

冠状动脉微循环及微血管性心绞痛的研究进展

薛 树 仁

(杭州师范学院医学院附属医院 杭州心血管病研究所, 浙江省杭州市 310015)

[关键词] 内科学; 冠状动脉微循环研究进展; 综述; 冠状动脉; 微循环; 微血管性心绞痛

[摘要] 冠状动脉微循环在心肌的血供中起着重要作用。心肌声学造影是诊断微循环水平心肌灌注的新技术, 可同时观察心脏的结构、心肌局部和整体功能以及心肌的各级血流灌注, 有利于研究冠状动脉微循环的病理生理机制并可能检出早期微血管内皮功能不全。在正常健康人, 肌源性血流依赖性微动脉扩张和微循环代谢产物导致的冠状动脉微循环收缩形成互相制约的平衡调节机制, 保持正常血流灌注。在冠心病心肌缺血如劳力性心绞痛时由于心肌代谢增加氧耗增加导致心肌缺血时, 微血管反而收缩加剧缺血。研究表明这类患者是由于小冠状动脉扩张储备减低或冠状动脉收缩而导致心肌缺血, 冠状前小动脉是调节心肌血液灌注的主要功能部位。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

微循环是指直接参与细胞、组织的物质、能量、信息传递的血液、淋巴液、组织液的流动。冠状动脉微循环对于冠心病的发生、发展、疗效、预后等具有重要影响, 而冠心病本身亦会造成微循环结构和功能的障碍。越来越多的研究表明, 冠状动脉微循环在心肌的血供中起着重要作用。虽然冠状动脉微循环是值得深入研究的重要课题, 但由于方法学的限制及未引起学者足够的重视, 与外周微循环研究相比, 冠状动脉微循环的研究相对滞后; 而且多数研究集中在动物模型, 对人的冠状动脉微循环所知极少, 有关冠心病时的微循环改变的临床研究则更为少见。近年来, 心肌微循环功能障碍通过有关的危险因素引起心肌缺血和直接导致心肌组织微血栓形成等问题已引起重视, 加之心血管影像技术有了快速发展, 正电子发射断层显像、磁共振成像技术^[1,2]、超高速螺旋 CT^[3] 以及心肌声学造影相继陆续应用于临床评价心肌缺血灌注和存活心肌的研究, 使得冠状动脉微循环领域的基础研究和临床研究均取得一些进展。

1 评价冠状动脉微循环方法的发展

心肌声学造影是诊断微循环水平心肌灌注的新技术, 它采用特制的微气泡造影剂经冠状动脉或周围静脉注入, 应用超声技术观察微气泡的背向散射信号。由于微气泡直径小于红细胞, 能够与红细胞一起自由地通过心肌的毛细血管, 可视为红细胞的示踪剂。随着声学造影剂及超声成像技术渐趋成熟, 使得经静脉注射微气泡造影剂能安全通过肺循环到达左心室, 使左心室腔充填及清晰限定内膜边界, 进而使左心室心肌灌注显影, 并可定性和定量评价心肌血流。许多临床研究表明心肌声学造影不仅可同时观察心脏的结构、心

肌局部和整体功能以及心肌的各级血流灌注, 有利于研究冠状动脉微循环的病理生理机制并可能检出早期微血管内皮功能不全。而且可能作为分子搭桥生成新血管治疗冠心病的载体和传输系统^[4]。目前研究认为心肌声学造影技术主要的临床用途是: 定量分析心肌血流灌注量, 判断心肌存活量, 判断冠状动脉侧枝循环, 测定冠状动脉血流储备以及评价介入治疗或冠状动脉搭桥术后的疗效^[5,6]。

正电子发射断层显像、磁共振成像技术^[1,2]、超高速螺旋 CT^[3] 均有研究用于评价冠状动脉微循环及证明在微血管性心绞痛发作时有心内膜心肌低灌注现象。有人报道, 冠心病时心肌与外周微循环障碍可能呈平行关系。甲襞微循环障碍的总积分值动态变化可以客观反映急性心肌梗死患者外周微血管状态。眼底微循环的改变也可提示冠心病时冠状动脉微血管的改变情况^[7]。

2 冠心病时冠状动脉微循环的改变

在正常健康人, 冠状动脉微循环由肌源性、血流依赖性和代谢性的冠状动脉微动脉收缩与扩张形成互相制约的平衡调节机制, 保持正常血流灌注^[8,9]。冠状动脉微循环改变是冠心病发生发展的重要因素, 吸烟、高龄、高脂血症、糖尿病和精神刺激等冠心病的危险因子均可损伤小冠状动脉内皮细胞影响微循环功能^[10]。冠心病由于心肌代谢需氧增加导致心肌缺血缺氧时, 微循环因代谢产物刺激微血管收缩进一步加剧缺血^[11]。心肌微循环因微血管阻塞及功能障碍导致的心肌坏死称为微梗塞或小斑状坏死, 可分为小斑状凝固坏死和小斑状肌浆溶解灶两类。尽管再灌注是心肌梗死后挽救心肌组织的必要条件, 但缺血再灌注通过中性粒细胞浸润, 氧自由基释放, 心肌细胞内钙离子增加, 补体与粘附分子活化及微血管内皮功能损伤使相关冠状动脉微循环功能障碍, 使动脉开放血流恢复后并没有实现心肌组织的真正再灌注^[12]。再灌注损伤也可诱导心肌细胞丢失, 程序性细胞死亡即细胞凋亡可能是细胞丢失的主要原因, 在再灌注模型中

[收稿日期] 2005-04-01 [修回日期] 2005-11-30

[作者简介] 薛树仁, 医学博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为冠心病血管新生治疗, E-mail 为 xueshuren@sohu.com。

可以观察到细胞凋亡的增加;而胰岛素可在再灌注期间阻止细胞凋亡起到心肌保护作用。在心血管疾病的高危人群还可能经常发生没有自觉症状的缺血再灌注损伤,他汀类药物和 T 型钙通道阻滞剂对心肌缺血再灌注损伤均有保护作用^[13-15]。理想的再灌注应是完整的微循环血流得到恢复以及持续的心外膜梗塞相关动脉开放^[16,17]。

斑块内出血是造成冠状动脉硬化病变进展恶化的主要原因,研究发现粥样斑块的复杂薄壁营养微血管网硬化的动脉壁外膜层延伸而来经过中膜层进入增厚的内膜。目前认为,斑块内出血起因于薄壁营养微血管的破裂,因为这种薄壁营养微血管内衬以不连续的内皮细胞,而且没有平滑肌细胞支持,微血管破裂出血使斑块内红细胞膜的积聚引起游离胆固醇沉积,巨噬细胞的浸润和坏死核的增大导致斑块不稳定发生急性冠状动脉病变^[18]。急性心肌缺血可以造成红细胞流速减慢、比积升高、血粘度加大、血流速度减慢等心肌微循环血流流态的严重异常和内皮细胞功能障碍。

高血压病伴左心室肥厚患者常诉心前区疼痛而且心电图运动试验阳性,但冠状动脉造影发现心脏表面冠状动脉通畅无异常发现,其发生机制主要由于高血压所致冠状前小动脉(口径 100~400 μm , 介于运输性动脉与小动脉之间)重构,包括血管密度减少及血管壁结构改变使冠状动脉前小动脉对代谢性或神经性的扩血管反应不足和缩血管反应过度敏感,引起冠状动脉前小动脉异常收缩以致冠状动脉储备能力降低所致^[18-21]。

3 微血管性心绞痛

微血管性心绞痛指临床有典型劳累性心绞痛、心电图运动试验呈阳性而冠状动脉造影正常的患者。1973 年 Kemp 首先将此综合征命名为 X 综合征。1986 年 Cannon 建议将此综合征称为微血管性心绞痛。近年的许多研究表明这类患者是由于小冠状动脉扩张储备减低或冠状动脉收缩而导致心肌缺血,故认为病变部位在目前冠状动脉造影技术尚不能显影的冠状前小动脉,冠状前小动脉是调节心肌血液灌注的主要功能部位。当冠状前小动脉由于局部神经及体液因素使调节机制失衡或出现呈片状分布的血管异常收缩,远端局部心肌组织因缺血导致释放腺苷增多。腺苷是一种致痛性化学介质,作用于传入神经而引起胸痛,同时使受代谢调节的小动脉扩张,管腔内压降低,导致冠状前小动脉与小动脉分支处进一步缩窄,心肌组织中腺苷浓度持续升高而出现胸痛持续不得缓解。冠状前小动脉受累较广泛者,临床检查可发现冠状血流储备能力下降和心肌缺血的相应改变,反之冠状前小动脉受累较局限或呈弥漫性者,虽有胸痛症状但各种检查往往无阳性发现。这可较全面地解释微血管性心绞痛患者胸痛症状较重而心肌缺血和左心室功能受损的表现轻微^[22-24]。临床上某些急性心肌梗死患者虽然通过血运重建治疗使梗死相关冠状动脉再通,但由于该部位微循环出现无再流现象,使患者临床情况得不到根本改善;另一些心肌梗死患者虽然相关冠状动脉阻塞,但其相应区域的心肌微循环却可经侧枝循环得到充分灌注,使梗死症状得到缓解生活质

量随之提高。所以微血管的再灌注是确保心肌梗死后心肌存活的先决条件,为充分评价心肌微循环的灌注情况,对心肌的血流速度和容积等参数均需进行评估。晚近 Janardhanan 等研究应用低能量连续心肌声学造影显像技术可以预测早期急性心肌梗死患者晚期的左心室功能恢复情况。50 例患者在心肌梗死后的 7~10 天接受低能量连续声学造影,显影剂用 Optison 经静脉注射,认为低能量连续心肌声学造影技术是一种准确快速诊断心肌梗死后微血管灌注的床旁技术,可有效地预测心肌梗死后心肌功能不全患者的晚期功能恢复^[25]。有人用磁共振成像技术结合静脉注射腺苷证明在微血管性心绞痛发作时有心内膜心肌低灌注现象,支持本病系心肌缺血所致^[26]。基上所述,冠状动脉微循环的结构及功能改变及相应的治疗方法研究应作为今后心血管临床及基础领域的重要研究课题。

[参考文献]

- [1] Christiane Waller, Karl-Heinz Hiller, Elke Kahler, Kai Hu, Matthias Nahrendorf, Sabine Voll, et al. Serial magnetic resonance imaging of microvascular remodeling in the infarcted rat heart[J]. *Circulation*, 2001, **103** (11): 1564-569
- [2] Waller C, Kahler E, Hiller KH. Myocardial perfusion and intracapillary blood volume in rats at rest and with coronary dilatation: MR imaging in vivo with use of a spin-labeling technique[J]. *Radiology*, 2000, **215** (1): 189-197
- [3] Stefan Mühlenkamp, Lerman LO, Amir Lerman, Behrenbeck TR, Katuži ZS. Minimally invasive evaluation of coronary microvascular function by electron beam computed tomography[J]. *Circulation*, 2000, **102** (19): 2411-416
- [4] Yoshiaki Taniyama, Katsuro Tachibana, Kazuya Hiraoka, Tsumetatsu Namba, Keita Yamasaki, Naotaka Hashiya, et al. Local delivery of plasmid DNA in to rat carotid artery using ultrasound[J]. *Circulation*, 2002, **105** (10): 1233-239
- [5] Main ML, Magalski A, Chee NK. Full-motion pulse inversion power Doppler contrast echocardiography differentiates stunning from necrosis and predicts recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **38**: 1390-394
- [6] Leong-Poi H, Le E, Rim SJ. Quantification of myocardial perfusion and determination of coronary stenosis severity during hyperemia using real-time myocardial contrast echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001, **14**: 1173-182
- [7] M G Maguire. Explaining gender differences in coronary heart disease: hunting for clues with the Ophthalmoscope[J]. *Arch Ophthalmol*, 2003, **121**: 1328-329
- [8] Cornelissen AJM, Dankelman J, VanBavel E. Balance between myogenic, flow-dependent, and metabolic flow control in coronary arterial tree: a model study[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, **282** (6): H2224-237
- [9] Cornelissen AJM, Dankelman J, VanBavel E. Myogenic reactivity and resistance distribution in the coronary arterial tree: a model study[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2000, **278** (5): H1490-499
- [10] Ammar F Jr, Gutteman DD, Brooks LA. Impaired dilation of coronary arterioles during increases in myocardial O₂ consumption with hyperglycemia[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, **279** (4): E868-874
- [11] Gianmario Sambucetti, Mario Marzilli, Paolo Marracchini, Jan Schneider-Eicke, Enri Gliozheni, Oberdan Parodi, et al. Coronary vasoconstriction during myocardial ischemia induced by rises in metabolic demand in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 1997, **95** (12): 2652-659
- [12] Yellon DM, Baxter GF. Reperfusion injury revisited: is there a role for growth factor signaling in limiting lethal reperfusion injury[J]? *Trends Cardiovasc Med*, 1999, **9**: 245-249
- [13] 戴淑华, 蒋学俊, 李建军. 氟伐他汀对正常血脂兔心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (2): 133-135
- [14] 唐浩, 周新民, 胡建国, 肖献忠, 胡野荣, 扬峰, 等. T 型钙通道拮抗剂对未成熟心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (4): 435-438

- [15] 吴健, 陈倩. 阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者血管内皮舒张功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, **13** (3): 367-369
- [16] Yellon DM, Baxter GF. Protecting the ischaemic and reperfused myocardium in acute myocardial infarction: dream or near reality? *Heart*, 2000, **83**: 381-387
- [17] Ryu BR, Ko HW, Jou I. Phosphatidylinositol 3-kinase-mediated regulation of neuronal apoptosis and necrosis by insulin and IGF-II[J]. *J Neurobiol*, 1999, **39**: 536-546
- [18] Kolodgie F, Gold H, Burke A, Fowler D, Kruth H, Weber D, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma[J]. *N Engl J Med*, 2003, **349**: 2 316-325
- [19] Sibylle Scheler, Motz W, Strauer. Mechanism of angina pectoris in patients with systemic hypertension and normal epicardial coronary arteries by carterigram[J]. *Am J Cardiol*, 1994, **73**: 478
- [20] Brush JE, Canon Ro, Schenke WH. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy[J]. *N Engl J Med*, 1988, **319**: 1 302-307
- [21] 李小鹰, 李蕊, 于雯, 石怀银, 韦力. 老年高血压左室肥厚患者冠状微循环微血管病理改变特点[J]. 中华心血管病杂志, 2001, **29** (6): 527-530
- [22] Iriarte M, Caso R, Murga N. Microvascular angina pectoris in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diagnostic value of exercise thallium-201 scintigraphy[J]. *Am J Cardiol*, 1995, **75** (5): 335-339
- [23] Kaski JC, Aldama G, Cosin-Sales J, Cardiac syndrome X. Diagnosis, pathogenesis and management[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2004, **4** (3): 179-194
- [24] Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X[J]. *Heart*, 2004, **90** (4): 457-463
- [25] Janardhanan R, Swinburn JM, Greaves K. Usefulness of myocardial contrast echocardiography using low-power continuous imaging early after acute myocardial infarction to predict late functional left ventricular recovery[J]. *Am J Cardiol*, 2003, **92** (5): 493-497
- [26] Panting J, Gatehouse D, Yang GZ, Grothues F, Firmin D, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging[J]. *N Engl J Med*, 2002, **346** (25): 1 948-553
- (此文编辑 文玉珊)