

急性心肌梗死与冠状动脉微循环障碍

曾秋棠¹ 彭昱东¹

摘要 冠状动脉微循环障碍(CMVO)对急性心肌梗死(AMI)再灌注后临床获益和远期预后有明显影响。CMVO的发病机制和诊治策略目前尚不十分明确。本文综述了近几年来AMI患者CMVO最新的研究机制和诊断进展,并总结了不同临床背景下的个体化治疗策略。

[关键词] 急性心肌梗死;微循环障碍;再灌注

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.05.002

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** C

Acute myocardial infarction and coronary microvascular obstruction

ZENG Qiutang PENG Yudong

(Department of Cardiology, Union Hospital, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

Corresponding author: ZENG Qiutang, E-mail: Zengqt139@sina.com

Summary Coronary microvascular obstruction (CMVO) contributes to obvious harmful impact on clinical benefit and long-term prognosis of reperfusion after acute myocardial infarction (AMI). The pathogenesis and diagnosis-treatment schemes are not very definite yet. In this article, we have reviewed the latest research and diagnosis progresses in recent 10 years and summarized individualized treatment strategies in different clinical background.

Key words acute myocardial infarction; coronary microvascular obstruction; reperfusion

冠状动脉(冠脉)管腔急性闭塞及其受血心肌坏死是急性心肌梗死(AMI)的主要临床病理特征。目前所有的再灌注治疗策略如药物溶栓和经皮冠脉介入治疗(PCI)的首要目的都是尽快开通罪犯血管,挽救缺血但尚未坏死的心肌。然而,即使心肌获得有效再灌注,AMI患者1年的主要心血管事件(MACE)发生率仍高达8%~23%^[1]。其中很重要的原因是,急性闭塞的心外膜血管开通后仍有半数患者发生了更加严重的冠脉微循环障碍(CMVO)。CMVO直接影响再灌注后患者的临床获益和远期预后^[2]。因此,本文综述了近几年来AMI患者CMVO最新的研究机制和诊断进展,并总结了不同临床背景下的个体化治疗策略。

1 CMVO的发生机制

微循环是指由微动脉(内径<500 μm)、毛细血管(平均内径8 μm)和微静脉(内径<500 μm)构成的末梢血管床^[1]。CMVO的发生与下列多种因素相关。

1.1 个体易感性和微循环基础状况

遗传基因和危险因素决定了CMVO的个体易感性。腺苷2A受体基因、血管内皮生长因子A基因、冠心病易感基因以及男性的MYH15和NT5E

基因都与CMVO有关。除先天的遗传因素外,高龄、吸烟、高血压、糖尿病、血脂紊乱、胰岛素抵抗和慢性炎症性疾病也是CMVO的易患因素^[3]。

冠脉微血管的结构、功能以及血管外因素决定了微循环基础状况。冠脉微血管的结构异常包括管腔闭塞、管壁通透性异常、血管重构、血管密度变化以及管周纤维化。冠脉微血管功能学异常包括血管舒缩功能异常,内皮功能失调是发生CMVO的独立危险因素。影响冠脉微循环的血管外因素主要包括心动过速^[3]。

1.2 缺血及再灌注损伤

急性缺血后血管内皮细胞受损是CMVO的始动环节。冠脉急性闭塞可以引起内皮细胞对血流剪切力应变能力的下降,无氧糖酵解导致内皮细胞酸中毒和钙离子超载,并合成分泌过氧化物和炎症递质。随着缺血时间的延长(>20 min),内皮细胞开始肿胀变形,冠脉微血管缩舒反应能力丧失^[4]。

再灌注是挽救存活心肌的必要条件,但是再灌注所带来的微血管损伤可能远远超过了缺血本身,这一现象被称为心肌再灌注损伤。Kloner等通过电镜观察发现,缺氧可使内皮细胞间隙增大,内皮屏障功能丧失,再灌注的红细胞和其他血液成分外渗引起心肌内出血(IMH)。再灌注引起的IMH可以造成50%以上缺血心肌再次损伤,因此CMVO伴IMH往往预后较差。当缺血持续存在时,CM-

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科(武汉, 430022)
通信作者:曾秋棠, E-mail: Zengqt139@sina.com

VO 和阻塞进一步加重,血管局部蓄积了大量的缩血管物质和炎性递质,再灌注使缩血管效应和炎症反应获得放大^[4]。

1.3 远端微循环栓塞

Napodano 等发现,远端微循环栓塞在 AMI 后第 1 个小时即已发生,高血栓负荷是直接 PCI 微栓塞的主要预测因子。此外,急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)斑块的血栓稳定性可能与直接 PCI 患者 CMVO 相关,因为远端栓塞成分由易损斑块的微血栓和脂质核心碎片共同组成。动物实验提示,冠脉微栓塞导致 CMVO 的原因还有局部肿瘤坏死因子 α 的释放。值得注意的是,当 STEMI 患者微循环仅有少量栓塞物存在时,局部早已蓄积了大量炎性因子和血管活性物质。这说明,CMVO 的微栓塞机制不仅包括机械性阻塞还涉及炎性递质的参与^[5]。

2 CMVO 的诊断方法

2.1 无创诊断方法

再灌注前后分析标准 12 导心电图是提示无复流发生的简便手段,成功 PCI 后 ST 段持续抬高表明 CMVO 仍然没有改善。此外,ST 段压低伴有 QRS 波群终末部分顿挫(即所谓的 3 级缺血),预示着冠脉微循环再灌注成功。但值得注意的是,有 1/3 的患者 TIMI 血流和心肌染色正常而 ST 段并没有回落^[2]。

其他的无创手段包括心肌造影超声心动图(MCE)、心脏磁共振增强成像(CMR)、延迟增强多层 CT 以及正电子发射计算机断层显像(PET)等。MCE 的造影剂微泡与微循环中自由流动的红细胞分布完全吻合,因此是检测 CMVO 理想的方法。CMR 可以将 CMVO 在整个左室的分布精确量化定位。PET 可以监测再灌注后 CMVO 区域的炎症反应,用于检测再灌注后除机械阻塞作用外的炎症效应^[4]。

2.2 有创诊断方法

TIMI 血流评分是最便捷的有创性诊断工具。然而,有近 50% 的 TIMI 血流 3 级患者仍然存在 CMVO。Gibson 等描述的 TIMI 血流帧数(TFC)可以补充评估 TIMI 血流 3 级患者的 CMVO。近年来,基于血管造影基础上的心肌染色分级(MBG)和 TIMI 心肌灌注分级(TMPG),已将关注点由心外膜血管转移到微循环领域。MBG 和 TMPG 能够为 TIMI 血流 3 级的患者进行危险分层^[2]。

评价 CMVO 的金标准是多普勒导丝直接测量冠脉血流速度。典型的 CMVO 血流特点是:收缩期顺向血流减少并逆向血流增加,而且舒张期血流减速加快。PCI 后衰减的冠脉血流储备(CFR)与患者的 CMVO 正相关。Fearon 等的一项小样本研

究发现,微血管阻力指数(IMR)似乎是一个更好的预测 CMVO 的指标。与 CFR 相比,IMR 评估微循环的能力更具有可重复性,因为后者与血流动力学参数无关^[4]。

3 治疗策略

目前,针对 CMVO 的预防和治疗措施还十分有限,这主要是因为缺乏多中心大规模随机对照临床循证医学证据作为支持。

他汀类药物的预处理可能对预防 CMVO 有效。Iwakura 等观察了 293 例成功实行缺血再灌注的 AMI 患者,发现入院前长期接受他汀类药物治疗的患者远比无他汀类药物预处理的 CMVO 发生率低。另一项研究显示,在直接 PCI 术前使用高剂量阿托伐他汀(80 mg)比低剂量预处理(10 mg)可能改善 CMVO。但也有回顾性研究发现,再灌注的 STEMI 患者长期他汀类药物预处理与 CMVO 没有任何相关性^[6-7]。

早期临床研究表明,第 3 代 β -受体阻滞剂卡维地洛较比索洛尔更能降低 CMVO 的发生。值得注意的是, β -受体阻滞剂仅在 AMI 早期改善 CMVO。研究证实,STEMI 患者早期静脉注射美托洛尔可以改善患者心功能,增加左室射血分数(LVEF),降低置入型心律除颤器(ICD)的需求^[2-3]。

多数研究已经证明,对于血栓负荷严重的高危 STEMI 患者,使用血小板糖蛋白 II b/III a 抑制剂(GPI)获得了有益的临床结果,这些积极的临床结局至少部分得益于 GPI 对冠脉微血管再灌注的改善。研究证实,直接 PCI 上游给予阿昔单抗和半量瑞替普酶可以显著缓解 CMVO,但 90 d 和 1 年病死率没有明显区别。On-Time-2 试验表明,院前弹丸式高剂量静脉注射替罗非班可改善直接 PCI 的无复流和临床预后^[2-3]。

直接 PCI 时经冠脉内给予腺苷可能对 CMVO 有益。Marzilli 等的一项小型随机临床研究($n=54$)表明,腺苷作为直接 PCI 的辅助用药可以促进 STEMI 患者的微血管灌注,减少 CMVO 相关的不良临床事件。在 EOPEN-AMI 临床研究中,联合冠脉内使用腺苷和血栓抽吸有助于 ST 段回落,减少 1 年 MACE 发生率。在 AMISTAD-II 临床研究中($n=2\ 118$),冠脉内注射腺苷可以缩小梗死面积,但并没有明显改善 STEMI 患者的再灌注损伤。进一步统计学分析发现,腺苷改善再灌注 CMVO 的治疗时机可能局限于 AMI 后 3 h 以内^[2-3]。

其他药物,如硝普钠、尼可地尔、钙通道阻滞剂和依泽那太,也对 CMVO 有一定疗效,但尚需大规模随机临床试验进一步证实^[2-3]。TAPAS 研究结果证实,血栓抽吸可显著改善 STEMI 患者心肌微循环再灌注并提高 MBG。尽管常规血栓抽吸在增加栓塞风险的前提下并不能改善患者的临床预后,

但多数专家认可血栓抽吸能使绝大部分患者恢复TIMI 3级血流,尤其联合应用冠脉内注射抗栓药物时^[8]。基于上述临床实践,我们建议血栓抽吸应选择性地运用于血栓负荷过重的患者。最近发表的DEFER-STEMI研究也支持对于血栓负荷过重的患者可以考虑强化抗栓治疗基础上延迟支架置入^[9]。远端缺血预处理和后处理有望进一步减轻CMVO对心肌的损伤。Eitel等的临床研究首次提出,联合缺血预处理和后处理可能比单一运用其中某项措施更加有效^[3]。

4 总结

过去的二十余年,再灌注药物的研发和直接PCI技术的普及,使得成功开通罪犯血管和心肌及时再灌注成为可能。然而罪犯血管的开通必然伴随着再灌注后CMVO,这将直接降低患者的临床获益。CMVO发病机制除与个体易感性和微循环基础状况相关外,还包括缺血及再灌注损伤、远端微循环栓塞。近年来,心肌再灌注后CMVO的诊断手段日新月异。MCE和CMR可以精确定量再灌注后CMVO;经多普勒导丝测量IMR可以很好地可重复性评估CMVO,并评价直接PCI后患者的临床预后。虽然CMVO是再灌注后不良事件发生的重要环节,但目前的循证医学证据还没有明确证实现行药物和策略的绝对有效性。未来的研究方向是进一步阐明CMVO发生机制,早期准确地识别和预防CMVO,精心设计大型随机对照临床试验,制定新兴的治疗策略来彻底改善微血管灌注损伤。

参考文献

- [1] CHEN C, WEI J, ALBADRI A, et al. Coronary microvascular dysfunction-epidemiology, pathogenesis, prognosis, diagnosis, risk factors and therapy[J]. *Circ J*, 2017, 81: 3-11.
- [2] NICCOLI G, SCALONE G, LERMAN A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37: 1024-1033.
- [3] REINSTADLER S J, STIERMAIER T, FUERNAU G, et al. The challenges and impact of microvascular injury in ST-elevation myocardial infarction[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14: 431-443.
- [4] ITO H. Etiology and clinical implications of microvascular dysfunction in patients with acute myocardial infarction[J]. *Int Heart J*, 2014, 55: 185-189.
- [5] MARINESCU M A, LOFFLER A I, OUELLETTE M, et al. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2015, 8: 210-220.
- [6] LOFFLER A I, BOURQUE J M. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and management[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18: 1.
- [7] KIM J S, KIM J, CHOI D, et al. Efficacy of high-dose atorvastatin loading before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction: the STATIN STEMI trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3: 332-339.
- [8] VLAAR P J, SVILAAS T, VAN DER HORST I C, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study [J]. *Lancet*, 2008, 371: 1915-1920.
- [9] CARRICK D, OLDROYD K G, MCENTEGART M, et al. A randomized trial of deferred stenting versus immediate stenting to prevent no-or slow-reflow in acute ST-segment elevation myocardial infarction (DEFER-STEMI) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2088-2098.

(收稿日期:2017-05-12)