

冠状动脉微血管功能障碍诊治的研究进展

何小刚 袁霄 罗素新

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】近年来,冠状动脉微血管功能障碍被认为是心绞痛的一个关键致病机制。在无动脉粥样硬化的人群中,冠状动脉微血管的功能和结构异常也可导致心肌缺血,进而诱发微血管性心绞痛。广义的微血管性心绞痛还涉及到阻塞性冠心病患者、冠状动脉血运重建术或心脏移植术后心绞痛的患者。现讨论冠状动脉微血管功能障碍在缺血性心脏病发病机制中的重要作用、微血管性心绞痛患者的临床特点和可能的诊治策略。

【关键词】冠状动脉微血管功能障碍;微血管性心绞痛;诊治策略

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.006

Diagnosis and Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction

HE Xiaogang, YUAN Xiao, LUO Suxin

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

【Abstract】 In recent years, coronary microvascular dysfunction has been considered as an important pathogenic mechanism in angina pectoris. For people without atherosclerosis, the abnormal function and structure of coronary microvasculature can also lead to myocardial ischemia, and subsequent microvascular angina. Nevertheless, the generalized concept of microvascular angina should also refer to patients with obstructive coronary artery disease and individuals with angina after coronary revascularization or heart transplantation. This article discusses the fundamental role that coronary microvascular dysfunction plays in the pathogenesis of ischemic heart disease, the clinical characteristics of patients presenting with microvascular angina, and possible diagnostic and therapeutic strategies.

【Key words】 Coronary microvascular dysfunction; Microvascular angina; Strategy of diagnosis and treatment

心绞痛通常被认为是阻塞性动脉粥样硬化性心外膜冠状动脉疾病的同义词。既往研究中,心绞痛、心肌缺血和冠心病之间的密切关系被反复强调,目前的诊疗规范也是以冠状动脉粥样硬化的病理基础作为出发点。然而最新的欧洲心脏病学会指南中^[1],冠状动脉微血管功能障碍(coronary microvascular dysfunction, CMD)在心肌缺血中的病理作用得到了承认。早期,人们把冠状动脉结构正常的患者发生的心绞痛模糊地统称为心脏 X 综合征,直至微血管性心绞痛(microvascular angina, MVA)这一术语被提出^[2],用来描述冠状动脉正常而由 CMD 引起的心肌缺血。目前这一术语已获得广泛认可,然而 MVA 一词不应限制用于无冠心病这一前提下,而是应适用于所有形式

的 CMD 引起的心绞痛/心肌缺血。现探讨 CMD 的发病机制、MVA 患者的临床特点以及可能的诊断和治疗策略。

1 冠状动脉循环的解剖和生理

心肌需连续灌注含氧血液来产生其收缩所需的能量,当心肌需氧量提高时,机体可通过适当增加冠状动脉血流(coronary blood flow, CBF)来进行匹配适应。冠状动脉系统大致可分成 3 个部分。近端以心外膜动脉为代表,直径为 0.5 ~ 5 mm,对 CBF 几乎无阻力。心外膜动脉于收缩期间积累弹性能量,并在舒张期开始时将其转化为动能,有助于收缩期间被压缩的心肌内血管迅速重新开放。中间部分的代表是前小动脉,直径为 0.1 ~ 0.5 mm。当冠状动脉灌注压或血

流发生改变时,前小动脉能将下游小动脉起源处的压力维持在一个狭窄的范围。远端以小动脉为代表,直径 $<0.1\text{ mm}$ 。近端的血管对血流的改变更敏感,而远端的血管对压力的改变更敏感。小动脉由于受到周围心肌细胞产生的基质的影响,因而是 CBF 代谢调节的位置^[3]。

前小动脉、小动脉和毛细血管组成了冠状动脉微循环。当心肌需氧量增加时,小动脉通过心肌的代谢性刺激产生快速的直径变化,使冠状动脉微循环迅速提高 CBF,进而导致了包括所有上游冠状动脉血管在内的大范围血管适应。此外,毛细血管和小/微静脉也是冠状动脉微循环的重要成分,这一级血管发生的结构或是功能异常(毛细血管稀薄化或微栓塞)均可导致心肌缺血的发生。

2 CMD 相关缺血的发生机制

CMD 可通过损伤冠状动脉微循环调节 CBF 的能力或导致冠状动脉微血管痉挛而引发心肌缺血。CMD 是冠状动脉解剖结构完全正常时发生心肌缺血的典型机制,它也可在原发性高血压、心肌病和阻塞性冠心病等临床情形下引发心肌缺血^[2]。CMD 的机制是多因素多环节介导的复杂病理生理过程,主要包括冠状动脉微血管结构或功能异常、炎症、血液因素及血管外因素等。

2.1 冠状动脉微血管结构或功能异常

CMD 可能是冠状动脉微血管结构或功能改变的结果。结构变化包括毛细血管稀疏和壁内冠状小动脉的不良重构,它们通过诱导冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)的逐步下降而模拟血流限制性狭窄的影响。然而,CMD 患者的 CFR 下降很少遵循阻塞性冠状动脉疾病患者的区域(狭窄血管所管辖的区域)模式,而是表现为补丁样,即小面积的缺血组织散布在其他正常心肌之间^[4]。

导致 CMD 的功能异常包括扩张受损或冠状动脉微血管过度收缩。血管扩张受损可能是由于内皮依赖性机制异常(常与糖尿病、肥胖、吸烟和其他心血管危险因素相关)和内皮非依赖性机制,或两者兼而有之^[5]。冠状动脉微血管痉挛与心外膜冠状动脉痉挛类似,在心肌需求未增加的情况下,可引起心肌缺血及静息性心绞痛。Ong 等^[6]在对心绞痛患者进行乙酰胆碱检测时发现,4 例患者中约 1 例发生微血管痉挛,其特征为缺血心电图改变,心外膜冠状动脉直径未见明显改变。Arrebola-Moreno 等^[7]报道冠状动脉内乙酰胆碱引起的冠状动脉微血管痉挛与心肌灌注异常、

心肌收缩力异常以及部分患者高敏感性心肌肌钙蛋白浓度升高有关。

2.2 炎症

炎症是导致 CMD 的另一个潜在的重要因素^[8]。Long 等^[9]研究发现 X 综合征患者的超敏 C 反应蛋白、白介素-1、白介素-6 等炎症指标含量较正常人增加。Faccini 等^[8]发现慢性炎症类风湿疾病患者中,即使无梗阻性心外膜冠状动脉疾病,炎症也会影响冠状动脉微血管功能,促进心肌缺血和心血管事件的发生。

2.3 血液因素

血液流变因素异常导致的 CMD 主要源于血液黏度增高和红细胞膜或血红蛋白结构异常。血液黏度增加、循环阻力升高、血流速度减慢、血栓形成及红细胞膜或血红蛋白结构异常引起的贫血性心脏病、心室舒张充盈期缩短、冠状动脉微循环灌注量下降、心肌缺血缺氧,表现典型的 MVA^[10]。

2.4 血管外机制

2.4.1 心肌内压力增加

CBF 随着心动周期导致的心肌内和心腔内压力的变化而共同变化^[3]。约 90% 的 CBF 发生在舒张期,因为 CBF 很容易受到血管外压力增加^[11](如左室肥大时)和左室舒张功能异常(如由间质和血管周围纤维化增生所引起)的影响^[12]。当动脉舒张期的动脉灌注压低于冠状动脉的腔内压时,CBF 也会受到影响,比如在主动脉瓣狭窄及冠状动脉内重度狭窄时。此外,收缩期心肌内和心腔内压力增加可能会不利于心肌灌注,因为收缩期间心肌壁内血管的压缩可能会阻碍舒张时心内膜下血管的张力恢复,从而损害舒张灌注,特别是心内膜下层心肌^[13]。

2.4.2 舒张期充盈时间缩短

由于 CBF 主要发生在舒张期,所以舒张时间对于维持心肌灌注起着核心作用。在正常心脏中,心内膜下和心外膜下的灌注即使在舒张时间较短的情况下也能维持。然而当冠状动脉的灌注压明显低于冠状动脉的腔内压时,如主动脉瓣狭窄患者,舒张时间的缩短可导致心肌灌注的严重损害^[14]。

3 MVA 的诊治

综上机制所述,MVA 指代的是冠状动脉正常而由 CMD 引起的心肌缺血。研究表明,对于无阻塞性冠心病的心绞痛患者,尤其是 CFR 受损时,其预后并不一定良好^[15]。且这些患者接受了多项诊断调查,给卫生服务带来巨大的财务负担。因此,如何准确地识别

MVA 并进行相应的治疗显得尤为重要。

3.1 临床表现和诊断

MVA 患者可表现为劳力性或静息性心绞痛。多数 MVA 患者的胸痛持续时间较长,舌下含服硝酸甘油的效果也较差^[2]。最近,COVADIS 研究组提出了 MVA 的诊断标准,具体如下:(1)提示心肌缺血的症状。MVA 患者的胸痛症状可能不典型。劳力性和静息性心绞痛的同时存在提示了冠状动脉微血管扩张功能下降和微血管(或心外膜)痉挛可能并存^[16],而仅在静息时发生的心绞痛提示了心外膜或微血管痉挛是主要机制。(2)证实不存在与心肌缺血相关的阻塞性冠心病。当造影排除了动脉粥样硬化或确定狭窄对冠状动脉正常血流储备分数无影响时,则强烈提示是微血管起源的症状^[17]。(3)记录到心肌缺血的证据。包括胸痛时心电图上典型的 ST 段变化,或压力超声心动图、单光子发射断层扫描或心脏磁共振灌注扫描下的缺血性改变。然而,相当多的 MVA 患者在上述检查中会出现假阴性结果,原因是其心肌缺血不遵循区域模式,且多数时候可能局限在心内膜下^[18]。(4)证明 CMD。CMD 的无创性评估可通过使用正电子发射断层扫描、心脏磁共振和脉冲波多普勒评估左前降支的 CBF 来进行^[19]。冠状动脉内使用腺苷和乙酰胆碱可用于诊断功能性 CMD。冠状动脉内乙酰胆碱或麦角新碱均被广泛用于诊断冠状动脉痉挛^[6],然而在内皮功能障碍时由于可能同时影响到心外膜血管系统,因此很难单独诊断微血管的痉挛。微循环阻力也可对 CMD 进行良好的可重复性评估,且独立于血流动力学变化^[20]。

3.2 治疗

由于缺乏大型随机研究证据,对于 MVA 的治疗仍是一个挑战。考虑到目前公认的 CMD 和 MVA 的致病机制,研究建议关键的治疗目标如下:(1)改善或消除心肌缺血的原因;(2)提高生活质量;(3)改善预后,识别和解决与临床结果受损相关的机制。要解决的目标包括以下两个方面。

3.2.1 管理内皮功能障碍、可调控的心血管危险因素和生活方式

大多数原发性 MVA 和 CMD 患者具有内皮功能障碍^[9]。常规危险因素的积极管理至关重要,包括高血压、糖尿病、吸烟、肥胖、久坐的生活方式、高脂血症等^[21]。他汀类药物^[22]已被证明对冠状动脉内皮或血管平滑肌功能障碍的患者有益处,血管紧张素转换酶抑制剂也被证明可改善运动耐力和心绞痛症状^[23],二

甲双胍可改善无糖尿病的 MVA 患者的内皮功能^[24]。

3.2.2 预防和治疗心肌缺血

目前缺乏强有力的证据证明抗心绞痛药物在 MVA 治疗中有效。钙通道阻滞剂^[25]可能是微血管痉挛或异常 CFR 患者的一线治疗药物代表。尼可地尔^[26],一种具有硝酸盐样作用的钾-ATP 通道开放剂,已被报道对 MVA 患者有益。法苏地尔^[27],一种 Rho 激酶抑制剂和有效的冠状动脉扩张剂,可用于治疗心外膜冠状动脉痉挛,也被证明对 CMD 患者有效。 β 受体阻滞剂^[25]对以劳力性心肌缺血为主要表现的 MVA 患者有效,然而在微血管或心外膜痉挛的患者使用需谨慎,因为其可能激活 α 肾上腺素受体而增强冠状动脉收缩。曲美他嗪^[28]作为一种代谢调节剂,可在缺血时通过避免心肌脂肪酸氧化来改善心肌代谢,有效改善症状和运动耐量。雷诺嗪^[29]是晚期钠电流的抑制剂,可改善无阻塞性冠心病且有 CMD 相关心肌缺血的女性患者的症状和 CFR。非药理学治疗也可能是治疗胸痛的有效方法,包括脊髓刺激、经皮神经刺激、增强的体外反搏治疗、认知行为治疗和其他心理治疗、程序化运动和心脏康复等^[25,30]。

4 结论

CMD 在缺血性心脏病的发病谱中起着重要的致病作用。由 CMD 引起的 MVA 可影响大量患者,包括非阻塞性或阻塞性的冠心病患者,以及冠状动脉再通成功后仍持续性心绞痛患者。冠状动脉微循环的结构或功能异常均可导致心肌缺血。近年来,心肌缺血的诊断进展以及研究 CFR 和冠状动脉血管运动试验的可行性,使 MVA 患者在日常临床实践中得到更好的鉴别。MVA 的临床结局不一定是良性的,应努力在疾病早期鉴别这些患者。MVA 的治疗仍是一个挑战,但有一些策略可帮助改善患者的生活质量,希望未来有关心绞痛治疗的指南强调 CMD 和 MVA 在缺血性心脏病中日趋增加的重要性。

参考文献

- [1] Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, 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.
- [2] Villano A, Lanza G, Crea F. Microvascular angina: prevalence, pathophysiology and therapy [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2018, 19(suppl 1):e36-e39.
- [3] Goodwill A, Dick G, Kiel A. Regulation of coronary blood flow [J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(2):321-382.
- [4] Ong P, Sechtem U. Coronary microvascular dysfunction: clinical aspects, diagnosis and therapy [J]. *Herz*, 2016, 41(4):351-360.

- [5] Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(13):1024-1033.
- [6] Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Intracoronary acetylcholine provocation testing for assessment of coronary vasomotor disorders [J]. *J Vis Exp*, 2016, 114. DOI: 10.3791/54295.
- [7] Arrebola-Moreno A, Arrebola J, Moral-Ruiz A, et al. Coronary microvascular spasm triggers transient ischemic left ventricular diastolic abnormalities in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(1):207-214.
- [8] Faccini A, Kaski J, Camici P. Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(23):1799-1806.
- [9] Long M, Huang Z, Zhuang X, et al. Association of inflammation and endothelial dysfunction with coronary microvascular resistance in patients with cardiac syndrome X [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2017, 109(5):397-403.
- [10] 谷臣锋, 刘剑雄. 冠状动脉微血管功能障碍研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2017, 38(3):338-342.
- [11] Rabkin S. Considerations in understanding the coronary blood flow-left ventricular mass relationship in patients with hypertension [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2017, 13(1):75-83.
- [12] Paulus W, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4):263-271.
- [13] Kawamata H, Kawasaki T, Kamitani T, et al. Electrocardiographic changes as a marker of improved subendocardial ischemia in a patient with hypertrophic cardiomyopathy [J]. *J Electrocardiol*, 2018, 51(5):895-897.
- [14] d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1):48-62.
- [15] Naderi S. Microvascular coronary dysfunction: an overview [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(2):7.
- [16] Kret M. Cardiac syndrome X-epidemiology, diagnostics, etiopathogenesis, prognosis, treatment and latest guidelines [J]. *Przegl Lek*, 2016, 73(1):40-45.
- [17] Brainin P, Frestad D, Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 254:1-9.
- [18] Cocco G, Jerie P. Angina pectoris in patients without flow-limiting coronary artery disease (cardiac syndrome X). A forest of a variety of trees [J]. *Cardiol J*, 2015, 22(6):605-612.
- [19] Feher A, Sinusas A. Quantitative assessment of coronary microvascular function: dynamic single-photon emission computed tomography, positron emission tomography, ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(8):1-42.
- [20] Fearon W, Kobayashi Y. Invasive assessment of the coronary microvasculature: the index of microcirculatory resistance [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(12):pii: e005361.
- [21] Jousilahti P, Laatikainen T, Peltonen M, et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study [J]. *BMJ*, 2016, 352:i721.
- [22] Hwang I, Jeon J, Kim Y, et al. Statin therapy is associated with lower all-cause mortality in patients with non-obstructive coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(2):335-342.
- [23] Michelsen M, Rask A, Suhrs E, et al. Effect of ACE-inhibition on coronary microvascular function and symptoms in normotensive women with microvascular angina: a randomized placebo-controlled trial [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6):e0196962.
- [24] Leung M, Leung D. Coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *EuroIntervention*, 2016, 11(10):1111-1117.
- [25] Ong P, Sechtem U. Optimal diagnostics and therapy for microvascular angina pectoris [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2017, 142(21):1586-1593.
- [26] Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Treatment of angina pectoris associated with coronary microvascular dysfunction [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016, 30(4):351-356.
- [27] Huang YY, Wu JM, Su T, et al. Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, exerts cardioprotective function in animal models of myocardial ischemia/reperfusion injury: a meta-analysis and review of preclinical evidence and possible mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 10(9):1083-1096.
- [28] Zou H, Zhu XX, Ding Y, et al. Trimetazidine in conditions other than coronary disease, old drug, new tricks? [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 254:234-239.
- [29] Ahmed B, Mondragon J, Sheldon M, et al. Impact of ranolazine on coronary microvascular dysfunction (MICRO) study [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2017, 18(6):431-435.
- [30] Löffler A, Bourque J. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and management [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(1):1-11.

收稿日期:2019-04-13