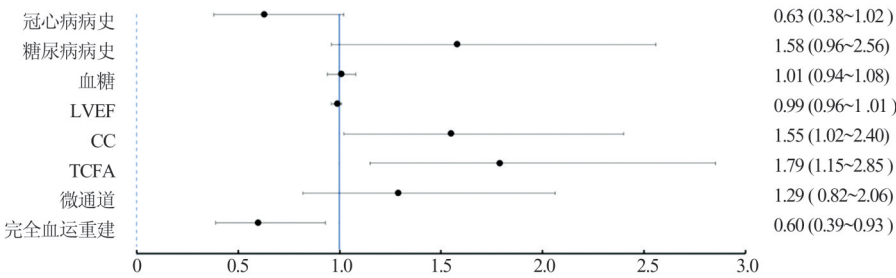


图 3 1 年 MACE 事件的多因素 Logistic 回归分析

表 3 1 年 MACE 事件的单因素及多因素 Logistic 回归分析

项目		单因素分析		多因素分析	
		OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄		1.01(0.49~1.17)	0.394 0	—	—
性别		0.95(0.62~1.48)	0.822 0	—	—
BMI		0.99(0.94~1.05)	0.813 0	—	—
病史/危险因素	高血压	0.82(0.56~1.21)	0.323 0	—	—
	血脂异常	0.93(0.52~1.59)	0.799 0	—	—
	冠心病	0.64(0.39~1.01)	0.064 3	0.63(0.38~1.02)	0.068 1
	糖尿病	1.67(1.10~2.52)	0.015 4	1.58(0.96~2.56)	0.065 7
	吸烟史	0.97(0.66~1.43)	0.881 0	—	—
实验室检查	TC	1.06(0.89~1.27)	0.495 0	—	—
	TG	1.01(0.86~1.17)	0.894 0	—	—
	HDL-C	0.86(0.44~1.57)	0.646 2	—	—
	LDL-C	1.15(0.95~1.40)	0.170 0	—	—
	血糖	1.07(1.01~1.14)	0.017 4	1.01(0.94~1.08)	0.783 5
	肌酐	1.00(0.99~1.00)	0.587 0	—	—
	hsCRP	1.01(0.99~1.02)	0.301 0	—	—
	白细胞	1.04(0.98~1.10)	0.204 0	—	—
	血红蛋白	1.00(0.99~1.01)	0.969 5	—	—
LVEF		0.97(0.94~0.99)	0.009 7	0.99(0.96~1.01)	0.291 6
斑块特征	CC	1.98(1.33~2.98)	0.009 8	1.55(1.02~2.40)	0.045 4
	TCFA	2.37(1.55~3.68)	<0.001 0	1.79(1.15~2.85)	0.011 3
	巨噬细胞浸润	1.25(0.73~2.22)	0.432 0	—	—
	微通道	1.62(1.06~2.52)	0.030 0	1.29(0.82~2.06)	0.272 1
	钙化斑块	1.15(0.78~1.72)	0.490 0	—	—
既往用药	阿司匹林	0.89(0.52~1.49)	0.681 0	—	—
	他汀类	0.78(0.46~1.28)	0.347 0	—	—
	ACEI/ARB/ARNI	1.20(0.76~1.85)	0.420 0	—	—
	CCB	1.00(0.64~1.55)	0.991 0	—	—
	B-blocker	0.87(0.52~1.41)	0.582 0	—	—
出院用药	双重抗血小板	0.53(0.23~1.32)	0.145 7	—	—
	他汀类	1.28(0.42~5.61)	0.695 4	—	—
	ACEI/ARB/ARNI	0.99(0.68~1.46)	0.966 0	—	—
	CCB	1.03(0.67~1.56)	0.894 0	—	—
	B-blocker	1.10(0.72~1.72)	0.664 0	—	—
病变类型	病变类型 1(STEMI)	1.35(0.90~2.02)	0.142 0	—	—
	病变类型 2(NSTEMI)	1.20(0.71~1.95)	0.484 0	—	—
	病变类型 3(UA)	0.76(0.50~1.14)	0.193 0	—	—
	病变类型 4(SCAD)	1	—	—	—
罪犯血管	罪犯血管 1(LAD)	0.80(0.55~1.18)	0.265 0	—	—
	罪犯血管 2(LCX)	1.14(0.63~1.96)	0.653 0	—	—
	罪犯血管 3(RCA)	1	—	—	—
病变血管数量	病变数量 1(单支)	0.76(0.51~1.13)	0.166 0	—	—
	病变数量 2(双支)	1.17(0.78~1.79)	0.485 0	—	—
	病变数量 3(三支)	1	—	—	—
完全血运重建		0.55(0.37~0.84)	0.004 6	0.60(0.39~0.93)	0.020 0

其他抗炎药物在冠心病中的作用,卡那单抗是炎症因子 IL-1 β 抑制剂,研究^[16]发现其可显著降低

hsCRP 水平并改善预后。秋水仙碱通过同时抑制微管的形成及 NLRP3 炎症小体的激活而发挥抗炎

作用,其可使MACE风险下降22.6%($HR=0.77$, $P=0.02$),但也会增加重症肺炎的风险(0.9% vs 0.4%, $P=0.03$),提示我们精准抗炎的重要性^[17]。

TANAKA等^[18]发现糖尿病、心力衰竭及肾功能不全与更高的胆固醇结晶栓塞(cholesterol crystal embolism, CCE)率显著相关,这与本研究发现CC组糖尿病患病率、血糖水平及肌酐水平更高而LVEF水平更低一致。粥样硬化斑块破裂后CC栓子可能脱落并引起器官组织缺血,最常累及肾脏,导致肾脏的损伤和肾功能损害。尸检显示单次肾脏活检对CCE的诊断敏感性为75%,而对同一患者进行两次活检可使敏感性提高至94%^[19],表明肾脏活检可能是CC致肾损伤的可靠诊断方法,提示我们对于接受介入治疗的冠心病患者应注意肾功能监测,若出现不明原因的肾功能不全应考虑CCE的可能并尽可能性肾活检以明确诊断。

DAI等^[9]、XUE^[10]及FUJIYOSHI等^[14]发现胆CC与TCFA、巨噬细胞浸润、微通道及更大的脂质弧等易损斑块特征相关,这与我们的研究一致。HONG等^[20]发现合并糖尿病的ACS患者亚组TCFA比例(60% vs 42%, $P=0.003$)显著更高,本研究中CC组糖尿病患病率显著高于Non-CC组,这可能是CC组TCFA发生率显著更高的原因之一。另一方面,LUO等^[21]模拟和估计了坏死核心中不同胆固醇晶体排列对纤维帽施加的应力,发现CC的空间状态与纤维帽所受应力大小相关,集中分布较均匀分布可施加更大的应力,尤其是对纤维帽肩部,这表明生物力学机制可能是CC致不良预后的潜在因素之一。

3.5 局限性 ①这是一项在单中心进行的回顾性、观察性研究,研究对象有限且结论未进行外部验证,未来需要前瞻性多中心随机对照试验相关结论;②排除了图像质量不佳、既往靶血管支架置入等图像,存在一定的选择偏倚;③OCT对CC诊断的敏感性及特异性有限^[22];④发现了CC组MACE事件发生率更高,但未对病理生理学机制进行探索;⑤未对CC沉积及发展过程生物力学的潜在作用进行探索。

3.6 研究价值 如果在前瞻性研究中进一步证实,CC作为一个定性指标有望成为冠心病患者危险分层的新工具,因其相对于TCFA、脂质指数等定量测量指标更易判读。CC与更高的肌酐、炎症指标及血糖水平相关,这可能是其导致不良预后的潜在机制,启发我们肾功能监测可能有更重要的作

用;另一方面,冠心病的二级预防除血压、血糖及血脂等危险因素管理外尚需考虑抗炎治疗。本研究为明确CC在冠心病患者中临床意义提供了新的证据,有助于冠心病患者危险分层与二级预防。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] KOMUKAI K, KUBO T, KITABATA H, et al. Effect of atorvastatin therapy on fibrous cap thickness in coronary atherosclerotic plaque as assessed by optical coherence tomography: The EASY-FIT study[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(21):2207-2217.
- [2] UEMURA S, ISHIGAMI K, SOEDA T, et al. Thin-cap fibroatheroma and microchannel findings in optical coherence tomography correlate with subsequent progression of coronary atheromatous plaques[J]. Eur Heart J, 2012, 33(1):78-85.
- [3] DUEWELL P, KONO H, RAYNER K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. Nature, 2010, 464(7293):1357-1361.
- [4] RAJAMÄKI K, LAPPALAINEN J, OÖRNI K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: A novel link between cholesterol metabolism and inflammation[J]. PLoS One, 2010, 5(7):e11765.
- [5] ABELA G S. Cholesterol crystals piercing the arterial plaque and intima trigger local and systemic inflammation[J]. J Clin Lipidol, 2010, 4(3):156-164.
- [6] BYRNE R A, ROSSELLO X, COUGHLAN J J, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2023, 44(38):3720-3826.
- [7] MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology[J]. Eur Heart J, 2013, 34(38):2949-3003.
- [8] KATAOKA Y, PURI R, HAMMADAH M, et al. Sex differences in nonculprit coronary plaque microstructures on frequency-domain optical coherence tomography in acute coronary syndromes and stable coronary artery disease[J]. Circ Cardiovasc Imaging, 2016, 9(8):e004506.
- [9] DAI J, TIAN J, HOU J, et al. Association between cholesterol crystals and culprit lesion vulnerability in pa-

- tients with acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247: 111-117.
- [10] XUE C, CHEN Q, BIAN L, et al. The relationships between cholesterol crystals, NLRP3 inflammasome, and coronary atherosclerotic plaque vulnerability in acute coronary syndrome: An optical coherence tomography study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 905363.
- [11] NELLES G, ABDELWAHED Y S, SEPPELT C, et al. Cholesterol crystals at the culprit lesion in patients with acute coronary syndrome are associated with worse cardiovascular outcomes at two years follow up—results from the translational OPTICO - ACS study program [J]. *Int J Cardiol*, 2024, 399:131665.
- [12] ABELA G S, AZIZ K. Cholesterol crystals cause mechanical damage to biological membranes: A proposed mechanism of plaque rupture and erosion leading to arterial thrombosis[J]. *Clin Cardiol*, 2005, 28(9):413-420.
- [13] ABELA G S, VEDRE A, JANOUDI A, et al. Effect of statins on cholesterol crystallization and atherosclerotic plaque stabilization[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(12): 1710-1717.
- [14] FUJIYOSHI K, MINAMI Y, ISHIDA K, et al. Incidence, factors, and clinical significance of cholesterol crystals in coronary plaque: An optical coherence tomography study [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 283:79-84.
- [15] MILLER M. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(7):714-717, 714-717.
- [16] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [17] TARDIF J C, KOUZ S, WATERS D D, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26):2497-2505.
- [18] TANAKA H, YAMANA H, MATSUI H, et al. Proportion and risk factors of cholesterol crystal embolization after cardiovascular procedures: A retrospective national database study[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(9): 1250-1255.
- [19] MODI K S, RAO V K. Atheroembolic renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(8):1781-1787.
- [20] HONG Y J, JEONG M H, CHOI Y H, et al. Plaque characteristics in culprit lesions and inflammatory status in diabetic acute coronary syndrome patients[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(3):339-349.
- [21] LUO Y, CUI D, YU X, et al. Modeling of mechanical stress exerted by cholesterol crystallization on atherosclerotic plaques[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e155117.
- [22] ARAKI M, PARK S J, DAUERMAN H L, et al. Optical coherence tomography in coronary atherosclerosis assessment and intervention[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(10):684-703.

(2024-10-30 收稿)
编辑 孙孝云