

# 冠状动脉侧支循环研究进展

沈 迎 吴宗贵 沈卫峰

**【摘要】** 冠状动脉(冠脉)侧支循环为阻塞远端心肌提供重要的血液供应,因此具有保护缺血心肌的作用。近年来,对影响冠脉侧支形成的临床和生化因素进行了大量的研究,同时探讨了利用增加冠脉侧支循环治疗急性或慢性冠脉阻塞的潜在临床前景。该文简要介绍冠脉侧支循环的心肌保护作用、形成机制、临床影响因素以及治疗策略。

**【关键词】** 冠状动脉造影;侧支循环;介入治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.05.001

冠脉侧支循环是指同一或不同冠脉血管之间相互吻合的微小血管(直径 40~200  $\mu\text{m}$ )<sup>[1,2]</sup>,也被称为天然旁路系统(natural bypass system)。临床上,冠脉造影后作 Rentrop 积分是最为常用的评估侧支循环的方法(0 分:无侧支;1 分:病变远端分支显影;2 分:病变远端血管部分显影;3 分:病变远端血管完全显影);也可用压力或速度计算相关侧支血流指数。近年来,无创性技术正日益受到重视,如磁共振显像、正电子发射计算机断层扫描、对比心脏超声等,对冠脉侧支循环的心肌保护作用、形成机制、临床影响因素和治疗策略有了更加深刻的理解。

## 1 冠脉侧支循环的临床意义

### 1.1 心肌保护作用

大量研究表明,约 25% 患者具有功能性侧支血管,在减低和防止急性冠脉前向血流阻断时心肌缺血/坏死中具有重要的作用。冠脉造影发现,约 20%~30% 冠心病患者存在慢性完全阻塞(时间>3 个月)。此时,尽管严重动脉粥样硬化斑块完全阻断冠脉前向血流,但临床上心肌梗死的发生情况变异很大<sup>[3]</sup>。Choi 等<sup>[4]</sup>采用磁共振显像发现,慢性冠脉完全阻塞时其远端供血区心肌梗死常见(86%),但心肌损伤程度与血管造影显示的冠脉侧支循环形成呈负相关。某些左主干完全阻塞(甚至三支冠脉血管阻塞)的患者并不发生心肌梗死,而仅表现轻度临床症状<sup>[5]</sup>。

Regieli 等<sup>[6]</sup>发现,尽管侧支循环不能使冠脉阻塞区心肌血供恢复至正常水平,但能保护缺血心肌,增加残余心肌收缩性,减轻心绞痛症状,减少心血管

事件。荟萃分析表明,冠脉侧支循环充分建立的患者死亡风险下降 36%<sup>[7]</sup>,可能是由于侧支循环使冠脉急性阻塞时缺血心肌的复极变化得到改善,避免致死性心律失常的发生<sup>[8]</sup>。心肌梗死大小和透壁程度取决于冠脉阻塞时间、濒危心肌范围以及冠脉急性阻塞时侧支血流的情况。因此,当自身冠脉前向血流被中断时,如果侧支血流增加,则可减轻梗死的透壁性,改善左心室功能。Wang 等<sup>[9]</sup>发现,良好的冠脉侧支循环使急性前壁心肌梗死接受直接冠脉介入治疗患者的临床预后改善。这些研究表明,冠脉侧支循环除心肌保护作用外,还对治疗决策选择和临床预后估价具有重要的意义<sup>[6,10]</sup>。

### 1.2 侧支循环与再狭窄

Meier 等<sup>[11]</sup>对包括 1425 例患者的 7 个研究的荟萃分析发现,冠脉侧支循环建立充分的患者介入治疗后再狭窄发生率增高。机制与冠脉旁路移植术后静脉桥血管通畅更易使自身冠脉近端狭窄病变发生阻塞相似,主要由于侧支血流与冠脉前向血流发生竞争,使后者变慢,内皮细胞表面切应力(shear stress)减低,促进细胞黏附于血管壁,同时加剧炎症反应<sup>[12]</sup>。因此,术前仔细评估冠脉侧支循环情况有助于患者的危险分层、药物洗脱支架及抗内膜增生治疗(如西洛他唑)的选择。

## 2 冠脉侧支循环的形成机制

尽管 25% 正常冠脉或非阻塞性病变患者存在侧支循环<sup>[13]</sup>,但冠脉侧支形成通常是对慢性心肌缺血的适应性反应,作为严重狭窄或阻塞血管的供血桥梁<sup>[1,2]</sup>。冠脉侧支形成的主要机制包括血管新生(angiogenesis)和动脉生成(arteriogenesis)。血管新生是指心肌缺血引起新的毛细血管生长,包括血管内皮细胞基底膜降解、细胞外基质吸收;内皮细胞迁移和增殖;内皮细胞伸展连接成中空管腔,并构成血管袢;血管内皮细胞继续以发芽的方式形成新生

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院心脏科(沈 迎,沈卫峰) 200003 上海,第二军医大学附属长征医院内科(吴宗贵)

通信作者:吴宗贵,Email: zgwu@medmail.com.cn

血管。动脉生成是指原先存在的小侧支血管的重塑过程,使原有的侧支成为功能性血管。动脉生成主要由阻塞近端与阻塞远端之间产生的压力阶差引起原先存在的侧支血管内流体切应力增高所致。内皮细胞表面切应力刺激一氧化氮(NO)和单核细胞趋化因子(MCP)-1 产生,后者吸引单核细胞并在侧支重塑中发挥重要的作用(包括吸引内皮祖细胞)。切应力的变化还使内皮细胞黏附分子上调,增加血管内皮生长因子(VEGF)释放,并刺激内皮细胞产生碱性成纤维生长因子(bFGF)和血小板衍生的生长因子(PDGF),加速内皮细胞和平滑肌细胞分裂,从而促进侧支循环的发生和发展。

许多与炎症、早期转录、血管新生相关的基因与侧支循环形成有关<sup>[14]</sup>。局部细胞因子和氧含量梯度增高使侧支循环形成不佳<sup>[15]</sup>。肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  启动子基因多态性与冠脉造影显示的侧支循环程度相关。脂联素(adiponectin) 促进侧支循环形成,而 C 反应蛋白使侧支血管减少。此外,心肌间质中结合珠蛋白增加也促进平滑肌细胞迁移和侧支循环形成。淋巴细胞、组织固有的单核祖细胞和骨髓源性干细胞在动脉生成过程中也发挥一定的作用<sup>[1]</sup>。有趣的是,即使进行免疫抑制治疗,移植心脏的侧支循环仍不受影响,提示基因发挥一定的作用<sup>[16]</sup>。

### 3 影响冠脉侧支循环形成的因素

冠心病患者侧支循环形成的程度存在很大的个体差异,某些临床因素(包括年龄、性别、心率、冠脉阻塞和心肌缺血程度、临床合并症等)起了重要的作用。

#### 3.1 冠脉病变

在冠脉正常者,基础心率是冠脉侧支循环的主要预测因素<sup>[17]</sup>。严重冠脉狭窄时,远端血管腔内压力下降,当压力阶差达到一定水平时,血液流经潜在的吻合支引起局部血管内皮细胞表面切应力增高,产生一系列反应,导致有意义的侧支血管开放。因此,侧支循环多见于严重冠脉狭窄(尤其是完全阻塞)和多支血管病变患者。同时,由于慢性心肌缺血刺激冠脉侧支形成,心绞痛病史越长的患者,侧支形成越丰富<sup>[18]</sup>。

Hsu 等<sup>[19]</sup> 用 Rentrop 积分系统分析连续 950 例冠脉造影,发现年龄 $\geq 65$  岁患者的冠脉侧支循环较年轻者差(积分减低),同时多因素统计分析显示,年龄、糖尿病和病变血管数是侧支循环形成的独立决定因素,其中年龄与糖尿病具有协同作用。这说明即使在老年患者,年龄和糖尿病对冠脉侧支

循环形成也起到负面的影响。男性冠脉侧支循环发生率高于女性。

#### 3.2 糖尿病

2 型糖尿病和代谢综合征患者的心血管预后较差,死亡率较高,其确切机制尚未完全清楚。以往的研究发现,2 型糖尿病、肥胖和代谢综合征对某些促进冠脉侧支循环形成的因素(包括促血管生长因子、内皮功能、冠脉循环的氧化还原状态、细胞信号通路、白细胞和骨髓来源祖细胞)有不利影响。例如高血糖损伤内皮细胞功能,而内皮细胞在冠脉侧支循环形成中起关键性作用<sup>[20]</sup>。此外,高血糖时 NO 产生、缺氧诱导因子(HIF)-1、VEGF 表达(与血管新生有关)均明显障碍,这些也导致糖尿病患者冠脉侧支循环形成减低。同样,胰岛素抵抗也与侧支循环不良有关,除了使内皮功能障碍外,抑制血管新生的因子(例如纤溶酶原激活物抑制剂-1)增高<sup>[21]</sup>。糖尿病前期患者冠脉侧支循环形成减少<sup>[22]</sup>。

#### 3.3 高血压

高血压常常表现为微血管稀少(即小动脉和毛细血管数量减少),可能是结构异常的主要和早期表现<sup>[23]</sup>。血管新生障碍或微血管稀少可能是由于外周阻力增高和血压升高引起。微血管稀少见于高血压确诊前或长期血压增高后,也可能是血管新生障碍和侧支形成不佳所致<sup>[23]</sup>。尽管以往有关高血压与冠脉侧支循环关系的临床研究尚存在许多争论,但大多数研究报告高血压与冠脉侧支循环呈负相关<sup>[24,25]</sup>。此外,最近的临床研究结果显示长期降压治疗能有效防止高血压患者的微血管稀少。

#### 3.4 慢性肾病

冠心病、卒中、慢性肾病患者存在组织低氧(hypoxia)的病理表现。肾脏长期低氧是导致终末期肾病的重要因素,它不仅引起调节机制异常,而且明显影响基因表达<sup>[26]</sup>。某些低氧诱导蛋白(例如 HIF-1、VEGF、促红细胞生成素和葡萄糖转运酶-1)在慢性肾病时具有保护作用<sup>[27]</sup>。肾功能轻至中度减低或衰竭患者较正常肾功能者冠脉侧支循环差<sup>[28]</sup>。

在同一个患者,糖尿病、高血压和慢性肾病可协同作用,使冠脉侧支循环形成不良。高血压可能既是慢性肾病的原因,也可能是其结果。慢性肾病患者由于液体超负荷和通过肾素-血管紧张素系统产生血管活性物质,进而加重高血压。糖尿病也可引起慢性肾病。终末期肾病(甚至肾病早期)存在胰岛素和糖代谢紊乱,通过各种机制引起胰岛素抵抗。随慢性肾病发展,胰岛素抵抗越严重,且在高血压的发生中

具有重要的作用<sup>[29]</sup>。因此,慢性肾病可加剧高血压和糖尿病,导致冠脉侧支循环形成不良。

### 3.5 生化指标

以往的研究指出,血清胆固醇水平增高可能影响冠脉侧支循环形成。Kadi 等<sup>[30]</sup>发现,侧支循环形成不佳患者的血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平减低,而且血清 HDL-C 是侧支循环形成的独立预测因素。在 175 例非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者中,入院时血清尿酸水平增高与冠脉侧支循环形成不良相关<sup>[31]</sup>。相反,正常范围高值的血清胆红素水平常有利于慢性冠脉完全阻塞患者侧支循环形成,可能与胆红素的抗炎和抗氧化特性有关<sup>[32]</sup>。冠脉侧支也与红细胞分布指数相关。应该指出,这些都是横断面研究,且样本量较小,仅观察到生化指标异常与侧支循环不良之间的某些联系(association),而真正的病因关联(cause link)还需进一步深入研究。

## 4 治疗策略

有关增加冠脉侧支循环的治疗方法仍在探索中,主要靶点是切应力和单核细胞。运动时血流增快,使血管内皮细胞表面的切应力增高。Togni 等<sup>[33]</sup>发现,非阻塞性冠脉病变患者卧位踏车运动时冠脉侧支血流指数较休息时增高 2 倍。Zbinden 等<sup>[34]</sup>研究显示,冠心病患者在运动锻炼 3 个月后冠脉侧支血流明显增高。体外反搏时,切应力增高,使侧支循环形成增加<sup>[35]</sup>。由于心动过缓时内皮细胞切应力增高而有利于侧支循环形成,有学者应用伊伐布雷定(Ivabradine)减慢心率、增加切应力,有望改善冠脉侧支形成。动物实验发现,该药对侧支血管生长有益<sup>[36]</sup>。有关临床试验尚在进行中。

就动脉生成而言,单核细胞可能具有关键的旁分泌功能,释放化学因子(chemokines)和生长因子,促进新的血管生长。粒细胞-巨细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)均为生长因子,可增加单核细胞数量,改善侧支循环功能<sup>[37]</sup>。但是,血管生长因子治疗可能产生严重的不良反应。已发现,VEGF 和 bFGF 在改善侧支循环形成的同时,促进动脉粥样硬化斑块内膜小血管增生,引起斑块出血和血栓形成。

Dincer 等<sup>[38]</sup>发现,严重冠心病患者接受阿托伐他汀治疗(>10 mg/d),且疗程超过 3 个月后,冠脉侧支循环积分显著增高。Altin 等<sup>[39]</sup>发现,长期血管紧张素转换酶抑制剂治疗患者冠脉侧支循环较差,可能与阻断血管紧张素 II 诱导的血管生长因子产生有关。动物实验发现,应用血管紧张素转换酶

抑制剂可促进侧支循环血流和血管重塑。

## 5 小结

长期以来,对冠脉侧支循环的功能学意义尚存在争议,主要由于缺乏精确测定侧支血管大小和血流的方法,同时,以往相关临床研究的样本量较小。尽管如此,越来越多的证据表明,在急性或慢性冠脉阻塞时,良好的侧支循环为远端缺血心肌提供血流,具有明显的心肌保护作用,并改善患者的临床预后。冠脉侧支循环形成主要与动脉生成相关。许多临床因素从各种不同的侧面影响冠脉侧支循环形成。由于现有的药物和干预方法仅能部分增加冠脉侧支循环,因此,减少冠心病危险因素和增加运动等预防措施仍是改善冠脉侧支循环的关键。

## 参 考 文 献

- [1] Seiler C. The human coronary collateral circulation[J]. Eur J Clin Invest, 2010, 40(5):465-476.
- [2] Traupe T, Gloekler S, de Marchi SF, et al. Assessment of the human coronary collateral circulation[J]. Circulation, 2010, 122(12):1210-1220.
- [3] Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, et al. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the canadian multicenter chronic total occlusions registry[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(11):991-997.
- [4] Choi JH, Chang SA, Choi JO, et al. Frequency of myocardial infarction and its relationship to angiographic collateral flow in territories supplied by chronically occluded coronary arteries[J]. Circulation, 2013, 127(6):703-709.
- [5] Meier P. The sword of damocles: an illustrative example of the life-saving effect of the collateral circulation [J]. J Invasive Cardiol, 2011, 23(3):E47-E48.
- [6] Regieli JJ, Jukema JW, Nathore HM, et al. Coronary collaterals improve prognosis in patients with ischemic heart disease[J]. Int J Cardiol, 2009, 132(2):257-262.
- [7] Meier P, Hemingway H, Lansky AJ, et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2012, 33(5):614-621.
- [8] Meier P, Gloekler S, de Marchi SF, et al. An indicator of sudden cardiac death during brief coronary occlusion: electrocardiogram QT time and the role of collaterals[J]. Eur Heart J, 2010, 31(1):1197-1204.
- [9] Wang B, Han YL, Li Y, et al. Coronary collateral circulation: Effects on outcomes of acute anterior myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention [J]. J Geriatr Cardiol, 2011, 8(2):93-98.
- [10] Desch S, de Waha S, Eitel I, et al. Effect of coronary collaterals on long-term prognosis in patients undergoing primary angioplasty for acute ST elevation myocardial infarction[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(5):605-611.
- [11] Meier P, Indermuehle A, Pitt B, et al. Coronary collaterals and risk for restenosis after percutaneous coronary

- intervention: a meta-analysis[J]. *BMC Med*, 2012, 10:62.
- [12] Schaper W. Collateral circulation: past and present[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(1):5-21.
- [13] Wustmann K, Zbinden S, Windecker S, et al. Is there functional collateral flow during vascular occlusion in angiographically normal coronary arteries? [J]. *Circulation*, 2003, 107(17): 2213-2220.
- [14] Millard RW, Wang Y. Milieu intérieur: the search for myocardial arteriogenesis signals [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(23):2148-2149.
- [15] Schirmer SH, van Royen N, Moerland PD, et al. Local cytokine concentration and oxygen pressure are related to maturation of collateral circulation in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(23):2141-2147.
- [16] Rutz T, Gloekler S, de Marchi SF, et al. Coronary collateral function in the transplanted heart: propensity score matching with coronary artery disease [J]. *Heart*, 2011, 97 (7): 557-563.
- [17] de Marchi SF, Gloekler S, Meier P, et al. Determinants of preformed collateral vessels in the human heart without coronary artery disease [J]. *Cardiology*, 2011, 118 (3): 198-206.
- [18] Meier P, Seiler C. The coronary collateral circulation-clinical relevances and therapeutic options[J]. *Heart*, 2012, [Epub ahead of print] .
- [19] Hsu PC, Juo SH, Su HM, et al. Predictor of poor coronary collaterals in elderly population with significant coronary artery disease [J]. *Am J Med Sci*, 2012, Dec 5 [Epub ahead of print].
- [20] Rocic P. Why is coronary collateral growth impaired in type II diabetes and the metabolic syndrome? [J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 57(5-6):179-186.
- [21] Mouquet F, Cuilleret F, Susen S, et al. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(7):840-849.
- [22] Kadi H, Ceyhan K, Karagali M, et al. Effects of prediabetes on coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2011, 22(4):233-237.
- [23] Levy BJ, Ambrosio G, Pries AR, et al. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? [J]. *Circulation*, 2001, 104 (6):735-740.
- [24] Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, et al. High blood pressure is inversely related with the presence and extent of coronary collaterals[J]. *J Hum Hypertens*, 2005, 19(10):809-817.
- [25] Hsu PC, Juo SH, Su HM, et al. Predictor of poor coronary collaterals in chronic kidney disease population with significant coronary artery disease[J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13:98-104.
- [26] Song YP, You SJ, Lee YM, et al. Activation of hypoxia-induced factor attenuates renal injury in rat remnant kidney [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(1):77-85.
- [27] Deng A, Arndt MA, Satriano J, et al. Renal protection in chronic kidney disease: hypoxia-inducible factor activation vs. angiotensin II blockade[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(6):F1365-F1373.
- [28] Xie SL, Li HY, Deng BQ, et al. Poor coronary collateral vessel development in patients with mild to moderate renal insufficiency [J]. *Clin Res Cardiol*, 2011, 100(3): 227-233.
- [29] Kobayashi S, Maesato K, Moriya H, et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(2):275-280.
- [30] Kadi H, Ozyurt H, Ceyhan K, et al. The relationship between high-density lipoprotein cholesterol and coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease [J]. *J Investig Med*, 2012, 60(5):808-812.
- [31] Kasapkar HA, Topsakal R, Yarlipligues M, et al. Effects of serum uric acid level on coronary collateral circulation in patients with non-ST elevation coronary syndrome[J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(7):421-425.
- [32] Erdogan T, Cicek Y, Kocaman SA, et al. Increased serum bilirubin level is related to good collateral development in patients with chronic total coronary occlusion [J]. *Intern Med*, 2012, 51(3):249-255.
- [33] Togni M, Gloekler S, Meier P, et al. Instantaneous coronary collateral function during supine bicycle exercise [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(17):2148-2155.
- [34] Zbinden B, Zbinden S, Meier P, et al. Coronary collateral flow in response to endurance exercise training[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14(2):250-257.
- [35] Gloekler S, Meier P, de Marchi SF, et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation: a randomized controlled trial[J]. *Heart*, 2010, 96(3):202-207.
- [36] Schirmer SH, Degen A, Baumhakel M, et al. Heart rate reduction by If-channel inhibition with ivabradine restores collateral artery growth in hypercholesterolemic atherosclerosis[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(10):1223-1231.
- [37] Meier P, Gloekler D, de Marchi SF, et al. Myocardial salvage through coronary collateral growth by granulocyte colony-stimulating factor in chronic coronary artery disease: a controlled randomized trial[J]. *Circulation*, 2009, 120(14): 1355-1363.
- [38] Dincer I, Ongun A, Turhan S, et al. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development[J]. *Coron Artery Dis*, 2006, 17(6): 561-565.
- [39] Altin T, Kilickap M, Tutar E, et al. The relationship of chronic angiotensin enzyme inhibitor use and coronary collateral vessel development[J]. *Int Heart J*, 2007, 48(4): 435-442.

(收稿:2013-03-22 修回:2013-04-09)

(本文编辑:丁媛媛)