

## 综述

## 冠状动脉微循环功能障碍的研究进展

马玉龙综述, 李树仁审校

**摘要** 冠状动脉微循环对血流代谢性调节发挥重要作用, 微血管通过收缩和舒张功能调节冠状动脉血流量, 影响心肌灌注。心外膜冠状动脉功能正常的情况下, 心绞痛的发生与冠状动脉微循环功能障碍密切相关, 可见微血管在调节心肌血流灌注中起关键作用。

**关键词** 综述; 冠状动脉疾病; 心肌病; 微循环

许多患者因胸痛症状行冠状动脉造影, 认为是心外膜冠状动脉阻塞病变所致, 但冠状动脉造影结果正常, 这可能与冠状动脉微循环功能障碍相关。某些情况下它可能是一种偶发现象, 但有时在心血管疾病及心肌病的发病机制中起主导作用, 成为治疗的靶点。冠状动脉微循环功能障碍主要分为五种类型<sup>[1]</sup>: (1) 原发性暨无结构性心脏病存在; (2) 存在心肌病变(左心室肥厚、肥厚型心肌病、扩张型心肌病及心肌淀粉样变); (3) 合并有阻塞性冠心病; (4) 冠状动脉介入治疗后; (5) 心脏移植术后。

## 1 冠状动脉微循环功能障碍的临床表现

### 1.1 阻塞性冠心病

稳定性心绞痛: 最近的一项研究指出约一半急性冠状动脉综合征(ACS)患者以冠状动脉疾病为病理基础, 行冠状动脉造影时发现多支血管病变<sup>[2]</sup>。这一研究结果表明, 阻塞性冠心病患者无明显症状是由于微血管功能正常, 更为重要的是即使存在阻塞性冠心病, 但足够的侧支循环可防止心绞痛的发生和缺血的发生。荟萃分析显示在相同的医疗背景下血运重建可改善相应的症状, 但 2~3 年后许多患者心绞痛的症状再次出现, 无法阻止其进展为心肌梗死甚至死亡<sup>[3]</sup>。然而, 这些研究不能否认血运重建对急性冠状动脉综合征的治疗效果, 它可阻止不良心血管事件的发生, 但能否视为阻塞性冠心病患者的最终治疗方案还有待证实。因此, 当稳定性心绞痛患者没有大面积心肌缺血的证据时, 应针对心外膜冠状动脉及冠状动脉微循环实施抗心绞痛治疗措施和危险因素的控制。

急性冠状动脉综合征: 目前, 我们仅仅关注心外膜冠状动脉, 然而许多研究证实冠状动脉微循环在调节冠状动脉血流量及心肌灌注中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。不良心血管事件的发生(斑块糜烂或裂隙与血栓形成有关)与微循环(异常收缩)之间具有时间关联性, 尚不能证实这两个事件具有因果关系。多数急性心肌梗死患者行冠状动脉血管成形术后心外膜冠状动脉血流可恢复正常, 但微血管阻塞及心肌坏死发生率仍很高。选择冠状动脉血管成形术患者围手术期心肌梗死发生率高达 20%, 这可能与远端斑块和血栓所致的微栓塞有关。冠状动脉造影正常的患者, 一部分表现出稳定性心绞痛的症状。这

些患者中大部分微血管功能异常, 特别是微血管最大舒张容量降低、收缩功能异常导致心肌缺血。WISE 研究纳入了 152 例冠状动脉造影正常而冠状动脉血流储备减低的女性患者, 发现 5 年后心源性死亡、卒中及新发生的心力衰竭发生率增加了 24%<sup>[5]</sup>。Spoladore 等<sup>[6]</sup>研究发现冠状动脉微循环血流量变化, 特别是冠状动脉内皮功能障碍(包括阻力血管和容量血管)是导致心功能受损的主要原因。冠状动脉微循环功能异常作为心脏功能障碍的危险因素其发生的确切机制尚未明确。

冠状动脉慢血流(CSF)是冠状动脉微血管病变的一种特殊现象, 血浆内皮素-1(ET-1)水平升高、一氧化氮(NO)水平降低可能参与 CSF 的发病机制<sup>[7]</sup>。此外, Freed 等<sup>[8]</sup>揭示了人类冠状动脉微循环中血流介导舒张功能生化介质的可塑性机制, 他们经过一系列实验发现神经酰胺及鞘脂在冠状动脉疾病患者中发挥重要作用, 它起初主要通过 NO 随后过渡为过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)调节血流介导的舒张功能。Ohanian 等<sup>[9]</sup>发现羊微动脉中, 与年龄相关的血管壁增厚与重构和鞘磷脂酶活性增加、长链神经酰胺的积累密切相关。冠状动脉疾病患者短期内抑制神经酰胺酶、中性鞘磷脂酶, 恢复冠状动脉微血管中 NO 调节血流介导的舒张功能, 这为改善患者血管内皮功能指明了新的方向<sup>[10]</sup>。贫血与不良预后密切相关, 如冠状动脉微循环功能障碍、死亡率增加、慢性心力衰竭及急性心肌梗死<sup>[11]</sup>。最近一项研究发现: (1) ST 段抬高型心肌梗死患者行冠状动脉介入治疗术(PCI), 发生贫血后可导致 ST 段未能回落至基线水平; (2) ST 段抬高型心肌梗死的贫血患者预后较差<sup>[12]</sup>。由于心电图中心 ST 段回落是心肌灌注重要指征, 因此 ST 段抬高型心肌梗死的贫血患者, 行 PCI 术后不仅应定期复查冠状动脉造影评估心外膜冠状动脉血流量, 也应观察心电图中心 ST 段是否回落。冠状动脉微循环功能障碍是心脏不良事件发生的重要危险因素, 因此我们应该使用药物和技术治疗患者的贫血。

### 1.2 心肌病

肥厚型心肌病: 肥厚型心肌病患者, 血管内膜增生而致的微血管功能障碍可引起左心室扩张、心功能障碍甚至猝死。冠状动脉壁内小血管结构异常, 包括内侧肥厚、内膜增生及管腔面积减小与冠状动脉微血管功能障碍及肥厚型心肌病导

作者单位: 050017 河北省石家庄市, 河北医科大学 研究生院(马玉龙、李树仁); 河北省人民医院 心脏科(李树仁)

作者简介: 马玉龙 硕士研究生 主要从事心血管病临床与科研工作 Email: 15630450953@163.com 通讯作者: 李树仁 Email: lsr64@126.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 06-0619-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.06.024

致的心肌缺血密切相关。心脏磁共振成像(CMR)可显示晚期钆增强是肥厚型心肌病心肌纤维化的特征性表现。最近一项荟萃分析纳入 1 000 余例肥厚型心肌病患者,平均随访 3 年,结果证实晚期钆增强与心力衰竭的进展、全因死亡率及原发性死亡密切相关,同时它也是猝死的重要预测因素<sup>[13]</sup>。

扩张型心肌病:冠状动脉微循环功能障碍是扩张型心肌病患者发生不良心血管事件的独立预测因素,它可导致心肌缺血、心脏收缩功能障碍、心室扩张及心力衰竭。有研究发现晚期钆增强可反映心肌纤维化区域,它继发于冠状动脉微循环功能障碍而存在,与扩张型心肌病的预后相关,但这一结果有待进一步证实。

心肌炎:细小病毒 B19 和人类疱疹病毒 6 是病毒性心肌炎最常见的病原体。当心肌感染细小病毒 B19 时主要表现为胸痛,但感染疱疹病毒 6 或二者同时感染时主要表现为心力衰竭症状。细小病毒 B19 相关的心肌炎症与血管内皮细胞炎症或冠状动脉微循环功能障碍相关。病毒感染诱发的心肌炎与人白细胞抗原系统和黏附分子在内皮细胞表达增加相关,从而导致血管内皮功能障碍。无冠状动脉疾病患者,细小病毒 B19 感染引发的心肌炎有明显的胸痛症状是由于冠状动脉痉挛所致(心肌炎可引起冠状动脉内皮功能障碍、内皮细胞或平滑肌细胞感染)。强烈的微血管收缩或痉挛致使部分患者 ST 段抬高,最终导致心外膜下心肌缺血或透壁性心肌缺血。

主动脉瓣狭窄:主动脉瓣狭窄患者冠状动脉血流储备降低的机制包括:(1)舒张期缩短使冠状动脉充盈受损;(2)左心室充盈压及舒张期心肌内压增大导致心内膜下心肌灌注损伤;(3)毛细血管密度降低;(4)冠状动脉灌注压较腔内压降低;(5)收缩期心肌内压力增加及收缩末期心肌舒张延迟,进一步降低冠状动脉充盈和灌注时间<sup>[4]</sup>。当心内膜下心肌灌注严重减少时,主动脉瓣区冠状动脉血流储备降低,舒张期灌注时间减少,左心室质量指数下降。

## 2 冠状动脉微循环功能障碍的检测方法

血管造影可作为常规检查,但其无法充分暴露微血管解剖结构。心肌梗死溶栓治疗临床试验(TIMI)血流分级是应用冠状动脉造影方法评价冠状动脉再灌注的标准,但其评估不精确,因为它采用半定量分析评估心肌血流,主要是鉴别“正常”(TIMI 3 级)和“异常”(TIMI 2 级或更少)血流灌注,对临床预后具有一定的预测意义。然而,一部分患者 TIMI 血流 3 级但微循环功能层次不齐,无法通过此分级标准充分体现。心肌灌注显像和 TIMI 血流帧数完善了对患者微循环功能的评价,但心肌灌注显像是一项复杂的技术,需要冠状动脉造影特性视图和采集时间。TIMI 血流帧采用全定量分析且具有重现性,但仍依赖于精确的图像采集和一帧一帧分析。冠状动脉血流储备评估微循环缺乏特异性,心外膜动脉和微血管都可引起血流变化,因此很难辨别血流障碍发生是哪个血管异常所致。此外,冠状动脉血流储备还受到基线血流动力学变化的影响。Miller 等<sup>[14]</sup>研究证实计算机断层扫描(CT)灌注成像可观察微循环血流的动态性变化,尤其是心肌病患者,其心肌血流量及心肌灌注的空间异质性发生明显改变。

微血管阻力指数(IMR)作为一种简单、强大及可重现的方法可准确评估冠状动脉微循环状态。它可预测前壁心肌梗死患者再灌注时的左心室重构。急性心肌梗死后冠状动脉微循环功能的状态不是静态的,而是动态的,它与心肌损伤后

恢复及心脏功能改善密切相关。随访 6 个月发现,急诊 PCI 术后微循环阻力指数下降、冠状动脉血流储备增加,24 小时后左心室射血分数升高<sup>[15]</sup>。Fearon 等<sup>[16]</sup>研究纳入了 253 例患者,随访 12 个月发现急诊 PCI 术后 IMR 增加了 40% 后,死亡率和心力衰竭再住院率显著增加(17.1 vs 6.6,  $P=0.027$ )。事实上,随访期间微循环阻力指数增加 40% 仅仅是死亡的独立预测因素( $HR=4.3$ ,  $P=0.02$ )。一项纳入 139 例稳定性心绞痛患者的研究,行冠状动脉造影时发现心外膜冠状动脉无明显狭窄,但约 21% 的患者 IMR 增高( $IMR \geq 25$  U),提示微血管病变导致心绞痛症状的发生<sup>[17]</sup>。同样,冠状动脉造影正常而踏车运动试验阳性或劳累型心绞痛患者,与对照组相比 IMR 值增加(33.1 U vs 18.8 U;  $P<0.001$ )<sup>[18]</sup>。ST 段抬高型心肌梗死患者行冠状动脉支架置入术后可改善患者微循环功能,降低 IMR。然而,三分之一患者在冠状动脉支架置入后血运重建过程中  $IMR > 40$  U,微循环功能发生障碍。然而,在另一个亚组分析中显示  $IMR > 40$  U 或冠状动脉支架置入后 IMR 值增加,与血栓体积增大密切相关<sup>[19]</sup>,再灌注时间与心肌出血发生的关系是微血管功能障碍严重程度的重要标志<sup>[20]</sup>。

因此,ST 段抬高型心肌梗死患者,测量 IMR 可预测心肌梗死面积、心肌存活率及长期死亡率。稳定性冠状动脉疾病患者,其可预测围术期心肌梗死发生率。但 IMR 在其他冠状动脉疾病中的作用缺乏大量的研究证据,如在非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征中的潜在效用。尽管如此,IMR 在保护或挽救冠状动脉微循环的治疗中仍有巨大潜能。

## 3 冠状动脉微循环功能障碍的治疗措施

### 3.1 阻塞性冠心病

Niccoli 等<sup>[21]</sup>已经提出几种治疗方案包括硝普钠、腺苷、维拉帕米及其他血管扩张剂治疗冠状动脉血流量不足。Niccoli 等研究发现血管成形术前已经应用阿昔单抗的患者在血栓抽吸后静脉注射高剂量的腺苷(不是硝普钠)时,与安慰剂组相比其可显著降低微血管闭塞(MVO)的发生率,但该试验未进一步观察临床远期效果。而另一项研究指出随访 30 天后,血栓抽吸未能降低死亡率<sup>[22]</sup>。随访 6 个月发现,急诊 PCI 术前进行血栓抽吸可显著降低 PCI 术后 IMR 值,(23.5 U vs 34.2 U,  $P=0.018$ ),提高左心室射血分数及室壁运动指数<sup>[23]</sup>。广泛血栓形成的患者可从辅助治疗策略中受益,如进一步的血栓抽吸或应用血小板糖蛋白 IIb/IIIa (GP IIb/IIIa)拮抗剂。Kostic 等<sup>[24]</sup>研究证实急诊 PCI 术后 1 天应用尼可地尔可改善微循环功能,降低 IMR,增加冠状动脉血流储备,3 个月通过计算室壁运动指数(WMSI)发现心功能得到显著改善,但该研究样本量较小,缺乏与可改善微循环功能的对照组或其他药物进行比较且 3 个月的随访时间较短。传统的硝酸酯类药物主要扩张大血管(心外膜血管),而尼可地尔也可影响小的阻力血管(小动脉),因此具有心脏保护作用。Ito 等<sup>[25]</sup>纳入 60 例行急诊 PCI 的 ST 段抬高型心肌梗死患者,采用交叉实验设计方法评价硝酸甘油及尼可地尔对微循环功能(通过 IMR 测量)的效果,结果发现急诊 PCI 术后应用尼可地尔更有效的降低了患者微循环功能障碍的发生率。

### 3.2 心肌病

肥厚型心肌病患者,无水酒精室间隔消融术可增加冠状动脉血流储备及心内膜向心外膜心肌血流量,而维拉帕米、丙吡胺及血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)未能改善心肌灌



注。扩张型心肌病患者,  $\beta$  受体阻滞剂对冠状动脉微血管功能障碍患者有益, 可改善其血流动力学障碍, 而别嘌呤醇对冠状动脉微血管功能障碍有显著作用。急性心肌炎患者冠状动脉微血管功能障碍更为严重, 然而, 迄今为止没有更好的措施可改善这些患者微血管功能障碍, 因此其治疗效果及临床意义仍不确定。主动脉瓣狭窄患者心室舒张期缩短导致冠状动脉血流储备降低、心绞痛发作。因此, 延长心室舒张期的药物如  $\beta$  受体阻滞剂可延迟这些患者心肌缺血及心绞痛的发作。如果有禁忌或不能耐受  $\beta$  受体阻滞剂, 可选用依法布雷定, 它可选择性减慢心率但对血压无影响。然而, 这些药物改善冠状动脉微血管灌注、心绞痛发作的临床效果缺乏大规模试验, 因此应进行前瞻性随机试验研究。

综上所述, 冠状动脉微循环功能在阻塞性冠心病及心肌病演变过程中具有重要意义。鉴于此, 临床上对胸痛患者进行冠状动脉微循环功能的评估势在必行, 尤其行冠状动脉造影显示正常或接近正常时, 这将有助于明确症状产生机制, 指导治疗、提高患者生活质量和改善预后。

## 参考文献

- [1] Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J*, 2012, 33: 2771–2782.
- [2] Niccoli GP, Giubilato S, Di Vito L, et al. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *Eur Heart J*, 2013, 34: 729–741.
- [3] Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2012, 172: 312–319.
- [4] Crea F, Camici PG, Baier Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1101–1111.
- [5] Martínez GJ, Yong AS, Fearon WF, et al. The index of microcirculatory resistance in the physiologic assessment of the coronary microcirculation. *Coron Artery Dis*, 2015, 1: e15–26.
- [6] Spoladore R, Fisicaro A, Faccini A, et al. Coronary microvascular dysfunction in primary cardiomyopathies. *Heart*, 2014, 100: 806–813.
- [7] Asanuma H, Sanada S, Asakura M, et al. Carperitide induces coronary vasodilation and limits infarct size in canine ischemic hearts: role of NO. *Hypertens Res*, 2014, 37: 716–723.
- [8] Freed JK, Beyer AM, LoGiudice JA, et al. Ceramide changes the mediator of flow-induced vasodilation from nitric oxide to hydrogen peroxide in the human microcirculation. *Circ Res*, 2014, 115: 525–532.
- [9] Ohanian J, Liao A, Forman SP, et al. Age-related remodeling of small arteries is accompanied by increased sphingomyelinase activity and accumulation of long-chain ceramides. *Physiol Rep*, 2014, 2: e12015.
- [10] Weil BR, Canty JM Jr. Ceramide signaling in the coronary microcirculation a double-edged sword?. *Circ Res*, 2014, 115: 475–477.
- [11] Shiraishi J, Kohno Y, Nakamura T, et al. Prognostic impact of chronic kidney disease and anemia at admission on in-hospital outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Int Heart J*, 2014, 55: 301–306.
- [12] Uchida Y, Ichimiya S, Ishii H, et al. Impact of admission anemia on coronary microcirculation and clinical outcomes in patients with ST-Segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int Heart J*, 2015, 56: 381–388.
- [13] Green JJ, Berger JS, Kramer CM, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2012, 5: 370–377.
- [14] Miller WL, Behrenbeck TR, McCollough CH, et al. Coronary microcirculation changes in non-ischemic dilated cardiomyopathy identified by novel perfusion CT. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31: 881–888.
- [15] Cuculi F, Dall'Armellina E, Manhiot C, et al. Early change in invasive measures of microvascular function can predict myocardial recovery following PCI for ST-elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2014, 35: 1971–1980.
- [16] Fearon WF, Low AF, Yong AS, et al. Prognostic value of the index of microcirculatory resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2013, 127: 2436–2441.
- [17] Lee BK, Yong AC, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries. *Circulation*, 2013, 128: A19113.
- [18] Luo C, Long M, Hu X, et al. Thermodilution-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 43–48.
- [19] De Maria GL, Cuculi F, Patel N, et al. How does coronary stent implantation impact on the status of the microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction?. *Eur Heart J*, 2015, 36: 3165–3177.
- [20] Wong CK, Bucciarelli-Ducci C. Q waves and failed ST resolution: will intra-myocardial haemorrhage be a concern in reperfusing 'late presenting' STEMIs?. *Int J Cardiol*, 2015, 182: 203–210.
- [21] Niccoli G, Rigaztieri S, De Vita MR, et al. Open-label, randomized, placebo controlled evaluation of intracoronary adenosine or nitroprusside after thrombus aspiration during primary percutaneous intervention for the prevention of microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*, 2013, 6: 580–589.
- [22] Frobert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1587–1597.
- [23] Woo SI, Park SD, Kim DH, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention for preserving the index of microcirculatory resistance: a randomised study. *EuroIntervention*, 2014, 9: 1057–1062.
- [24] Kostic J, Djordjevic-Dikic A, Dobric M, et al. The effects of nicorandil on microvascular function in patients with ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary PCI. *Cardiovasc Ultrasound*, 2015, 13: 26.
- [25] Ito N, Nanto S, Doi Y, et al. Beneficial effects of intracoronary nicorandil on microvascular dysfunction after primary percutaneous coronary intervention: demonstration of its superiority to nitroglycerin in a cross-over study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27: 279–287.

(收稿日期: 2015-11-11)

(编辑: 曹洪红)