

· 综 述 ·

不合并阻塞性冠状动脉疾病的冠状动脉微循环障碍治疗新进展

陆丽洁, 朱永翔, 李烽, 龙明智*

(南京医科大学第二附属医院心血管内科, 南京 210011)

【摘 要】 冠状动脉微循环障碍患者预后往往不佳。目前, 有中国专家共识将冠状动脉微循环障碍分为不合并阻塞性冠状动脉疾病、合并阻塞性冠状动脉疾病以及其他类型冠状动脉微循环障碍三型。其中, 不合并阻塞性冠状动脉疾病的冠状动脉微循环障碍研究较为深入, 循证医学证据较多。现就其危险因素的治疗新进展综述如下。

【关键词】 冠状动脉疾病; 微循环; 微血管性心绞痛

【中图分类号】 R543.3⁺1

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.10.185

New progress in treatment strategies of coronary microvascular dysfunction without obstructive coronary artery disease

LU Li-Jie, ZHU Yong-Xiang, LI Feng, LONG Ming-Zhi*

(Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China)

【Abstract】 Patients with coronary microvascular dysfunction (CMVD) have a poor prognosis. At present, Chinese experts agree that CMVD is divided into CMVD without obstructive coronary artery disease, CMVD with obstructive coronary artery disease, and other types of CMVD. The studies of the first category is deeper and more evidence-based. This paper reviews the new progress in the management of CMVD without obstructive coronary artery disease.

【Key words】 coronary artery disease; microcirculation; microvascular angina

This work was supported by the Fund of Nanjing Medical Science and Technology Development (ZKX18051).

Corresponding author: LONG Ming-Zhi, E-mail: longmzh@hotmail.com

冠状动脉微循环障碍 (coronary microvascular dysfunction, CMVD) 又被称为微血管性心绞痛, 常继发于冠状动脉微循环结构和功能异常, 是多种心血管疾病的危险因素, 可导致心血管不良事件增加^[1]。近年来, CMVD 已成为心血管病领域的研究热点之一, 虽然部分专家已推出了针对 CMVD 的治疗方案, 但其系统的治疗方案仍缺乏标准化流程及统一共识。其中, 不合并阻塞性冠状动脉疾病的 CMVD 研究较为深入。现就其危险因素的治疗、器械治疗及药物治疗等进行综述。

1 基于危险因素的治疗

CMVD 与冠状动脉粥样硬化性心脏病具有相似的危险因素, 如动脉粥样硬化、吸烟、高胆固醇血症、高血压、糖尿病、肥胖等^[2,3]。有专家共识建议: 对于伴有高胆固醇血症的 CMVD 患者推荐应用他汀类药物治疗, 对于伴有高血压的 CMVD 患者推荐应

用血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂治疗^[4]。同时, 戒烟、控制血糖及减轻体质量能明显改善患者冠状动脉微血管内皮功能^[3,5]。

2 器械治疗

2.1 脊髓电刺激

脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 通过多级导管在 C7~T1 水平对脊髓背角进行电刺激, 通过椎间穿刺引入硬膜外腔, 并与编程脉冲发生器连接, 通常植入腹部或臀部皮下囊袋^[6]。SCS 通过刺激脊髓背角的中间神经元, 阻断疼痛相关神经信号传入心脏神经纤维, 进而减少心绞痛的发作^[7]。在 SCS 下患者心绞痛发生率减少 45%~84%, 同时硝酸酯类药物用量减少 75%~94%。将 SCS 应用于一些难治性 CMVD 患者中, 可有效缓解心绞痛症状, 提高其生活质量。但该治疗方法常见的不良反应是器械相关感染和导管移位, 由于在随访期间无治

收稿日期: 2019-12-07; 接受日期: 2020-03-08

基金项目: 南京市医学科技发展基金 (ZKX18051)

通信作者: 龙明智, E-mail: longmzh@hotmail.com

疗相关病例死亡,由此推测该治疗方法安全^[8]。

2.2 增强型体外反搏

增强型体外反搏(enhanced external counter pulsation,EECP)包括一系列1~2 h的治疗(共35 h),其间放置在下肢上的外部袖带在舒张早期从远端到近端依次充气,收缩开始时放气。与主动脉内球囊泵的作用机制相似,EECP可增加主动脉逆行血流,同时延长舒张期,增加冠状动脉灌注、静脉回心血流量及心输出量^[9]。Luo等^[10]发现,EECP可改善血管炎症和冠状动脉微血管内皮功能,从而持久改善CMVD患者的冠状动脉血流。但该研究不是一项随机、假对照研究,且缺乏治疗后的血管造影测量数据,故临床还需进一步设盲、假对照进行随机试验,以进一步确认EECP的作用机制。

3 药物治疗

3.1 抗心肌缺血药物

3.1.1 尼可地尔(首选药物) 尼可地尔是一种三磷酸腺苷敏感性钾通道开放剂,具有硝酸盐样作用。其主要作用机制是扩张冠状动脉阻力血管,同时诱导全身静脉扩张,降低心脏前负荷和后负荷,进而增加冠状动脉血流量^[11]。早前有研究表明,与安慰剂相比,尼可地尔治疗可延长平板运动试验中ST段压低1 mm的时间和总运动持续时间^[12]。Kostic等^[13]研究表明,经皮冠状动脉介入治疗后经冠状动脉注射尼可地尔可降低微血管阻力指数(index of microvascular resistance,IMR),增加冠状动脉血流储备(coronary flow reserve,CFR),改善心室功能。一项随机和安慰剂对照的临床试验结果显示,口服尼可地尔2周可改善心绞痛症状和心电图运动试验结果^[6]。因此,可将尼可地尔作为CMVD患者的首选药物。

3.1.2 β 受体阻滞剂(一线治疗药物) β 肾上腺素能受体阻滞剂通过阻断儿茶酚胺作用,一方面减慢心率,延长舒张期灌注时间;另一方面降低收缩压和心肌收缩力,减少心肌耗氧量,改善心肌缺血状况。这些因素都会减少静息冠状动脉血流,从而增加CFR。 β 受体阻滞剂对交感神经活性增强的患者治疗效果较好,如基础心率较高、运动时血压和(或)心率快速升高、心率变异性降低等患者^[6]。有研究证实,奈比洛尔与阿替洛尔均可降低氧化应激反应的发生率,改善内皮功能障碍,改善微血管功能^[14]。但有学者研究了 α 和 β 肾上腺素能受体阻滞剂对血流储备分数(fractional flow reserve,FFR)和IMR的影响,结果发现普萘洛尔和美托洛尔均未改变FFR和IMR^[15]。上述两项研究结果不一致的原因考虑与样本量小、纳入标准及测量终点不同等有关。

3.1.3 钙拮抗剂(一线治疗药物) 钙拮抗剂通过阻断L型钙通道,降低细胞内钙离子浓度,产生负性心脏变时变力作用,降低心肌耗氧量。此外,钙拮抗剂还可能通过强效扩血管作用,降低心脏后负荷,改善微血管缺血状态。需要注意的是,二氢吡啶类钙通道阻滞剂可能会引起反射性交感神经激活,拮抗其有利影响^[5]。早前的研究表明,经冠状动脉注射地尔硫卓未能有效改善CFR^[16]。Zhang等^[17]研究发现,血管造影正常的心绞痛患者应用氟伐他汀治疗,可改善其冠状动脉微循环内皮功能和运动耐力;在此基础上联合地尔硫卓治疗更能改善CFR,延长ST段下降至1 mm的时间,并提升NO水平。但该试验缺乏对照组来说明与时间相关的变异性,且NO具有不稳定性,外周血测得的NO水平可能不准确。

3.1.4 雷诺嗪 雷诺嗪通过抑制复极化期间的晚期钠离子内流,降低缺血心肌细胞内钙离子超载,从而改善心肌和心室舒张功能,降低心肌耗氧量,改善心绞痛症状。此外,雷诺嗪在抑制脂肪酸氧化中发挥一定作用,利于减弱氧化应激反应。单独使用雷诺嗪或与其他疗法联合使用可降低心绞痛发作频率,改善运动持续时间,并延迟运动期间ST段压低的发作^[11]。有研究表明,雷诺嗪能改善心绞痛症状和IMR,对冠状动脉微血管功能产生有益作用^[18]。但一项随机安慰剂对照交叉试验结果显示,雷诺嗪未能改善心绞痛症状患者的西雅图心绞痛问卷评分,也未能改善心脏磁共振成像测量的心肌灌注储备指数和冠状动脉微血管功能^[19]。究其原因,可能是因为雷诺嗪对合并阻塞性冠状动脉疾病的CMVD患者心绞痛症状的改善效果更有效,对不合并阻塞性冠状动脉疾病的CMVD患者心绞痛症状和心肌灌注储备改善效果欠佳,而纳入的样本多为不合并阻塞性冠状动脉疾病的CMVD患者。由此可见,今后还需进一步的研究证实雷诺嗪的治疗效果。

3.1.5 伊伐布雷定 伊伐布雷定是选择性窦房结起搏电流抑制剂,具有单纯降低心率的特性,可增加心脏舒张期充盈时间,从而实现降低心肌耗氧量、增加冠状动脉血流灌注的目的^[11]。若患者不能耐受 β 受体阻滞剂可应用伊伐布雷定替代,或在 β 受体阻滞剂达到最大耐受剂量后心率仍不达标时,可联合应用伊伐布雷定^[20]。有研究发现,伊伐布雷定和雷诺嗪均能改善心绞痛症状,且雷诺嗪效果优于伊伐布雷定,但伊伐布雷定未能改善CFR^[21]。考虑可能是因为伊伐布雷定主要是加强 β 受体阻滞剂已经发挥的降低心率机制,而雷诺嗪具有与之不同的抗缺血机制,从而治疗效果更佳。

3.1.6 硝酸盐类药物 硝酸盐类药物可扩张动脉

和静脉,降低心脏后负荷和前负荷,从而降低左心室壁张力和舒张末压,减轻心脏工作负荷,进而降低心肌需氧量。硝酸盐类药物可通过多种作用机制增加冠状动脉灌注,如扩张心外膜冠状动脉、预防或逆转冠状动脉血管收缩、改善内皮功能障碍、增加侧支血流等,进而使冠状动脉血流重新分配至缺血区^[11]。有研究指出,与安慰剂组相比,应用5-单硝酸异山梨酯治疗的患者心绞痛症状有所改善,但患者耐受性差、获益不大,且冠状动脉微血管功能未改善^[22]。由此可见,硝酸盐类药物对单纯的CMVD疗效较差,暂不推荐将其作为一线治疗药物。

3.2 其他药物

黄嘌呤化合物主要通过抑制腺苷的扩张作用和交感神经末梢对去甲肾上腺素的再摄取,收缩非功能失调的冠状动脉微血管,促进冠状动脉血流向缺血心肌区域重新分布来减少心肌缺血。此外,黄嘌呤还能通过拮抗腺苷(缺血性疼痛的主要介质)发挥镇痛作用^[6]。在不合并阻塞性冠状动脉疾病的情况下,CMVD患者多为绝经后女性,理论上可认为雌激素缺乏有可能影响微血管功能^[7]。但还需进一步设计更好的试验来确定黄嘌呤对冠状动脉微循环的作用机制。

4 总结与展望

CMVD是一个重要的临床表现,不应被忽视。然而目前尚无标准的治疗方法,使得对其治疗策略的评价具有挑战性。已有的关于CMVD治疗的临床研究存在研究设计不足、样本量小、诊断方法不统一、患者临床改善证据不充分、随访时间短等局限性,因而导致这些研究的循证医学证据不充分。故迫切需要在同质群体中进行前瞻性、随机临床试验,以评价不同药物的治疗效果,从而提高CMVD的临床治疗有效率,改善患者预后。

【参考文献】

- [1] Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary microvascular disease pathogenic mechanisms and therapeutic options: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(21): 2625–2641. DOI:10.1016/j.jacc.2018.09.042.
- [2] Löffler AI, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and management[J]. Curr Cardiol Rep, 2016, 18(1): 1. DOI:10.1007/s11886-015-0682-9.
- [3] Suhrs HE, Michelsen MM, Prescott E. Treatment strategies in coronary microvascular dysfunction: a systematic review of interventional studies[J]. Microcirculation, 2019, 26(3): e12430. DOI:10.1111/micc.12430.
- [4] Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coronary microvascular disease[J]. Chin Circulation J, 2017, 32(5): 421–430. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2017.05.003.
- [5] Tarzia P, Lanza GA, Sestito A, et al. Long-term effects of bariatric surgery on peripheral endothelial function and coronary microvascular function[J]. Obes Res Clin Pract, 2017, 11(1): 114–

117. DOI:10.1016/j.orcp.2016.12.005.
- [6] Lanza GA, Parrinello R, Figliozzi S. Management of microvascular angina pectoris[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2014, 14(1): 31–40. DOI:10.1007/s40256-013-0052-1.
- [7] Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2015, 8(2): 210–220. DOI:10.1016/j.jcmg.2014.12.008.
- [8] Lanza GA, Barone L, Di Monaco A. Effect of spinal cord stimulation in patients with refractory angina: evidence from observational studies[J]. Neuromodulation, 2012, 15(6): 542–549. DOI:10.1111/j.1525-1403.2012.00430.x.
- [9] Sainsbury PA, Fisher M, de Silva R. Alternative interventions for refractory angina[J]. Heart, 2017, 103(23): 1911–1922. DOI:10.1136/heartjnl-2015-308564.
- [10] Luo C, Liu D, Wu G, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with endothelial function and inflammation: a mid-term follow-up study[J]. Cardiology, 2012, 122(4): 260–268. DOI:10.1159/000339876.
- [11] Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, et al. Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review[J]. J Cardiovasc Pharmacol Ther, 2017, 22(6): 499–510. DOI:10.1177/1074248417698224.
- [12] 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. DOI:10.1016/s0002-9149(97)00279-8.
- [13] 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[J]. Cardiovasc Ultrasound, 2015, 13(1): 26–34. DOI:10.1186/s12947-015-0020-9.
- [14] Hung OY, Molony D, Corban MT, et al. Comprehensive assessment of coronary plaque progression with advanced intravascular imaging, physiological measures, and wall shear stress: a pilot double-blinded randomized controlled clinical trial of nebivolol versus atenolol in nonobstructive coronary artery disease[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(1): e002764. DOI:10.1161/JAHA.115.002764.
- [15] Barbato E, Sarno G, Berza CT, et al. Impact of alpha- and beta-adrenergic receptor blockers on fractional flow reserve and index of microvascular resistance[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2014, 7(9): 803–809. DOI:10.1007/s12265-014-9599-8.
- [16] Süttsch G, Oechslin E, Mayer I, et al. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina[J]. Int J Cardiol, 1995, 52(2): 135–143. DOI:10.1016/0167-5273(95)02458-9.
- [17] Zhang X, Li Q, Zhao J, et al. Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X[J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(1): 40–44. DOI:10.1097/MCA.0000000000000054.
- [18] Tagliamonte E, Rigo F, Cirillo T, et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease[J]. Echocardiography, 2015, 32(3): 516–521. DOI:10.1111/echo.12674.
- [19] Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, et al. 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. DOI:10.1093/eurheartj/ehv647.
- [20] Mumma B, Flacke N. Current diagnostic and therapeutic strategies in microvascular angina[J]. Curr Emerg Hosp Med Rep, 2015, 3(1): 30–37. DOI:10.1007/s40138-014-0059-1.
- [21] Villano A, Di Franco A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris[J]. Am J Cardiol, 2013, 112(1): 8–13. DOI:10.1016/j.amjcard.2013.02.045.
- [22] Wu M, Villano A, Russo G, et al. Poor tolerance and limited effects of isosorbide-5-mononitrate in microvascular angina[J]. Cardiology, 2015, 130(4): 201–206. DOI:10.1159/000370027.