

糖尿病与冠状动脉微血管性心绞痛

沈 迎 张瑞岩 丁风华 沈卫峰

【摘要】 临床上,冠状动脉微血管性心绞痛(coronary microvascular angina, CMVA)十分常见,但其发生机制尚未完全清楚,有效的治疗方法还在探索中。糖尿病患者除了常存在严重(多支)和弥漫性心外膜冠状动脉病变外,冠状动脉微血管功能异常(coronary microvascular dysfunction, CMVD)也相当常见,后者参与糖尿病心肌病和 CMVA 的发生和发展。因此,进一步深入开展糖尿病 CMVD 和 CMVA 的研究,对这些患者的诊治和预后评估具有重要的临床价值。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;微循环;糖尿病;心绞痛

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.05.001

在临床心脏病学领域中,长期以来人们对心外膜冠状动脉(冠脉)粥样硬化和血栓形成(atherothrombosis)引起管腔明显狭窄或阻塞,而导致各种临床冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)类型已有了广泛和深入的研究。近半个世纪以来,对冠脉痉挛引起动力性(dynamic)狭窄的发生机制和临床意义也有了足够的认识。然而,仅在最近 20 年来才开始关注冠脉微血管功能异常(coronary microvascular dysfunction, CMVD)以及由此引起的冠脉微血管性心绞痛(coronary microvascular angina, CMVA)^[1-2]。糖尿病患者常有严重(多支)和弥漫性冠脉病变,冠脉微血管病变和功能异常也相当常见,后者参与糖尿病心肌病和 CMVA 发生和发展^[3-6]。因此,进一步深入开展糖尿病 CMVD 和 CMVA 的研究对这些患者的诊治和预后评估具有重要的临床价值^[7-8]。

1 定义和分型

CMVA 是指有心绞痛症状伴心肌缺血心电图表现,但冠脉造影正常或无明显狭窄(阻塞)性病变,且除外冠脉痉挛。1967 年 Likoff 首先报道这一特殊的类型,1973 年 Kemp 将其称为 X 综合征,1985 年 Cannon 等建议将其称为 CMVA。2015 年美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)稳定性冠心病诊治指南指出,CMVA 属于稳定性冠心病

的范畴^[9],患者通常有典型心绞痛且负荷试验阳性(ST 段压低和心肌缺血表现),但冠脉造影或冠脉 CT 造影(CTA)正常。CMVA 也见于肥厚型梗阻性心肌病或主动脉狭窄(继发性冠脉微血管病变)、高血压、糖尿病和其他血管疾病^[9-10]。在经皮冠脉介入治疗后仍然存在心绞痛的患者中,20%可能与 CMVA 有关^[10]。

Camici 等^[11]根据不同临床情况,将 CMVD 分为 4 种类型。I 型:无心肌疾病和冠脉狭窄(阻塞)CMVD,该型多发生于存在心血管危险因素(如高龄、高血压、糖尿病、高脂血症、胰岛素抵抗等)和 CMVA 患者,主要为内皮功能和平滑肌细胞功能异常以及血管重构所致;II 型:心肌疾病引起的 CMVD,多发生于肥厚型或扩张型心肌病、淀粉样变性、心肌炎、主动脉瓣狭窄患者,主要为血管重构、平滑肌细胞异常、血管壁外压迫以及管腔阻塞所致;III 型:冠脉阻塞合并 CMVD,见于稳定型心绞痛或急性冠脉综合征患者,主要与内皮和平滑肌细胞功能异常和血管腔阻塞有关;IV 型:医源性 CMVD,多见于经皮冠脉介入治疗或冠脉旁路移植术后患者,与血管腔阻塞和自主神经功能异常有关。

2 糖尿病 CMVD 发生机制

CMVA 的发生机制非常复杂,包括冠脉微血管(直径 $<200\ \mu\text{m}$)结构和功能异常、内皮功能障碍、血流储备能力降低、自主神经调节异常、雌激素和疼痛感知异常等。这些异常在糖尿病患者中更加明显。高血糖通过超氧化物歧化酶(SOD)和其他抗氧化酶的作用,经间接糖化终末产物(AGE)与其受

基金项目:国家自然科学基金(81400327);上海市科委基金项目(14ZR1425800)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科

通信作者:沈卫峰,Email: rjshenweifeng@126.com

体(RAGE)相互作用,以及 Polyol 途径(改变细胞的氧化应激状态,导致超氧阴离子产生增加)损伤冠脉微血管。此外,糖尿病被认为是一种慢性、亚临床炎症,某些炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)会影响细胞间胰岛素信号,促进胰岛素抵抗,降低胰岛素介导的冠脉微血管内皮功能。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)激活时,胰岛素抵抗介导的内皮功能异常可被恢复。同样,糖尿病通过 TNF- α 和白细胞介素(IL)-6 等作用,增加细胞氧化应激。AGE/RAGE 相互作用以及高血糖能激活二酰甘油-蛋白激酶 C(DAG-PKC)通路,促进心肌细胞纤维化、细胞凋亡,最终导致糖尿病心肌病^[3-4]。研究发现,心脏代谢性改变包括肥胖、高脂血症、2 型糖尿病、高血压,常伴有动脉粥样硬化和微血管功能异常。这些患者除存在胰岛素抵抗和高胰岛素血症外,某些脂肪因子(adipokine)和细胞因子(cytokine)可使一氧化氮(NO)介导的血管扩张能力降低;内皮细胞和平滑肌细胞依赖性血管调节机制改变;血管运动异常伴交感活性增强。尤其当糖尿病合并高血压时,常存在心肌肥大,对代谢需求的心血管适应性减低^[12]。Nahser 等^[13]研究发现,糖尿病患者冠脉最大扩张能力降低,当心肌需氧量增加时,冠脉血流调节功能异常,这有助于解释糖尿病伴正常冠脉造影患者心绞痛发作和心血管不良事件发生。

3 CMVA 诊断

对存在心绞痛症状和心肌缺血心电图表现但冠脉造影正常患者,应作无创或有创评估,以明确 CMVA。CMVA 多见于女性(尤其是绝经期女性),主要表现为发作性胸骨后疼痛,多数与心肌耗氧量增加(如劳累、情绪激动等)有关,但休息时也可发作。胸痛常持续较长时间(30 min),且含服硝酸甘油效果不佳,胸痛反复发作。由于 CMVA 患者体格检查多无异常,近年来对冠脉微血管功能的评估进行了大量研究^[1,2,6-7]。心电图运动试验呈现心肌缺血,且对硝酸甘油反应差。24 h 动态心电图检查发现,部分 CMVA 患者胸痛时心电图有非特异性 ST-T 改变。运动或多巴酚丁胺负荷超声心动图检查,可以明确心绞痛和 ST 段改变是否与室壁节段运动异常相关。经胸多普勒超声测定静息及静脉注射腺苷后舒张期左前降支血流,无创性评估冠脉血流储备(CFR)。正常时 $CFR > 3$; 当 $CFR < 2$ 时,患者常有心绞痛,有助于诊断 CMVA。核素心肌显

像发现,某些患者心肌灌注异常,但缺损范围与运动耐量无关。近年来,有机构应用磁共振显像(MRI)、正电子发射断层扫描(PET)测定心肌血流(MBF)储备,但这些检查的分辨力尚需进一步提高^[14]。

当冠脉造影正常时,在导管室内即可冠脉内注射腺苷或罂粟碱,并用多普勒导丝测定血流频谱改变以估测 CFR。也可冠脉内注射乙酰胆碱,如心外膜冠脉无痉挛,但患者出现心绞痛症状及心电图缺血性 ST-T 改变,则可诊断 CMVA。在进行乙酰胆碱激发试验时,应逐渐增加用量,即左冠脉 20、50、100 μg ,右冠脉 20、50 μg ,每次注射 5 mL,20 s 内注射完,间隔 5 min,结束 1 min 后造影;观察心绞痛症状和心电图心肌缺血改变。术中需准备硝酸甘油。如同时应用压力导丝测定冠脉顶端压力(P)以及冠脉内注射盐水后温度变化的时间(T),则可以计算微血管阻力指数(IMR) = $P \times T$ 。这些指标在临床评估 CMVA 中的价值和局限性还需进一步研究^[15]。

CMVA 除需与冠脉明显狭窄所引起的典型缺血性心脏病鉴别外,还需排除非冠脉病变引起的胸痛,包括心源性疾病(如急性心包炎、主动脉夹层、胸主动脉瘤、主动脉瓣狭窄、重度肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄伴右室高压)和非心源性疾病(如反流性食管炎、食管裂孔疝、食管痉挛、肺栓塞、自发性气胸、胆道疾病、神经肌肉及骨骼的原因、焦虑引起功能性或精神性胸痛等)。

4 CMVA 治疗

近年来,CMVA 的治疗有了较大的进展^[9-10]。首先要消除患者的疑虑,迅速缓解症状。 β 受体阻滞剂和钙离子拮抗剂可减少胸部不适的发作,但总体疗效不如用于冠心病劳累性心绞痛时显著,提示降低心肌需氧量不是有效措施。仅半数患者应用硝酸酯有益,舌下含服硝酸酯不能提高运动耐量,某些患者的运动耐量反而可能降低。黄嘌呤衍生物(xanthine)可抑制腺苷引起的小动脉扩张,拮抗平滑肌细胞上血管 A₂受体,有利于血流向心肌再分布;还可拮抗缺血引起的心脏疼痛神经纤维刺激,发挥止痛作用^[16]。尼可地尔(nicorandil)为 ATP 敏感钾通道增强剂,可改善稳定性冠心病患者 PCI 后微循环阻力指数^[17],提高运动耐量,但不改善 ST 段压低程度。法西地尔(fasudil)为 Rho 激酶抑制剂,可预防乙酰胆碱引起的心肌缺血。雷诺

嗪(ranolazine)抑制缺血心肌细胞晚期钠电流,改善心肌松弛性和舒张期血流灌注,减轻心绞痛程度及运动诱发的心肌缺血^[18]。新近的研究显示,与安慰剂比较,雷诺嗪 50~100 mg,每日 2 次,使用 2 周,左心室心肌血流储备改善,且这些有益作用在基础 CFR 降低的患者更加明显^[19]。抗抑郁剂丙米嗪(imipramine, 50 mg/d)可有效地减少胸痛发作^[16]。有研究显示,绝经后女性应用激素替代疗法可增加冠脉血流量,改善内皮依赖冠脉扩张,减少胸痛发作。丹参多酚酸盐 IV 期临床试验包括 2 076 例患者,与基线时相比,治疗 2 周后每周心绞痛发作次数和 III/IV 级心绞痛发作减少,心电图缺血改善 58.2%,减量或停用硝酸甘油增加 81.2%,提示中药治疗对 CMVA 有一定的作用。

5 结语

以往认为,尽管许多 CMVA 患者有胸痛,需要药物治疗,但其长期生存率明显高于冠脉明显狭窄者^[20]。然而,Jespersen 等^[8]发现,稳定型心绞痛但冠脉造影正常或弥漫性病变引起心肌缺血患者的预后不佳。无冠脉病变但无创性评估发现 CFR<2 的患者 3 年内发生主要心血管事件和全因死亡较微血管功能正常者增高 2 倍。

CMVA 的预防十分重要,由于患者对胸痛常产生焦虑、恐惧,因此耐心向患者解释病情,有助于缓解症状。改善生活方式、控制危险因素、适度的体力活动也是预防 CMVA 的有效措施。血管紧张素转换酶抑制剂和他汀类药物能有效改善血管内皮功能。我们以往的研究证明,糖尿病患者长期血糖控制是防止血管损伤的重要基础,有效的戒烟、控制高血压和高血脂,将有助于防止微血管功能损伤的发展。CMVA 的精准防治是当前心血管领域的研究热点^[21]。

参 考 文 献

[1] Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(1):48-62.

[2] Dean J, Cruz SD, Mehta PK, et al. Coronary microvascular dysfunction: sex-specific risk, diagnosis, and therapy[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(7):406-414.

[3] Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes[J]. Eur Heart J, 2015, 36(27):1718-1727.

[4] 赵航,冯景辉,吴秀萍. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43(1):16-18.

[5] Picchi A, Capobianco S, Qiu T, et al. Coronary

microvascular dysfunction in diabetes mellitus: A review[J]. World J Cardiol, 2010, 2(11):377-390.

[6] Crea F, Camici PG, Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update[J]. Eur Heart J, 2014, 35(17):1101-1111.

[7] Titterton JS, Hung OY, Wenger N. Microvascular angina: an update on diagnosis and treatment[J]. Future Cardiol, 2015, 11(2):229-242.

[8] Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events[J]. Eur Heart J, 2012, 33(6):734-744.

[9] Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(18):1929-1949.

[10] Suzuki H. Different definition of microvascular angina[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(12):1360-1366.

[11] Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction[J]. N Engl J Med, 2007, 356(8):830-840.

[12] Selthofer-Relatić K, Bošnjak I, Kibel A. Obesity related coronary microvascular dysfunction: From basic to clinical practice[J]. Cardiol Res Pract, 2016, 2016:8173816.

[13] Nahser PJ Jr, Brown RE, Oskarsson H, et al. Maximal coronary flow reserve and metabolic coronary vasodilation in patients with diabetes mellitus[J]. Circulation, 1995, 91(3):635-640.

[14] von Scholten BJ, Hasbak P, Christensen TE, et al. Cardiac (82)Rb PET/CT for fast and non-invasive assessment of microvascular function and structure in asymptomatic patients with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2016, 59(2):371-378.

[15] Leung M, Leung DY. Coronary microvascular function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. EuroIntervention, 2016, 11(10):1111-1117.

[16] Loffler AI, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and management[J]. Curr Cardiol Rep, 2016, 18(1):1-7.

[17] 范永臻,黄河,吴名星,等. 尼可地尔对稳定型心绞痛患者 PCI 术后冠状动脉微循环阻力指数的影响[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(6):412-415.

[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.

[19] 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.

[21] Crea F, Lanza GA. Treatment of microvascular angina. The need for precision medicine[J]. Eur Heart J, 2016, 37(19): 1514-1516.

(收稿:2016-07-01 修回:2016-07-15)

(本文编辑:丁媛媛)

[20] Lamendola P, Lanza GA, Spinelli A, et al. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X [J]. Int J Cardiol, 2010, 140(2): 197-199.

“2016 上海交大心脏论坛”暨国家级继续教育学习班通知

由上海交通大学医学院心血管病研究所主办、瑞金医院承办、交大各附属医院、《国际心血管病杂志》共同协办的“上海交大心脏论坛”将于 2016 年 11 月 18—20 日在上海瑞金医院举行,同期举办国家级继续教育学习班。

本届论坛将秉承历届交大论坛“普及教育、规范操作”的宗旨,邀请众多著名的心血管病专家进行精彩的学术讲座,内容涉及高血压、心力衰竭、心血管病内外科协作技术、冠心病介入、心律失常等心血管病各专业领域,分享心血管疾病诊治的新技术和理念,并对现今存在的各种分歧进行讨论。所有注册代表均可获得国家级继续教育 I 类和 II 类学分,同时将获得会议提供的相关教材及资料。

会议地点:上海市瑞金二路 197 号,上海交通大学医学院附属瑞金医院科教楼

报到时间:2016 年 11 月 18 日下午 13 点—2016 年 11 月 19 日上午 11 点

报到地点:上海市瑞金二路 197 号,上海交通大学医学院附属瑞金医院科教楼接待处

会议注册费:参会医务人员代表凭有效工作证及身份证明免收注册费,同时可获取相关会议资料

会议住宿费:外省市参会代表若需住宿,需交纳住宿费用 600 元(含 11 月 18 日、19 日两晚住宿,双人房),参会往返交通费自理

会议联络处:上海市瑞金二路 197 号,上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科,邮编 200025

联系人:朱政斌 赵文琼

电话:021-64370045-665318/665215

传真:021-64457177

电子邮件:ruijinzqw@qq.com