

## กำเนิดพยาธิของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน

พิธา พรหมลิขิตชัย

### บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (acute coronary syndrome, ACS) เป็นกลุ่มโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงในกลุ่มประเทศตะวันตกและประเทศที่กำลังพัฒนารวมถึงประเทศไทยด้วย การวินิจฉัยและรักษาที่ล่าช้ามีความสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่สูงขึ้น การเข้าใจถึงกำเนิดพยาธิของโรคจึงเป็นสิ่งที่มีความสำคัญอย่างยิ่งเพื่อเป็นการนำไปสู่การรักษาผู้ป่วย ACS ในระยะเฉียบพลันและการป้องกันการเกิดโรคซ้ำในระยะยาว รวมถึงการวางแผนป้องกันการเกิดโรคในประชากรทั่วไปที่ยังไม่มีอาการแสดงได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด

**คำสำคัญ:** โรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน, กำเนิดพยาธิ

### Abstract

#### Pathogenesis of acute coronary syndrome (ACS)

Pitha Promlikitchai

Saraburi Hospital, Saraburi

Acute coronary syndrome is the common cause of death in western countries and developing countries including Thailand. More delay in diagnosis and management will lead to higher mortality rate. The understanding of pathogenesis of acute coronary syndrome is very vital for effective short and long term management of the patients and for primary prevention of the general population.

**Key words:** Acute coronary syndrome (ACS), Pathogenesis

## บทนำ

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (acute coronary syndrome, ACS) เป็นกลุ่มโรคที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงในกลุ่มประเทศตะวันตก<sup>๑,๒</sup> และประเทศที่กำลังพัฒนา รวมถึงประเทศไทยด้วย<sup>๓</sup> ภาวะดังกล่าวมักเกิดอย่างรวดเร็วกว่า กล้ามเนื้อหัวใจจะมีการขาดเลือดและเกิดการตายอย่างถาวรได้ โดยปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือดและตายอาจมีขนาดแตกต่างกัน ขึ้นกับตำแหน่งหลอดเลือดหัวใจที่ตีบตัน และส่งผลต่อการพยากรณ์โรคทั้งในระยะสั้นและระยะยาว การวินิจฉัยและรักษาที่ล่าช้าทำให้มีปริมาณกล้ามเนื้อหัวใจของผู้ป่วยตายมากขึ้น ผลที่ตามมาคือ การทำงานของหัวใจลดลง เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) ภาวะความดันโลหิตต่ำ (cardiogenic shock) และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดอันตราย (ventricular arrhythmia) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอัตราการเสียชีวิตสูง การเข้าใจถึงพยาธิกำเนิดของโรค จึงเป็นสิ่งที่มีความสำคัญอย่างยิ่ง เพื่อเป็นการนำไปสู่การรักษาผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ

## กำเนิดพยาธิของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (Pathogenesis of acute coronary syndrome)

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (ACS) เป็นกลุ่มโรคที่เกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจได้รับเลือดไม่เพียงพอกับความต้องการ อาการแสดงที่สำคัญ คือ อาการแน่นหน้าอก (angina pectoris) พยาธิกำเนิดอาจเกิดจากหลายสาเหตุ โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น ๒ กลุ่มใหญ่ๆ คือ

๑. กำเนิดพยาธิอยู่ที่หลอดเลือดหัวใจมีการตีบหรืออุดตันเฉียบพลัน ซึ่งพบได้ทั้งจากการที่มีความสัมพันธ์กับลิ่มเลือดในหลอดเลือดหัวใจ (thrombus related) และไม่มี ความสัมพันธ์กับลิ่มเลือดในหลอดเลือดหัวใจ (non-thrombus related) โดยสาเหตุที่พบในกลุ่มที่สัมพันธ์กับลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดหัวใจคือ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในตำแหน่งที่มีการฉีกขาดของคราบไขมันที่ผนังหลอดเลือดหัวใจ (atherosclerosis plaque rupture) ซึ่งพบในผู้ชายมากกว่าผู้หญิงในช่วงอายุน้อยกว่า ๕๐ ปี แต่ถ้าอายุมากกว่า ๕๐ ปี พบว่าอุบัติการณ์ไม่แตกต่างกัน หรือการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในตำแหน่งที่มีการฉีกขาดเฉพาะระดับชั้นเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดที่ปกคลุมคราบไขมันเท่านั้น (plaque erosion) ซึ่งมักพบในผู้หญิงอายุน้อยกว่า ๕๐ ปีและสูบบุหรี่<sup>๔</sup> หรือการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในตำแหน่งที่มีก้อนหินปูนที่ผนังหลอดเลือด (calcified nodule) ซึ่งมีอุบัติการณ์น้อยมาก มักพบในผู้ป่วยสูงอายุและหลอดเลือดหัวใจคดเคี้ยวมาก<sup>๕</sup> สาเหตุอื่นๆที่พบ

ได้แต่ไม่บ่อย คือ การเกิดลิ่มเลือดจากที่อื่นหลุดเข้ามาอุดตันในหลอดเลือดหัวใจ เช่น ผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียม (prosthetic heart valve) โรคลิ้นหัวใจรูมาติก (rheumatic heart disease) โดยเฉพาะลิ้นหัวใจไมทรัลตีบ (mitral stenosis) ซึ่งได้รับระดับยาต้านการแข็งตัวของเลือดไม่เพียงพอ สำหรับในกลุ่มที่ไม่มีความสัมพันธ์กับลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดหัวใจ สาเหตุที่พบบ่อยคือ การหดตัวของหลอดเลือดหัวใจมากผิดปกติ (Prinzmetal's angina) การเกิดภาวะการอักเสบของผนังหลอดเลือด เช่น Takayasu's arteritis หรือ การเกิดผนังหลอดเลือดหัวใจฉีกขาด (coronary dissection) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเสพติดโดยเฉพาะโคเคน หรือ แอมเฟตามีน

๒. กำเนิดพยาธิไม่ได้อยู่ที่หลอดเลือดหัวใจ คือ หลอดเลือดหัวใจปกติ หรือตีบแต่ไม่มาก ในภาวะปกติสามารถส่งเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้เพียงพอ แต่ผู้ป่วยอยู่ในภาวะผิดปกติเช่น ภาวะซีดอย่างรุนแรง (severe anemia) ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดรุนแรง (severe sepsis) ทำให้ร่างกายไม่สามารถส่งเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้เพียงพอกับความต้องการ (secondary unstable angina)

เนื่องจากพยาธิกำเนิดของโรค ACS ที่พบบ่อยที่สุดคือ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลันในตำแหน่งที่มีการฉีกขาดของคราบไขมันที่ผนังหลอดเลือดหัวใจ (atherosclerosis plaque rupture) ดังนั้นพยาธิกำเนิดของ ACS ที่พบบ่อยที่สุดจึงมีจุดเริ่มต้นจากการเกิดคราบไขมันที่ผนังหลอดเลือดหัวใจ (atherosclerosis plaque) นั่นเอง

## กำเนิดพยาธิของคราบไขมันที่ผนังหลอดเลือดหัวใจ (Pathogenesis of atherosclerosis plaque)

ลักษณะทางพยาธิวิทยาของผนังหลอดเลือดหัวใจ ประกอบด้วย ๓ ชั้น คือ ชั้น Tunica intima, Tunica media และ Tunica adventitia เรียงจากชั้นในสุดสู่ชั้นนอกสุดตามลำดับ ในชั้น Tunica intima ยังสามารถแบ่งย่อยได้อีก ๓ ชั้น คือ ชั้น endothelium, subendothelium และ internal elastic lamina<sup>๖-๘</sup> ในชั้น endothelium ของหลอดเลือดทุกชนิดในร่างกายทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ประกอบด้วยเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือด (endothelial cells) เรียงตัวกันอยู่เพียงชั้นเดียวประมาณ ๑๐<sup>๑๐๐</sup> เซลล์ ครอบคลุมผนังหลอดเลือดด้านในทั้งหมดโดยมี gap junction และ tight junction เป็นจุดเชื่อมต่อระหว่างเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดแต่ละเซลล์<sup>๖,๘,๙</sup> มีน้ำหนักรวมกันประมาณ ๑ กิโลกรัม และมีพื้นที่ผิวรวมทั้งหมดประมาณ ๔,๐๐๐ - ๗,๐๐๐ ตารางเมตร<sup>๑๐</sup> หรือคิดเป็นพื้นที่โดยรวมประมาณ ๕ สนามบาสเกตบอล<sup>๑๑</sup> ใน

ภาวะปกติเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดมีหน้าที่สำคัญคือ ๑) ควบคุมกระบวนการการแข็งตัวของเลือด (hemostatic balance) ๒) ควบคุมการหดและขยายตัวของหลอดเลือด (vascular tone) ๓) ควบคุมการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบ (inflammatory response) ๔) ป้องกันไม่ให้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือดแทรกผ่านเข้ามาในผนังหลอดเลือด (vascular permeability) ๕) ควบคุมการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis)<sup>๖,๘,๙,๑๑,๑๒</sup> รวมถึงมีการสลายของเซลล์เยื่อบุผิวในกรณีที่หลอดเลือดเสื่อมสภาพ (apoptosis) บทบาทและหน้าที่ของเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดมีความแตกต่างกันขึ้นอยู่กับตำแหน่ง และช่วงเวลาหรือสถานะภาพของหลอดเลือดนั้นๆว่าอยู่ในช่วงเวลาใด<sup>๑๓</sup> การควบคุม vascular tone และ hemostatic balance มีกลไกในการทำงานใกล้ชิดกันมาก โดยเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดสร้าง nitric oxide (NO) จาก NO synthases, prostacyclin และ prostaglandin I<sub>2</sub><sup>๑๔,๑๕</sup> ซึ่งนอกจากออกฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดแล้วยังสามารถยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือดด้วย (platelet inhibitors) ในขณะที่ platelet activator factor, endothelin-1 และ thromboxane A<sub>2</sub> นอกจากกระตุ้นให้มีการหดตัวของหลอดเลือดแล้วยังสามารถกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดด้วย (platelet activators)<sup>๑๔,๑๕</sup> สำหรับหน้าที่ควบคุม vascular permeability ควบคุมโดย tight junction, gap junction และผิวของเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดที่มีลักษณะเรียบไม่มี adhesion molecules หรืออาจพบ intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) ได้บ้างในปริมาณไม่มาก<sup>๑๖</sup> จึงไม่มีช่องทางพิเศษสำหรับเซลล์เม็ดเลือดขาวมาเกาะติดและแทรกตัวผ่านเข้ามาในผนังหลอดเลือด สำหรับหน้าที่ในการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบ (inflammatory response) และหน้าที่สร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) ในภาวะปกติเป็นกลไกการซ่อมแซม หรือสมานแผลหลังจากเกิดความเสียหายต่อผนังหลอดเลือดเท่านั้น

จุดกำเนิดของคราบไขมันเชื่อว่ามิจุดเริ่มต้นจากหลายปัจจัยด้วยกัน เช่น ภาวะเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดทำงานผิดปกติ (endothelial dysfunction) โรคไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับไขมัน LDL คอเลสเตอรอลสูง<sup>๑๗</sup> ร่วมกับระดับ HDL คอเลสเตอรอลในเลือดต่ำ<sup>๑๘</sup> การสูบบุหรี่ (smoking) ภาวะการอักเสบ (inflammation)<sup>๑๙</sup> และการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ (immunologic factors)<sup>๒๐</sup> ในปัจจุบันปัจจัยที่เป็นที่ยอมรับมากที่สุดคือ ภาวะการทำงานของเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดทำงานผิดปกติ โดยมีระดับไขมันในเลือดสูงเป็นจุดเริ่มต้น

ทำให้การควบคุม vascular permeability ของผนังหลอดเลือดผิดปกติ LDL คอเลสเตอรอลที่อยู่ในกระแสเลือดสามารถแทรกตัวผ่าน gap junction ระหว่างเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือด<sup>๘,๙,๒๑</sup> เข้ามาสะสมในชั้น subendothelium ในรูปของ cholesterol, saturated fat, small lipoprotein particle<sup>๒๒</sup> ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดภาวะการอักเสบโดยกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดสร้าง oxygen free radicals มากขึ้น แต่กลับสร้าง NO ลดลง รวมถึงการตอบสนองของผนังหลอดเลือดต่อ NO เป็นไปในทิศทางตรงข้ามกับภาวะปกติ กล่าวคือ ในภาวะปกติ NO ทำหน้าที่ขยายหลอดเลือด (flow-mediated vasodilator) ยับยั้งการเกิดลิ่มเลือดและยับยั้งการเกิดภาวะการอักเสบ แต่ในภาวะที่เซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดทำงานผิดปกติ NO กลับทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vascular tone abnormality) และเพิ่มโอกาสการเกิดลิ่มเลือด (hemostatic imbalance) นอกจากนี้ oxygen free radicals ที่เกิดขึ้นยังสามารถเปลี่ยน LDL คอเลสเตอรอลเป็น oxidized LDL ทั้ง LDL และ oxidized LDL สามารถกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดทำงานผิดปกติมากขึ้นโดยที่ oxidized LDL มีบทบาทมากกว่า<sup>๒๓</sup> ภาวะการอักเสบที่เกิดขึ้นทำให้เซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดเสียหาย (endothelial cell injury) มีการตอบสนองต่อ angiotensin II ที่ผนังหลอดเลือดมากผิดปกติเกิดภาวะหลอดเลือดหดตัวมากขึ้น<sup>๒๔</sup> มีการหลั่ง cytokines ชนิด interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )<sup>๒๕,๒๖</sup> ซึ่งมีคุณสมบัติเปลี่ยนแปลงผิวเซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดให้มี adhesion molecules เกิดขึ้น คือ ICAM-1 และ vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) โดยเฉพาะ VCAM-1 ซึ่งพบปริมาณมากกว่าและพบที่เซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดบริเวณที่มีการอักเสบเท่านั้น<sup>๑๖,๒๗</sup> โดยที่ adhesion molecules ทั้ง ๒ ชนิดทำหน้าที่เป็นช่องทางพิเศษให้เซลล์เม็ดเลือดขาวมาเกาะติดและแทรกตัว (diapedesis) ผ่านเข้ามาในชั้น subendothelium ได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้เซลล์เยื่อบุผิวหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบยังหลั่งสาร chemo-attractive cytokines คือ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), lymphocyte-selective chemokines<sup>๒๘</sup> ออกฤทธิ์โดยการดึงดูดเซลล์ monocytes และ lymphocytes ที่อยู่ในกระแสเลือดให้มาบริเวณที่มีภาวะการอักเสบมากขึ้นตามลำดับ หลังจากนั้น monocytes ที่อยู่ในชั้น subendothelium จะเปลี่ยนเป็น macrophages และมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นภายใต้การควบคุมของ cytokines ชนิด macrophage colony stimulating factor (M-CSF),

interleukin-3 (IL-3), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)<sup>๒๗</sup> เพื่อพยายามกำจัด oxidized LDL ในคราบไขมันให้มีปริมาณน้อยลงโดย macrophages จับกับ oxidized LDL ผ่านทาง scavenger receptor-B หรือ CD 36<sup>๒๘,๓๐</sup> แล้วกลืน oxidized LDL เข้าไปในเซลล์ (phagocytosis) เซลล์ macrophages ที่มี oxidized LDL อยู่ภายในเรียกว่า foam cell หรือ lipid-laden macrophages<sup>๓๑</sup> เชื่อว่าเป็นกลไกของร่างกายเพื่อพยายามลดความรุนแรงของภาวะการอักเสบ<sup>๓๒</sup> แต่ผลที่ได้กลับทำให้ภาวะการอักเสบรุนแรงมากขึ้นโดย foam cell หลั่ง growth factor และ chemo-attractive cytokine เช่น platelet-derived growth factor (PDGF) และ endothelin-1<sup>๓๓,๓๔</sup> กระตุ้นให้มีการเคลื่อนตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบจากชั้น Tunica media แทรกตัวเข้ามาสะสมในชั้น subendothelium โดยเซลล์กล้ามเนื้อเรียบเหล่านี้มีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนขึ้นอย่างช้าๆ และมีการสร้าง extracellular matrix ในบริเวณที่มีการอักเสบ และ endothelin-1 ยังทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดมากผิดปกติด้วย นอกจากนี้ oxidized LDL ใน foam cell ยังทำให้การทำงานของ mitochondria ภายในเซลล์ผิดปกตินำไปสู่การสลายของเซลล์ (apoptosis) ผลที่ตามมาคือมีการหลั่ง lysosomal enzymes ทำให้เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเกิดเกิดความเสียหาย (endothelial injury) และทำงานผิดปกติมากขึ้น มีการหลั่ง prothrombotic molecules และ inflammatory cytokines เพิ่มมากขึ้นกระตุ้นให้ monocytes แทรกตัวเข้ามาสะสมมากขึ้นแต่ในขณะเดียวกันกลับยับยั้งไม่ให้ monocytes กลับเข้าสู่กระแสเลือดบริเวณที่มีการอักเสบ<sup>๓๕</sup> ระยะนี้คือจุดเริ่มต้นของคราบไขมัน สามารถเห็นลักษณะผิดปกติทางกายวิภาคของผนังหลอดเลือดเป็นเส้นตามแนวยาวของหลอดเลือดเรียกว่า fatty streak<sup>๓๕</sup> McGill และคณะได้ทำการศึกษาผนังหลอดเลือดในผู้เสียชีวิตจากสาเหตุอื่นที่ไม่ใช่โรคหัวใจและหลอดเลือด แต่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบสามารถพบพยาธิสภาพดังกล่าวได้ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ ๑๕ ถึง ๓๔ ปี<sup>๓๖</sup> ซึ่งเป็นหลักฐานสำคัญแสดงถึงพยาธิกำเนิดของคราบไขมันไม่ใช่เกิดจากภาวะการเสื่อมสภาพของหลอดเลือดตามอายุขัย (degenerative change) แต่เกิดจากภาวะการอักเสบ (inflammatory process) Tuzcu และคณะได้ทำการศึกษาผนังหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยอายุน้อยที่ยังไม่มีอาการแสดงของหลอดเลือดหัวใจตีบโดยใช้ intravascular ultrasound พบว่าพยาธิสภาพดังกล่าวมีอุบัติการณ์สูงขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น<sup>๓๗</sup>

หลังจากเกิด fatty streak ที่ผนังหลอดเลือดหัวใจ

แล้ว ภาวะการอักเสบยังคงดำเนินต่อไปโดยมีการสะสมของ oxidized LDL, extracellular matrix และ macrophages, foam cell, dendritic cell, endothelial injury เปรียบเสมือนเป็น antigens และ antigen-presenting cells ตามลำดับกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายชนิด adaptive immune system ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมความรุนแรงของภาวะการอักเสบ โดยเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญคือ T lymphocytes ประกอบด้วย T helper cells-1 (Th-1), T helper cell-2 (Th-2) และ regulatory T cell (T reg cell) สามารถกระตุ้นให้เซลล์เยื่อบุหลอดเลือด, macrophages และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลั่ง cytokines และ growth factors ต่างๆ ที่มีผลควบคุมภาวะการอักเสบ เช่น Th-1 T cell สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง pro-inflammatory cytokines เช่น interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), lymphotoxin, TNF- $\alpha$ , CD 40 ligand (CD40L) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเพิ่มความรุนแรงของภาวะการอักเสบ (amplification of inflammation) โดย TNF- $\alpha$  กระตุ้นการเกิด adhesion molecules ที่เซลล์เยื่อบุหลอดเลือด, IFN  $\gamma$  ยับยั้งการสร้างคอลลาเจนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบทำให้ fibrous cap ไม่แข็งแรง รวมถึงมีโอกาสเกิดลิ้นเลือดสูงขึ้น ส่วน Th-2 T cell และ Treg cell ทำหน้าที่ยับยั้งความรุนแรงของภาวะการอักเสบ<sup>๓๘</sup> โดย Th-2 T cell กระตุ้นให้มีการหลั่ง cytokines ชนิด interleukin-10 (IL-10) และ interleukin-4 (IL-4)<sup>๓๙</sup> ซึ่งสามารถยับยั้งการเกิดคราบไขมันในระยะแรกหรือ fatty streak ได้<sup>๓๘</sup> ส่วน Treg cell สามารถลดภาวะการอักเสบโดยยับยั้งการทำงานของ Th-1 T cell ในสัตว์ทดลอง<sup>๔๐,๔๑</sup> บทบาทและหน้าที่ยังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าทำงานผ่าน IL-10 และ transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )<sup>๓๘,๔๒</sup> อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีการขยายขนาดของคราบไขมันพบว่ามีบทบาทของ Th-1 T cell มีมากกว่า Th-2 T cell<sup>๓๘</sup> สำหรับ B cells และการสร้างภูมิคุ้มกัน (antibody) ยังไม่สามารถสรุปบทบาทที่ชัดเจนต่อการเกิดคราบไขมันได้ โดยบางการศึกษาพบว่า การตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อ oxidized LDL<sup>๔๓-๔๕</sup> หรือ heat shock protein 65 (HSP65)<sup>๔๖</sup> ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งในคราบไขมัน มีความสัมพันธ์กับการขยายขนาดของคราบไขมัน แต่บางการศึกษากลับรายงานผลตรงข้ามคือ การพบภูมิคุ้มกันต่อ oxidized LDL สามารถป้องกันการเกิดคราบไขมันได้ จึงมีความจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อสรุปบทบาทของ B cells ต่อไป สำหรับ cytolytic T cell (CD8) มีบทบาทกระตุ้นให้มีการสลาย (apoptosis) ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ, เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและ macrophages<sup>๔๗,๔๘</sup> ซึ่งเซลล์ที่สลายตัว

เหล่านี้เป็นเสมือนสารที่พร้อมกระตุ้นกระบวนการการแข็งตัวของเลือดภายในคราบไขมันด้วย (tissue factor)<sup>๔๕</sup>

หลังจากเกิดคราบไขมันที่ผนังหลอดเลือดและมีการขยายขนาดเพิ่มขึ้น ความแข็งแรงหรือการคงสภาพของคราบไขมันเป็นสิ่งจำเป็น โดยความแข็งแรงของคราบไขมันขึ้นอยู่กับปริมาณเซลล์กล้ามเนื้อเรียบซึ่งมีการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนอย่างช้าๆ แต่ในขณะเดียวกันก็มีการสลายตัวของเซลล์ (apoptosis) ควบคู่กันไป ดังนั้นปริมาณเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในคราบไขมัน จึงขึ้นอยู่กับสมดุลของการสร้างและการสลายตัวของเซลล์ในคราบไขมัน<sup>๔๖</sup> อย่างไรก็ตามเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่อยู่ในคราบไขมันมีโครงสร้างไม่แข็งแรงเหมือนเซลล์กล้ามเนื้อเรียบปกติที่อยู่ในชั้น Tunica media<sup>๔๗</sup> ความสำคัญของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบเหล่านี้คือ สร้าง extracellular matrix เช่น collagen type I, III และ proteoglycans เช่น versican, biglycan, aggrecan และ decorin<sup>๔๘</sup> เพื่อสร้างความแข็งแรงให้กับคราบไขมันโดยเฉพาะส่วนที่เป็นกำแพงกั้นไม่ให้เลือดไหลเข้ามาในคราบไขมัน (fibrous cap) ซึ่งประกอบด้วยคอลลาเจนชนิด ๑ (collagen type I) อยู่มาก โดย cytokines ที่มีผลต่อการสร้าง extracellular matrix คือ PDGF, TGF- $\beta$  ปริมาณ extracellular matrix ที่มากเกินไปจะถูกควบคุมหรือย่อยสลายโดย matrix metalloproteinase enzymes (MMPs) ซึ่งหลั่งออกมาจาก macrophages<sup>๔๙</sup> ในระยะเริ่มแรกของการเกิดคราบไขมันพบว่า MMPs มีผลต่อการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของหลอดเลือดหัวใจด้วย (arterial remodeling) โดย MMPs ย่อยสลาย extracellular matrix ทำให้โครงสร้างของคราบไขมันไม่แข็งแรงเกิดการขยายตัวของคราบไขมันออกด้านนอก เรียกว่า positive remodeling หรือ eccentric plaque เชื่อว่าเป็นกลไกการปรับตัวของหลอดเลือดเพื่อพยายามคงขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางไว้ให้มากที่สุดเพื่อไม่ให้มีผลต่อการไหลเวียนของเลือด<sup>๕๐</sup> ในระยะเริ่มต้นกล้ามเนื้อหัวใจจึงได้รับเลือดเพียงพอกับความต้องการ ผู้ป่วยจึงไม่มีอาการใดๆทั้งสิ้น ทั้งๆที่ขนาดคราบไขมันอาจมีปริมาณมากก็ตาม แต่อย่างไรก็ตามในระยะยาว เมื่อมีปริมาณของคราบไขมันมากขึ้นโดยเฉพาะมากกว่า ๔๐% ของพื้นที่หน้าตัดของหลอดเลือดจะเริ่มมีการขยายขนาดของคราบไขมันเข้ามาด้านในของหลอดเลือดและมีการหดตัวของ external elastic membrane เรียกว่า negative remodeling ส่งผลให้ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดลดลงไม่สามารถส่งเลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจได้เพียงพอกับความต้องการ จึงเกิดอาการ angina pectoris ได้<sup>๕๑</sup>

เมื่อคราบไขมันมีขนาดใหญ่ขึ้นหรือมีภาวะการอักเสบภายในมาก (advanced atherosclerosis plaque) สามารถพบหลอดเลือดเล็กๆ ภายในคราบไขมันด้วย (micro-vessels) เกิดจากการเคลื่อนตัวของเซลล์เยื่อผิวหลอดเลือดเข้ามาในคราบไขมันและมีการสร้างหลอดเลือดใหม่ (neovascularization) โดยการกระตุ้นของ fibroblast growth factors, vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PIGF) และ oncostatin M<sup>๕๒,๕๓</sup> ซึ่งถือเป็นส่วนหนึ่งของเซลล์เยื่อผิวหลอดเลือดทำงานผิดปกติ บทบาทของ micro-vessels คือ เป็นช่องทางลำเลียงอาหารและออกซิเจน ทำให้คราบไขมันขยายขนาดเร็วขึ้น นอกจากนี้ยังเป็นช่องทางลำเลียงเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญต่อภาวะการอักเสบ (inflammatory cells) เข้าสู่คราบไขมันมากขึ้นด้วย โดยมีหลักฐานการตรวจพบ VCAM-1 ที่ผิวเซลล์เยื่อผิวหลอดเลือดของ micro-vessels ปริมาณมากสามารถตรวจพบลิ่มเลือดภายในคราบไขมัน (thrombosis in situ) ซึ่งเชื่อว่าการเกิดจากการฉีกขาดของ micro-vessels ส่งผลให้ thrombin ที่อยู่ในลิ่มเลือดกระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบเคลื่อนตัวเข้ามาในคราบไขมันและมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนรวดเร็วขึ้นทำให้คราบไขมันมีขนาดโตขึ้น สามารถพบ adhesion molecules ที่ผิวเซลล์เยื่อผิวหลอดเลือดมากขึ้นคือ E-selectin และ P-selectin ซึ่งเป็นช่องทางพิเศษให้ neutrophils และ platelets มาเกาะติดและแทรกตัวผ่านเข้ามาในคราบไขมันได้มากขึ้น<sup>๕๔</sup> โดย neutrophils สามารถสร้าง reactive oxygen species (ROS) และหลั่ง proteolytic enzymes เช่น collagenases, gelatinases, elastases ส่งผลให้ภาวะการอักเสบรุนแรงเพิ่มขึ้น และความแข็งแรงของคราบไขมันลดลง<sup>๕๕</sup> สำหรับเกร็ดเลือดที่เข้ามาในคราบไขมันสามารถกระตุ้นทั้งกระบวนการการแข็งตัวของเลือดและภาวะการอักเสบ<sup>๕๖</sup> โดยการหลั่ง procoagulant microparticles และ inflammatory factors เช่น PDGF, platelet factor 4 (PF4), regulated on activation T-cell expressed and secreted (RANTES) และ CD40L โดยเฉพาะ CD40L ซึ่งในปัจจุบันพบว่ามีบทบาทสำคัญต่อภาวะการอักเสบเนื่องจากสามารถควบคุมการทำงานของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ, เซลล์เยื่อผิวหลอดเลือด และ macrophages โดยกระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบสร้าง extracellular matrix มากขึ้น กระตุ้นให้เซลล์เยื่อผิวหลอดเลือดเพิ่มจำนวน adhesion molecules ทั้ง ICAM-1, VCAM-1 และ E-selectin รวมถึงมีบทบาทต่อการสร้างหลอดเลือดใหม่ (neovascularization) และสามารถกระตุ้น macrophages หลั่ง MMPs เพิ่มขึ้น<sup>๕๗</sup>

นอกจากนี้ยังพบ mast cells ในคราบไขมันด้วย แม้ว่าจะมีปริมาณน้อยกว่า macrophages และ neutrophils แต่มีบทบาทสำคัญโดยการหลั่ง histamine ส่งผลให้ vascular permeability และ vascular tone ของหลอดเลือดผิดปกติ และหลั่ง proteinases เช่น chymases และ tryptases ซึ่งมีผลต่อความแข็งแรงของคราบไขมันและการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของหลอดเลือด (arterial remodeling) รวมถึงการฉีกขาดของคราบไขมันด้วย<sup>๖๐</sup>

นอกจากโรคไขมันชนิด LDL คอเลสเตอรอลในเลือดสูงแล้ว ภาวะเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดทำงานผิดปกติยังมีรายงานพบในผู้ป่วยไขมันชนิดไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงด้วย<sup>๖๑</sup> ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ โรคอ้วน<sup>๖๒</sup> ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่พบระดับอินซูลินในเลือดสูงและดื้อต่ออินซูลิน (hyperinsulinemia and insulin resistant states)<sup>๖๔,๖๕</sup> คนปกติที่มีประวัติครอบครัวเป็นเบาหวานทั้งชนิด ๑ (type I diabetes)<sup>๖๖,๖๗</sup> และชนิด ๒ (type II diabetes)<sup>๖๘</sup> คนปกติที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงแต่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบตั้งแต่อายุน้อย ซึ่งทั้งหมดก็คือปัจจัยเสี่ยงที่พบบ่อยของการเกิดโรค ACS นั่นเอง นอกจากนี้ยังมีรายงานพบในผู้ป่วยที่มีอาการแน่นหน้าอก (angina pectoris) แต่หลอดเลือดหัวใจปกติ (syndrome X)<sup>๖๙</sup> ผู้ป่วยอายุน้อยที่มีความเครียดซึ่งมีรายงานว่าสามารถทำให้เซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดทำงานผิดปกติแบบชั่วคราวได้<sup>๗๐,๗๑</sup> จึงเป็นเหตุผลสำคัญในการอธิบายการเกิดโรค ACS ในผู้ป่วยที่มีระดับ LDL คอเลสเตอรอลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติได้

### กำเนิดพยาธิของการฉีกขาดของคราบไขมันและการเกิดลิ่มเลือดอุดตัน (Pathogenesis of atherosclerosis plaque rupture and thrombosis)

Thieme และคณะได้ทำการศึกษาลักษณะทางกายวิภาคของคราบไขมันในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบโดยการส่องกล้อง (coronary angioscopic study) พบว่า ผู้ป่วยที่มีคราบไขมันที่ผนังหลอดเลือดหัวใจมีสีเหลือง (yellowish plaques) มีโอกาสเกิดโรค ACS มากกว่าผู้ป่วยที่มีคราบไขมันสีขาว (whitish plaques) ซึ่งมักจะพบในกลุ่มผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบเรื้อรัง (chronic stable angina)<sup>๗๒</sup> ต่อมา Ueda และคณะทำการศึกษา coronary angioscopic study ในกลุ่มผู้ป่วย ACS ชนิด ST elevation myocardial infarction (STEMI) พบว่าคราบไขมันที่ฉีกขาดและเป็นตำแหน่งที่เกิดลิ่มเลือดอุดตัน (culprit lesion) มีลักษณะเป็นสีเหลือง หลังจากนั้นติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา ๑๘ เดือนพบว่าคราบไขมัน

ดังกล่าวจะค่อยๆ เปลี่ยนเป็นสีขาวรวมถึงโอกาสการเกิดลิ่มเลือดอุดตันเฉียบพลันลดน้อยลงด้วย<sup>๗๓</sup> ดังนั้นจะเห็นว่าลักษณะคราบไขมันในผู้ป่วย ACS มีความแตกต่างจากผู้ป่วย chronic stable angina อย่างชัดเจน

ดังที่กล่าวแล้วข้างต้นว่าความแข็งแรงของคราบไขมัน ขึ้นอยู่กับความสมดุลระหว่างปริมาณของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและปริมาณของ extracellular matrix ที่สร้างโดยเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในคราบไขมันโดยเฉพาะ collagen type I ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของ fibrous cap กับ การสลายของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (apoptosis) และการยับยั้งการสร้างคอลลาเจนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ รวมถึงการย่อยสลายของ extracellular matrix โดย MMPs และ proteolytic enzymes ที่หลั่งออกมาจาก macrophages และ neutrophils ตามลำดับ ในผู้ป่วย ACS เชื่อว่าสมดุลดังกล่าวเสียไป โดยมีการสลายหรือยับยั้งการสร้างของ extracellular matrix มากกว่าการสร้างขึ้นทดแทน รวมถึงปริมาณเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในคราบไขมันลดลงด้วย ผลคือ fibrous cap มีลักษณะบางลงและไม่แข็งแรง เรียกว่า thin-cap fibroatheroma (TCFA) หรือ vulnerable plaque จากการศึกษาทางพยาธิวิทยาของ TCFA พบว่ามีลักษณะดังนี้ คือ ๑) fibrous cap มีความหนาน้อยกว่า ๖๕ ไมโครเมตร (thin fibrous cap)<sup>๗๔</sup> ๒) พบปริมาณไขมันสะสมภายในมาก (lipid-rich necrotic core) ๓) พบ macrophages, T lymphocytes อยู่ภายในปริมาณมาก โดยเฉพาะที่ขอบของคราบไขมัน (shoulder of plaque)<sup>๗๕</sup> ๔) พบเซลล์กล้ามเนื้อเรียบเพียงเล็กน้อย ซึ่งแตกต่างจากคราบไขมันที่พบในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจตีบเรื้อรังที่มีลักษณะผนังกันระหว่างหลอดเลือดกับคราบไขมันหนา (thick fibrous cap), มีปริมาณไขมันสะสมภายในและปริมาณเม็ดเลือดขาวน้อยแต่พบเซลล์กล้ามเนื้อเรียบปริมาณมาก เรียกลักษณะคราบไขมันดังกล่าวว่า stable plaque กระบวนการที่ทำให้โครงสร้างของคราบไขมันแตกต่างกัน คือ ภาวะการอักเสบ ดังมีหลักฐานที่สนับสนุน คือ ๑) inflammatory markers ในกระแสเลือด และ ๒) ลักษณะทางพยาธิวิทยาของ TCFA สำหรับ inflammatory markers ที่มีรายงานตรวจพบในผู้ป่วย ACS คือ C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) และ serum amyloid A<sup>๗๕</sup> โดยเฉพาะ CRP ซึ่งสามารถตรวจพบในกระแสเลือดสูงกว่าในหลอดเลือดหัวใจ<sup>๗๖</sup> โดยระดับ CRP ในกลุ่มผู้ป่วย ACS พบมีค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วย chronic stable angina<sup>๗๗</sup> และเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะยาวพบว่า กลุ่มผู้ป่วย ACS ที่มีค่า CRP ในกระแสเลือดสูงมีโอกาสเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำสูงกว่า

กลุ่มผู้ป่วย ACS ที่มีค่า CRP ในกระแสเลือดต่ำ<sup>๗๘</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาโรคไขมันในเลือดสูงโดยใช้ยาในกลุ่ม HMG CoA reductase (Hydroxymethylglutaryl CoA reductase) inhibitors หรือ statins สามารถลดระดับคอเลสเตอรอลและลดโอกาสเกิดหลอดเลือดหัวใจตีบซ้ำลงได้แล้วยังพบว่าระดับ CRP ของผู้ป่วยลดลงด้วย<sup>๗๙</sup> สำหรับหลักฐานทางพยาธิวิทยาของ TCFA ซึ่งประกอบด้วยปริมาณเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญต่อภาวะการอักเสบมากกว่าใน stable plaque เช่น macrophages, lymphocytes, neutrophils, mast cells, platelets, เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ รวมถึง extracellular matrix, lipids, acellular lipid rich debris<sup>๘๐</sup> และ pro-inflammatory cytokines ต่างๆ เช่น IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, M-CSF ซึ่งล้วนแล้วแต่มีบทบาทเพิ่มความรุนแรงของภาวะการอักเสบโดยเฉพาะกระตุ้นให้ foam cells สร้าง MMPs มากขึ้น<sup>๘๐,๘๑</sup> และมีการตรวจพบ neutral proteases เอนไซม์ซึ่งมีผลต่อการย่อยสลาย extracellular matrix เพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ความแข็งแรงของคราบไขมันลดลงด้วย

ตำแหน่งของ TCFA มักพบที่ตำแหน่งส่วนต้นและบริเวณกลางๆ ของหลอดเลือดโดยพบบริเวณ proximal left anterior descending artery, proximal left circumflex artery และ mid to proximal right coronary artery<sup>๘๒</sup> ซึ่งสอดคล้องกับตำแหน่งของการเกิดคราบไขมันซึ่งมักพบที่ส่วนต้นของหลอดเลือด (proximal segment) ส่วนโค้ง (bend point) หรือตำแหน่งแยกสาขา (bifurcation)<sup>๑๒,๘๓,๘๔</sup> โอกาสพบน้อยในส่วนปลายของหลอดเลือด (distal segment)<sup>๕,๘๔-๘๖</sup> จากตำแหน่งที่ตรวจพบดังกล่าวเชื่อว่าการไหลเวียนของเลือด (hemodynamic factors) มีผลต่อการเกิดคราบไขมัน และภาวะการอักเสบภายในคราบไขมันด้วย โดยพบว่า การไหลเวียนของเลือดที่มีลักษณะขนานไปกับหลอดเลือด (laminar flow) ซึ่งมักพบที่ตำแหน่งส่วนปลายของหลอดเลือดเนื่องจากมีสาขาแยกและส่วนโค้งน้อย แรงกระทำอันเกิดจากการไหลเวียนของเลือดต่อผนังหลอดเลือดจึงปกติ (normal shear stress) เซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดในตำแหน่งนี้มีรูปร่างปกติ (elongated shape)<sup>๗,๘๕,๘๖</sup> หน้าที่ควบคุม vascular permeability ปกติ นอกจากนี้ laminar flow ยังสามารถป้องกันการเกิดคราบไขมันได้ด้วย<sup>๘๗</sup> โดยกระตุ้นเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดผ่านทาง Kruppel-like factor 2 (KLF-2) สร้าง NO และ thrombomodulin (TM) มากขึ้น ซึ่งนอกจากมีคุณสมบัติในการขยายหลอดเลือดแล้ว ยังมีคุณสมบัติยับยั้งการเกิดภาวะการอักเสบด้วย นอกจากนี้ KLF-2 ยังสามารถยับยั้ง nuclear factor Kappa B (NFkB) ซึ่งทำหน้าที่ในการ

ควบคุมยีน (genes) ต่างๆ ที่มีบทบาทต่อการเกิดภาวะการอักเสบ ผลที่ได้คือ ปริมาณ VCAM-1 ที่ผิวเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดลดลง มีการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดโดยการลดการเกิด tissue factor และเพิ่มการสลายตัวของลิ่มเลือดโดยลด plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)<sup>๘๘,๘๙</sup> ในขณะที่การไหลเวียนของเลือดที่มีการเปลี่ยนแปลง (disturbed flow) เนื่องจากกระแทกส่วนโค้งหรือตำแหน่งแยกสาขาซึ่งมักพบที่ส่วนต้นของหลอดเลือดส่งผลให้แรงกระทำอันเกิดจากการไหลเวียนของเลือดต่อผนังหลอดเลือดผิดปกติ (abnormal shear stress) ผลที่ตามมาคือเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดในตำแหน่งดังกล่าวมีการหดตัว (retract) เปลี่ยนรูปร่างเป็นแบบ polygonal shape<sup>๗,๘๕,๙๐</sup> ทำให้การควบคุม vascular permeability ผิดปกติ<sup>๗,๘๕,๘๘</sup> LDL คอเลสเตอรอลหรือเซลล์เม็ดเลือดขาวสามารถแทรกตัวผ่านเข้ามาในชั้น subendothelium ได้ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดคราบไขมัน รวมถึงลักษณะโครงสร้างของหลอดเลือดส่วนต้นมีความหนาของชั้น Tunica media มากกว่าในตำแหน่งส่วนปลาย ปริมาณเซลล์กล้ามเนื้อเรียบซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิดคราบไขมันจึงมีมากกว่าโอกาสการเกิดคราบไขมันในหลอดเลือดส่วนต้นจึงมากกว่าในส่วนปลาย<sup>๕,๘๔-๘๖,๙๐</sup> นอกจากนี้ความแรงของการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดส่วนต้นมีค่าสูง ส่งผลให้เกิดแรงกระทำต่อผนังหลอดเลือดส่วนต้นมีค่าสูงด้วย (high flow/high shear stress) ซึ่งแตกต่างจากความแรงของการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดส่วนปลายที่มีค่าต่ำกว่า (low flow/low shear stress) โดยพบว่าตำแหน่งคราบไขมันที่มี high flow/high shear stress สามารถตรวจพบ macrophages ในคราบไขมันปริมาณมาก บ่งบอกถึงมีความรุนแรงของภาวะการอักเสบมีมาก ในขณะที่ตำแหน่งคราบไขมันที่มี low flow/low shear stress สามารถตรวจพบเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในคราบไขมันปริมาณมาก<sup>๙๑</sup> บ่งบอกถึงคราบไขมันนั้นมีความแข็งแรง ดังนั้นความแข็งแรงของคราบไขมันในส่วนต้นจึงน้อยกว่าโอกาสการเกิดคราบไขมันลักษณะในตำแหน่งหลอดเลือดส่วนต้น จึงมีมากกว่า

เมื่อคราบไขมันลักษณะนี้จะมีการกระตุ้นกระบวนการการแข็งตัวของเลือด (coagulation system) ซึ่งเป็นกลไกทางธรรมชาติที่ร่างกายพยายามสมานรอยแผล โดยเริ่มจาก primary coagulation system คือเกร็ดเลือดมาเกาะติดกับคอลลาเจนบริเวณที่มีการฉีกขาดโดย von Willebrand factor เรียกว่า platelet adhesion<sup>๙๒</sup> หลังจากนั้นมีการเปลี่ยนแปลงผิวเซลล์ของเกร็ดเลือดโดยเฉพาะมี

การเพิ่ม glycoprotein IIb/IIIa receptor มากขึ้น รวมถึงการหลั่ง adhesive proteins เช่น fibrinogen, von Willibran factor, P selectin, thrombospondin มีการหลั่ง coagulation factors เช่น factor V, factor XI, PAI-1 มีการหลั่ง inflammatory factors เช่น PF4, PDGF, CD40L จาก  $\alpha$  granules และมีการหลั่ง platelet agonist เช่น adenosine diphosphate (ADP), adenosine triphosphate (ATP), magnesium, calcium, serotonin จาก  $\gamma$  granules ซึ่งสารต่างๆ ที่หลั่งออกมานี้ กระตุ้นให้ภาวะการอักเสบและโอกาสเกิดลิ่มเลือดสูงขึ้น เรียกขั้นตอนนี้ว่า platelet activation ขั้นตอนสุดท้ายคือ platelet aggregation โดยเกร็ดเลือดเกาะติดซึ่งกันและกันโดย fibrin เชื่อมต่อที่ glycoprotein IIb/IIIa receptors<sup>๕๓</sup> สำหรับ secondary coagulation system เริ่มต้นจาก extrinsic pathway โดยเลือดที่เกาะผ่านคราบไขมันที่ฉีกขาดสัมผัสกับ tissue factor (TF)<sup>๕๔</sup> ที่อยู่ภายในคราบไขมัน TF จะจับกับ factor VII/VIIa ในกระแสเลือดเกิดเป็น TF-VIIa complex หลังจากนั้นจึงเริ่มกระตุ้น intrinsic pathway ทำงานต่อโดยผ่าน factor IXa, Xa ตามลำดับ สุดท้ายเกิด thrombin ซึ่งสามารถเปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin เกิดเป็นก้อนลิ่มเลือด (thrombus) ในหลอดเลือดหัวใจ ในผู้ป่วยบางรายก้อนลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นอาจมีขนาดเล็กทำให้ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดมีการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยไม่มีผลต่อการไหลเวียนของเลือด ผู้ป่วยอาจไม่มีการแสดงใดๆ ทั้งสิ้น แต่ผลที่ตามมาคือ ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดมีขนาดเล็กลงอย่างค่อยเป็นค่อยไป เนื่องจากมีเลือดเกาะเข้ามาในคราบไขมัน และมีขบวนการสมานแผล (healing process) ทำให้มีการสร้างคอลลาเจนและกล้ามเนื้อเรียบมากขึ้น การขยายขนาดของคราบไขมันสามารถขยายเข้ามาด้านในของหลอดเลือดอย่างช้าๆ<sup>๕๕</sup> ก้อนเนื้อหัวใจจึงมีการปรับตัวจากการขาดเลือดไปเลี้ยง ในขณะที่พังก้อนเนื้อหัวใจ ยังคงได้รับเลือดในปริมาณเพียงพอ ผู้ป่วยจึงไม่มีการแน่นหน้าอก แต่ในขณะที่ออกกำลังกาย ก้อนเนื้อหัวใจต้องการปริมาณเลือดไปเลี้ยงมากขึ้นแต่หลอดเลือดหัวใจที่ตีบไม่สามารถส่งเลือดไปเลี้ยงได้เพียงพอ ผู้ป่วยจึงมีอาการแน่นหน้าอก (chest discomfort on exertion) ซึ่งเป็นกลุ่มอาการของ chronic stable angina สำหรับผู้ป่วย ACS พบว่าการฉีกขาดของคราบไขมันมักเกิดในหลอดเลือดที่มีขนาดการตีบตันตั้งแต่ต้นน้อยกว่า ๕๐%<sup>๕๖</sup> และก้อนลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดหัวใจมีขนาดใหญ่จึงมีการเปลี่ยนแปลงโดยการลดขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้ก้อนเนื้อหัวใจส่วนปลายต่อตำแหน่งนั้นได้รับ

เลือดไปเลี้ยงไม่เพียงพอกับความต้องการ กล้ามเนื้อหัวใจจึงขาดเลือดไปเลี้ยงอย่างเฉียบพลัน โดยที่ถ้าก้อนลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นมีขนาดใหญ่และอุดตันหลอดเลือดทั้งหมด ๑๐๐% จะเป็นพยาธิกำเนิดของโรค ACS ชนิด STEMI ลักษณะลิ่มเลือดมักมีสีแดง (reddish thrombus) ประกอบด้วยไฟบรินเป็นจำนวนมาก (fibrin-rich thrombus)<sup>๕๗</sup> แต่ถ้าก้อนลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นอุดตันหลอดเลือดหัวใจเกือบทั้งหมดโดยที่ยังมีเลือดไหลผ่านได้บ้างแต่ไม่เพียงพอต่อความต้องการของกล้ามเนื้อหัวใจส่วนปลาย จะเป็นพยาธิกำเนิดของโรค ACS ชนิด Non STEMI หรือ Unstable angina (UA) ลักษณะลิ่มเลือดมักมีสีขาวหรือเทา (grayish-white thrombus) ซึ่งประกอบด้วยเกร็ดเลือดจำนวนมาก (platelet-rich thrombus)<sup>๕๘</sup> สามารถวินิจฉัยแยกโรคโดยการตรวจ cardiac biomarkers ในกระแสเลือดเช่น Troponin T หรือ Troponin I ซึ่งเป็นหลักฐานแสดงถึงมีกล้ามเนื้อหัวใจตายเกิดขึ้นโดยถ้าพบผลเลือด cardiac biomarkers ให้ค่าบวก การวินิจฉัยคือ Non STEMI ถ้าให้ผลลบ การวินิจฉัย คือ UA

## สรุป

กำเนิดพยาธิของโรคหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (ACS) ที่พบบ่อยที่สุดเกิดจากการฉีกขาดของคราบไขมัน (atherosclerosis plaque rupture) โดยมีสาเหตุที่สำคัญคือ ภาวะการอักเสบ (inflammatory process) ซึ่งมีบทบาทตั้งแต่จุดเริ่มต้นของการเกิดคราบไขมัน (atherosclerosis plaque) โดยเริ่มจากเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดทำงานผิดปกติ (endothelial dysfunction) รวมถึงมีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของหลอดเลือดหัวใจ (arterial remodeling) และความแข็งแรงของคราบไขมัน โดยคราบไขมันที่พบในผู้ป่วย ACS มีลักษณะบางพร้อมฉีกขาดได้ง่าย (vulnerable plaque หรือ thin cap fibroatheroma) ตลอดจนมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดหัวใจโดยผ่านกระบวนการการแข็งตัวของเลือด (coagulation system) ให้ทำงานมากกว่าปกติ ความรุนแรงของภาวะการอักเสบในร่างกายผู้ป่วยแต่ละคนแตกต่างกันเชื่อว่าเกิดจากปัจจัยหลายๆ อย่าง เช่น ระดับไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และกรรมพันธุ์ อย่างไรก็ตามโอกาสการเกิดโรค ACS ในผู้ป่วยแต่ละคนขึ้นอยู่กับสมดุลของปัจจัย ๓ ข้อ คือ

๑. ขนาดของคราบไขมัน (atherosclerosis plaque burden)

๒. ความรุนแรงของภาวะการอักเสบ (severity of

inflammatory process)

๓. ขนาดของก้อนลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดหัวใจ (thrombus size)

ผู้ป่วย ACS คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของปัจจัยทั้ง ๓ ข้อสูง ดังนั้นหากเราเข้าใจถึงพยาธิกำเนิดของโรค รวมถึงสามารถควบคุมปัจจัยดังกล่าวทั้ง ๓ ข้อได้ ก็จะสามารถนำไปสู่การรักษาผู้ป่วย ACS ทั้งในระยะเฉียบพลัน และป้องกันการเกิดโรคซ้ำในระยะยาว (secondary prevention) รวมถึงการวางแผนป้องกันการเกิดโรค ACS ในกลุ่มประชากรปกติที่ยังไม่มีอาการแสดง (primary prevention) ได้อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด

### เอกสารอ้างอิง

๑. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006; 113:e85-151.
๒. Philippe Gabriel S, Robert JG, Joel MG, Keith AAF, Kim AE, Marcus DF, et al. Baseline characteristics, management practices, and in-hospital outcomes of patients hospitalized with acute coronary syndromes in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am J Cardiol* 2002;90:358-63.
๓. Srimahachota S, Kanjanavanit R, Boonyaratavej S, Boonsom W, Veerakul G, Tresukosol D. Demographic, management practices and in-hospital outcomes of Thai Acute Coronary Syndrome Registry (TACSR): the difference from the Western world. *J Med Assoc Thai* 2007;90:Suppl 1:-11.
๔. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(8\_Suppl\_C): C13-8.
๕. Burke AP, Weber DK, Kolodgie FD, Farb A, Taylor AJ, Virmani R. Pathophysiology of Calcium Deposition in Coronary Arteries. *Herz* 2001;26: 239-44.
๖. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:420-5.
๗. Gravanis M. Histopathology of atherosclerosis. In: Wilson PWF, ed. *Atlas of atherosclerosis: Risk factors and treatment*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia. Current Medicine Group, 2000:1-19.
๘. Libby P. Molecular Bases of the Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50.
๙. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood* 1998;91:3527-61.
๑๐. Wolinsky H. A proposal linking clearance of circulating lipoproteins to tissue metabolic activity as a basis for understanding atherogenesis. *Circ Res* 1980;47:301-11.
๑๑. Davies MJ. Stability and Instability: Two Faces of Coronary Atherosclerosis: The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation* 1996;94:2013-20.
๑๒. Ross R. Atherosclerosis. An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
๑๓. Yano K, Gale D, Massberg S, Cheruvu PK, Monahan-Earley R, Morgan ES, et al. Phenotypic heterogeneity is an evolutionarily conserved feature of the endothelium. *Blood* 2007;109:613-5.
๑๔. Cooke JP. Flow, NO, and atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:768-70.
๑๕. Davidge ST. Prostaglandin H Synthase and Vascular Function. *Circ Res* 2001;89:650-60.
๑๖. Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, DiChiara M, Medoff BD, et al. Patterns of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Intercellular Adhesion Molecule-1 Expression in Rabbit and Mouse Atherosclerotic Lesions and at Sites Predisposed to Lesion Formation. *Circ Res* 1999;85:199-207.
๑๗. The Expert Panel, Goodman DS, Hulley SB, Clark LT, Davis CE, Fuster V, et al. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 1988;148:36-69.
๑๘. Tavia G, William PC, Marthana CH, William BK, Thomas RD. High density lipoprotein as a

- protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med* 1977;62:707-14.
๑๙. Paoletti R, Gotto AM, Jr, Hajjar DP. Inflammation in Atherosclerosis and Implications for Therapy. *Circulation* 2004;109:III-20-6.
  ๒๐. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan Z-Q. Innate and Adaptive Immunity in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res* 2002;91:281-91.
  ๒๑. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:420-5.
  ๒๒. Kruth HS. Sequestration of aggregated low-density lipoproteins by macrophages. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:483-8.
  ๒๓. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JAE. Oxidized Lipoproteins Degrade the Endothelial Surface Layer : Implications for Platelet-Endothelial Cell Adhesion. *Circulation* 2000;101:1500-2.
  ๒๔. Potter DD, Sobey CG, Tompkins PK, Rossen JD, Heistad DD. Evidence That Macrophages in Atherosclerotic Lesions Contain Angiotensin II. *Circulation* 1998;98:800-7.
  ๒๕. Szmítko PE, Wang C-H, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New Markers of Inflammation and Endothelial Cell Activation: Part I. *Circulation* 2003;108:1917-23.
  ๒๖. Young JL, Libby P, Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2002;88:554-67.
  ๒๗. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, Zhu S, Chen M, Iiyama M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001;107:1255-62.
  ๒๘. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
  ๒๙. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest* 2000;105:1095-108.
  ๓๐. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. *J Clin Invest* 2001;108:785-91.
  ๓๑. Iuliano L, Mauriello A, Sbarigia E, Spagnoli LG, Violi F. Radiolabeled Native Low-Density Lipoprotein Injected Into Patients With Carotid Stenosis Accumulates in Macrophages of Atherosclerotic Plaque : Effect of Vitamin E Supplementation. *Circulation* 2000;101:1249-54.
  ๓๒. Tabas I. Consequences of cellular cholesterol accumulation: basic concepts and physiological implications. *J Clin Invest* 2002;110:905-11.
  ๓๓. Ihling C, Szombathy T, Bohrmann B, Brockhaus M, Schaefer HE, Loeffler BM. Coexpression of Endothelin-Converting Enzyme-1 and Endothelin-1 in Different Stages of Human Atherosclerosis. *Circulation* 2001;104:864-9.
  ๓๔. Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V, Ihling C. Tissue Endothelin-1 Immunoreactivity in the Active Coronary Atherosclerotic Plaque: A Clue to the Mechanism of Increased Vasoreactivity of the Culprit Lesion in Unstable Angina. *Circulation* 1995;91:941-7.
  ๓๕. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J* 1988;60:459-64.
  ๓๖. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Herderick EE, et al. Association of Coronary Heart Disease Risk Factors With Microscopic Qualities of Coronary Atherosclerosis in Youth. *Circulation* 2000;102:374-9.
  ๓๗. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High Prevalence of Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Teenagers and Young Adults : Evidence From Intravascular Ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
  ๓๘. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev*

- Immunol 2006;6:508-19.
๓๕. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, Fishbein MC, Kubo N, Cheroutre H, et al. Overexpression of Interleukin-10 by Activated T Lymphocytes Inhibits Atherosclerosis in LDL Receptor-Deficient Mice by Altering Lymphocyte and Macrophage Phenotypes. *Circ Res* 2002; 90:1064-71.
  ๔๐. Ait-Oufella H, Salomon BL, Potteaux S, Robertson A-KL, Gourdy P, Zoll J, et al. Natural regulatory T cells control the development of atherosclerosis in mice. *Nat Med* 2006;12:178-80.
  ๔๑. Mor A, Planer D, Luboshits G, Afek A, Metzger S, Chajek-Shaul T, et al. Role of Naturally Occurring CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Experimental Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27:893-900.
  ๔๒. Hansson GK, Robertson A-KL, Grainger DJ. TGF- $\beta$  in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e137-8.
  ๔๓. Salonen JT, Korpela H, Salonen R, Nyyssonen K, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-7.
  ๔๔. Fredrikson GN, Hedblad B, Berglund G, Alm R, Ares M, Cercek B, et al. Identification of Immune Responses Against Aldehyde-Modified Peptide Sequences in ApoB Associated With Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:872-8.
  ๔๕. Binder CJ, Shaw PX, Chang M-K, Boullier A, Hartvigsen K, Horkko S, et al. Thematic review series: The Immune System and Atherogenesis. The role of natural antibodies in atherogenesis. *J Lipid Res* 2005;46:1353-63.
  ๔๖. Xu Q, Kiechl S, Mayr M, Metzler B, Egger G, Oberhollenzer F, et al. Association of Serum Antibodies to Heat-Shock Protein 65 With Carotid Atherosclerosis : Clinical Significance Determined in a Follow-Up Study. *Circulation* 1999; 100:1169-74.
  ๔๗. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:469-75.
  ๔๘. Geng Y-J, Libby P. Progression of Atheroma: A Struggle Between Death and Procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1370-80.
  ๔๙. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet J-M, Tedgui A. Shed Membrane Microparticles With Procoagulant Potential in Human Atherosclerotic Plaques : A Role for Apoptosis in Plaque Thrombogenicity. *Circulation* 1999;99:348-53.
  ๕๐. Mulvihill ER, Jaeger J, Sengupta R, Ruzzo WL, Reimer C, Lukito S, et al. Atherosclerotic Plaque Smooth Muscle Cells Have a Distinct Phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1283-9.
  ๕๑. Wight TN, Merrilees MJ. Proteoglycans in Atherosclerosis and Restenosis: Key Roles for Versican. *Circ Res* 2004;94:1158-67.
  ๕๒. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94:2493-503.
  ๕๓. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:297-306.
  ๕๔. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and Direction of Arterial Remodeling in Stable Versus Unstable Coronary Syndromes : An Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* 2000;101:598-603.
  ๕๕. Pipp F, Heil M, Issbrucker K, Ziegelhoeffer T, Martin S, van den Heuvel J, et al. VEGFR-1-Selective VEGF Homologue PlGF Is Arteriogenic: Evidence for a Monocyte-Mediated Mechanism. *Circ Res* 2003;92:378-85.
  ๕๖. Moulton KS. Angiogenesis in atherosclerosis: gathering evidence beyond speculation. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:548-55
  ๕๗. Feletou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction:

- a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291:H985-1002.
๕๘. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil Infiltration of Culprit Lesions in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2002;106:2894-900.
๕๙. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest* 2005;115:3378-84.
๖๐. Schonbeck U, Lipp P. The CD40/CD154 receptor/ligand dyad. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:4-43.
๖๑. Johnson JL, Jackson CL, Angelini GD, George SJ. Activation of Matrix-Degrading Metalloproteinases by Mast Cell Proteases in Atherosclerotic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1707-15.
๖๒. Lundman P, Eriksson MJ, Stuhlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:111-6.
๖๓. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR, Jr., Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1523-8.
๖๔. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, et al. Insulin Causes Endothelial Dysfunction in Humans: Sites and Mechanisms. *Circulation* 2002;105:576-82.
๖๕. Shinozaki K, Hirayama A, Nishio Y, Yoshida Y, Ohtani T, Okamura T, et al. Coronary endothelial dysfunction in the insulin-resistant state is linked to abnormal pteridine metabolism and vascular oxidative stress. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1821-8.
๖๖. Clarkson P, Celermajer D, Donald A, Sampson M, Sorensen K, Adams M, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:573-9.
๖๗. Makimattila S, Virkamaki A, Groop P-H, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J, et al. Chronic Hyperglycemia Impairs Endothelial Function and Insulin Sensitivity Via Different Mechanisms in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Circulation* 1996; 94:1276-82.
๖๘. Balletshofer BM, Rittig K, Enderle MD, Volk A, Maerker E, Jacob S, et al. Endothelial Dysfunction Is Detectable in Young Normotensive First-Degree Relatives of Subjects With Type 2 Diabetes in Association With Insulin Resistance. *Circulation* 2000; 101:1780-4.
๖๙. Piatti P, Fragasso G, Monti LD, Setola E, Lucotti P, Fermo I, et al. Acute Intravenous L-Arginine Infusion Decreases Endothelin-1 Levels and Improves Endothelial Function in Patients With Angina Pectoris and Normal Coronary Arteriograms: Correlation With Asymmetric Dimethylarginine Levels. *Circulation* 2003;107:429-36.
๗๐. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental Stress Induces Transient Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation* 2000;102:2473-8.
๗๑. Spieker LE, Hurlimann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S, et al. Mental Stress Induces Prolonged Endothelial Dysfunction via Endothelin-A Receptors. *Circulation* 2002;105:2817-20.
๗๒. Thieme T, Wernecke K, Meyer R, Brandenstein E, Habedank D, Hinz A, et al. Angioscopic evaluation of atherosclerotic plaques: validation by histomorphologic analysis and association with stable and unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1-6.
๗๓. Ueda Y, Asakura M, Yamaguchi O, Hirayama A, Hori M, Kodama K. The healing process of infarct-related plaques: Insights from 18 months of serial angioscopic follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1916-22.
๗๔. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, et al. Pathologic assessment of the

- vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004; 90:1385-91.
๙๕. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Buffon A, Rebuzzi AG, et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1696-703.
๙๖. Maier W, Altwegg LA, Corti R, Gay S, Hersberger M, Maly FE, et al. Inflammatory Markers at the Site of Ruptured Plaque in Acute Myocardial Infarction: Locally Increased Interleukin-6 and Serum Amyloid A but Decreased C-Reactive Protein. *Circulation* 2005;111:1355-61.
๙๗. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;25:401-8.
๙๘. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated Levels of C-Reactive Protein at Discharge in Patients With Unstable Angina Predict Recurrent Instability. *Circulation* 1999;99:855-60.
๙๙. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-Reactive Protein Levels and Outcomes after Statin Therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
๑๐. Galis ZS, Sukhova GK, Kranzhofer R, Clark S, Libby P. Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:402-6.
๑๑. Uzui H, Harpf A, Liu M, Doherty TM, Shukla A, Chai N-N, et al. Increased Expression of Membrane Type 3-Matrix Metalloproteinase in Human Atherosclerotic Plaque: Role of Activated Macrophages and Inflammatory Cytokines. *Circulation* 2002;106:3024-30.
๑๒. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16:285-92.
๑๓. Gotsman M, Rosenheck S, Nassar H, Welber S, Sapoznikov D, Mosseri M, et al. Angiographic findings in the coronary arteries after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992; 70:715-23.
๑๔. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326:310-8.
๑๕. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:369-77.
๑๖. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling: Molecular, Cellular, and Vascular Behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379-93.
๑๗. Parmar KM, Larman HB, Dai G, Zhang Y, Wang ET, Moorthy SN, et al. Integration of flow-dependent endothelial phenotypes by Kruppel-like factor 2. *J Clin Invest* 2006;116:49-58.
๑๘. Libby P, Aikawa M, Jain MK. Vascular endothelium and atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2006;285-306.
๑๙. SenBanerjee S, Lin Z, Atkins GB. KLF2 is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. *J Exp Med* 2004; 199:1305-15.
๒๐. Gimbrone MA, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997;99:1809-13.
๒๑. Dirksen MT, van der Wal AC, van den Berg FM, van der Loos CM, Becker AE. Distribution of Inflammatory Cells in Atherosclerotic Plaques Relates to the Direction of Flow. *Circulation* 1998; 98:2000-3.
๒๒. Savage B, Almus-Jacobs F, Ruggeri ZM. Specific Synergy of Multiple Substrate Receptor Interactions in Platelet Thrombus Formation under Flow. *Cell*

- 1998;94:657-66.
๕๓. Mehta SR, Yusuf S. Short- and long-term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:79S-88S.
๕๔. Hasenstab D, Lea H, Hart CE, Lok S, Clowes AW. Tissue Factor Overexpression in Rat Arterial Neointima Models Thrombosis and Progression of Advanced Atherosclerosis. *Circulation* 2000; 101:2651-7.
๕๕. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265-8.
๕๖. Little W, Constantinescu M, Applegate R, Kutcher M, Burrows M, Kahl F, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation* 1988;78:1157-66.
๕๗. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326:287-91.