

# 急性心肌梗死后微血管阻塞与心肌内出血的机制研究进展

袁勇 杨亚茹

(南京医科大学附属老年医院放射科, 江苏 南京 210024)

**【摘要】**微血管阻塞(MVO)是急性心肌梗死时发生的严重微循环障碍。心肌内出血(IMH)是在MVO的基础上,再灌注过程中发生的,是心肌梗死MVO形成后的二次损伤,和MVO的出现严格相关。急性心肌梗死时,梗死时间越长,梗死面积越大,心肌越容易出现MVO;再灌注时,越容易出现IMH。现从临床角度对急性心肌梗死后MVO和IMH的形成机制及相互关系进行综述。

**【关键词】**微血管阻塞;心肌内出血;心肌梗死;再灌注损伤

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.09.012

## Pathogenesis of Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage After Acute Myocardial Infarction

YUAN Yong, YANG Yaru

(Department of Radiology, Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210024, Jiangsu, China)

**【Abstract】** Microvascular obstruction (MVO) is serious microvascular dysfunction in acute myocardial infarction. Intramyocardial hemorrhage (IMH) occurs during the reperfusion on the basis of MVO. It is the secondary injury after the formation of MVO in acute myocardial infarction and is strictly related to the occurrence of MVO. In acute myocardial infarction, the longer the infarct time and the larger the infarct area, the easier the myocardial MVO occurs; during the reperfusion, IMH is more likely to occur. From a clinical perspective, this article reviews the pathogenesis and interrelationships of MVO and IMH after acute myocardial infarction.

**【Key words】** Microvascular obstruction; Intramyocardial hemorrhage; Myocardial infarction; Reperfusion injury

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是威胁人类健康的重大疾病之一。发生AMI的患者,如能及时发现就医,接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或冠状动脉搭桥术,预后往往较好。但一些患者由于各种各样的原因,错过了最佳救治时机,或心肌梗死非常严重,预后较差。预后较差的原因较多,其中心肌梗死后微血管阻塞(microvascular obstruction, MVO)和/或心肌内出血(intramyocardial hemorrhage, IMH)是上述预后较差的原因之一。为改善AMI患者的预后,MVO和IMH成为当下重要的研究课题。现综述AMI后MVO和IMH的形成机制与相互关系的研究进展。

### 1 MVO的形成机制

冠状动脉主要分支血流中断,心肌将发生一系列可逆或不可逆的损伤。这些损伤包括两方面:心肌细胞损伤和微循环障碍。微循环障碍可见于AMI,也可见于多种遗传性心肌病、获得性心肌病,还有其他如法布里病、心脏X综合征、不稳定型心绞痛等,或由吸烟、糖尿病、高血压、高血脂等引起<sup>[1]</sup>。本文主要讨论

AMI时发生的微循环障碍。MVO是微循环障碍的严重表现,可发生于上述多种疾病,形成机制可归纳为:(1)管腔闭塞,如心肌梗死后微血栓形成;(2)血管壁的浸润,如淀粉样变性;血管内皮功能紊乱,如糖尿病、吸烟;(3)血管外结构压迫,如肥厚型心肌病、高血压、主动脉狭窄等<sup>[2]</sup>。具体到AMI后,MVO的主要形成机制为:(1)血管腔内血小板、中性粒细胞聚集形成微血栓致微血管腔狭窄;(2)血管内皮细胞肿胀向血管腔内突出致微血管狭窄;(3)水肿心肌细胞的外在压迫致微血管腔狭窄。

MVO可追溯至Ambrosio等<sup>[3]</sup>于1989年在*Circulation*杂志上发表的文章,后来关于MVO的研究逐渐增多。MVO还有一个同义词或近义词:无复流(no reflow)。无复流是指梗死相关的冠状动脉再通后,心肌不能获得充分灌注的现象<sup>[2]</sup>。有文献研究<sup>[4]</sup>认为,MVO和无复流现象密切相关。MVO是从微观角度描述无复流的原因,无复流是MVO宏观角度的表现。鉴于MVO和无复流的同义或近义关系,现统一使用MVO这一术语。

MVO 可由冠状动脉造影、心电图、心脏磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、正电子发射计算机断层成像(positron emission tomography, PET)、单光子发射计算机断层成像(single-photon emission computed tomography, SPECT)或心肌声学造影诊断。诊断标准<sup>[4]</sup>如下:(1)冠状动脉造影,心肌梗死溶栓试验 0 级,且心肌呈色分级 0 级;(2)心电图,ST 段抬高型心肌梗死中,ST 段不能恢复正常;(3)心脏 MRI,心肌灌注充盈缺损或延迟增强扫描心肌内低信号;(4)PET、SPECT 和心肌声学造影,出现心肌灌注缺损。

当时研究者<sup>[5]</sup>认识到,MVO 常见于 ST 段抬高型心肌梗死,和较高的死亡风险、不良的左心室重塑以及心力衰竭相关。在 AMI 患者中,MVO 发生概率为 20%~50%,也有个别文献为 60%,这可能和 AMI 至急诊 PCI 的时间长短有关。

研究人员认识到心肌缺血造成了心肌损伤和 MVO,并在多项研究中发现,MVO 发生在心肌损伤之后。MVO 是微循环障碍严重的表现形式,在心肌梗死时间较短时,心肌细胞发生坏死或损伤,微循环障碍已形成,但未必会进展到 MVO 这样的严重程度。Kloner 等<sup>[6]</sup>在一项实验中,夹闭犬冠状动脉左旋支近端,梗阻时间 40 min 时,显微镜下心肌细胞发生不可逆坏死,但微血管仍能耐受,未出现微循环障碍,冠状动脉造影再灌注后未形成灌注缺损;当梗阻时间 90 min 时,再灌注后 MVO 出现,并且病理活检证实了广泛的微血管损伤。该实验表明,心肌细胞对缺血的敏感性高于微血管内皮细胞,心肌细胞死亡在前,微循环障碍、MVO 出现在后。1980 年 Kloner 等<sup>[7]</sup>的另一项研究也支持上述观点。

心肌梗死患者若未能及时接受急诊 PCI,梗死心肌可能会形成 MVO。MVO 形成和缺血时长、缺血严重程度有关,在心肌再灌注之前就已出现,不是由冠状动脉或心肌再灌注引起,但溶栓时血栓破坏,释放的粥样斑块碎片可能加重 MVO。Vargas-Barrón 等<sup>[8]</sup>研究发现,进行冠状动脉造影而血管未能再通的 AMI 患者,在心脏 MRI 检查中,所有纳入的 7 例患者都出现了 MVO。Yip 等<sup>[9]</sup>研究认为,AMI 患者 PCI 后,MVO 与罪犯血管的高血栓负荷有关,血栓负荷越大,越容易出现 MVO。Kotani 等<sup>[10]</sup>发表研究,行 PCI 时,MVO 患者血液中粥样斑块、血小板、纤维蛋白复合物、巨噬细胞及胆固醇结晶增多,术中抽吸治疗,9 例无复流患者中 7 例得到改善。

值得注意的是,梗阻的冠状动脉近端血流恢复,并不意味着远端心肌组织的灌注恢复。缺血心肌不能恢复再灌注,取决于缺血所造成的微血管损伤的

程度,如若 MVO 已形成,则 MVO 区域心肌不能恢复灌注<sup>[3]</sup>。MVO 在心肌严重缺血后开始形成,MVO 的面积和梗死面积相关<sup>[11]</sup>。梗死时间越长,梗死面积越大,MVO 面积就可能越大。有研究<sup>[12]</sup>在实验中证实,7 只受试犬心肌梗死后,在 48 h 的持续时间内,梗死面积的大小和 MVO 的范围随梗死时间的增加持续增加。

## 2 IMH 的形成机制及与 MVO 的关系

IMH 从二十世纪七八十年代起受到广泛关注,可追溯至 Krug 等<sup>[13]</sup>于 1966 年在 *Circulation Research* 杂志发表的文章,文中使用的词是心肌出血(myocardial hemorrhage),即心肌梗死再灌注后 IMH。

AMI 后,微血管发生严重的功能障碍,内皮完整性遭到破坏,微血管通透性增加,致使红细胞外溢<sup>[14]</sup>,IMH 形成,大体解剖切面呈现微红色。

Fishbein 等<sup>[15]</sup>应用胶态碳标记法进行的早期研究,使用球囊闭塞受试犬的左前降支,诱发 AMI,然后恢复再灌注,发现再灌注后的 IMH 总是发生在被胶态碳标记的梗死区内。能被胶态碳标记的心肌组织,说明已发生了 MVO,否则胶态碳会被功能正常的网状内皮系统清除。因此认为在再灌注前就已存在的 MVO 导致了 IMH,而不是 IMH 造成了 MVO。Garcia-Dorado 等<sup>[16]</sup>在研究中提到,冠状动脉搭桥术手术时间过长或心肌梗死与血管再通间隔时间过久时,会出现 IMH 现象,提示 IMH 在心肌不可逆坏死的基础上发生。IMH 仅发生在再灌注之前已严重坏死的心肌,无证据支持 IMH 会发生在血流正常或只是轻度减低的心肌<sup>[17]</sup>。

严重心肌梗死后,再灌注导致 IMH。实验<sup>[16]</sup>中心肌梗死后不给予再灌注的对照组未出现 IMH。有文献<sup>[18]</sup>提及,在 AMI 再灌注治疗流行之前的时代,尸检很少观察到 IMH 发生。这些研究说明,在 MVO 的基础上,再灌注是 IMH 的必要条件。

IMH 的严重程度和心肌缺血坏死的时长、坏死的面积有很强的相关性。Higginson 等<sup>[17]</sup>以犬作为研究对象,行左旋支结扎,心肌梗死 2、6 和 24 h 后再灌注 24 h,以 10 只梗死 24 h 后的犬不再灌注作为对照组,结果随着梗死时间延长,越来越多的犬出现大体解剖可见的心肌梗死和 IMH,梗阻 24 h 再灌注的所有犬都出现了大体解剖可见的 IMH。且随梗死时间延长,IMH 越来越严重。冠状动脉梗阻 240 min 的犬与梗阻 90 min 的犬相比,心肌出现更大范围的梗死面积和 IMH<sup>[19]</sup>。只要时间足够长,梗死面积最终会达到风险面积,即被阻塞的冠状动脉的供血区<sup>[20]</sup>。在冠状动脉梗阻时间 <120 min 时,梗死面积都小于风险面积,随着时间从 30~120 min 逐步增加,梗死面积和 IMH 范

围都逐步增加<sup>[16]</sup>。研究<sup>[16]</sup>认为,IMH 的严重程度和梗死面积大小呈幂指数关系。

目前关于 MVO 和 IMH 关系的研究大部分都是基于犬、猪的动物实验,受限于医学伦理,以及病理结果难以获得,临床研究较少。可检索到的 3 篇描述 MVO 和 IMH 关系的临床研究<sup>[21-23]</sup>是借助于心脏 MRI 或超声检查的观察研究,研究认为 IMH 发生在 AMI 再灌注的患者,继发于 MVO 之后。

总之,AMI 时,梗死时间越长,梗死面积越大,心肌越容易出现 MVO,MVO 也会越严重;在心肌出现 MVO 的基础上,受到再灌注的心肌也就越容易发生 IMH,IMH 也会越严重。

### 3 MVO 和 IMH 的临床意义

MVO 是严重心肌缺血坏死的表现,文献报道多与不良预后密切相关。这些不良预后包括左心室不良重塑、射血分数降低、梗死后心力衰竭、心律失常、心源性猝死等。而 IMH 是在 MVO 的基础上再灌注导致的,是心肌梗死 MVO 形成后的二次严重损伤,预后更差<sup>[14]</sup>。IMH 被认为是左心室不良重塑的独立预测因素,与较大的梗死面积、较高的梗死透壁程度、较低的射血分数、较低的心肌增厚率相关<sup>[23]</sup>。但也有研究<sup>[19]</sup>认为,虽然 MVO 和 IMH 二者都与不良预后相关,但由于 IMH 是在 MVO 的基础上发生,只是伴随 MVO 出现,IMH 的预后意义不及 MVO。在认识到 AMI 患者 MVO 和 IMH 不良预后的同时,需积极干预,尽最大可能促进患者恢复,提高生存率。Asanuma 等<sup>[23]</sup>通过超声研究观察到,AMI 前期部分患者形成 MVO,在 31 d 后观察到一些迟发的 MVO,同时原先已形成的 MVO 少数可恢复。部分 MVO 发生 IMH,部分 MVO 可恢复,这些研究结果给患者、临床医生带来了希望。

在认识到再灌注会导致 IMH 的同时,不能否定早期再灌注的意义。早期再灌注造成的少量 IMH 所带来的不利影响与再灌注带来的益处相比,并不重要<sup>[16]</sup>。早期积极再灌注,可显著减小心肌梗死的面积,从而减小 MVO 的发生概率和面积,最终也降低了 IMH 的发生概率和范围,降低急性期及远期死亡率。但在心肌梗死 24~48 h 后,是否还值得血管再通再灌注,需仔细权衡利弊,评估患者是否能从再灌注中获益。

在 AMI 早期再灌注的同时,如何尽可能地减少 MVO 和 IMH 的发生,具有重要的实际意义。Amabile 等<sup>[24]</sup>的研究中,114 例 AMI 患者中有 11 例(10%)出现 IMH,并且认为 PCI 前的血糖浓度可能和 IMH 相关。Garcia-Dorado 等<sup>[16]</sup>在实验中验证,在心肌梗死

时,使用钙离子拮抗剂地尔硫草可显著减少心肌梗死的面积,以及梗死的透壁程度,从而减小 IMH 范围。同时也发现,心肌梗死和再灌注时,使用血管加压药物甲氧明则显著增加心肌梗死面积和 IMH 范围,尤其是加重心内膜下 IMH。这也许说明,心肌梗死和再灌注时血压的调控可能和 MVO、IMH 的发生有关。一项旨在探索血小板活性与 IMH 关系的研究<sup>[25]</sup>认为,在 ST 段抬高型心肌梗死亚急性期,IMH 的发生和较低的血小板活性独立相关。另一项针对血小板的研究<sup>[26]</sup>认为,心肌梗死围手术期血小板糖蛋白 II b/III a 抑制剂的应用与 IMH 的发生独立相关。

### 4 问题与展望

早期大量的 IMH 研究主要为动物实验,通过获得心肌切片,在体观察和镜下观察相结合,来验证梗死部位是否发生 MVO 和 IMH。动物实验中,可模拟心肌梗死的手段较多,可观察的时间窗较长,方便获得病理结果;而临床实践中,受限于医学伦理,对 AMI 患者 MVO 和 IMH 的发生以及演变研究较少,可观察的手段也较少,获得病理结果也较困难。近年来,MRI 技术取得了长足的发展,成像技术日趋成熟,新的检查序列不断涌现,心脏 MRI 成为无创性心肌评估的金标准,可反映心肌组织学特性,被认为是最接近病理的影像学检查手段。利用 MRI 研究 AMI 后 MVO 和 IMH 的发生、演变、转归,并与动物实验相对照,有助于将 MVO 和 IMH 的研究由动物实验更多地转向临床实践。患者 MVO 和 IMH 的发生率为多少,在体 MRI 观察到的 MVO 和 IMH 是否与镜下病理结果相吻合,这些还需 MRI 与病理以及动物实验进一步地对照研究。MVO 和 IMH 的发生机制已由较多的研究逐渐阐明,但 MVO 和 IMH 的转归研究还较少。在 AMI 治疗过程以及随访观察中,MVO 和 IMH 的数目、面积是否减少或增多,治疗对 MVO 和 IMH 是否有效果,还需进一步研究。在临床实践中,对 AMI 患者行早期再灌注治疗的同时,如何加强药物调控干预,减少 MVO 和 IMH 的发生,缩小 MVO 和 IMH 范围,也还需进一步探索。

### 参考文献

- [1] Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(8):830-840.
- [2] Shehata ML, Basha TA, Hayeri MR, et al. MR myocardial perfusion imaging: insights on techniques, analysis, interpretation, and findings [J]. *Radiographics*, 2014, 34(6):1636-1657.
- [3] Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, et al. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of postischemic blood flow [J]. *Circulation*, 1989, 80(6):1846-1861.
- [4] Kaur G, Baghdasaryan P, Natarajan B, et al. Pathophysiology, diagnosis, and

- management of coronary no-reflow phenomenon[J]. *Int J Angiol*, 2022, 30(2): 107-112.
- [5] Karimianpour A, Maran A. Advances in coronary no-reflow phenomenon—A contemporary review[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(9): 44.
- [6] Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog[J]. *J Clin Invest*, 1974, 54(6): 1496-1508.
- [7] Kloner RA, Rude RE, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion; which comes first? [J]. *Circulation*, 1980, 62(5): 945-952.
- [8] Vargas-Barrón J, González-Pacheco H, Meléndez-Ramírez G, et al. Intramyocardial hemorrhage in spontaneously reperfused myocardial infarction [J]. *Rev Invest Clin*, 2014, 66(2): 107-112.
- [9] Yip HK, Chen MC, Chang HW, et al. Angiographic morphologic features of infarct-related arteries and timely reperfusion in acute myocardial infarction: predictors of slow-flow and no-reflow phenomenon [J]. *Chest*, 2002, 122(4): 1322-1332.
- [10] Kotani J, Nanto S, Mintz GS, et al. Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome [J]. *Circulation*, 2002, 106(13): 1672-1677.
- [11] Bogaert J, Kalantzi M, Rademakers FE, et al. Determinants and impact of microvascular obstruction in successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction. Assessment by magnetic resonance imaging [J]. *Eur Radiol*, 2007, 17(10): 2572-2580.
- [12] Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1998, 98(10): 1006-1014.
- [13] Krug A, Du Mesnil de Rochemont, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion [J]. *Circ Res*, 1966, 19(1): 57-62.
- [14] Symons R, Masci PG, Goetschalckx K, et al. Effect of infarct severity on regional and global left ventricular remodeling in patients with successfully reperfused ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Radiology*, 2015, 274(1): 93-102.
- [15] Fishbein MC, Y-Rit J, Lando U, et al. The relationship of vascular injury and myocardial hemorrhage to necrosis after reperfusion [J]. *Circulation*, 1980, 62(6): 1274-1279.
- [16] García-Dorado D, Théroux P, Solares J, et al. Determinants of hemorrhagic infarcts histologic observations from experiments involving coronary occlusion, coronary reperfusion, and reocclusion [J]. *Am J Pathol*, 1990, 137(2): 301-311.
- [17] Higginson LA, White F, Heggveit HA, et al. Determinants of myocardial hemorrhage after coronary reperfusion in the anesthetized dog [J]. *Circulation*, 1982, 65(1): 62-69.
- [18] Calvieri C, Masselli G, Monti R, et al. Myocardial hemorrhage: an enigma for cardiac MRI? [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 859073.
- [19] Pislaru SV, Barrios L, Stassen T, et al. Infarct size, myocardial hemorrhage, and recovery of function after mechanical versus pharmacological reperfusion effects of lytic state and occlusion time [J]. *Circulation*, 1997, 96(2): 659-666.
- [20] Thomas R, Thai K, Barry J, et al. T2-based area-at-risk and edema are influenced by ischemic duration in acute myocardial infarction [J]. *Magn Reson Imaging*, 2021, 79: 1-4.
- [21] Ma M, Diao KY, Yang ZG, et al. Clinical associations of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage on cardiovascular magnetic resonance in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI): an observational cohort study [J]. *Medicine*, 2018, 97(30): e11617.
- [22] Beek AM, Nijveldt R, van Rossum AC. Intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction after primary percutaneous coronary intervention [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2010, 26(1): 49-55.
- [23] Asanuma T, Tanabe K, Ochiai K, et al. Relationship between progressive microvascular damage and intramyocardial hemorrhage in patients with reperfused anterior myocardial infarction myocardial contrast echocardiographic study [J]. *Circulation*, 1997, 96(2): 448-453.
- [24] Amabile N, Jacquier A, Shuhab A, et al. Incidence, predictors, and prognostic value of intramyocardial hemorrhage lesions in ST elevation myocardial infarction [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79(7): 1101-1108.
- [25] Małek ŁA, Kłopotowski M, Śpiwak M, et al. Platelet reactivity and intramyocardial hemorrhage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(5): 553-558.
- [26] Amier RP, Tijssen RYG, Teunissen PFA, et al. Predictors of intramyocardial hemorrhage after reperfused ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): e005651.

收稿日期: 2022-08-04

## (上接第 813 页)

- [32] Zhu Y, Liu K, Chen M, et al. Triglyceride-glucose index is associated with in-stent restenosis in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 137.
- [33] 陈玲玲, 李波. 甘油三酯葡萄糖指数与冠心病患者经皮冠状动脉介入术后发生支架内再狭窄的关联性研究 [J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(7): 631-635.
- [34] Paquin A, Poirier P, Beaudoin J, et al. Secondary prevention after CABG: do new agents change the paradigm? [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2020, 35(6): 664-672.
- [35] Zhang H, Chong H, Li Z, et al. Triglyceride-glucose index in the prediction of major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus after coronary artery bypass surgery: a retrospective cohort study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1015747.
- [36] Chen L, Ding XH, Fan KJ, et al. Association between triglyceride-glucose index and 2-year adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus who underwent off-pump coronary artery bypass grafting [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 439-450.

收稿日期: 2023-02-05