

女性冠状动脉微血管性心绞痛的诊断及治疗进展

钟仕利¹ 黄晶^{1,2}

(1. 重庆医科大学研究生院, 重庆 400010; 2. 重庆医科大学附属第二医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】微血管性心绞痛的病因目前不完全清楚, 目前病因多认为与冠状动脉内皮功能障碍、冠状动脉微循环功能不全、炎症反应、胰岛素抵抗、雌激素水平不足、冠状动脉痉挛等微血管性心绞痛的发病密切相关。女性微血管性心绞痛发病率远远高于男性, 女性发病多在绝经后, 年龄区间多在 50~55 岁, 故目前女性微血管性心绞痛的诊断及治疗得到了极大的重视, 诊断及治疗方案也被单独提出研究, 现对女性微血管性心绞痛的诊断及药物治疗进展进行阐述。

【关键词】女性; 微血管性心绞痛; 诊断方法; 治疗方法

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.007

Diagnosis and Treatment of Microvascular Angina in Female

ZHONG Shili¹, HUANG Jing^{1,2}

(1. Graduate School of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

【Abstract】 The etiology of the microvascular angina pectoris is not entirely clear. Previous studies indicate that the coronary endothelial dysfunction, endothelial activation and inflammation, insulin resistance, estrogen deficiency and coronary artery spasm are closely related to the onset of microvascular angina. However, the incidence of angina in female is much higher than in male. The microvascular angina in female mostly happens in menopause. Ages range between 50 to 55 years old, so nowadays the diagnosis and treatment of microvascular angina in women draw great attention, and diagnosis and treatment were also studied separately. This article reviews the current progress of diagnosis and drug treatment of microvascular angina pectoris in female.

【Key words】 Microvascular angina; Female; Diagnosis; Drug treatment

目前临床上可见多数女性患者常出现心绞痛的症状, 但冠状动脉造影多数为阴性, 从而这部分患者被漏诊、误诊的概率大。本文主要总结目前女性微血管性心绞痛的诊断及治疗进展, 使更多受微血管性心绞痛困扰的女性患者能够得到进一步的诊治, 为临床工作提供进一步的依据。

1 微血管性心绞痛的概念

美国圣安东尼奥消息: X 综合征将改称为“微血管性心绞痛”^[1-3], 是指具有典型劳累性心绞痛表现、心电图运动试验呈阳性改变, 但冠状动脉造影正常的一组综合征。冠状动脉微血管动力异常、储备能力下降是本病的直接原因。微血管性心绞痛病因不完全

清楚, 多数认为与冠状动脉内皮功能障碍、冠状动脉微循环功能不全、炎症反应、胰岛素抵抗、雌激素水平不足、冠状动脉痉挛等有关^[3-26]。

2 女性患者心绞痛特点

心绞痛是心肌缺血最常见的临床表现, 典型心绞痛表现为劳力性胸骨后疼痛, 可经休息或硝酸甘油缓解, 而其他发作形式一般被认为是不典型心绞痛。与男性患者不同, 女性患者表现为不典型心绞痛更为常见, 主要包括呕吐、牙痛、下颌、颈部及背部疼痛、呼吸短促、阵发性夜间呼吸困难、消化不良、食欲不振、咳嗽、头晕、虚弱、疲劳、心悸等症状^[24]。微血管性心绞痛患者每年面临 2.5% 的不良心脏事件发生率, 包括

基金项目: 国家自然科学基金(81370440)

通讯作者: 黄晶, E-mail: dr_hj@aliyun.com

心肌梗死、充血性心力衰竭、卒中和心脏猝死^[6]。血液研究所赞助的 WISE 研究表明,与无阻塞性冠心病和心肌缺血证据的妇女相比,无阻塞性冠心病和心肌缺血的妇女预后相对较差^[11],也有极少文献报道认为女性不典型症状与女性善于沟通的性格有关。

此外在接受冠状动脉造影评估缺血的患者中,有 50% 左右的女性患者冠状动脉正常或者轻度冠状动脉硬化,而这一比例在男性中为 17%。在对疑似缺血症状进行评估的受试者中,女性诊断正常冠状动脉的比例是男性的 5 倍^[11]。当女性出现微血管性心绞痛时,多数女性可能被认为有“非心脏”疼痛,这往往导致多数女性疾病得到误诊。尽管女性有更少的阻塞性冠状动脉疾病和更好的左心室功能,但胸痛和其他症状提示女性心肌缺血是一个重要的经济和健康相关的负担。女性跟男性相比较,女性心绞痛与更多的不良发病率、死亡率和生活质量、加重的经济负担有关^[9]。同时有胸痛和心绞痛的女性,在没有明显的冠状动脉阻塞性疾病的情况下,有显著高于男性的发病率和死亡率。因此,掌握女性微血管性心绞痛的临床特征,对其诊治和预后具有重要意义。

3 女性微血管性心绞痛的诊断

3.1 冠状动脉反应试验

诊断微血管性心绞痛的金标准试验是一种侵袭性冠状动脉反应性试验,可用药物,例如乙酰胆碱等刺激冠状动脉反应,若有冠状动脉血流储备值受损则可明确诊断。冠状动脉反应性试验早期诊断冠状动脉微血管功能障碍有助于预测和分层,为患者进行最佳药物治疗提供最优选择。但由于检查方式为有创检查,故一般少用。

3.2 核成像的压力心肌灌注研究

核成像的压力心肌灌注研究可以识别心肌的低灌注区,在女性、肥胖和左束支传导阻滞患者中,心肌灌注研究尤其受欢迎。然而,核成像的压力心肌灌注研究确实使患者暴露在适量的电离辐射中,故对女性暂无明显适应性。Kawasaki 等研究 99 例心绞痛患者和冠状动脉病变患者,尽管 65% 的患者出现短暂性 ST 段压低,但只有 22% 的患者有核心肌灌注异常^[17]。

3.3 单光子发射计算机断层扫描

单光子发射计算机断层扫描指的是允许视觉化全部和区域灌注缺陷、功能和心室体积的核技术。由于女性的心脏比男性小,所以在单光子发射计算机断层扫描成像对胸痛患者的评价具有较高的诊断和预后准确性。一些大型的观察研究已经证明了这一点,心肌灌注显像对于评价女性的临床和运动变量的增加有特殊价值。这里尤其要提到的是,结合临床资

料,此检查用于糖尿病患者的危险分层。因此,正常单光子发射计算机断层扫描的糖尿病妇女比非糖尿病妇女的风险更高,这很可能是因为糖尿病引起了神经调节的重要改变。冠状动脉血管舒张功能在心外膜和阻力冠状血管中均有作用,其功能异常先于阻塞性冠心病的出现,这种方法虽然可以提高冠心病患者的诊断准确性,但由于存在乳腺组织,可能会出现假阳性。且由于空间分辨率和时间分辨率低,目前应用范围不广。

3.4 心脏磁共振

心脏磁共振对单支冠状动脉血管阻塞病变有较高的诊断率^[27]。心脏磁共振可以检测和量化坏死和瘢痕组织的区域,量化心内膜下的灌注缺损^[8]。心脏磁共振有较好的软组织分辨率、对比度、三维性,故可用于女性微血管病变的诊断。心脏磁共振描述的是心内膜下缺血的情况,表现为在静脉注射腺苷时发生心内低灌注,这与剧烈的胸痛有关^[16,20]。研究表明心脏磁共振技术对于 ST 段抬高型心肌梗死患者的预后能做一个较好的评估,对冠状动脉微血管病变能有一个更好的危险分层^[21]。近年来对心脏磁共振的研究也越来越多,未来心脏磁共振作为诊断微血管病变辅助检查的可能性也增大^[20]。

3.5 负荷超声心动图

负荷超声心动图(无论是运动还是药理压力)是一种有效的、高度精确的非创伤性检测工具,用于检测妇女的冠心病,并对可疑或已知的冠心病患者的运动心电图和临床参数提供递增的预后价值。负荷超声心动图是最常用的对壁运动评价的测试,它具有较低的成本、无辐射暴露、对心脏结构和心室功能成像的能力,可对冠心病进行准确的风险评估。目前仍然是一种广泛使用的方法来确定左室壁运动和瓣膜异常。先进的超声心动图技术,如组织多普勒和应变成像技术,可以评估舒张功能,但受限于图像质量的患者特征(肥胖、肺气肿),这种限制发生在 5% ~ 10% 的患者身上,而检查者的技术好往往可降低这种限制^[8]。压力超声心动图具有较高的特异性,但比心肌灌注研究检测缺血的敏感性要低。有数据表明压力超声心动图对冠状动脉微血管病变的敏感性 84%,特异性为 76%。

3.6 正电子发射计算机断层显像

正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)使用葡萄糖代谢来评估心肌的存活能力^[27]。PET 的高灵敏度和对比度分辨率提供了准确的缺血检测,并对未来的心脏事件发生具有很高的预测价值。从理论上讲,高精度可以消除其他不必要

的检查和昂贵的检查费用,并平衡成像测试本身的高成本。总的来说,与传统的诊断技术相比,没有对 PET 进行随机对照试验,因此不能提出正式的建议。目前用于 PET 的放射性示踪剂正在开发中。

3.7 心电图运动试验

心电图运动试验是目前临床中最常用的检查方式,且价格便宜。运动心电图由于假阳性率高等原因导致其在临床应用中受到一定限制,特别是在男性患者中。但因激素及男女之间冠状动脉解剖的差异,运动心电图在女性人群的诊断价值要高于男性^[8]。它对女性的使用和适应证仅限于那些具有相对正常的 12 导联心电图的人,他们能够达到中等到高水平的运动。对于无症状和有症状的女性,最初测试的选择是通过将女性划分为低、中或高级的预先测试风险类别。对有中度风险的有症状的妇女,她们有一个正常的休息心电图,并有能力进行锻炼,美国指南推荐运动心电图测试。正如一项共识所指出的,运动心电图测试在有症状的女性中具有最大的诊断价值。

4 女性微血管性心绞痛的治疗进展

4.1 雷诺拉嗦

雷诺拉嗦是哌嗪嘧啶生物,雷诺拉嗦是一种相对较新的药物,是部分脂肪酸氧化酶抑制剂,作用机制是通过抑制心肌细胞内晚期 Na 离子的内流,发挥其抗缺血作用,同时这导致在缺血时细胞内钙离子的流入减少,并改善心肌收缩和心室舒张功能^[26]。值得注意的是,最近的数据表明,雷诺拉嗦可以改善内皮功能。在许多临床试验中,雷诺拉嗦明显改善了微血管性心绞痛患者的症状,且对于男女性患者的治疗效果具有一致性^[5]。使用雷诺拉嗦治疗心绞痛的患者可明显减少使用硝酸甘油的频率,例如在 Villano 等^[3]的研究中选取的 46 例劳力性心绞痛患者中,有 20% ~ 30% 在使用雷诺拉嗦后症状得到不同程度的缓解,且在运动试验中到达 ST 段压低 1 mm 的时间明显延长。但在 Rambarat 的数据中显示,雷诺拉嗦对于冠状动脉血流储备值 > 2.5 的女性患者疗效差^[15]。雷诺拉嗦已被美国食品和药物管理局批准用于心绞痛的辅助治疗,但对于有肝功能损害的患者不适用。

4.2 尼可地尔

尼可地尔属于硝酸酯类化合物,由于 ATP 敏感钾通道的开放和硝酸盐类的作用,有扩张冠状动脉的作用^[6]。作用机制是阻止细胞内钙离子游离,增加细胞膜对钾离子的通透性,扩张冠状动脉,持续增加冠状动脉血流量,抑制冠状动脉痉挛,在扩张冠状动脉血管时,并不影响血压、心率、心肌耗氧量等^[18]。大规模的临床研究表明,尼可地尔对女性微血管性心绞痛的

症状及运动表现改善有显著作用,例如 Chen 等^[2]研究者观察 13 例微血管性心绞痛患者服用尼可地尔 2 周后可使用 24 小时运动平板试验,明确观察到患者心绞痛发作频率的减少,提示尼可地尔可能对微血管性心绞痛患者的冠状动脉微血管有直接的血管舒张作用。在一项非对照研究的 11 例高血压、糖尿病和冠状动脉造影几乎正常的患者中,Yamabe 等观察到尼可地尔静脉滴注时有抗心绞痛作用。该制剂改善了运动性心肌灌注缺损的范围和严重程度^[27],因此在治疗女性微血管性心绞痛的患者时应当考虑这种药物。

4.3 曲美他嗪

曲美他嗪通过保护细胞在缺氧或低血氧的情况下的能量代谢,阻止细胞内 ATP 水平的下降,从而保证了离子泵的正常功能和透膜钠-钾流的正常运转。通过作用于脂肪酸的 β 氧化改变游离脂肪酸对葡萄糖氧化的代谢,提高对心肌缺血的耐受性^[18]。在 Rogacka 等^[4]的研究中有微血管性心绞痛患者 34 例,其中女性患者 20 例,给予患者口服曲美他嗪 20 mg 每日三次,在 1 个月及 6 个月后观察患者的运动平板试验,发现运动平板试验阴性 4 例,1 个月后占 11.76%,曲美他嗪治疗 6 个月 5 例,占 14.71%,治疗 6 个月后心绞痛发生率为 26 例,治疗前为 76.47%,6 个月后为 38.23%。根据实验数据表明,曲美他嗪可改善女性微血管性心绞痛患者的发作时间、缓解症状、提高女性患者对于心绞痛的耐受性等。因此,曲美他嗪可减少女性微血管性心绞痛患者在运动中心绞痛发作的频率,但值得一提的是,曲美他嗪不用于心绞痛发作的及时对症治疗。

前列地尔是前列腺素家族的一员,具有强烈扩血管作用,可减轻心脏前后负荷,降低心肌耗氧量,对冠状动脉的作用特别强,是硝酸甘油的 5 倍,使阻塞性狭窄的冠状动脉血流量增加。根据临床研究及随访总结资料表明,前列地尔可使微血管性心绞痛的患者近期及远期均可获益。在 Wei^[13]的前列地尔注射剂治疗微血管性心绞痛的疗效分析中得出结论,前列地尔治疗微血管性心绞痛效果显著,能显著改善心肌缺血状况、缓解心绞痛发作等,是一种合理且有效的治疗药物。

5 总结

在几十年的努力与实践中,对女性微血管性心绞痛的认知不断提高,从无性别差异的治疗到对女性特有非典型症状的认知及治疗,已经有质的飞跃,提出了心脏磁共振及 PET 等多种新技术用于诊断微血管性心绞痛,在过去的研究中也提出许多传统药物对女性微血管病变的治疗,如:血管紧张素转换酶抑制剂

治疗冠状动脉血流储备值 < 2.5 的女性微血管性心绞痛患者,可以明显改善心绞痛的发作频率^[14]。当然也有人提出在针对女性微血管性心绞痛的治疗中需要加入适当镇痛、精神治疗及非药物治疗等^[22]。

虽然近年来,在预防、诊断和管理妇女心血管病方面,对妇女特有问题的认识有所提高,但许多问题仍未得到解决,例如探索新的诊断技术是否能提高对于女性微血管性心绞痛的诊断率,未来需要更多的试验去证明。诊断及药物治疗女性微血管性心绞痛的研究对于提高女性患者的生活质量及减少经济负担是今后心血管临床及基础领域的最大动力。

参 考 文 献

- [1] Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, et al. Coronary microvascular function and myocardial fibrosis in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: the iPOWER study [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2016, 18(1):76.
- [2] Chen JW, Lee WL, Hsu NW, et al. Effects of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 80(1):32-38.
- [3] Villano A, Lanza GA, Crea F. Microvascular angina: prevalence, pathophysiology and therapy [J]. *J Cardiovasc Med*, 2018, 19(Suppl 1):e36.
- [4] Rogacka D, Guzik P, Wykretowicz A, et al. Effects of trimetazidine on clinical symptoms and tolerance of exercise of patients with syndrome X: a preliminary study [J]. *Coron Artery Dis*, 2000, 11(2):171-177.
- [5] Osovska NY, Kuzminova NV. Efficiency of ranolazine in the patient with microvascular angina, atrial fibrillation and migraine [J]. *Wiad Lek*, 2016, 69(6):832-837.
- [6] Aziz A, Hansen HS, Sechtem U, et al. Sex-related differences in vasomotor function in patients with angina and unobstructed coronary arteries [J]. *JACC*, 2017, 70(19):2349-2358.
- [7] Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, et al. Fast Track: a randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(19):1504-1513.
- [8] Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, et al. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance [J]. *JACC*, 2018, 71(9):969-979.
- [9] Shome JS, Perera D, Plein S, et al. Current perspectives in coronary microvascular dysfunction [J]. *Microcirculation*, 2017, 24(1):e12340.
- [10] Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, et al. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives [J]. *Circ Res*, 2016, 118(8):1273-1293.
- [11] Yi JE, Youn HJ. Hemorheological abnormalities and their associations with coronary blood flow in patients with cardiac syndrome X: a comparison between males and females [J]. *Perfusion*, 2017, 32(1):57-67.
- [12] Perdoncin E, Duvernoy C. Treatment of coronary artery disease in women [J]. *Methodist Debaque Cardiovasc J*, 2017, 13(4):201-208.
- [13] Wei Q. Curative effect analysis of alprostadil injection in treatment of cardiac microvascular angina [J]. *Chin Med Pharm*, 2017, 7(3):88-90, 99.
- [14] Park SM, Merz CN. Women and ischemic heart disease: recognition, diagnosis and management [J]. *Korean Circ J*, 2016, 46(4):433-442.
- [15] Zuchi C, Tritto I, Ambrosio G, et al. Microvascular angina: are all women created equal? [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 276:33-35.
- [16] Paul TK, Sivanesan K, Schulman-Marcus J. Sex differences in nonobstructive coronary artery disease: recent insights and substantial knowledge gaps [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, 27(3):173-179.
- [17] Naderi S. Microvascular coronary dysfunction – an overview [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(2):7.
- [18] Japonica A, Pizarro R, Harrison J. WITHDRAWN: Detrimental for stable angina [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 3:CD003614.
- [19] Crea F, Lanza GA. Treatment of microvascular angina: the need for precision medicine [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(19):1514-1516.
- [20] Löffler Adrián I, Adrián I, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and management [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(1):1-7.
- [21] Durante A, Laricchia A, Benedetti G, et al. Identification of high-risk patients after ST-segment-elevation myocardial infarction: comparison between angiographic and magnetic resonance parameters [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(6):e005841-e005848.
- [22] Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN. Cardiac syndrome X: update [J]. *Heart Fail Clin*, 2016, 12(1):141-156.
- [23] Cardona A, Zareba KM, Raman SV. The role of stress cardiac magnetic resonance in women [J]. *J Nucl Cardiol*, 2016, 23(5):1036-1040.
- [24] Safdar B, D'Onofrio G. Women and chest pain: recognizing the different faces of angina in the emergency department [J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89(2):227-238.
- [25] Ahmed B, Creager MA. Alternative causes of myocardial ischemia in women: an update on spontaneous coronary artery dissection, vasospastic angina and coronary microvascular dysfunction [J]. *Vasc Med*, 2017, 22(2):146-160.
- [26] Anvesha S, Jamal NK, Christopher DS, et al. Effect of late sodium current inhibition on MRI measured diastolic dysfunction and myocardial perfusion reserve in aortic stenosis: a pilot study [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2015, 17(1):1-2.
- [27] Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 250:16-20.

收稿日期:2019-03-21