

非阻塞缺血性冠状动脉疾病的诊疗进展

曾秋棠¹ 彭昱东¹

【摘要】 非阻塞缺血性冠状动脉疾病(INOCA)在临床上非常普遍且临床预后欠佳。目前,INOCA 的具体发病机制不明,评估和治疗手段有限。本文总结了 INOCA 的疾病特点及诊疗进展,有助于临床医生更加准确地甄别和处理 INOCA。

【关键词】 非阻塞性冠状动脉;微循环障碍;动脉粥样硬化

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.001

[中图分类号] R543.3 [文献标志码] C

Progress in the evidence-based diagnoses and therapies of ischemia and no obstructive coronary artery disease

ZENG Qiutang PENG Yudong

(Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China)

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

Summary Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA) is very common in clinical practice and has a poor clinical prognosis. At present, the specific pathogenesis of INOCA is unknown, and the methods of assessment and treatment are limited. This article summarizes the characteristics of INOCA and its progress in diagnosis and treatment, which is helpful for clinicians to identify and deal with INOCA more accurately.

Key words non-obstructive coronary artery; microcirculation disturbance; atherosclerosis

冠状动脉(冠脉)狭窄阻塞是冠心病最常见的病理基础。但最近的研究发现,很多有缺血证据的冠心病患者在冠脉造影(CAG)时并未发现显著的冠脉狭窄,即非阻塞缺血性冠脉疾病(INOCA)^[1]。有证据显示,大多数 INOCA 患者存在内皮功能异常或微循环障碍,而且这些患者发生主要心血管事件(MACE)和射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)的风险很高^[2]。本文回顾了目前最新的临床研究和循证医学证据,总结了 INOCA 的疾病特点及诊疗进展,有助于临床医生更加准确地甄别和处理 INOCA。

1 定义及流行病学

尽管现有的指南和临床研究在界定 INOCA 的冠脉狭窄标准时略有差异,但大多数文献把管腔直径狭窄<50%作为 INOCA 的诊断标准;其中狭窄程度 0~20%即是所谓的“正常冠脉”,而狭窄程度 20%~50%被称为“非阻塞性冠脉”^[1]。美国心脏病学会(ACC)/国家心肺血液研究院资助的女性缺血性评估(WISE)数据库显示:美国的 INOCA 患病率为 0.9%~1.2%,其中女性约占 65%。WISE

队列研究的结果表明,在接受 CAG 的女性冠心病患者中,大约 2/3 是 INOCA。随访发现,INOCA 患者 5 年内 MACE 发生率每年超过 2.5%;而且 6.7%的“正常冠脉”和 12.8%的“非阻塞性冠脉”在 10 年内发生心血管死亡或心肌梗死;180 d 内因急性冠脉综合征(ACS)或胸痛再次入院的患者中,女性是男性的 4 倍。与“正常冠脉”相比,“非阻塞性冠脉”患者的死亡风险明显增加^[2]。

2 发病机制

INOCA 的发病机制目前仍不十分清楚。其可能与高血压、主动脉瓣狭窄、贫血、2 型心肌梗死、冠脉畸形与分流、药物影响、心力衰竭或心源性休克、冠脉痉挛、心肌疾病(如心肌炎)等因素有关^[3]。常见机制有以下几点。

2.1 冠脉微血管功能紊乱

冠脉微血管功能紊乱(CMD)是 INOCA 的首要发病机制。微循环功能障碍在微血管心绞痛和冠脉痉挛患者中非常普遍,其特点是明显的内皮功能受损和血管收缩,内皮素 1(ET-1)可能参与其中。CMD 往往表现为冠脉血流储备(CFR)下降,当患者的 CFR 值显著降低时,无论 CAG 结果如何,其 MACE 风险都会明显增高。高龄可诱发动脉管壁僵硬、中膜增厚和管腔正性重构,这些都容

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院心内科 心血管病研究所(武汉,430022)

通信作者:曾秋棠, E-mail: Zengqt139@sina.com

易导致内皮功能障碍。持续高血糖或胰岛素抵抗会降低内皮依赖和非内皮依赖的血管舒张能力。尽管 CMD 在中年女性中最为常见,但 WISE 的研究结果并不支持雌激素水平下降有促进 CMD 的作用。此外,微血管性心绞痛患者的高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)持续偏高,这使得乙酰胆碱对冠脉的舒张效应明显减弱^[4]。

2.2 动脉粥样硬化

由阻塞性动脉粥样硬化(AS)斑块演变为易损斑块是一个持续漫长的炎症过程。斑块破裂、侵蚀或远端血管栓塞是 INOCA 的具体表现形式。氧化应激激活了血管内皮细胞和血管平滑肌细胞(VSMCs),二者与侵入的骨髓源性炎性细胞结合,启动并维持慢性炎症反应。粘附分子、趋化因子和炎症反应活化剂也积极参与其中。氧化应激、一氧化氮(NO)生物利用度降低和内皮活化是 INOCA 的早期特征。随着炎症的进展,斑块的阻塞效应由管腔“补偿性”的正性重构所掩盖。INOCA 患者的冠脉血管内超声(IVUS)结果显示:几乎所有靶血管都有不同程度的 AS 斑块,这些结果强烈提示 AS 是 INOCA 的一个关键媒介。IVUS 结果也证实,大多数稳定型心绞痛的 INOCA 患者并没有显著的斑块破裂;而 ACS 患者中,37%的 INOCA 存在斑块破裂。斑块破裂往往发生在斑块负荷更大的 INOCA 人群,而且斑块溃疡和管腔正性重构密切相关^[5]。

2.3 血压和血脂异常

低血压造成冠脉灌注明显不足,高血压导致动脉收缩和微血管密度降低,致使增厚和僵硬的微血管自我调节能力变差,这使得冠脉血液需要更高的压力传递至微血管。除血压因素外,壁内因素(如冠脉微血管密度和心肌灌注)也可能导致 INOCA。血脂异常可以造成冠脉内皮功能障碍和心肌缺血相关的脂肪变性。磁共振也证实女性 INOCA 患者心肌细胞异位脂肪沉积,心肌三酰甘油(TG)含量与舒张期应变率呈负相关($r = -0.779, P = 0.002$)。另外,高胆固醇血症可能导致 CMD,但高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)增高和 TG 降低可以增加微血管血流量^[5]。

2.4 心脏自主神经系统

在精神应激、寒冷刺激、静息性/晨起心绞痛的 INOCA 中,心脏自主神经系统(ANS)作用显著。 β -肾上腺素受体激活 VSMCs 并诱导血管舒张, α -肾上腺素受体和毒蕈碱样受体活化导致血管收缩。精神压力可以导致交感介导的冠脉微循环损伤。例如,经皮冠脉介入治疗(PCI)后的 CMD 可以由交感神经介导的血管收缩引起,这一现象可以通过口服 $\alpha 1$ -肾上腺素受体拮抗剂预防或改善。通常情况下,交感神经兴奋会扩张冠脉阻力血管,从而增

加心肌血供,但该效应部分受血管内皮细胞功能的调控^[5]。

2.5 血小板和凝血功能变化

INOCA 患者的血小板及凝血功能变化似乎具有保护作用。在对心绞痛和运动试验阳性的患者进行流式细胞检测时发现,运动后 INOCA 患者的血小板受体表达和白细胞-血小板聚合体形成持续降低,血小板对胶原/二磷酸腺苷(ADP)的反应能力也是减弱的,这与传统阻塞缺血性冠心病患者的反应恰恰相反^[6]。

3 诊断方法

3.1 侵入性手段

冠脉功能的检测包括使用内皮依赖性探针(乙酰胆碱 Ach、缓激肽、P 肽物质、L-NG-单甲精氨酸柠檬酸盐、剪切力)和非内皮依赖性探针(腺苷或硝普钠)测量冠脉血流(CBF)和心外膜冠脉直径。运动、起搏引起心动过速、冷压试验(CPT)和交感神经兴奋也可诱发 INOCA 患者的 CBF 异常。WISE-CVD 研究数据显示,Ach 与女性患者 CPT 中冠脉直径的变化有很强的相关性。冠脉血流储备分数(FFR)提供的是心外膜段血管信息,微循环阻力指数(IMR)则反映冠脉微循环功能状态,而 CFR 包含了心外膜血管和微循环整个冠脉系统的功能信息。正常状态下冠脉充血相血流量应是静态时的 4~6 倍,CFR 的正常值为 3~5,CFR < 2 提示心肌灌注不足。重要的是,CFR 是 MACE 的一个连续预测因子。在 WISE 研究中,CFR < 2.32 是患者不良结局的最佳预测指标,5 年 MACE 率为 27%,而 CFR ≥ 2.32 的 5 年 MACE 率为 9.3% ($P = 0.01$)。虽然 INOCA 人群中 70% 为女性患者,但女性和男性在与 CFR 下降相关的风险方面并没有显著区别^[7]。

3.2 非侵入性手段

3.2.1 正电子发射断层扫描 正电子发射断层扫描(PET)可对 INOCA 患者的心肌灌注、左心室功能和预后判断进行综合性评估。CFR 受损与左室心肌舒张功能障碍和左室充盈压增高有明显相关性,尤其在肌钙蛋白升高的患者中。研究证实,CFRPET 值和杜克临床风险评分、左室射血分数(LVEF)一样是 MACE 的重要预测因子。CFR-PET 值异常患者 MACE 发生率明显增高:CFR-PET < 2.0 的患者年 MACE 发生率分别为 7.8% 和 5.6% (男性和女性),而 CFRPET ≥ 2.0 的患者这一数据分别为 3.3% 和 1.7%^[8]。

3.2.2 经胸多普勒超声 经胸多普勒超声主要检测冠脉血流速度(CFV)。在 INOCA 患者的一项临床观察中,分别于静息状态下和应用双嘧达莫后通过经胸多普勒超声检测冠脉左前降支的 CFV,结果显示:26% 的 INOCA 患者 CFV 储备 < 2.0。使

用西雅图心绞痛问卷评分发现,这些CFV低储备的患者体力活动受限程度和胸痛评分明显增高^[7]。

3.2.3 心脏磁共振成像 心脏磁共振成像(cMRI)采用心肌灌注储备指数(MPRI)的半定量检测方法,评价INOCA的心内膜下血流灌注水平。通过前述药物(Ach,腺苷或硝普钠)的激发对照,在对INOCA女性患者进行的CMD指标检测中发现,CMD患者的MPRI值较正常女性明显降低。由于该方法有标准的给药剂量和检测流程,因此可以用于INOCA的诊断和治疗指导^[9]。

4 治疗措施

因为缺乏大规模循证医学证据支持,所以目前INOCA的治疗策略仍需完善。

4.1 他汀类与血管紧张素转换酶抑制剂

IVUS指导的多个临床研究证明,他汀类药物可以延缓INOCA患者AS进展以及内皮损伤。他汀类药物不仅降低胆固醇水平,而且具有抗AS和抗炎作用。氟伐他汀可以改善CFR,其与地尔硫卓联合治疗后CFR有进一步改善,阿托伐他汀也具有同样的治疗效果^[3]。

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)可以提高INOCA患者的运动耐力并减轻心绞痛症状。在WISE对照研究中,服用16周奎那普利的女性患者CFR和心绞痛症状有所改善。接受12个月培哌普利治疗后,高血压INOCA患者的CFR明显增加,活检显示冠脉纤维斑块消退。ACEI联合螺内酯治疗可以提高冠脉微血管功能,但联合螺内酯治疗并不能进一步改善冠脉内皮功能。ACEI联合他汀类治疗可以显著提高INOCA患者的缺血耐受力 and 运动耐力^[3]。

4.2 抗血小板药物

大多数INOCA患者冠脉狭窄程度很轻但IVUS提示斑块负荷明显,这些患者往往伴有严重的内皮功能障碍。鉴于阿司匹林在冠心病中的二级预防作用,美国ACC/AHA指南同样推荐将其用于INOCA人群的治疗^[3]。

4.3 抗心绞痛药

β 受体阻滞剂抗心绞痛的机制是降低心肌耗氧量,增加心脏舒张充盈时间。阿替洛尔可以减少心绞痛发作次数,提高缺血阈值。卡维地洛能改善冠脉内皮功能。钙通道阻滞剂(CCB)尤其是非二氢吡啶类CCB,是治疗CMD理想的一线药物。然而,经冠脉内给药后发现,地尔硫卓并没有改善CMD患者的CFR,而是仅仅扩张了心外膜冠脉。硝酸酯类可以缓解患者的症状,但其改善内皮功能的作用有限。雷诺拉嗪是一种抑制晚期钠离子电流的抗心绞痛药,它通过降低心肌细胞内钙离子水平,从而改善心室舒张,但对冠脉微血管功能没有影响。伊伐布雷定通过抑制窦房结内向离子电流

(If)减慢心率,有一定改善CFR的作用,但对微血管功能没有影响。氨茶碱可以限制正常灌注区域微血管过度扩张,从而将血液更好地分配到缺血区域。法舒地尔可以通过抑制VSMCs肌球蛋白轻链磷酸化,使血管扩张而缓解冠脉痉挛。作为NO的前体物质,L-精氨酸可能有助于改善CMD^[3]。

4.4 危险因素管理及非药物治疗

危险因素的管理包括糖尿病和高血压的控制。降压治疗可以改善CFR,但过度降低舒张压反而有害,二甲双胍能够降糖并改善INOCA的内皮功能。生活方式的改变包括减肥、戒烟、高纤维饮食和体育锻炼。体外气囊反搏利用与心脏循环同步的充气和放气,达到改善血流动力学作用。心脏康复训练包括心血管运动、心理咨询和营养规划^[3]。

5 小结

INOCA是一种有明确心肌缺血证据,但造影提示非阻塞性冠脉特点的临床综合征。INOCA的具体机制不明但临床预后欠佳。目前,有一些有创和无创的检测指标可用于评估INOCA的临床预后。INOCA尚缺乏统一全面的危险分层标准或评价手段。尽管小样本临床试验已经证实一些药物和手段对INOCA治疗有效,但仍然缺乏设计严谨的大规模临床对照研究来充分支持指南的制定。INOCA的未来研究方向包括:科学的循证定义、诊断性评估、危险分层以及合理的治疗管理。

参考文献

- [1] Ouellette ML, Loffler AI, Beller GA, et al. Clinical characteristics, sex differences, and outcomes in patients with normal or near-normal coronary arteries, non-obstructive or obstructive coronary artery disease [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(10).
- [2] Ford TJ, Rocchiccioli P, Good R, et al. Systemic microvascular dysfunction in microvascular and vasospastic angina [J]. Eur Heart J, 2018, 39(46): 4086-4097.
- [3] Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (inoca): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade [J]. Circulation, 2017, 135(11): 1075-1092.
- [4] Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, et al. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease) [J]. Clin Cardiol, 2018, 41(2): 185-193.
- [5] Bullock-Palmer RP, Shaw LJ, Gulati M. Emerging misunderstood presentations of cardiovascular disease in young women [J]. Clin Cardiol, 2019, 42(4): 476-483.
- [6] Herscovici R, Sedlak T, Wei J, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease (inoca): what is the risk? [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(17): e008868.

• 综述 •

铁超负荷性心肌病的认识与进展

邓英建¹ 郑小燕¹ 秦奋¹ 杨宇帆¹ 周胜华¹ 刘启明¹

[摘要] 铁超负荷性心肌病在临床中较常见且病死率高,是原发性血色病和继发性铁超负荷疾病的主要死亡原因之一。由于早期症状缺乏特异性,铁超负荷性心肌病常被忽视,以至后期治疗效果差。随着心脏磁共振等技术的应用和发展,以及心肌细胞摄取铁离子机制研究的深入,铁超负荷性心肌病的早期诊断及治疗取得满意的效果。现就铁超负荷性心肌病的目前认识和研究进展进行综述。

[关键词] 铁超负荷性心肌病;心力衰竭;心脏磁共振;铁螯合剂

doi: 10.13201/j.issn.1001-1439.2019.05.002

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Cognition and advancement of iron overload cardiomyopathy

DENG Yingjian ZHENG Xiaoyan QIN Fen

YANG Yufan ZHOU Shenghua LIU Qiming

(Department of Cardiology, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410011, China)

Corresponding author: LIU Qiming, E-mail: qimingliu@csu.edu.cn

Summary Iron overload cardiomyopathy, which is one of the most common causes of mortality in patients with primary hemochromatosis or other conditions associated with secondary iron overload, is commonly seen in clinical practice. Symptoms of iron overload cardiomyopathy may be varied in the early process and are usually overlooked, which leading to a bad outcome. With the development of cardiovascular magnetic resonance imaging and the deeper research of mechanisms of iron transport into the myocardial cell, early diagnosis and treatment have achieved satisfactory results. In this review, we summarize the current status and progress of iron overload cardiomyopathy.

Key words iron overload cardiomyopathy; heart failure; cardiac magnetic resonance; iron chelating agents

铁是人体必需的微量元素,在细胞增殖与分化等过程中起着十分重要的作用。当体内铁含量过多时,细胞内外铁超负荷,可引起多种疾病。近年来,铁超负荷在心血管疾病中的作用备受关注,且被证实与多种心脏疾病的发生和发展相关^[1]。铁超负荷性心肌病(iron overload cardiomyopathy, IOC)主要是由于铁代谢紊乱及反复输血等原因,使过多铁离子沉积在心肌细胞内,损伤心肌细胞的正常功能,最终引起的心脏结构和功能异常^[2]。IOC在临床中较常见且病死率高,占原发性血色病死亡

原因的三分之一,是重型地中海贫血最主要的死亡原因,同时也是其他继发性铁超负荷疾病主要死亡原因之一^[3-4]。

1 病因

能引起铁超负荷的疾病均可导致 IOC。原发性铁超负荷主要见于遗传性色素沉着症,机体通过增加肠道铁吸收而引起铁超负荷。继发性铁超负荷在临床中最为常见,常见于需反复输血的贫血性疾病,如遗传性血红蛋白病、骨髓纤维化、再生障碍性贫血及铁幼粒细胞性贫血等,主要因治疗上反复输血、机体摄入铁离子过多最终引起继发性铁超负荷。此外,慢性酒精性肝病、过度饮食含铁丰富

¹中南大学湘雅二医院心内科(长沙,410011)
通信作者:刘启明, E-mail: qimingliu@csu.edu.cn

[7] Michelsen MM, Pena A, Mygind ND, et al. Coronary microvascular dysfunction and myocardial contractile reserve in women with angina and no obstructive coronary artery disease [J]. Echocardiography, 2018, 35 (2): 196-203.
[8] Mayala HA, Bakari k H, Mghanga FP, et al. Clinical significance of PET-CT coronary flow reserve in diagnosis of non-obstructive coronary artery disease [J].

BMC Res Notes, 2018, 11(1): 566.
[9] Shaw JL, Nelson MD, Wei J, et al. Inverse association of MRI-derived native myocardial T1 and perfusion reserve index in women with evidence of ischemia and no obstructive CAD: A pilot study [J]. Int J Cardiol, 2018, 270: 48-53.

(收稿日期: 2019-05-05)