



· 综述 ·

冠状动脉微血管疾病的西医诊疗进展

耿鹏¹ 王震^{2*} (1 山东中医药大学中医学院 山东济南 250000 2 山东中医药大学附属医院 山东济南 250000)

摘要: 本文浅述西医对冠状动脉微血管疾病的诊疗进展, 对目前研究成果作一综述, 以期为本病的研究提供新的思路, 更加利于本病临床诊治。

关键词: 冠状动脉微血管疾病 西医 诊疗进展

中图分类号: R543.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 13-386-02

基金项目: 1.2015-088, 山东省中医药科技发展计划项目, 课题名称: 原发性高血压肾动脉血流动力学中医证候相关性研究; 2.2011-083, 山东省中医药科技发展计划项目, 课题名称: 老年H型单纯收缩期高血压颈动脉粥样硬化综合干预研究。

Progress in Diagnosis and Treatment of Western Medicine in Coronary Microvascular Disease

Geng Peng¹, Wang Zhen² (1. The traditional Chinese medicine school of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250000; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250000)

Abstract: This article briefly describes the progress of western medicine in the diagnosis and treatment of coronary microvascular disease, and summarizes the current research results in order to provide new idea for the study of this disease, which is more conducive to the clinical diagnosis and treatment of this disease.

Key words: Coronary microvascular disease Western medicine Treatment progress

0 引言

近年来, 随着冠状动脉造影技术的普及与发展, 越来越多具有典型心绞痛症状的患者却未发现冠状动脉有明显的狭窄, 目前认为这部分患者可能患有冠状动脉微血管疾病 (coronary microvascular disease, CMVD)。冠状动脉微血管疾病亦可导致心绞痛、呼吸困难等典型的心肌缺血症状以及心功能不全, 其机制还未明确, 须引起现代临床工作者的重视, 现在就其临床诊断与治疗的进展进行综述。

1 诊断研究

目前, 有多种无创性或微创性检查用于评估 CMVD。

无创性检查包括经胸超声冠状动脉血流显像、单光子发射计算机断层成像术、心脏磁共振成像、PET。经胸超声冠状动脉血流显像可以测量心外膜冠状动脉血流速度, 后者与冠状动脉血流量成正相关^[1]。当静脉注射声学造影剂, 左前降支血流显像成功率接近 100%^[2], 在记录到静息状态下左前降支舒张期血流速度后, 静脉注射腺苷或双嘧达莫, 测量其在最大充血状态下的舒张期流速, 可计算出冠状动脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR), 即冠状动脉充血状态下舒张期峰值或平均流速与冠状动脉静息状态下相应测值的比值。研究发现, 经胸超声冠状动脉血流显像与血管内超声测量的 CFR 具有良好的一致性。虽然经胸超声冠状动脉血流显像具有无创、省时、可床旁检查、花费较低等优点, 但其仅在评价左前降支的微血管功能具有较好的可靠性, 并非所有患者都能获得满意声窗, 并且受操作者经验和技术水平影响较大。单光子发射计算机断层成像术可通过放射性核素标记的示踪剂发现静息和负荷两种状态下心肌灌注缺损征象, 在心外膜下冠状动脉无明显狭窄的情况下, 有助于诊断 CMVD。然而因其无法测定 CFR、具有放射性损伤, 使其临床应用受到限制。PET 亦是通过对放射性核素标记的示踪剂, 准确计算出每克心肌每分钟单位体积的血流量 (MBF), 当冠状动脉充分扩张状态下的 MBF 与静息状态下的 MBF 的比值即为 CFR。心脏磁共振成像具有较高的分辨率, 对各心室节段的心肌灌注指数可以精确测定。其优点还有无离子辐射危险、无信号衰减、可检测心肌功能等, 已逐渐成为无创评价心肌病变功能的金标准。

CMVD 的有创性检查包括冠状动脉造影、冠状动脉内多普勒血流导丝、温度稀释法。冠状动脉造影可从心外膜冠状动脉显影速度和心肌显影速度两个方面评价冠状动脉微血管功能。其优势在于可在 PCI 术后即刻对冠状动脉微血管功能进行评价, 方便可行, 但基于血流显

影速度的指标均受到冠状动脉灌注压与心率的影响, 且不能反映冠状动脉血流储备。温度稀释法这一技术基于 Fick 法原理, 将已知温度和注射速率的冷盐水由导管注入冠状静脉窦, 在导管下游测量血液的温度, 血液温度下降的幅度表明示踪剂稀释的程度, 与冠状动脉血流量 (coronary blood flow, CBF) 成正比, 由此可推算 CBF。由温度稀释曲线可记录到生理盐水离开导管至导丝传感器的时间, 即平均传导时间 (mean transit time, T), T 值与 CBF 成反比, 记录基线状态和充血状态时的 T 值之比即为 CFR (T 基础 / T 充血)^[3]。研究证实了温度稀释法与冠状动脉内多普勒测量的 CFR 具有良好的相关性。

2 治疗研究

现阶段, 由于对 CMVD 缺乏足够的认识, 以至于临床医师对 CMVD 的治疗并不充分。目前, 治疗 CMVD 的主要药物有以下几类: (1) 硝酸酯类药物, 可舒张血管平滑肌, 扩张血管, 缓解心绞痛。但是, Russo 等^[4]研究发现, 用硝酸异山梨酯后的压力测试参数并无明显变化, 提示硝酸酯类对于 CMVD 患者并无获益。临床上是否选用硝酸酯类药物治疗, 还需考虑个体特点。(2) β -受体阻滞剂, 对交感兴奋增强及心率偏快的患者效果较好^[5], 对 β -受体阻滞剂不耐受者, 可应用伊伐布雷定代替^[6]。(3) 钙离子拮抗剂, 主要是对微血管痉挛的患者疗效较好, 可有效降低微血管张力, 改善冠状动脉血流储备, 可用于 CMVD 的维持治疗。(4) 血管紧张素转化酶抑制剂, 通过促进 NO 的合成舒张血管, 并可降低交感神经兴奋性。采用西雅图心绞痛调查表进行 16 周的调查发现, 喹那普利可以显著改善 CMVD 患者的冠状动脉血流储备和心绞痛症状^[7]。(5) 他汀类药物, 在高脂血症以及炎性活性和氧化应激水平增加的患者, 他汀类药物具有改善内皮功能及促进血管舒张的作用, 可用于 CMVD 患者的治疗^[8]。他汀类药物结合血管紧张素转化酶抑制剂, 可使患者获益更加显著。(6) 尼可地尔是三磷酸腺苷 (ATP) 敏感性钾通道开放剂, 在结构上属于硝酸盐类, 可有效扩张心外膜下冠状动脉和冠状小动脉, 随机和安慰剂对照的临床试验显示尼可地尔可改善心绞痛症状和心电图运动试验结果, 因此尼可地尔应作为冠状动脉微血管心绞痛的首选推荐药物^[9]。(7) 伊伐布雷定, 作为一种新型抗心绞痛药物, 通过抑制窦房结控制心率, 减少心肌耗氧量。2011 年 Skolidis 等研究证实, 伊伐布雷定可以有效控制冠心病患者的心率, 并提高患者的冠状动脉血流储备, 同时也可以改善 CMVD 患者的心绞痛症状^[10]。除了药物治疗外, 良好的生活习惯, 戒烟酒、适量的运动、合理的饮食等也可以改善患者的微血管功能, 利于预后。

* 通讯作者: 王震



生率。CYP2C19 基因多态性在氯吡格雷抗血小板反应的变异中, 大约占 12% 的归因效应。目前发现 CYP2C19 至少存在 14 种突变基因和 18 种等位基因^[2]。根据 CYP2C19 的不同基因型表现, 可将人群分为 4 种氯吡格雷代谢表型^[4]: (1) 超快代谢型: *17 纯合子或杂合子, 即 CYP2C19*17/*17 或 CYP2C19*17/*1; (2) 快速代谢型 (正常代谢型): *1 纯合子, 即 CYP2C19*1/*1; (3) 中间代谢型: CYP2C19*1/*2, 或 *1/*3。 (4) 慢代谢型: CYP2C19*2/*2 或 *3/*3。此外, CPG 的吸收和生物转化: CPG 经过 CYP450 的作用变成活性代谢物才能发挥作用, 此代谢过程中的任一环节出现异常均可导致 CPG 抗 PLT 聚集效果的变化。其中剂量不足、胃肠道吸收障碍, 从而影响 CPG 的生物转化。③ CPG 的剂量因素: CPG 的抗 PLT 效果是剂量依赖性的。新近的研究发现, 增加 CPG 的负荷剂量可能会获得更快、更强的抗 PLT 作用, 减少 CPGR 的发生率^{8[5]}。

表 1: 阿司匹林和氯吡格雷抵抗的机制

阿司匹林抵抗	氯吡格雷抵抗
外在机制	
• 服药依从性	• 服药依从性
• 用药剂量	• 用药剂量
• 药物相互作用: 例如布洛芬	• 药物相互作用: 例如他汀类药物
内在机制	
• 遗传变量	• 遗传变量
-COX1 多态性	-P2Y12 受体的多态性: 例如
-编码 GPIIb/IIIa 基因的多态性	H2 单倍型
• 血小板激活的替代途径:	-CYP2C19 多态性
-COX2 替代途径	• ADP 释放的增加
	• 血小板激活的替代途径:

3 总结与展望

抗血小板药物治疗后 HPR 与不良心血管事件的风险密切相关, 但是其解释仍需谨慎。文献报道, AR 和 CR 与主要不良心血管事件显著相关 (相对风险分别为 2.09 和 2.8)^[6], 近年 ADAPT-DES、ASCET 等研究表明, 在 PCI 术后接受双联抗血小板治疗的患者, 阿司匹林治疗

低反应与缺血事件并无关联。目前不常规推荐阿司匹林治疗反应筛查。

个体化抗血小板治疗是未来的方向, 科学而准确的评估抗血小板药物的疗效, 有助于权衡血栓栓塞风险, 对临床事件具有一定的预测价值, 甚至起到决定性作用。随着新型抗血小板药物如普拉格雷和替格瑞洛的上市, 相应的高出血风险也值得高度关注。

总之, 由于不同个体对阿司匹林和氯吡格雷的反应性具有差异, 抵抗现象确实存在。随着未来研究对抵抗诊断标准和发生机制的进一步明确, 对双联抗血小板药物的抵抗防治有效方法的探索将会使更多患者从中获益。

参考文献

- [1] Gong IY, Crown N, Suen CM, et al. Clarifying the importance of CYP2C19 and PON1 in the mechanism of clopidogrel bioactivation and in vivo antiplatelet response[J]. European heart journal, 2012,33:2856-464a.
- [2] Muller I, Besta F Fau - Schulz C, Schulz C Fau - Massberg S, et al. Prevalence of clopidogrel non-responders among patients with stable angina pectoris scheduled for elective coronary stent placement[J].
- [3] Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, et al. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity[J]. Circulation, 2003,107:2908-13.
- [4] Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al. Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment[J]. The New England journal of medicine, 2010,363:1704-14.
- [5] Bonello L, Paganelli F, Dignat-George F, et al. Two strategies of clopidogrel loading dose to decrease the frequency of clopidogrel resistance in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Thrombosis research, 2008,122:285-8.
- [6] Guirgis M, Thompson P, Jansen S. Review of aspirin and clopidogrel resistance in peripheral arterial disease[J]. Journal of vascular surgery, 2017,66:1576-86.

(上接第 386 页)

3 总结

CMVD 临床意义重大, 研究空白尚多。CMVD 可致患者心肌缺血或者心功能不全, 具有较高的心血管不良事件风险, 而如今, 有的临床医师对 CMVD 的意识尚有欠缺, 诊断并治疗 CMVD 对减少心血管事件发生率, 改善患者生活质量意义重大。希望今后会有更多的临床医师关注到 CMVD, 重视和加强对 CMVD 的研究, 为临床诊疗特供有力的支持与证据, 共同克服冠状动脉微血管疾病这一难题。

参考文献

- [1] Camici P G, D' Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment.[J]. Nature Reviews Cardiology, 2015, 12(1):48-62.
- [2] Lethen H, H P T, Kersting S, et al. Validation of noninvasive assessment of coronary flow velocity reserve in the right coronary artery. A comparison of transthoracic echocardiographic results with intracoronary Doppler flow wire measurements[J]. European Heart Journal, 2003, 24(17):1567-75.
- [3] Bruyne B D, Pijls N H 4J, Smith L, et al. Coronary Thrombolysis to Assess Flow Reserve Experimental Validation[J]. Circulation, 2002, 104(17):2003-2006.
- [4] Russo G, Di F A, Lamendola P, et al. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina.[J]. Cardiovascular Drugs & Therapy, 2013,

27(3):229-234.

- [5] Samim A, Nugent L, Mehta P K, et al. Treatment of Angina and Microvascular Coronary Dysfunction[J]. Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine, 2010, 12(4):355-64.
- [6] Mumma B, Flacke N. Current Diagnostic and Therapeutic Strategies in Microvascular Angina[J]. Current Emergency & Hospital Medicine Reports, 2015, 3(1):30-37.
- [7] Bavry A A, Handberg E M, Huo T, et al. Aldosterone inhibition and coronary endothelial function in women without obstructive coronary artery disease: an ancillary study of the national heart, lung, and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation[J]. American Heart Journal, 2014, 167(6):826-832.
- [8] Margaritis M, Channon K M, Antoniadou C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipid lowering[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(8):1198-1215.
- [9] Lanza G A, Parrinello R, Figliozzi S. Management of microvascular angina pectoris.[J]. American Journal of Cardiovascular Drugs Drugs Devices & Other Interventions, 2014, 14(1):31-40.
- [10] Villano A, Di F A, Nerla R, et al. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris.[J]. American Journal of Cardiology, 2013, 112(1):8-13.