

## · 综述 ·

## 冠状动脉微血管功能障碍研究进展

凌浩 刘明明 于雪

【摘要】 心外膜冠状动脉（冠脉）“正常或接近正常”心肌缺血的主要原因为冠脉微循环异常。寻找微循环功能血清标志物，研发冠脉微循环功能测评新技术，采用冠脉微循环治疗新策略，有助于改善冠脉疾病患者的临床预后和转归。

【关键词】 冠状动脉；微循环；微血管内皮细胞；冠状动脉微血管疾病；非阻塞性冠状动脉疾病

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.02.001

冠状动脉（冠脉）微循环由直径 $<500\ \mu\text{m}$ 的微血管（微动脉、毛细血管和微静脉）共同组成，调控心肌细胞血流灌注、氧气分布及能量代谢，参与维持心肌细胞生理功能和冠脉循环稳态。冠脉微血管功能障碍（CMVD）定义为冠状前小动脉和小动脉结构和（或）功能异常导致的心肌缺血及劳力性心绞痛的临床综合征。部分冠脉疾病患者在心外膜冠脉无阻塞情况下发生缺血性事件，与冠脉微循环功能异常有关。

## 1 微循环与CMVD

CMVD 机制较为复杂，在疾病发展进程中受诸多因素影响。冠脉微循环结构异常包括冠脉微血管重构、微血管床受损及纤维化。胶原沉积可致微血管管壁厚度增加、管腔扭曲变窄，伴血管收缩反应增强和微血管阻力增加，血流灌注减少导致心肌缺血缺氧。CMVD 早期因微血流动力学改变可发生冠脉微血管重构。此外，微血管床受损致微血管稀疏，成纤维细胞聚集于细胞外基质，胶原合成增加引起微血管纤维化。

CMVD 微血管内皮细胞功能障碍表型可早于心肌细胞损伤出现<sup>[1]</sup>。一氧化氮（NO）生物利用度降低和活性氧增加可导致微血管稀疏和重构，内皮细胞依赖性舒张减弱。微血管内皮细胞线粒体活性氧堆积引起氧化应激、凋亡和线粒体动力学紊乱，参与心肌缺血再灌注损伤。线粒体分裂融合

动力学参与协调微血管内皮细胞增殖迁移、血管生成、通透性、黏附分子表达、屏障功能等生理过程。因此，冠脉微血管内皮细胞线粒体功能障碍可能是 CMVD 发病机制之一。此外，微血栓和血小板聚集引起的微栓塞造成以冠脉微循环阻塞、微血管收缩舒张功能紊乱、炎症反应为特征的微梗死。冠脉微血管痉挛与局部儿茶酚胺增加有关<sup>[2]</sup>，导致微动脉管腔闭塞，心肌血流灌注降低，发生微血管性心绞痛。

另外，一些新的信号通路已被证实参与 CMVD 的病理机制。雌激素受体信号通路可通过调节钙内流、ATP 生成改善微血管内皮细胞线粒体功能<sup>[3]</sup>，这也是绝经后女性更易发生 CMVD 的原因之一。Rho/Rho 激酶信号通路参与调控冠脉微血管舒缩<sup>[4]</sup>。内质网应激蛋白激酶 R 样内质网激酶（PERK）/钙调神经磷酸酶（calcineurin）/活化 T 细胞核因子（NFAT）诱导的冠脉微血管内皮细胞凋亡、炎症反应和微血栓是非阻塞性冠脉疾病和 CMVD 的重要机制<sup>[5]</sup>。肿瘤坏死因子配合基超家族成员 18（TNFSF18）信号通路可促进信号传导与转录激活因子 1（STAT1）磷酸化，激活血管细胞黏附分子-1（VCAM-1）、细胞间黏附分子-1（ICAM-1）、整合素<sup>[6]</sup>，加重 CMVD（见图 1）。

## 2 CMVD和冠脉疾病

CMVD 和冠脉微血管病变可与非阻塞性冠脉疾病（INOCA）、射血分数降低心力衰竭（HFrEF）、射血分数保留心力衰竭（HFpEF）、ST 段抬高型心肌梗死（STEMI）等疾病共存，并贯穿疾病发生发展的进程。

基金项目：国家自然科学基金（81900747）；北京市自然科学基金（7212068）

作者单位：410004 南华大学附属长沙中心医院（凌浩）；100005 中国医学科学院北京协和医学院微循环研究所（刘明明）；100730 北京医院心内科 国家老年医学中心（于雪）

通信作者：刘明明，E-mail: mingmingliu@imc.pumc.edu.cn

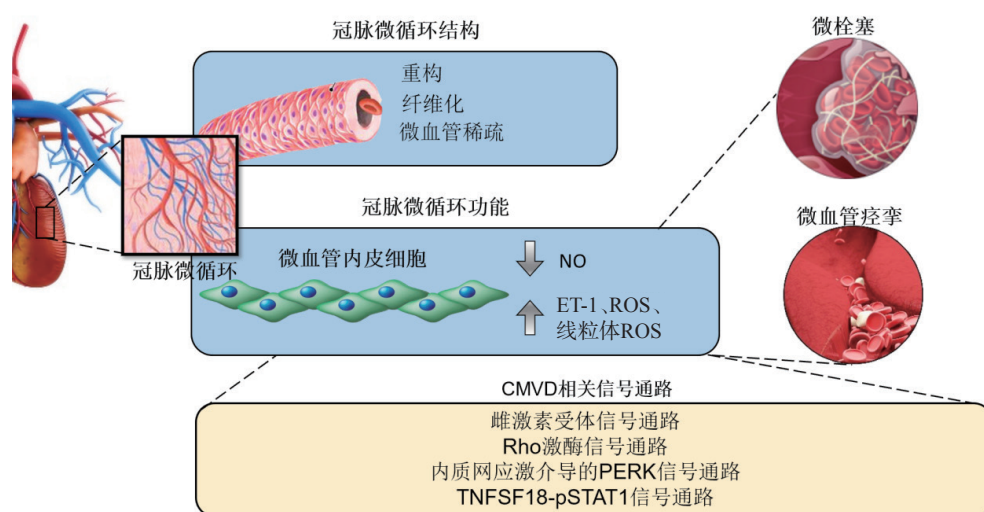


图1 冠脉微血管结构和功能异常机制示意图

INOCA 中 CMVD 发生率约为 45%~60%。CMVD 造成的血液供应与心肌氧需求不匹配是 INOCA 的关键因素<sup>[7]</sup>。冠脉造影未见异常的 INOCA 患者血清内皮素-1 (ET-1) 水平升高, 导致冠脉微血管长期处于收缩状态, 引起缺血症状<sup>[8]</sup>。1 项纳入 391 例心绞痛患者的多中心临床研究表明, 超过 75% 的 INOCA 组患者存在明显冠脉微血管失调 (微血管痉挛性心绞痛)。INOCA 组心绞痛评分绝对值较药物组、经皮冠脉介入组、冠脉旁路移植术组分别降低 12%、21%、27%, 心绞痛症状更为严重。此外, 治疗 6 个月后 INOCA 组持续心绞痛发生率为 80%, 治疗反应较差, 不良心血管事件发生率为 6%<sup>[9]</sup>。

INOCA 患者心血管事件发生风险增加, 较易进展为 HFpEF。缺乏可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC) 合成的环磷酸鸟苷可导致冠脉微循环和内皮依赖性血管舒缩调节受损<sup>[10]</sup>。一氧化氮-环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G 通路受损是 HFpEF 患者的重要微循环病理特征, HFpEF 患者如合并微血管功能障碍, 预后较冠脉微循环功能正常者更差<sup>[11]</sup>。此外, 冠脉微循环与 HFrEF 同样存在关联。VICTORIA III 期临床研究在中位随访期 10.8 个月后, 接受鸟苷酸环化酶刺激剂维利西呱治疗的 HFrEF 患者与服用安慰剂患者相比心血管事件死亡率降低, 可能与维利西呱增强 sGC 对内源性 NO 敏感性, 改善冠脉微循环功能有关。

STEMI 患者梗死区域 50% 以上的冠脉微血管血流灌注降低<sup>[12]</sup>。再灌注过程中血小板聚集形

成微栓塞, 导致微血管内皮细胞进一步损伤<sup>[13]</sup>。1 项纳入 85 例 STEMI 患者的临床研究表明, 支架置入术前 CMVD 较严重患者 (冠脉微循环阻力指数 IMR>40) 的临床获益最大<sup>[14]</sup>, 冠状动脉血流储备 (CFR)、IMR 等指标显著改善。支架植入术后 28 例患者 IMR 仍升高 (>40), 可能与微血栓形成有关。非 ST 段抬高型急性冠脉综合征多伴有广泛性 CMVD 表型<sup>[15]</sup>。上述临床研究均表明冠脉微循环与冠脉疾病密切相关。

### 3 冠脉微循环测评技术和血清标志物

微循环功能测评技术的发展为临床了解冠脉微循环功能提供了支持。侵入性检查可评估冠脉微血管痉挛、冠脉血流储备、微血管阻力和反应性, 如介入诊断程序。CMVD 可与心外膜动脉梗阻性狭窄或痉挛并存, 非侵入性检查 (多普勒超声心动图等) 有助于排除外周阻塞性冠脉疾病, 对冠脉微血管疾病的预后判断和不良结局预测有一定价值<sup>[16]</sup>。负荷磁共振心肌灌注成像可预测 CMVD 患者因冠脉微循环缺血导致的不良临床转归<sup>[17]</sup>, 有助于临床医生制定干预措施和调整治疗策略。CMVD 的解读也不应仅局限于血流灌注量, 基于通用微循环框架的微循环功能可视化新技术为临床评价冠脉微循环功能提供了新策略<sup>[18]</sup>。

寻找微循环血清标志物对 CMVD 的诊断和治疗具有重要临床意义。非对称二甲基精氨酸、同型半胱氨酸水平增加可预测 CMVD 患者主要心血管事件的发生风险<sup>[19]</sup>。血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白 (ST2) 和 CD40 配体 (CD40L) 水平

升高与微血管心绞痛患者心肌纤维化有关<sup>[20]</sup>。血清素、半乳凝素 4、生长分化因子 15 等水平在微血管心绞痛和 INOCA 患者中升高。

#### 4 CMVD与冠脉疾病治疗策略

CMVD 与冠脉疾病患者主要心血管事件和全因死亡升高相关,心外膜动脉血流灌注恢复与冠脉微循环血流灌注改善并不完全平行。目前,尚无以 CMVD 为研究对象并以主要心血管事件为观察终点的大样本随机临床研究,CMVD 治疗主要通过防止心肌缺血,延长无重大心血管不良事件生存期。筛选和开发改善冠脉微循环的药物具有重要的临床价值,为 INOCA、STEMI、HFpEF 等疾病的治疗提供了新策略。

INOCA 患者冠脉微循环功能存在异质性,短效硝酸盐药物疗效并不一致;长效硝酸盐耐受性和疗效均较差,使微血管性心绞痛症状加重。此外,INOCA 患者血清 ET-1 增高,ET-1 受体拮抗剂为微血管性心绞痛的精准治疗提供了新策略。高血脂、高血压、高血糖等因素均可导致冠脉微血管病变、血管痉挛性功能障碍及微循环结构重构。他汀类药物联合血管紧张素转换酶抑制剂、受体阻滞剂和二甲双胍可改善冠脉微血管功能<sup>[21]</sup>。通过降脂、抗炎、增加 NO 生物利用度和微血管内皮细胞依赖性舒张等机制使 INOCA 患者获益。晚期钠通道阻滞剂雷诺嗪对冠脉血流储备较低的微血管性心绞痛 INOCA 患者有益,伊伐布雷定对心绞痛症状持续患者可能有益,但其在微血管性心绞痛患者中的疗效仍存争议。Rho 激酶抑制剂法舒地尔可抑制冠脉微血管痉挛<sup>[22]</sup>,改善心绞痛症状。

STEMI 患者预后与心外膜冠脉血流和冠脉微血管功能相关。约 50% STEMI 患者经皮冠状动脉介入术 (PCI) 后冠脉微循环功能异常,故应积极纠正冠脉微血管病变。GP II b/IIIa 受体拮抗剂替罗非班有助于降低血栓负荷造成的冠脉微栓塞,而支架置入和抽吸取栓并不能改善 STEMI 患者冠脉微循环<sup>[23]</sup>,但新型 P2Y<sub>12</sub> 抑制剂替格瑞洛可减少 STEMI 患者 CMVD 的发生<sup>[24]</sup>。尼可地尔通过开放血管平滑肌 ATP 敏感的钾离子通道,扩张冠脉微血管。STEMI 患者 PCI 术前使用尼可地尔、术后予以低剂量链激酶可降低 PCI 术后微循环阻力指数<sup>[25]</sup>,改善患者长期预后。PARAMOUNT、PARAGON-HF、PARALLAX 和 PROVE-HF 等研究<sup>[26-29]</sup>均证实沙库巴曲缬沙坦对 HFpEF 患者治疗

获益不依赖于其降压作用,可能与改善心脏重构和冠脉微循环功能等多种机制有关。

小分子蛋白钙蛋白酶 calpain、氟取代基 TT-10、神经肽 Y 可通过增加内皮细胞依赖性微血管舒张改善冠脉微循环功能<sup>[30]</sup>。应用自体 CD34<sup>+</sup> 干细胞移植可改善合并 CMVD 和难治性心绞痛的 INOCA 患者的冠脉微循环。此外,益气活血中药<sup>[31]</sup>和物理康复<sup>[32]</sup>可促进冠脉毛细血管床开放,改善冠脉微循环功能。采取控制 CMVD 风险因素和改善微循环药物治疗的分层管理策略,可改善冠脉疾病患者的长期预后。

#### 5 小结

冠脉微循环病理表型和冠脉疾病的因果关联明确,微循环灌注不完全依赖循环血流动力学。寻找微循环功能血清标志物,开发冠脉微循环功能测评技术,搭建由心内科临床医生和微循环领域学者共同参与的临床冠脉微循环功能测评工作站,将有助于早期发现亚临床心血管疾病和心血管事件风险分层管理,改善冠脉疾病患者预后和转归。

#### 参考文献

- [1] Wang J, Toan S, Zhou H. New insights into the role of mitochondria in cardiac microvascular ischemia/reperfusion injury[J]. *Angiogenesis*, 2020, 23(3):299-314.
- [2] Beijk MA, Vlastra WV, Delewi R, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: a focus on vasospastic angina[J]. *Neth Heart J*, 2019, 27(5):237-245.
- [3] Tunc E, Eve AA, Madak-Erdogan Z. Coronary microvascular dysfunction and estrogen receptor signaling[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2020, 31(3):228-238.
- [4] Nihei T, Takahashi J, Hao K, et al. Prognostic impacts of Rho-kinase activity in circulating leucocytes in patients with vasospastic angina[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(11):952-959.
- [5] Liu ZW, Pan S. Endoplasmic reticulum stress-midra PERK signaling induces coronary microvascular dysfunction in non-obstructive coronary artery disease complicated with diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(11):1205-1468.
- [6] Gao J, Wang S, Liu S. The involvement of protein TNFSF18 in promoting p-STAT1 phosphorylation to induce coronary microcirculation disturbance in atherosclerotic mouse model[J]. *Drug Dev Res*, 2021, 82(1):115-122.
- [7] Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European society of cardiology working group on coronary pathophysiology & microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international study group[J]. *Euro Intervention*, 2021, 16(13):1049-1069.
- [8] Ford TJ, Corcoran D, Padmanabhan S, et al. Genetic dysregulation



- of endothelin-1 is implicated in coronary microvascular dysfunction[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(34):3239-3252.
- [9] Ford TJ, Yii E, Sidik N, et al. Ischemia and no obstructive coronary artery disease: prevalence and correlates of coronary vasomotion disorders[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(12):e008126.
- [10] Armstrong PW, Roessig L, Patel MJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of the oral soluble guanylate cyclase stimulator: the Victoria trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2018, 6(2):96-104.
- [11] Yang JH, Obokata M, Reddy Y, et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(3):432-441.
- [12] Anderson RD, Pepine CJ. The coronary microcirculation in STEMI: the next frontier?[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45):3178-3181.
- [13] Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritz HJ, et al. Relation of inflammatory markers with myocardial and microvascular injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6(7):640-649.
- [14] De Maria GL, Cuculi F, Patel N, et al. How does coronary stent implantation impact on the status of the microcirculation during primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction?[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(45):3165-3177.
- [15] De Vita A, Manfredonia L, Lamendola P, et al. Coronary microvascular dysfunction in patients with acute coronary syndrome and no obstructive coronary artery disease[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(12):1364-1370.
- [16] Schroder J, Michelsen MM, Mygind ND, et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(3):228-239.
- [17] Zhou W, Lee J, Leung ST, et al. Long-term prognosis of patients with coronary microvascular disease using stress perfusion cardiac magnetic resonance[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(3):602-611.
- [18] Liu X, Wang Y, Tang M, et al. Three-dimensional visualization of coronary microvasculature in rats with myocardial infarction[J]. *Microvasc Res*, 2020, 130:103990.
- [19] Nowroozpoor A, Gutterman D, Safdar B. Is microvascular dysfunction a systemic disorder with common biomarkers found in the heart, brain, and kidneys? A scoping review[J]. *Microvasc Res*, 2021, 134:104123.
- [20] Aslan G, Polat V, Bozcali E, et al. Evaluation of serum sST2 and sCD40L values in patients with microvascular angina[J]. *Microvasc Res*, 2019, 122:85-93.
- [21] Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, et al. Treatment of coronary microvascular dysfunction[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4):856-870.
- [22] Suda A, Takahashi J, Hao K, et al. Coronary functional abnormalities in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(19):2350-2360.
- [23] Firman D, Alkatiri AA, Taslim I, et al. Effect of thrombus aspiration on microcirculatory resistance and ventricular function in patients with high thrombus burden[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):153.
- [24] Jang JH, Lee MJ, Ko KY, et al. Mechanical and pharmacological revascularization strategies for prevention of microvascular dysfunction in ST-segment elevation myocardial infarction: analysis from index of microcirculatory resistance registry data[J]. *J Interv Cardiol*, 2020, 2020:5036396.
- [25] Xu J, Lo S, Juergens CP, et al. Impact of targeted therapies for coronary microvascular dysfunction as assessed by the index of microcirculatory resistance[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(2):327-337.
- [26] Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9851):1387-1395.
- [27] Gronda E, Vanoli E, Iacoviello M. The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2020, 22(Suppl L):L77-L81.
- [28] Pieske B, Wachter R, Shah SJ, et al. Effect of sacubitril/valsartan vs standard medical therapies on plasma NT-proBNP concentration and submaximal exercise capacity in patients with heart failure and preserved ejection fraction: the PARALLAX randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 326(19):1919-1929.
- [29] Januzzi JL, Prescott MF, Butler J, et al. Association of change in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide following initiation of sacubitril-valsartan treatment with cardiac structure and function in patients with heart failure with reduced ejection fraction[J]. *JAMA*, 2019, 322(11):1085-1095.
- [30] Hara H, Takeda N, Kondo M, et al. Discovery of a small molecule to increase cardiomyocytes and protect the heart after ischemic injury[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(5):639-653.
- [31] 姚玉斯, 曾智桓, 赵艳群, 等. 麝香通心滴丸改善猪心肌缺血再灌注后冠脉微循环和心功能[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(6):899-906.
- [32] 赵韶华, 高海青. 物理康复在冠状动脉微循环血运重建中作用的研究进展[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(1):20-22.

( 收稿:2021-08-15 修回:2021-11-25 )

( 本文编辑:丁媛媛 )