

冠状动脉非阻塞性心肌梗死诊疗新进展

者春阳 高红霞 胡思宁 于波 贾海波

(哈尔滨医科大学附属第二医院心内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

【摘要】传统观点认为急性心肌梗死的发生是冠状动脉严重狭窄的基础上继发血栓形成, 导致心肌缺血坏死。近期几项急性心肌梗死的大型注册研究显示约 10% 的急性心肌梗死并无阻塞性冠状动脉病变。目前针对该病缺乏系统的诊疗规范, 也导致部分患者延误了最佳的治疗时机。现从冠状动脉非阻塞性心肌梗死发病机制、诊断、治疗等方面的最新研究进展予以总结阐述。

【关键词】冠状动脉非阻塞性心肌梗死; 冠状动脉痉挛; 腔内影像学

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.018

Current Status of Management of Myocardial Infarction with Non-obstructive Coronary Arteries

ZHE Chunyang, GAO Hongxia, HU Sining, YU Bo, JIA Haibo

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

【Abstract】 Traditionally, acute myocardial infarction is caused by secondary thrombosis based on severe coronary artery stenosis, resulting in myocardial ischemic necrosis. However, several large registry studies showed that near 10% of patients with acute myocardial infarction had non-obstructive coronary arteries. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries is receiving increasingly attention in term of unclear mechanisms, diagnosis, and management. However, current guidelines do not address the specific management of this disease, which delayed the best treatment for some patients. Thus, in this article, we reviewed the current status of mechanisms, diagnosis and treatment strategies to advance our understanding and management of this disease.

【Key words】 Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries; Coronary artery spasm; Intravascular imaging modalities

冠状动脉非阻塞性心肌梗死 (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries, MINOCA) 是一种由多病因引起的综合征。最新指南指出 MINOCA 必须同时符合急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 和非阻塞性冠状动脉的诊断标准, 包括以下几点: (1) 明确诊断为 AMI; (2) 冠状动脉造影提示所有可能的梗死相关动脉都为非阻塞性冠状动脉 (狭窄程度 < 50%); (3) 缺乏导致急性发作的明确病因。既往研究显示 MINOCA 的总体发病率为 5% ~ 25%, 并且 MINOCA 在临床特征上也具有明显不同, 多见于女性和年轻患者, 且多表现为非 ST 段抬高型心肌梗死^[1]。

此外, MINOCA 患者具有更少的传统心血管病危险因素, 与其他类型的 AMI 患者相比, 伴有高脂血症的患者比例较低。MINOCA 患者的预后受多种因素影响, Larsen 等对 9 796 例行血管造影的 AMI 患者进行随访, 发现冠状动脉未显示阻塞性病变的患者 1 年死亡率为 3.3%^[2]。近期大样本研究结果显示: MINOCA 患者 1 年随访死亡率为 3.2%, 随访 2 年后死亡率上升至 4.9%^[3]。因此, 虽然临床表现相似, 但不同病因导致的 MINOCA, 在诊断、治疗及预后方面存在明显差异。现系统回顾近年来 MINOCA 的相关研究, 从病因、诊断、治疗等方面, 对该疾病予以总结阐述, 以便为日后临床工作提供更多的参考依据。

基金项目: 国家自然科学基金 (81722025)

通讯作者: 贾海波, E-mail: jhb101180@163.com

1 MINOCA 的病因

目前认为导致 MINOCA 的病因可分为心外膜血管病因和微血管源病因两大类。心外膜血管病因包括动脉粥样硬化^[4]、自发性冠状动脉夹层、冠状动脉痉挛(coronary artery spasm, CAS)。MINOCA 的微血管源病因包括冠状动脉微血管痉挛、左室心尖球形综合征(Takotsubo syndrome, TS)^[5]、心肌炎^[6]、冠状动脉栓塞^[7-8]。

最近一项前瞻性研究发现由动脉粥样斑块所致的 MINOCA 患者,斑块破裂、斑块侵蚀的发生率分别为 24%、11%。此外,病变部位观察到更少的胆固醇结晶,更多的薄膜纤维粥样斑块^[9]。冠状动脉夹层可以影响或阻断冠状动脉血流,从而导致 MINOCA 的发生。Scalone 等^[10]认为其发生机制与以下几点有关:雌激素水平的变化影响冠状动脉壁内平滑肌细胞、细胞间基质、内膜胶原;动脉壁内滋养血管破裂可继发壁间血肿,从而引起血管痉挛及血流剪切力增加;冠状动脉中膜发生囊性坏死等。TS 是导致 MINOCA 较为典型的微血管源病因,目前机制尚不清楚。Pelliccia 等^[5]认为可能与儿茶酚胺介导的心肌顿抑、自发性冠状动脉内血栓溶解及急性微血管痉挛等机制相关。此外,当机体处于高凝状态时,MINOCA 还可以继发于冠状动脉内形成的血栓并自发性溶解。近年来有研究发现血液的高凝状态可继发于部分遗传性疾病如凝血因子活性升高、基因突变、内皮功能紊乱、脂蛋白及纤溶酶原激活物抑制剂水平升高等^[11]。

2 MINOCA 的诊断

MINOCA 患者入院后应结合病史、临床症状体征、心肌损伤标志物、超声心动图、冠状动脉造影和左心室造影等综合考虑。当然,对于一些特殊的病因,还需完善其他检查,以便明确疾病的危险分层和制定合适的治疗方案。

2.1 腔内影像学技术

近年来,血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)和光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)等腔内影像学技术在 MINOCA 诊断中发挥越来越重要的作用。

CAS 是导致 MINOCA 的原因之一,在痉挛部位也可观察到粥样硬化斑块。Hong 等^[12]应用 IVUS 观察发现不论是近端还是远端参考节段,斑块负性重构与冠状动脉粥样硬化病变痉挛密切相关。Saito 等^[13]发表的 IVUS 研究也揭示了粥样斑块病变发生局灶性 CAS 的比例较高,相比而言,钙化病变发生局灶性 CAS 的比例较低。与 IVUS 相比,OCT 能更好地识别

病变性质及斑块细微结构。Jia 等^[14]应用 OCT 发现除了斑块破裂以外,斑块侵蚀也是导致 MINOCA 的另一个重要原因。Opolski 等^[9]首次联合 OCT 和心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)观察 MINOCA 病变特征,结果发现斑块破裂在 CMR 诊断的缺血部位发生率较高,约为 50%。Morikawa 等^[15]应用 OCT 检测病变部位的斑块特征,研究结果显示发生痉挛的冠状动脉表现为弥漫性内膜增厚,不伴脂质及钙化成分。这些研究也进一步强调 OCT 等腔内影像学对 MINOCA 的诊断意义。

2.2 CMR

CMR 不仅可用于评估是否发生过真正的 AMI,也可以为揭示其潜在的病因提供参考依据,钆对比剂延迟强化有助于区分血管性和非血管性病因。Tornvall 等^[6]入选了 150 例患者,目的在于检测采用最新技术的早期 CMR 是否能给予 70% 以上的 MINOCA 患者基于 CMR 的诊断,研究结果显示 CMR 主要对由心肌炎、TS 导致的 MINOCA 有较好的诊断率。Pasupathy 等^[1]进行的荟萃分析显示,在 1 676 例 MINOCA 患者中,CMR 提示 33% 的患者是由心肌炎引起的。此外,在 1 529 例 MINOCA 患者中,CMR 提示 18% 的病因为 TS。与上述研究一致,Cacciotti 等^[16]也发现 CMR 能够有效地诊断心肌炎和 TS 相关的 MINOCA 患者。然而值得注意的是,部分由变异性心绞痛、冠状动脉斑块破裂或血栓栓塞导致的 MINOCA 患者,其 CMR 的结果可能显示正常。Tsujita 等^[17]对同时接受 CMR 和 IVUS 检查的 MINOCA 患者进行分析,结果发现约 25% 的斑块破裂在 CMR 却显示正常。

2.3 其他

冠状动脉内激发试验是评估 CAS 的较优手段^[18],但该检查的过程中可能会诱发心律失常、冠状动脉夹层等不良临床事件的发生^[19]。Wei 等^[20]研究发现冠状动脉内激发试验过程中不良心血管事件的发生率为 2.4%,在随后 4 年的随访过程中,不良心血管事件的发生率为 14.5%。经胸多普勒超声心动图可以评估左前降支远端冠状动脉血流速度,并且测量结果重复性高,然而经胸多普勒超声心动图分析通常局限于左前降支动脉。此外,测量冠状动脉血流储备分数及冠状动脉微循环阻力指数能够从心外膜动脉及微循环水平更全面且特异性地评价冠状动脉生理状态,对以后深入研究 MINOCA 的机制具有重要作用。还有一些方法有助于 MINOCA 的病因诊断,例如冠状动脉 CT 造影可用于冠状动脉狭窄和斑块形态的评估^[21];若疑为心肌炎,必要时也可考虑心肌活检提供病理组织学证据。

3 MINOCA 的治疗

针对不同病因导致的 MINOCA 诊疗思路与预后

情况有所差异(表 1)。国际指南并没有针对 MINOCA 的治疗进行明确说明。

表 1 MINOCA 的病因、诊疗与预后

病因	诊断方法	治疗	预后
心外膜血管病因			
冠状动脉粥样硬化	腔内影像学	危险因素干预、药物治疗(抗血小板及他汀类药物等治疗)、必要时 PCI	个体差异大
冠状动脉夹层	腔内影像学	药物保守治疗(β 受体阻滞剂、抗血小板药物)	相对较好
CAS	冠状动脉内激发试验	抗痉挛治疗(硝酸酯类、钙离子通道阻滞剂、Rho 激酶抑制剂)	个体差异大
微血管源病因			
冠状动脉微血管痉挛	冠状动脉内激发试验	尚不明确	个体差异大
TS	左心室造影、CMR	对症、心力衰竭治疗	相对较好
心肌炎	CMR、心内膜心肌活检	对症、心力衰竭治疗	相对较好
冠状动脉栓塞	经胸多普勒超声心动图、经食管增强超声心动图、心肌声学造影	抗血小板、抗凝导管封闭或手术修复	与栓塞病因有关

3.1 抗血小板治疗及他汀类药物治疗

部分 MINOCA 患者可以发现动脉粥样硬化伴血管正性重构,这类患者也建议抗血小板及他汀类药物治^[22]。Lindahl 等^[23]研究发现接受他汀类药物治疗的患者随访时不良心血管事件的发生率显著减少,约为 23%。而对于接受双重抗血小板治疗的患者,1 年随访时并未观察到主要心血管不良事件发生的降低,其原因可能是研究人群中包括了不同原因导致的 MINOCA 患者,对于斑块破裂或斑块侵蚀继发血栓所致的 MINOCA 患者,双重抗血小板治疗可能对这类患者有效。

3.2 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂和 β 受体阻滞剂

SWEDHEART 注册研究显示接受血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂和他汀类药物治疗的 MINOCA 患者可获得临床获益^[24]。 β 受体阻滞剂理论上可以通过拮抗交感神经兴奋发挥心脏保护作用,基于此,一些学者也推荐在 MINOCA 患者中使用 β 受体阻滞剂,然而目前有关该药物的疗效仍存在争议。Bangalore 等^[25]研究发现,与未服用 β 受体阻滞剂的 MINOCA 患者相比,服用该药物的患者远期预后并未得到显著改善。然而,Templin 等^[26]在 TS 导致的 MINOCA 患者中却并未发现 β 受体阻滞剂的显著获益。近期正在进行的 The MINOCA BAT

(Randomized Evaluation of β -Blocker and Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker Treatment in MINOCA Patients) 研究计划入选超过 5 600 例 MINOCA 患者,旨在探究 β 受体阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂对 MINOCA 患者的治疗效果,该研究结果将为完善 MINOCA 的治疗及二级预防提供可靠依据。

3.3 抗痉挛及其他治疗

在抗痉挛治疗方面,可选用非特异性的血管扩张剂,如硝酸酯类和钙离子通道阻滞剂类药物。此外,还可以考虑加用 Rho 激酶抑制剂,例如盐酸法舒地尔。其机制可能与 Rho 激酶抑制剂一方面可以抑制细胞内游离钙离子的活动,另一方面在肌球蛋白轻链的磷酸化过程中发挥重要调节作用,抑制平滑肌的收缩最终阶段,从而发挥扩张血管、抑制血管痉挛的作用。近期的临床试验也确定了一些更加具有特异性的治疗方案,例如部分病毒性心肌炎所致的 MINOCA 患者可考虑使用 β 干扰素^[27]。但是对于原因未明的炎症反应所致的 MINOCA,抗炎治疗能否使患者得到临床获益还需进一步研究证实。

4 展望

综上所述,MINOCA 是一组可由多种病因引起的综合征。不同病因引起的 MINOCA 治疗方案、临床结局也有所差异。因此,完善 MINOCA 的病因鉴别诊断

和个体化系统治疗对改善患者预后尤为重要。相信随着未来研究的开展,可以为指导 MINOCA 患者的诊疗提供更加有力的参考依据。

参 考 文 献

- [1] Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries[J]. *Circulation*, 2015, 131(19):861-870.
- [2] Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries; safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2):91-98.
- [3] Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250(1):16-20.
- [4] Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(3):143-153.
- [5] Pelliccia F, Greco C, Vitale C, et al. Takotsubo syndrome(stress cardiomyopathy): an intriguing clinical condition in search of its identity[J]. *Am J Med*, 2014, 127(8):699-704.
- [6] Tornvall P, Gerbaud E, Behaghel A, et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease: a meta-analysis of individual patient data[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1):87-91.
- [7] Cuculi F, Togni M, Meier B. Myocardial infarction due to paradoxical embolism in a patient with large atrial septal defect[J]. *J Invasive Cardiol*, 2009, 21(10):184-186.
- [8] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina(Coronary Spastic Angina)(JCS 2013) [J]. *Circ J*, 2014, 78(11):2779-2801.
- [9] Opolski MP, Spiewak M, Marczak M, et al. Mechanisms of myocardial infarction in patients with nonobstructive coronary artery disease: results from the optical coherence tomography study[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 72(13):252-253.
- [10] Scalone G, Niccoli G, Crea F, et al. Editor's choice—Pathophysiology, diagnosis and management of MINOCA; an update[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018, 8(1):54-62.
- [11] Bil J, Pietraszek N, Pawlowski T, et al. Advances in mechanisms and treatment options of MINOCA caused by vasospasm or microcirculation dysfunction[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(4):952.
- [12] Hong MK, Park SW, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound findings of negative arterial remodeling at sites of focal coronary spasm in patients with vasospastic angina[J]. *Am Heart J*, 2000, 140(3):395-401.
- [13] Saito S, Yamagishi M, Takayama T, et al. Plaque morphology at coronary sites with focal spasm in variant angina; study using intravascular ultrasound[J]. *Circ J*, 2003, 67(12):1041-1045.
- [14] Jia H, Abtahian F, Aguirre AD, et al. In vivo diagnosis of plaque erosion and calcified nodule in patients with acute coronary syndrome by intravascular optical coherence tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(19):1748-1758.
- [15] Morikawa Y, Uemura S, Ishigami K, et al. Morphological features of coronary arteries in patients with coronary spastic angina; assessment with intracoronary optical coherence tomography[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146(3):334-340.
- [16] Cacciotti L, Passaseo I, Marazzi G, et al. Observational study on Takotsubo-like cardiomyopathy: clinical features, diagnosis, prognosis and follow-up[J]. *BMJ Open*, 2012, 2(5):231-239.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. The who, what, why, when, how and where of vasospastic angina[J]. *Circ J*, 2016, 80(2):289-298.
- [20] Wei J, Mehta PK, Johnson BD, et al. Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease; results from the NHLBI-sponsored WISE(Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(6):646-653.
- [21] Sun Y, Mao D, Lu F, et al. Diagnosis of dissection of the coronary artery dissection by multidetector computed tomography: a comparative study with coronary angiography[J]. *J Comp Assist Tomogr*, 2015, 39(4):572-577.
- [22] 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.
- [23] Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease clinical perspective[J]. *Circulation*, 2017, 135(16):1481-1489.
- [24] Jernberg T, Attebring MF, Hambraeus K, et al. The Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies(SWEDEHEART)[J]. *Heart*, 2010, 96(20):1617-1621.
- [25] Bangalore S, Steg G, Deedwania P, et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease[J]. *JAMA*, 2012, 308(13):1340-1349.
- [26] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(10):929-938.
- [27] Kuhl U, Lassner D, von Schlippenbach J, et al. Interferon-Beta improves survival in enterovirus-associated cardiomyopathy[J]. *JACC*, 2012, 60(14):1295-1296.

收稿日期:2018-12-29