

## 冠状动脉微血管阻塞的现状和进展

严华菊 马康华

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400010)

**【摘要】** 急性心肌梗死后, 尽管心外膜梗死相关动脉恢复再灌注, 但相当一部分患者心肌灌注始终不理想, 这种现象被称为冠状动脉微血管阻塞。它显著地增加急性心肌梗死患者不良室重塑的风险和未来心血管事件的发生, 降低了经皮冠脉介入术后的临床获益。现总结冠状动脉微血管阻塞的潜在机制、诊断技术和治疗现状。

**【关键词】** 急性心肌梗死; 经皮冠脉介入术; 冠状动脉微血管阻塞

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.09.016

## Current Status and Progress of Coronary Artery Microvascular Occlusion

YAN Huaju, MA Kanghua

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**【Abstract】** After acute myocardial infarction, although epicardial infarct-related arteries are reperfused, myocardial perfusion remains unsatisfactory in a considerable number of patients, and this phenomenon is called coronary microvascular occlusion. It significantly increases the risk of adverse ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction and the occurrence of future cardiovascular events, and reduces the clinical benefit after percutaneous coronary intervention. This review summarizes the underlying mechanisms, diagnostic techniques, and current treatments of coronary artery microvascular occlusion.

**【Key words】** Acute myocardial infarction; Percutaneous coronary intervention; Coronary artery microvascular obstruction

部分急性ST段抬高心肌梗死 (ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 患者经皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 治疗后即使实现了心外膜水平的有效再灌注, 但心肌灌注的恶化仍持续存在, 这即是冠状动脉微血管阻塞 (microvascular obstruction, MVO)<sup>[1]</sup>, 即直径 < 150  $\mu\text{m}$  的微动脉和微静脉之间的循环出现阻塞, 其发生率为 50% ~ 60%。它关系到不良室重塑和心血管风险事件的发生<sup>[2]</sup>, 甚至有研究表明对于主要不良心血管事件的预测, MVO可能比梗死面积更有价值<sup>[3]</sup>。或许正因为MVO的存在, 近几年接受PCI治疗患者的门球时间虽然有了显著改善, 但住院死亡率却几乎保持不变<sup>[4]</sup>。MVO是造成无复流现象的重要原因, 虽然两者存在一定的相关性, 但并非同一概念。无复流主要是指急性心肌梗死冠状动脉机械性梗阻解除后, 虽然管腔再通, 但冠状动脉前向血流 < TIMI 2级<sup>[5]</sup>, 而MVO发生在至少30%的TIMI 3级的患

者中<sup>[6]</sup>。

### 1 MVO的发生机制

MVO的病理生理学是多因素共同参与的动态过程, 贯穿急性心肌梗死从发病到修复的整个过程。再灌注前的缺血阶段MVO就开始发生, 再灌注后12 h达到峰值, 72 h内保持稳定, 在心肌梗死后的几天和几周内逐渐下降。到10 d时, 最初受MVO影响的患者一半可能已经缓解。到6个月时, 10% ~ 15% 的患者可能会出现持续性MVO, 这些患者通常伴有心肌出血<sup>[7]</sup>。目前还未能充分阐明这一过程, 其机制可能包括: 缺血性损伤、再灌注相关性损伤、远端栓塞以及个体对微血管功能障碍的易感性。

#### 1.1 缺血性损伤

缺血持续时间和缺血程度决定了缺血性损伤的严重程度。缺血可导致严重的毛细血管损伤, 内皮突起; 加之内皮细胞表面糖原丢失, P选择素表达增加, 导致炎

性细胞黏附于内皮表面, 导致管腔变窄。

## 1.2 再灌注相关性损伤

缺血心肌再灌注时, 冠状动脉血管内循环血细胞上的黏附分子表达增加, 促进血小板和白细胞黏附于心肌内皮, 形成血小板-白细胞聚集体, 这些聚集体可阻塞冠状动脉微血管。在此过程中, 内皮细胞、中性粒细胞和血小板可释放多种炎性介质及血管收缩剂, 例如二磷酸腺苷、5-羟色胺、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和血栓素 $A_2$ 等, 导致血管内皮对血管舒张剂敏感性降低, 对血管收缩剂敏感性增高, 使冠状动脉微血管收缩, 减少血流量。

另外, 在急性心肌梗死再灌注的患者中, 冠状窦神经肽Y浓度升高也可导致水肿<sup>[8]</sup>, 使循环血管受压。强烈的心肌间质水肿会压迫毛细血管和小动脉, 进一步减少这些功能障碍血管的血流量, 加重MVO, 形成恶性循环。

## 1.3 远端栓塞

冠状动脉粥样硬化性病变的自发性或医源性破裂会释放斑块碎屑, 这些斑块碎片可阻塞冠状动脉微循环。冠状动脉毛细血管阻塞>50%时, 基线心肌灌注才开始下降。因此, 在STEMI时, 虽然PCI期间的少量栓子不会降低基线心肌灌注, 但可能会影响缺血局部, 从冠状动脉斑块中释放出炎性和血管活性物质, 例如内皮素-1和组织因子等, 将加重冠状动脉循环功能障碍的程度。可见远端栓塞的发生不仅与血栓体积有关, 更与斑块的性质密切相关。栓塞材料具有生物活性, 可能会加重再灌注损伤, 超过其对微循环的机械阻塞作用。最后, 氧化应激、局部缺血和从破裂的斑块中释放的可溶性物质会降低一氧化氮的生物利用度, 进一步导致心肌微循环功能障碍<sup>[9]</sup>。

## 1.4 个体易感性

个体易感性主要受两方面影响: 遗传因素和内皮功能障碍, 它们共同影响着个体微循环的结构和密度。遗传因素可能调节腺苷诱导的血管扩张, 腺苷 $2A$ 受体基因的多态性可增加MVO的患病率。已证明血管内皮生长因子A和CDKN2B-AS1基因限定区域内的遗传变异与冠状动脉微血管功能障碍有关, 而MYH15、血管内皮生长因子A和NT5E基因中的性别特异性等位基因变体似乎与男性冠状动脉微血管功能障碍的风险增加相关<sup>[10]</sup>。患有高血压、糖尿病、血脂异常、胰岛素抵抗和慢性炎症性疾病等基础疾病, 或缺乏预处理可通过影响内皮功能使MVO的发生率更高。

# 2 MVO的诊断

## 2.1 心肌造影超声心动图

心肌造影超声心动图是利用超声来观察造影剂微泡, 其流动性类似于微循环中的红细胞, 若心肌内出现造影剂浓聚, 则提示MVO<sup>[11]</sup>。

## 2.2 心脏磁共振

心脏磁共振的组织对比度和空间分辨率都较高, 能精确地量化和定位MVO的发生, 弥补了心肌造影超声心动图的缺陷, 是目前检测MVO及预测其预后最有效的方法<sup>[12]</sup>。

## 2.3 心肌核素显像

心肌核素显像是观测放射性核素在心肌内的灌注、摄取、代谢和清除过程, 从而评估心肌灌注, 对MVO进行诊断。由于其耗时长和价格偏贵等原因, 临床应用较少。

## 2.4 有创指标

传统的造影指标如TIMI血流分级和心肌呈色分级可对心肌灌注进行估算, 联合较新的侵入性指标(如冠状动脉流速的储备、微血管阻力指数和零流量下冠状动脉压力指数等), 可提高其准确性。

# 3 MVO的治疗

多年来, 为发现有效的策略来预防和治疗冠状动脉MVO已做出了许多努力。在临床实践中, MVO的治疗大致可分为三个时间窗口: 从症状发生到进入导管室、导管室内和离开导管室后进入冠心病监护病房。第一时间窗口的处理主要是药物, 第二时间窗口中可直接对梗死相关动脉进行药物和器械治疗, 第三时间窗口可同时实施机械和药物干预以逆转MVO。必须强调的是, 在具有临床终点的多中心对照随机试验中, 目前尚无令人信服的证据证明对MVO的预防或治疗有益。

在导管室中直接冠状动脉内使用的血管扩张剂包括硝酸甘油、硝普钠、地尔硫草和维拉帕米, 术中运用均与心外膜血管通畅度的改善有关, 但缺乏钙拮抗剂的远期有益临床结果数据, 硝普钠的临床结果也存在争议。

## 3.1 药物治疗

### 3.1.1 $\beta$ 受体阻滞剂(第一时间窗口)

大多数临床研究已显示 $\beta$ 受体阻滞剂可减小梗死面积, 保护心肌细胞, 但只有很少的临床前研究探索了其对MVO的作用。实际上, 美托洛尔已被证明可通过阻止中性粒细胞间相互作用和形态变化来阻碍其迁移和组织浸润<sup>[13]</sup>。此外, 临床前研究表明, 卡维地洛等第三代 $\beta$ 受体阻滞剂能保护冠状动脉微循环, 减少梗死面积。目前欧洲心脏病学会STEMI指南建议, 对无禁忌的急性心肌梗死患者行PCI, 无急性心力衰竭迹象且收缩压>120 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa) 者应考虑静脉使用 $\beta$ 受体阻滞剂(推荐等级II a, 证据等级A)<sup>[14]</sup>。

### 3.1.2 他汀类药物(第一时间窗口到第三时间窗口)

心肌梗死急性期他汀类药物治疗的有益作用可能与改善内皮功能、扩张冠状动脉微血管、抗炎和抗血栓形成有关。STATIN-STEMI试验发现, 相对于小剂量阿托伐他汀, 在PCI之前给予大剂量阿托伐他汀(10 mg vs

80 mg)可改善MVO。SECURE-PCI试验显示,与安慰剂相比,接受大剂量阿托伐他汀(80 mg)治疗的患者30 d时主要不良心血管事件减少了近50%<sup>[15]</sup>。且相对于口服阿托伐他汀,心肌梗死期间静脉应用阿托伐他汀可更大程度地限制心脏损伤,改善心功能,减轻重构<sup>[16]</sup>。

### 3.1.3 尼可地尔(第二时间窗口)

尼可地尔可激活ATP敏感性钾通道,增加血管平滑肌细胞中环状鸟苷酸浓度,从而抑制促炎因子表达,增强抗炎因子表达,有效控制围手术期心肌炎症反应<sup>[17]</sup>。另外尼可地尔不仅具有类似硝酸盐的血管舒张作用,还可抑制血管内皮细胞的氧化应激,减少血管平滑肌细胞的增殖,从而改善血管内皮功能。相对于单独冠状动脉内用药,冠状动脉及外周静脉联合使用可更好地改善冠状动脉微循环<sup>[18]</sup>。针对于老年STEMI患者,冠状动脉内联合使用尼可地尔和替罗非班预防MVO安全有效,可减少主要不良心血管事件的发生<sup>[19]</sup>。

### 3.1.4 腺苷(第二时间窗口)

腺苷可扩张血管,改善冠状动脉微循环,它还具有抗中性粒细胞的特性,并可抑制血小板聚集。此外,在模拟局部缺血预处理实验中,腺苷限制了再灌注损伤,并可能刺激血管生成。但相关临床研究显示的结果并不一致,在REOPEN-AMI试验中,冠状动脉内注射高剂量腺苷与安慰剂相比,MVO显著改善,并且梗死面积明显减小<sup>[20]</sup>。REFLO-STEMI试验则显示经处理后试验组与对照组MVO程度虽然相似,但试验组在30 d和6个月时梗死面积增大,主要不良心血管事件增加,并且左室射血分数降低<sup>[21]</sup>。

### 3.1.5 抗血小板治疗(第一和第三时间窗口)

血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制剂(如依替非巴肽和替罗非班)具有抑制血栓形成和促进血栓溶解的作用。血小板通过sCD40配体诱导和释放促炎因子发挥作用,而糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗剂可抑制sCD40配体从活化的血小板释放,且糖蛋白Ⅱb/Ⅲa抑制剂可抑制核因子κB的激活,因而其具有抗炎作用。

### 3.1.6 心房钠尿肽(第二和第三时间窗口)

心房钠尿肽可能会抑制内皮素-1的产生,进而对抑制MVO产生有利影响。但也有动物研究表明心房钠尿肽可能增强术后早期心肌炎性浸润,从而加重MVO<sup>[22]</sup>。

### 3.1.7 其他新型药物(第一和第三时间窗口)

目前的新型降脂和降糖药物如前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂、胰高血糖素样肽-1激动剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂都能改善冠心病患者的预后。由于其具有调脂、抗炎和保护血管内皮等作用,或许可用于MVO的治疗,但现在缺乏相关研究数据。

## 3.2 非药物治疗

目前非药物治疗主要包括低温处理、血栓抽吸、远端过滤保护装置、超声微泡溶栓和主动脉内球囊反搏等,但其作用同样有限,相关研究结果有好有坏。例如远端保护装置,虽然MASTER试验中栓塞保护支架植入组较传统的支架植入组有更高的心外膜血流灌注。但MEMRALD等临床研究并未证实远端保护装置对冠状动脉微循环的保护作用。可能是由于远端过滤保护装置仅对PCI术中发生的远端栓塞有效,对急性冠脉综合征中自发斑块破裂或腐蚀造成的远端栓塞无效<sup>[23]</sup>。

## 3.3 未来可能的研究方向

多年来,关于MVO的不少研究似乎看到了治疗的希望,但从实验过渡到临床,结局却令人不甚满意。这可能因为实验环境是高度控制的,但MVO患者体内的环境是多因素共同参与的<sup>[24]</sup>。由于MVO的发生涉及多个细胞因子和不同的信号通路,新型联合疗法或许能同时作用于不同途径,获得有效的心脏保护作用,改善临床预后<sup>[25-26]</sup>。

MVO发生的机制可归结为多种因素参与下微循环的功能障碍和微血管的缺失,若有办法诱导缺血区域微循环的再生,似乎也同样可达到治疗MVO的目的。动物实验已表明,猪冠状动脉血清在缺血时可有效诱导冠状动脉内皮细胞生成,从而诱导冠状动脉新生血管形成,且此过程在缺血再灌注后1 min即可达到峰值<sup>[25]</sup>。心肌血管再生的分子调控也正备受关注,其关键参与者的调控可能成为一个优秀的靶点。缺氧诱导因子-1A(促血管生成的主因子)、Annexin A1(促进促血管生成巨噬细胞的中性粒细胞衍生蛋白)和血管内皮生长因子-A165b(一种新的抗血管生成因子)可能都起着至关重要的作用<sup>[27-29]</sup>。在未来实验中,通过血管成形术中球囊的作用将相应诱导MVO修复的物质准确地释放到缺血区域,或许能帮助跨过MVO治疗的瓶颈。

## 4 小结与展望

由于MVO在急性心肌梗死患者中发生率高,诊断困难,缺乏有效的治疗手段,且严重影响患者心脏结构和功能,增加死亡率,降低生活质量,已逐渐受到重视。未来的研究工作或许应一方面对MVO高风险亚组进行预防,例如有高血压、糖尿病和血脂异常等基础疾病的患者,尤其是其中血栓负荷高或冠状动脉痉挛的患者;另一方面以MVO潜在机制作为治疗的突破点,积极探索有效的治疗方案。

## 参考文献

- [1] Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(13):1024-1033.



- [2] Gavara J, Rodriguez-Palomares JF, Valente F, et al. Prognostic value of strain by tissue tracking cardiac magnetic resonance after ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(10):1448-1457.
- [3] de Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(47):3502-3510.
- [4] Menees DS, Peterson ED, Wang Y, et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(10):901-909.
- [5] 潘华福, 叶少武. 急性心肌梗死患者经皮冠脉介入术中无复流的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(6):1029-1034.
- [6] Bodi V, Monmeneu JV, Ortiz-Perez JT, et al. Prediction of reverse remodeling at cardiac MR imaging soon after first ST-segment-elevation myocardial infarction: results of a large prospective registry[J]. *Radiology*, 2016, 278(1):54-63.
- [7] Carrick D, Haig C, Ahmed N, et al. Temporal evolution of myocardial hemorrhage and edema in patients after acute ST-segment elevation myocardial infarction: pathophysiological insights and clinical implications[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(2):e002834.
- [8] Herring N, Tapoulal N, Kalla M, et al. Neuropeptide-Y causes coronary microvascular constriction and is associated with reduced ejection fraction following ST-elevation myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(24):1920-1929.
- [9] Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, et al. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(22):1405-1414.
- [10] Yoshino S, Cilluffo R, Best PJ, et al. Single nucleotide polymorphisms associated with abnormal coronary microvascular function[J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(4):281-289.
- [11] Galiuto L, Garramone B, Scarià A, et al. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indices of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(5):552-559.
- [12] Niccoli G, Montone RA, Ibanez B, et al. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2019, 125(2):245-258.
- [13] García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size[J]. *Nat Commun*, 2017, 8:14780.
- [14] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2):119-177.
- [15] Berwanger O, Santucci EV, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of loading dose of atorvastatin prior to planned percutaneous coronary intervention on major adverse cardiovascular events in acute coronary syndrome: the SECURE-PCI randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(13):1331-1340.
- [16] Mendieta G, Ben-Aicha S, Gutiérrez M, et al. Intravenous statin administration during myocardial infarction compared with oral post-infarct administration[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(12):1386-1420.
- [17] Hu K, Wang X, Hu H, et al. Intracoronary application of nicorandil regulates the inflammatory response induced by percutaneous coronary intervention[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8):4863-4870.
- [18] Pi SF, Liu YW, Li T, et al. Effect of sequential nicorandil on myocardial microcirculation and short-term prognosis in acute myocardial infarction patients undergoing coronary intervention[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(3):744-752.
- [19] Chen GX, Wang HN, Zou JL, et al. Effects of intracoronary injection of nicorandil and tirofiban on myocardial perfusion and short-term prognosis in elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction after emergency PCI[J]. *World J Emerg Med*, 2020, 11(3):157-163.
- [20] Niccoli G, Spaziani C, Crea F, et al. Left ventricular remodeling and 1-year clinical follow-up of the REOPEN-AMI trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(14):1454-1455.
- [21] Nazir SA, McCann GP, Greenwood JP, et al. Strategies to attenuate microvascular obstruction during P-PCI: the randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(24):1910-1919.
- [22] Chen W, Spitzl A, Mathes D, et al. Endothelial actions of ANP enhance myocardial inflammatory infiltration in the early phase after acute infarction[J]. *Circ Res*, 2016, 119(2):237-248.
- [23] Costa RA, Abizaid A, Lotan C, et al. Impact of thrombus burden on outcomes after standard versus mesh-covered stents in acute myocardial infarction (from the MGuard for acute ST elevation reperfusion trial)[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(2):161-166.
- [24] Heusch G. Cardioprotection research must leave its comfort zone[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(36):3393-3395.
- [25] Stiermaier T, Jensen JO, Rommel KP, et al. Combined intrahospital remote ischemic preconditioning and postconditioning improves clinical outcome in ST-elevation myocardial infarction: long-term results of the LIPSIA CONDITIONING trial[J]. *Circ Res*, 2019, 124(10):1482-1491.
- [26] Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, et al. Multitarget strategies to reduce myocardial ischemia/reperfusion injury: JACC review topic of the week[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(1):89-99.
- [27] Rios-Navarro C, Hueso L, Miñana G, et al. Coronary serum obtained after myocardial infarction induces angiogenesis and microvascular obstruction repair. Role of hypoxia-inducible factor-1A[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2018, 71(6):440-449.
- [28] Ferraro B, Leoni G, Hinkel R, et al. Pro-angiogenic macrophage phenotype to promote myocardial repair[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(23):2990-3002.
- [29] Hueso L, Rios-Navarro C, Ruiz-Sauri A, et al. Dynamics and implications of circulating anti-angiogenic VEGF-A165b isoform in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9962.

收稿日期: 2020-07-16