

- thematosis[J]. *J Invasive Cardiol*, 2002, 14(11):694-696.
- [33] Lee CH, Chan MY. Dilemma of drug-eluting stent implantation in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 114(3):e107-e108.
- [34] Lee CH, Chong E, Low A, et al. Long-term follow-up after percutaneous coro-

nary intervention in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Cardiol*, 2008, 126(3):430-432.

收稿日期:2016-02-19

缺血性心脏病再认识

翟恒博 综述 刘俊 审校

(大连医科大学附属第一医院心血管内科, 辽宁 大连 116000)

【摘要】缺血性心脏病是一种常见的导致心肌缺血、缺氧甚至坏死的慢性非传染性疾病, 严重地威胁着人群健康。既往认为, 缺血性心脏病的发生主要与冠状动脉的功能或器质性改变所引起的冠状动脉血流和心肌需氧量之间的不平衡有关。近年来, 随着各国学者对缺血性心脏病研究的不断深入, 对该病的认识逐渐从“以冠状动脉狭窄为中心”到“心肌缺血为中心”转变, 即缺血性心脏病的发生是冠状动脉狭窄、炎症反应、血小板和凝血功能亢进、血管痉挛、微血管功能异常和内皮功能障碍等多个因素共同作用的结果。现从发病机制、临床诊断和干预措施等多个方面就新近缺血性心脏病进展做一简要介绍。

【关键词】缺血性心脏病; 心肌缺血; 再认识; 发病机制; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.018

Rethinking of Ischemic Heart Disease

ZHAI Hengbo, LIU Jun

(1. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, China*)

【Abstract】 Ischemic heart disease(IHD) is a common chronic non-communicable disease that leads to myocardial ischemia, hypoxia and even necrosis, posing a serious threat to human health. It is believed previously that the occurrence of IHD is mainly related to imbalance between coronary blood flow and myocardial oxygen demand caused by functional or organic changes in coronary artery. In recent years, IHD research in various countries has been increased, and their awareness of the disease is gradually changed from “the center of coronary artery stenosis” to “the center of myocardial ischemia”, meaning that the occurrence of IHD is the result of concurrent multiple factors such as coronary artery stenosis, inflammatory response, platelets and coagulation hyperthyroidism, vasospasm, microvascular dysfunction and endothelial dysfunction and more. This paper attempts to make a brief introduction of recent progress of IHD from many aspects of pathogenesis, clinical diagnosis and intervention measures.

【Key words】 Ischemic heart disease; Myocardial ischemia; Recognition; Pathogenesis; Diagnosis; Therapy

1 缺血性心脏病的认识意义

缺血性心脏病是心血管疾病患者死亡的重要原因, 也是导致心力衰竭的首要因素。心血管危险因素持续增加, 缺血性心脏病已成为 20 世纪西方发达国家的主要死因^[1], 严重威胁人类健康。据估计中国每年

约 350 万人死于心血管疾病, 而其中死因为缺血性心脏病患者超过 30%^[2], 心血管病病死率上升正是由于缺血性心脏病死亡上升所致, 作为目前社会的重大负担而广受关注, 因此, 对缺血性心脏病的正确认识具有重要意义。近年, 大量研究发现无论是否存在冠状

作者简介: 翟恒博(1990—), 在职硕士, 主要从事冠心病研究。Email: zhaihengbo1990@163.com

通信作者: 刘俊(1961—), 主任医师, 主要从事冠心病心肌梗死、心绞痛、高血压病、心力衰竭及心肌病等心血管病的临床研究。Email: dalianliu-jun@medmail.com.cn

动脉阻塞,缺血性心脏病均可发生,且动脉粥样硬化所致狭窄仅为多因素病理生理学机制之一^[3],识别无冠状动脉狭窄患者心肌缺血症状体征下的潜在病理生理学机制具有重要意义,心肌缺血发病机制的多因素模型逐渐建立,对该病的认识逐渐从心外膜冠状动脉粥样硬化阻塞转向微循环和心肌细胞缺血,研究显示对于无缺血证据的狭窄病变,再血管化相对于积极药物治疗,长期预后并未得到明显改善,缺血性心脏病的临床管理也不再以解除狭窄为唯一手段,由此带来诊疗技术的进步及治疗策略的转变。

2 缺血性心脏病概述

缺血性心脏病以冠状动脉血流与心肌需求不平衡而致的心肌缺血性损伤为主要特征,既往称为冠心病,即血清脂质类物质沉积冠状动脉表面形成斑块,使血管腔狭窄或者阻塞,或因冠状动脉功能性改变导致心肌缺血缺氧甚至坏死而引起的心脏病。冠状动脉的多种疾病均可导致心肌供氧不足,其中冠状动脉粥样硬化为最常见的病因。心肌缺血的概念最早起源于动物试验,发现受最大冠状动脉血管扩张能力的限制,减少扩张冠状动脉直径 50% 时对冠状动脉血流的影响与静息状态下冠状动脉狭窄 85% 的冠状动脉血流量显著下降一致,从而使实验室中冠状动脉血流储备的概念迅速转为临床,冠状动脉直径狭窄 $\geq 50\%$ 为血流动力学意义的狭窄,诊断为冠心病,冠状动脉直径狭窄 $\geq 85\%$ 为严重冠状动脉狭窄,并进一步发展为缺血性狭窄,应进行介入治疗。然而,研究证实冠状动脉造影所显示冠状动脉狭窄程度与冠状动脉疾病功能性缺血的严重性非线性相关。许多有心肌缺血证据的患者冠状动脉造影并无明显异常,反之,部分患者造影显示严重冠状动脉狭窄甚至慢性闭塞而临床无心绞痛症状和心肌缺血的证据,故有缺血症状不一定有血管狭窄,有血管狭窄不一定有缺血,慢性冠状动脉狭窄与心肌缺血之间并非 1 对 1 的对应关系^[3]。

3 缺血性心脏病的病理生理学机制

3.1 冠状动脉狭窄

200 年前学者认为心外膜冠状动脉血管阻塞是心绞痛的发病机制,阻塞性冠状动脉粥样硬化狭窄为缺血性心脏病的本质病因,当时心外膜冠状动脉狭窄的压力影响及心肌血流的调节多局限于动物试验,认为缺血性心脏病的标志是冠状动脉血管主支的局限性狭窄,慢性阻塞性冠状动脉疾病等同于缺血性心脏病,心绞痛症状和冠状动脉狭窄之间的联系根深蒂固,许多医生会对缺乏冠状动脉狭窄患者所存在症状或缺血迹象产生怀疑,而给出“非典型”或“假阳性”的

评价。因此自 1960 年起冠状动脉造影对冠状动脉狭窄的评价已发展成为冠状动脉疾病诊断的金标准,1974 年血流储备的概念出现,则普遍认为狭窄程度越严重,冠状动脉储备能力越低,缺血事件的发生则越频繁,解除冠状动脉狭窄即为治疗缺血性心脏病的根本目的。近年 Caruso 等^[4]指出冠状动脉狭窄引起血流受限为冠状动脉性疾病特点,血流动力学改变与冠状动脉狭窄有很大相关性。随着研究深入,无论是 1999 年发表的 GUSTO II b 试验^[5]还是最近的 meta 分析^[6],均显示急性冠状动脉综合征患者冠状动脉造影可无明显狭窄,冠状动脉非阻塞性心肌梗死受到重视。2014 年 AUCITY 研究^[7]回顾性分析显示,与急性阻塞性冠状动脉疾病相比,冠状动脉非阻塞性心肌梗死有更高的 1 年死亡风险,因此冠状动脉狭窄不再为缺血性心脏病的唯一病因,直至目前,冠状动脉狭窄多为稳定型心绞痛的主要机制。

3.2 冠状动脉血栓形成及栓塞

100 年前冠状动脉血栓形成阻塞心外膜冠状动脉即成为急性冠状动脉综合征的主要发病机制,急性冠状动脉综合征并非由冠状动脉内粥样硬化斑块过大阻塞管腔引起,而多数由于轻中度冠状动脉狭窄合并易损斑块破裂或糜烂继发冠状动脉内血栓形成。血栓形成成为血管内皮、血流状态、血液凝固性共同参与,受炎症反应、内皮功能、缺血时间、纤维蛋白原与凝血因子及外周血清标志物等多因素影响,冠状动脉粥样硬化、冠状动脉血管长时间痉挛、血管收缩等均可继发血栓形成。冠状动脉粥样硬化斑块的急性破裂或糜烂并发局部血栓形成可造成急性冠状动脉血管闭塞,是导致急性冠状动脉综合征及心源性猝死的直接原因^[8]。纤维帽厚度 $< 65 \mu\text{m}$ 、脂质池较大的纤维化粥样斑块被认为是不稳定斑块,容易破裂诱发血栓形成进而导致急性冠状动脉综合征发生。冠状动脉血栓形成常源于动脉粥样硬化斑块纤维帽破裂,富含脂质的斑块核暴露,触发血小板聚集、凝血激活、纤维蛋白沉积,继发血栓形成,同时伴有活动性炎症反应,导致冠状动脉局部血流减少甚至引发远端冠状动脉栓塞。小部分的动脉血栓形成不伴有斑块破裂而是由于冠状动脉表面斑块糜烂、内皮缺失、胶原基质暴露,合并局部或全身的血栓前状态,进而诱发血栓形成^[9]。

冠状动脉内血栓形成与管腔狭窄程度无直接相关性,不同程度的冠状动脉狭窄均可并发血栓形成,合并斑块破裂则为急性心肌梗死的最常见原因。4% ~ 22% 的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者梗死相关动脉

狭窄 <50%, 进行血栓抽吸后可无显著残余狭窄, 且对于血栓抽吸有效、残余再狭窄 <20%、血管造影正常的患者无需植入支架, 且随访再狭窄发生率低, 无不良心血管事件发生^[10]。多项研究指出, 导致患者急性心源性或非心源性死亡的主要原因为血栓形成而非冠状动脉狭窄, 冠状动脉粥样硬化斑块表面自发性血栓形成, 可与斑块类型及狭窄程度无关。基于尸检或冠状动脉造影研究发现 4% ~ 7% 的急性心肌梗死患者无冠状动脉粥样硬化性病变, Shibata 等^[11] 对 1 776 例患者临床研究指出冠状动脉栓塞可作为一个高风险群体而需密切随访。

3.3 血管痉挛

冠状动脉痉挛在包括稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、心肌梗死, 甚至心源性猝死在内的缺血性心脏病的发病机制中发挥重要作用, 多于静息发作。受遗传及环境因素的影响, 冠状动脉痉挛在日本人中较流行, 乙酰胆碱试验或麦角新碱等冠状动脉内药物激发试验仍为目前冠状动脉痉挛诊断的“金标准”^[12], 冠状动脉痉挛通常被定义为冠状动脉血管直径减少 $\geq 75\%$, 同时合并有心肌缺血的症状^[13]。1959 年, Prinzmetal 等将冠状动脉痉挛引起的缺血性心绞痛命名为“变异型心绞痛”, 此类患者由于冠状动脉紧张度增加引起心肌供血不足, 而无心肌耗氧量增加, 从而提出冠状动脉痉挛性心绞痛, 并被冠状动脉造影所证实。2008 年日本循环学会将冠状动脉痉挛性心绞痛作为独立疾病, 并制定冠状动脉痉挛性心绞痛诊疗指南。近年研究证实心外膜冠状动脉及微血管痉挛可发生于非阻塞冠状动脉, 常弥漫分布于血管远端^[14]。

冠状动脉痉挛为多种因素复杂作用的结果, 冠状动脉痉挛患者多合并内皮功能障碍和轻度慢性炎症反应, 同时血栓形成可提高血浆超敏 C 反应蛋白水平, 进而增加冠状动脉痉挛的发生风险, 且多项研究证实冠状动脉痉挛患者存在内皮功能异常, 内皮一氧化氮活性降低、炎症反应、血管平滑肌细胞内钙离子水平升高、氧化应激、自主神经张力异常、胰岛素抵抗、遗传等多因素共同作用^[15], 其中吸烟和血脂代谢紊乱为冠状动脉痉挛性心绞痛的主要危险因素, 通过改善这些机制可缓解冠状动脉痉挛, 从而缓解缺血性心脏病的发生。

Tsujita 等^[16] 通过血管内超声对血管痉挛性心绞痛患者冠状动脉内斑块分析发现冠状动脉痉挛性心绞痛患者冠状动脉内以弥漫性纤维斑块为主, 且无性别差异, 并证实血管痉挛在动脉粥样硬化发展中的重要作用。轻中度狭窄冠状动脉反复缺血发作可由于

冠状动脉痉挛因素参与, 而且, 冠状动脉血管痉挛可导致非严重狭窄冠状动脉血管完全或接近闭塞导致心绞痛甚至心肌梗死, 同时长时间冠状动脉痉挛可继发血栓形成而诱发心肌梗死, 多支冠状动脉痉挛可诱发严重心律失常而致心源性猝死。

3.4 炎症

导致动脉粥样硬化不稳定性及其所致的急性冠状动脉综合征的发病机制中局部和全身炎症反应在急性冠状动脉综合征的病理生理学中发挥基础作用。动脉粥样硬化是与脂质代谢改变相关的一种炎症性疾病, 是心血管疾病的主要病因。单核巨噬细胞和 T 淋巴细胞可分泌多种调节分子, 激活内皮细胞, 增加血管反应性, 从而导致平滑肌细胞增生, 病变进展。此外, 斑块破裂常与内膜和外膜的炎症反应相关, 胶原纤维帽变薄, 富含脂质的坏死核心的增加, 向外重构, 增加斑块血管新生, 斑块内出血和钙化, 因此, 有着相似成分的未破裂斑块则为高危, 称为易损斑块。识别易损斑块将有助于预测急性冠状动脉闭塞风险, 也有助于积极的全身及局部治疗。斑块破裂被认为是由于细胞外基质合成减少而蛋白水解过度导致细胞外基质(包括保护性纤维帽)调节异常。炎症反应被认为在提供基质降解的金属蛋白酶及诱导基质合成的平滑肌细胞死亡中起重要作用。因此炎症标志物是预测易损斑块或高危斑块的最合理的潜在标志物^[8]。例如, 血浆 C 反应蛋白的升高即是缺血性心脏病发生的危险因素, 患者无论是否存在冠状动脉狭窄, 只要存在心绞痛等心肌缺血症状, 血浆 C 反应蛋白水平即可升高, 且炎症反应可参与动脉粥样硬化血栓形成等并发症。大量研究证实炎症反应机制在从脂纹形成到不稳定斑块所致急性冠状动脉事件的动脉粥样硬化全过程中均发挥重要作用。

3.5 微血管功能异常

近 20 年冠状动脉微血管功能异常在心肌缺血中的作用越来越受到重视, 冠状动脉微血管病变主要包括 X 综合征和冠状动脉内慢血流。1967 年 Likoff 等^[17] 对有心绞痛症状且心电图有缺血性改变, 但冠状动脉造影结果显示冠状动脉正常的患者分析研究后提出冠状动脉微血管功能异常。1973 年, Kemp 等^[18] 研究 X 综合征组患者具有典型心绞痛症状但冠状动脉造影正常, 提出 X 综合征这一概念。随着越来越多的证据支持, 1988 年, Cannon 等^[19] 提出了微血管心绞痛。如今微血管功能障碍(MCD)已成为缺血性心脏病发病机制的一部分^[20], 并成为女性患者慢性稳定型心绞痛的主要病因。近年研究指出 MCD 在男

性中的流行甚至与女性相当^[21]。研究发现神经肽 Y 或乙酰胆碱可造成微血管收缩而引发冠状动脉正常患者胸痛症状,但并无心外膜冠状动脉变化,对于直径 $< 500\ \mu\text{m}$ 的冠状动脉原发性功能失调是造成微血管性心绞痛的基础,此时即使无冠状动脉狭窄,冠状动脉血流储备也会下降。

3.6 内皮功能异常

内皮功能在动脉粥样硬化的早期起着关键作用,也与斑块的进展及动脉粥样硬化所致并发症相关,内皮功能障碍与冠状动脉血管生理功能相关,无论是否存在冠状动脉狭窄,血管内皮均可通过调节血管张力、血小板活性、平滑肌细胞增殖迁移、白细胞黏附聚集及血栓形成而在缺血性心脏病的发展中起重要作用^[22]。Matsuzawa 等^[23]在校正冠状动脉斑块的复杂性后,发现血管内皮功能的损伤可以显著预测未来心血管事件。并且,传统的方法对动脉粥样硬化性心血管疾病的评估是基于对相关危险因素的量化,然而传统意义的危险因素仅可解释 50% 冠心病患者,更多的例如精神、运动、基因及未知方面的评估无法量化,研究发现,内皮功能的评估可直接识别血管损伤,对于整体危险因素的评估是可靠的,可早期精确识别潜在易患个体,进而早期干预。在缺血性心脏病药物不断发展的今天,动脉粥样硬化的管理仍存在困难,评估并改善血管内皮功能进而改善血管整体状态将对缺血性心脏病的发生发展做出贡献。

4 缺血性心脏病的“太阳系”新概念

以上多种机制并非各自独立,而是相互作用、相互影响。冠状动脉痉挛及某些炎症因子可增加斑块的不稳定性,进而促进斑块破裂、血栓形成;而血栓形成可提高血浆超敏 C 反应蛋白等炎症因子水平,同时这些因子升高又可加重冠状动脉痉挛。内皮功能及其产生的炎症因子可参与动脉粥样硬化的发生发展,反过来这些因子可作用于冠状动脉内膜,引起内皮功能障碍,可见多种机制的一致性。动脉粥样硬化为多因素参与的病理生理过程,对于稳定型心绞痛患者,冠状动脉狭窄可能为主要发病机制,静息发作的缺血性胸痛可能由于轻中度冠状动脉狭窄合并冠状动脉痉挛所致,同时可伴有慢血流、微血管功能及内皮功能等因素参与,女性患者造影证实无冠状动脉狭窄则需除外 MCD 所致 X 综合征,而对于急性冠状动脉综合征患者“太阳学说”的多因素相互作用可发挥重要作用,因此缺血性心脏病的发病机制可为单一因素为主导或狭窄、血栓、痉挛、微循环、内皮功能多因素共同作用的结果。

综合以上缺血性心脏病的发病机制,没有狭窄并不意味着就没有缺血,需对缺血性心脏病重新认识,由缺血性心脏病单元发病机制的“狭窄斑块中心说”,建立一个缺血性心脏病多元发病机制的“心肌细胞中心说”。如果将心肌细胞作为模型的中心,那么所有的潜在病理及病理生理学机制均可参与,这将促进缺血性心脏病新的发展方向。缺血性心脏病是一个“多元制”的发病机制,而冠状动脉狭窄只是其中之一,2012 年 Mario 等^[3]提出缺血性心脏病的“太阳系”新概念:以心肌细胞为太阳,以严重冠状动脉狭窄、炎症、血小板和凝血功能、血管痉挛、微血管功能异常和内皮功能异常为 6 大行星。据此将稳定性缺血性心脏病分为包括冠状动脉大血管和微血管以及其他容量血管的病变的血管病因,及包括心肌细胞、细胞内和线粒体病变,以及血管外膜的脂肪细胞和细胞间质的肥大细胞的病变的非血管病因两大类。

Marzilli 教授“心肌细胞中心学说”的产生并非对传统缺血性心脏病概念的否定,而是提出了缺血性心脏病一种新的认识与诊治思维,首先要接受狭窄所致血流受限可作为缺血性心脏病的先决条件而非单一机制,并接受心肌缺血观念的调整及由此带来的诊断和治疗的转变,识别发病机制并针对病因诊断治疗可达到更佳的效果,更重要的是,在诊疗实践中,这种思维转变有时可能并未能具体识别导致心肌缺血的具体机制,然而准确识别心肌缺血,以保护缺血心肌细胞为中心仍具有重要意义。

5 缺血性心脏病临床诊断和病情评估相关技术

5.1 无创性检查

有无冠状动脉粥样硬化并非等同于心肌缺血,功能诊断越来越引起人们重视。2015 年 ACC 发表的 PROMISE 研究为一项大型前瞻性临床随机多中心协作研究,193 家医院入选 1 003 例疑似冠心病的中危胸痛患者,随访 2 年,结果表明解剖诊断测试即 CT 冠状动脉造影(CTA)与功能诊断测试[心电图运动负荷试验(ETT)、超声心动图负荷试验及核素试验]相比,两组患者的主要终点事件(死亡和心肌梗死)及次要终点事件(无阻塞性冠状动脉疾病的心导管操作等)相似,但 CTA 组射线暴露量较高。Late-Breaking 临床试验随访 3 年证实,CTA 组和功能诊断组患者在费用方面无显著差别^[24]。因此,对于中低危胸痛患者,应问清病史、缺血性胸痛的证据,针对性查体、心肌标志物、心电图,并进行其他功能检测、ETT、超声心动图负荷、血脂、血糖、肝肾功等危险因素评估。如 ETT 或其他功能试验阴性,针对危险因素及病因治疗即可;如 ETT 及功能试验强阳性或经积极药物治疗仍反复胸

痛发作,考虑直接进行冠状动脉造影(CAG)指导下进一步治疗。只有当功能试验不能给出明确结论时才进行CTA作为备选方案进行评估。此外,放射性核素心肌灌注显像用于了解缺血程度和部位,心脏磁共振成像技术在心内结构及功能的诊断中起重要的辅助诊断作用,由于其费用的昂贵,目前尚未广泛应用。

5.2 有创检查

CAG被视为诊断冠心病的首要检查方法,对于高危或低危患者,CAG等常规技术为诊断冠状动脉疾病的金标准,冠状动脉激发试验又可作为冠状动脉痉挛性心绞痛诊断的金标准。对于临界病变和多支病变需功能检查来评价冠状动脉病变与心肌缺血的关系,血流储备分数(FFR)为评价心肌缺血的金标准,FAME-II研究^[25]指出,FFR可指导稳定性冠心病治疗方案的选择,FFR ≤ 0.8 应进行经皮冠状动脉介入术治疗联合强化标准化药物治疗,FFR > 0.8 可单纯进行强化标准化药物治疗。对于不稳定型心绞痛,需血管内影像学来评价血管壁结构、斑块成分,血管内超声可识别斑块成分,并通过测定最小管腔面积指导临界病变的经皮冠状动脉介入术治疗。近红外光谱技术-血管内超声联合超声导管为识别脂质坏死核心的新技术,可纠正单纯冠状动脉造影对靶病变长度的低估,进而指导支架的选择^[26]。光学相干断层扫描斑块性质识别的特异性可达到组织水平的高分辨率,而被称为“光学活检”,识别急性冠状动脉综合征患者罪犯血管和易损斑块及术后评估支架贴壁情况,目前尚缺乏大型临床研究证实。

临界冠状动脉狭窄在急性和慢性缺血事件中均占相当大部分,对于造影不能评价的病变,新技术则具有重要的辅助意义,更多的研究将进一步证实其利弊。

6 缺血性心脏病的治疗

6.1 药物治疗

BARI-2D研究、COURAGE研究^[27]及人们对缺血性心脏病发病机制认识的逐渐转变,药物治疗已经成为缺血性心脏病治疗的安全有效的首选方法。目前冠心病二级预防药物广泛应用,抗心肌缺血药物包括短效硝酸酯类可缓解多数心绞痛发作时的症状; β 受体阻滞剂适用于高交感神经张力及劳力性心绞痛患者,如静息心率快者,其效果可优于硝酸酯类和钙离子通道阻滞剂;钙离子通道阻滞剂首选用于冠状动脉痉挛引起的变异型心绞痛患者。此外,新一代抗心绞痛治疗药物为非冠状动脉阻塞心肌缺血患者提供了新的希望。对于微血管性缺血性心脏病患者,尼可地

尔可作为硝酸酯类的替代用药,缓解冠状动脉痉挛,增加冠状动脉血流量,且不影响血压、心律及心脏传导功能。作为缺血性心脏病患者的辅助用药可降低缺血性心脏病患者的全因死亡率及不良心血管事件^[28]。伊伐布雷定可以在控制心率后改善稳定性冠心病患者冠状动脉血流储备。VIVIFY研究证实伊伐布雷定在不影响血流动力学参数的前提下安全降低急性ST段抬高型心肌梗死患者的心率^[29]。雷诺嗪可降低慢性心绞痛患者缺血事件再发,MERLIN-TIMI-36研究证实雷诺嗪在急性冠状动脉综合征患者中安全有效^[30]。对于有心绞痛和心肌缺血证据但无阻塞性冠状动脉狭窄患者,冠状动脉自我调节异常发挥了重要作用,雷诺嗪可提高该类患者冠状动脉血流储备,从而改善症状^[31]。当 β 受体阻滞剂作为初始药物治疗心绞痛无效时或出现明显不良反应及用药禁忌证时,可用雷诺嗪代替,为提高效果可两药联合使用。

6.2 介入术治疗和外科治疗

经皮冠状动脉介入术治疗和冠状动脉搭桥手术目的均为重建有效冠状动脉血流,改善心肌缺血和临床症状,对于药物治疗效果不佳或药物不能控制的顽固性心绞痛患者,可进行经皮冠状动脉介入术治疗;对于左主干病变、三支病变等GRACE评分高危患者,需进行外科冠状动脉搭桥术。新近ISCHEMIA研究^[32]强调了再灌注治疗的重要性,对于那些药物保守治疗失败的患者,心导管技术及再血管化治疗不失为重要的治疗方式。

动脉粥样硬化形成通常需要数十年,连续的生活方式的干预、患者健康教育对大部分患者更为必要,康复锻炼和心理治疗可能对顽固性微血管性心绞痛患者有良好的治疗效果。此外,基于心肌细胞中心学说的多因素模型的建立,不仅仅只关注狭窄血管的再灌注治疗,包括中医中药、干细胞移植、基因治疗、微小RNA及表现遗传学等以心肌细胞为中心的多种新型治疗技术也在不断发展。

7 展望

心肌细胞中心学说的产生,并非对传统观念的否定,且炎症、血管功能障碍、血栓形成、血管再生均可作为动脉粥样硬化或动脉粥样硬化血栓形成过程的一部分^[33]。因此,以血管为基础的缺血性心脏病的发病机制中,动脉粥样硬化或等危症仍为最可能的机制,新的非动脉粥样硬化的病理生理学机制仍需进一步的研究。这种新观念是将冠状动脉狭窄作为缺血性心脏病病变进展的机制之一,从而更重视心肌缺血的诊断及心肌细胞的保护治疗。

冠状动脉性疾病不等于缺血性心脏病,许多无心肌缺血症状的患者因被诊断为冠心病而接受再灌注治疗,心绞痛及心肌缺血症状可能仍反复存在,提示正确指导经皮冠状动脉介入术治疗的重要意义。必须认识到经皮冠状动脉介入术或者冠状动脉搭桥手术可能意味着制造了一种新形式的冠状动脉损伤,动脉粥样硬化易患性增加,及因使用抗凝和抗血小板药物所致的凝血系统异常。正确认识缺血性心脏病,对心肌缺血患者进行准确危险分层,明确再灌注治疗适应证,寻找真正适合患者的治疗则为最佳方案。心肌细胞中心学为我们提供了一个新的方向,更预示着缺血性心脏病新时代的到来。

【参考文献】

- [1] Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, et al. Global overview of the epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *Arch Med Res*, 2015, 46 (5):328-338.
- [2] Yang G, Wang Y, Zeng Y, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010; findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 9882 (9882):1987-2015.
- [3] Mario M, Merz CNB, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (11):951-956.
- [4] Caruso MV, de Rosa S, Indolfi C, et al. Computational analysis of stenosis geometry effects on right coronary hemodynamics [J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015, 2015:981-984.
- [5] Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes III Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (4):226-232.
- [6] Sivabaskari P, Tracy A, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries [J]. *Circulation*, 2015, 131 (10):861-870.
- [7] Planer D, Mehran R, Ohman EM, et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: propensity-matched analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7 (3):285-293.
- [8] Shah PK. Biomarkers of plaque instability [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2014, 16 (12):1-8.
- [9] Jacob Fog B, Fumiuyuki O, Renu V, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (12):1852-1866.
- [10] Kalaichelvan U, Vijayakumar S, Balaji P, et al. Primary percutaneous thrombus aspiration alone as definitive intervention for left main coronary artery occlusion presenting as acute anterior wall ST elevation myocardial infarction [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23 (2):166-170.
- [11] Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, et al. Prevalence, clinical features, and prognosis of acute myocardial infarction attributable to coronary artery embolism [J]. *Circulation*, 2015, 132 (4):241-250.
- [12] Sueda S, Miyoshi T, Sasaki Y, et al. One of six patients with non-ischemic heart disease exhibit provoked coronary spasms; non-ischemic heart disease associated with ischemia? [J]. *Intern Med*, 2015, 54 (3):281-286.
- [13] Melody Z, Mehta PK, Merz CNB. Provocative testing for coronary reactivity and spasm [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 63 (2):103-109.
- [14] Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, et al. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries [J]. *Circulation*, 2014, 129 (17):1723-1730.
- [15] Morikawa Y, Mizuno Y, Harada E, et al. Aerobic interval exercise training in the afternoon reduces attacks of coronary spastic angina in conjunction with improvement in endothelial function, oxidative stress, and inflammation [J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24 (3):177-182.
- [16] Tsujita K, Sakamoto K, Kojima S, et al. Coronary plaque component in patients with vasospastic angina: a virtual histology intravascular ultrasound study [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (3):2411-2415.
- [17] Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease [J]. *N Engl J Med*, 1967, 276 (19):1063-1066.
- [18] Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms [J]. *Am J Cardiol*, 1973, 32 (3):375-376.
- [19] Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries [J]. *Am J Cardiol*, 1988, 61 (15):1338-1343.
- [20] Petersen JW, Pepine CJ. Microvascular coronary dysfunction and ischemic heart disease: where are we in 2014? [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25 (2):98-103.
- [21] Murthy VL, Masanao N, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes [J]. *Circulation*, 2014, 129 (24):2518-2527.
- [22] Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon TG, et al. Treating coronary disease and the impact of endothelial dysfunction [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 57 (5):431-442.
- [23] Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H, et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2 (2):e000426-e000426.
- [24] Douglas PS, Udo H, Patel MR, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (1):89-91.
- [25] Bernard DB, Fearon WF, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (13):1208-1217.
- [26] Hanson ID, Goldstein JA, Dixon SR, et al. Comparison of coronary artery lesion length by NIRS-IVUS versus angiography alone [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26 (6):484-489.
- [27] Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (20):1937-1946.
- [28] Luo B, Wu P, Bu T, et al. All-cause mortality and cardiovascular events with nicorandil in patients with IHD: systematic review and meta-analysis of the literature [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176 (3):661-669.
- [29] Steg P, Lopez-De-Sa E, Schiele F, et al. Safety of intravenous ivabradine in acute ST-segment elevation myocardial infarction patients treated with primary percutaneous coronary intervention: a randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot study [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2013, 2 (3):270-279.
- [30] Gutierrez JA, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, et al. Effects of ranolazine in patients with chronic angina in patients with and without percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 trial [J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38 (8):469-475.
- [31] Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease [J]. *Echocardiography*, 2015, 32 (3):516-521.
- [32] Weiss S, Weintraub W. Revascularization vs. medical therapy in stable ischemic heart disease [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2015, 58 (3):299-305.
- [33] Pepine CJ, Douglas PS, Pepine CJ, et al. Rethinking stable ischemic heart disease: is this the beginning of a new era? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (11):957-959.