

促进冠状动脉侧支循环形成的研究进展

张兴 申强

【摘要】 冠状动脉侧支循环是心肌缺血后心肌供血的一种方式,促进冠状动脉侧支循环形成可能成为治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病有潜力的治疗方法。该文介绍冠状动脉侧支循环形成的生理机制、评估方式,重点介绍通过药物、康复、手术等方法促进冠状动脉侧支循环形成。

【关键词】 冠状动脉粥样硬化性心脏病;冠状动脉侧支循环;增强体外反搏;伊伐布雷定;乳内动脉

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.02.003

1 冠状动脉侧支循环形成的机制

冠状动脉侧支循环(CCC)在生理状态下处于关闭状态,直径约为 $10\sim 200\ \mu\text{m}$,当冠状动脉严重狭窄或闭塞时,CCC 在各种生长因子、炎症因子和血管剪切应力的作用下由关闭变为开放状态,从无功能到有功能,直径也扩大到 $100\sim 800\ \mu\text{m}$ 。这个过程需要 $10\sim 14\ \text{d}$,包括血管新生、动脉生成^[1]。血管新生形成的小血管存在于心内膜无平滑肌细胞,脆性高,无法承受正常灌注压;而动脉生成的小血管存在于心外膜,在平滑肌细胞的作用下构成动脉中膜,可以承受正常灌注压。

2 CCC 的评估方法

CCC 评估方法有定性和定量两种。定性方法主要有 Rentrop 分级和 Werner CC 分级,可以直接通过冠状动脉造影评估,有一定局限性,受血压、造影注射力等因素的影响。Rentrop 分级有较多的循证医学证据,获取方便,是应用最广泛的 CCC 评估方式。定量方法主要有冠状动脉内血流指数(CFI)和冠状动脉血流储备,虽然 CFI 为 CCC 评估的金标准,但仅适用于完全闭塞患者,并且需要特定的测量器械,技术要求较高,应用较少。因微导管获取相对方便,经微导管测得的 CFI 与经特定器械测得的 CFI 有很好的相关性,可能成为一种有潜力的 CCC 评估的新方法^[2]。

3 药物治疗

3.1 粒细胞集落刺激因子

单核细胞在 CCC 的血管新生和动脉生成中起

重要作用,而通过单核细胞相关机制促进 CCC 形成的主要研究集中在粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等。临床试验发现,皮下注射 GM-CSF 2 周后,CFI 显著提高(从 0.116 增至 0.159),但在治疗期间冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)组 17 例患者中有 2 例发生急性冠脉综合征(ACS)^[3-4]。

由于动脉生成与动脉粥样硬化具有许多共同机制,GM-CSF 在促进动脉生成过程中也会促进动脉粥样硬化,即“剑齿现象”^[5]。2019 年一项临床试验将 54 例冠心病患者按 2:1 随机分为聚乙二醇化 G-CSF 组和安慰剂组,6 个月后聚乙二醇化 G-CSF 组 CFI 值从 0.096 增至 0.126,而安慰剂组的 CFI 值从 0.157 减至 0.122,随访期间聚乙二醇化 G-CSF 组患者仅在治疗前几天出现流感样症状,无其他不良反应^[6]。为期 10 年的 RIGENERA 试验发现,G-CSF 治疗与标准治疗相比,主要不良事件虽然无差异,但不良的左室重构减少(9%对 48%, $P<0.05$)、平均预期寿命提高[(15 ± 4)年对(12 ± 4)年, $P<0.05$]^[7]。

3.2 伊伐布雷定

2000 年 Patel 等^[8]发现,心动过缓与 CCC 形成有较好的相关性。伊伐布雷定可以选择性抑制窦房结内向离子通道,减慢心率,延长心脏舒张期,增加舒张期血流切应力,从而促进动脉生成,并且可以避免 β -受体阻滞剂或钙通道拮抗剂的不良反应^[9]。Glockler 等^[10]将 46 例冠心病患者随机分为安慰剂组($n=23$)或伊伐布雷定组($n=23$),治疗 6 个月后,安慰剂组 CFI 值从 0.140 降至 0.109($P=0.12$),伊伐布雷定组从 0.107 增至 0.152

作者单位:418000 南华大学附属怀化医院心脏中心,湖南省怀化市第一人民医院心内科

通信作者:申强,E-mail:337825375@qq.com

($P < 0.05$)。Hohneck 等^[11]研究发现,伊伐布雷定可以降低心率增加内皮依赖性血管舒张,降低动脉僵硬度,改善血流灌注。

然而,2017 年一项纳入 36 577 例冠心病患者的荟萃分析显示^[12],伊伐布雷定并不能减少全因死亡率和冠状动脉血运重建,反而会增加不良反应(视力模糊、心动过缓等),且几项大型临床试验(BEAUTIFUL、SIGNIFY 试验)也得出相似结论。

4 康复治疗

4.1 运动锻炼

运动锻炼可通过增强冠状动脉血管切应力、改善内皮功能等方面促进动脉生成。早在 1981 年 Scheel 等^[13]就发现运动对冠状动脉狭窄犬模型有促进 CCC 的作用,且运动锻炼促进 CCC 的前提是冠状动脉严重狭窄。Zbinden 等^[14]首次证实了运动锻炼可以增加健康人的 CCC,他们对 1 名没有心血管危险因素的职业长跑运动员进行 3 个阶段的有氧训练:低体能(2 h/周,作为基线);中体能(4 h/周,4 个月);高体能(8 h/周,4 个月)。中体能阶段 CFI 为 0.23,高体能 CFI 为 0.37,高体能阶段较中体能阶段 CFI 增加了 60%,证明运动可诱发正常人心肌缺血、缺氧,也可以促进 CCC。另有几项临床试验也证实了运动锻炼对 CCC 的积极影响^[15-17]。Moblus-Winkler 等^[16]设计了运动锻炼对 CCC 影响的随机临床试验,60 例严重冠状动脉狭窄患者,随机分为高强度运动组(20 例)、中强度运动组(20 例)、对照组(20 例),4 周后高强度运动组 CFI 增加了 39.4%(从 0.142 ± 0.07 到 0.198 ± 0.09 , $P < 0.01$),中强度运动组 CFI 增加了 41.3%(从 0.143 ± 0.06 到 0.202 ± 0.09 , $P < 0.01$),而对照组 CFI 变化不明显(从 0.149 ± 0.09 到 0.150 ± 0.08)。Petrovic 等^[17]发表了一项普通肝素联合运动锻炼对“无选择”患者(因血运重建高昂的费用、众多的禁忌证等原因,无法接受血运重建的患者)CCC 的影响,32 例“无选择”患者接受 2 周的运动锻炼(2 次/d,每周 5 d),随机分为安慰剂组(0.9%生理盐水)和普通肝素组,肝素加运动组的侧支改善率为 80%(12/15),而安慰剂组仅为 12.5%(2/16)($P < 0.01$),结果显示肝素加运动较仅运动锻炼更有利于 CCC 形成。

关于运动锻炼促进 CCC 形成,仍有很多问题需解决,如合适的运动方式、强度、是否联合其他治疗方式等。

4.2 增强体外反搏治疗

增强体外反搏治疗(EECP)已成为冠心病二线治疗推荐^[18-20]。EECP 在心脏舒张期对下肢血管进行

袖带加压,使舒张压升高,冠状动脉血流增加,在收缩期松开减压,使外周动脉迅速扩张,血流阻力下降,降低心脏后负荷,增加血流切应力、舒血管物质等触发动脉生成,促进 CCC 形成^[21]。

Buschmann 等^[22]将 23 例冠心病患者按 2:1 随机分为 EECP 组($n = 16$)和对照组($n = 7$),7 周后 EECP 组 CFI 下降(从 0.08 到 0.15, $P < 0.01$),而对照组 CFI(从 0.15 到 0.14, $P > 0.05$)无明显变化。Gloekler 等^[23]将 20 例冠心病患者按 1:1 随机分为 EECP 组(300 mmHg 充气压力)与假 EECP 组(80 mmHg 充气压力),4 周后,EECP 组 CFI 从 0.125 增至 0.174,而假 EECP 组 CFI 从 0.129 减至 0.111,也证实了 EECP 可以促进 CCC 的形成。

EECP 的应用存在一定的局限性,其通过血流动力学的改变发挥作用,但评估血流动力学需要进行有创操作,故寻找一种方便、经济的方法评估其有效性至关重要。EECP 由于较高的充气压力,个体对治疗压力的耐受有差异,可导致皮肤破损、肌肉骨骼损伤等不良反应,降低患者的依从性。Picard 等^[24]发现了一项新的治疗策略,即个体剪切速率疗法,它基于不同治疗压力下动脉的多普勒血流参数,调整 EECP 的治疗压力,不仅降低了 EECP 治疗压力范围(从 250~300 mmHg 下降到 160~220 mmHg),还取得了更好的治疗效果,提高了患者的接受度。虽然个体剪切疗法为 EECP 的个性化治疗、无创评估提供了可行方案,但目前仅进行了一些单中心、小样本、短期研究。EECP 起效慢、实施方案单一等问题尚需进一步改进。

5 乳内动脉结扎术治疗

冠状动脉循环除了冠状动脉之间的动脉吻合外,还可以通过支气管动脉、乳内动脉(IMA)等将冠状动脉血管分支吻合到心脏。早在 1932 年 Hudson 等^[25]通过向冠状动脉注入墨水,已经证实 IMA 可以通过其邻近分支(即心包-膈动脉)与冠状动脉直接相连,这种解剖特点为结扎 IMA 促进 CCC 形成提供了理论依据。

1959 年,Battezzati 等^[26]对 304 例冠心病患者进行双侧 IMA 结扎,结果显示 94.8% 的患者症状改善,IMA 中远端结扎可通过心包膈支分流回流到心脏,而因为梗阻形成局部高压状态会增加通向心脏的侧支血流灌注。2014 年,一项临床试验对 120 例胸痛患者进行 2 次时长 1 min 的冠状动脉球囊闭塞,第一次同时进行远端 IMA 球囊阻塞,CFI 为 0.110 ± 0.074 ,第二次不同时进行远端 IMA 球囊

阻塞,CFI 为 $0.096 \pm 0.072 (P < 0.01)$,表明同时阻塞 IMA 可以改善血流灌注^[27]。2017 年,Stoller 等^[28]对 50 例冠心病患者进行永久性右 IMA 远端装置闭塞,6 周后 CFI 从基线的 0.071 增加到 0.132 ($P < 0.01$)。

以上研究表明,通过 IMA 结扎促进 CCC 形成有效、可行。虽然患者的 CFI、血流储备分数、心绞痛症状都有所改善,但是通过此方式增加 CCC 是否能改善临床结局还不清楚。2019—2023 年永久性 IMA 闭塞随机临床试验(NCT03710070)可能将会揭晓答案。

6 其他治疗

还有一些新兴的促进 CCC 形成的方式,如心肌激光血管重建术^[29]、心脏冲击波疗法^[30]、冠状静脉窦缩窄装置^[31]等在冠心病治疗的临床研究中已经初见效果,可作为药物、血运重建的辅助治疗,但还缺乏大型临床试验证明。良好的 CCC 对冠心病患者的生存获益有益,促进 CCC 形成在未来必将成为一种有前途的治疗策略。

参 考 文 献

- [1] Rajendran S, Shen X, Glawe J, et al. Nitric oxide and hydrogen sulfide regulation of ischemic vascular growth and remodeling[J]. *Compr Physiol*, 2019, 9(3):1213-1247.
- [2] Zhong X, Ge L, Ma J, et al. Microcatheter collateral channel tracking failure in retrograde percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion: incidence, predictors, and management[J]. *EuroIntervention*, 2019, 15(3):e253-e260.
- [3] Seiler C, Pohl T, Wustmann K, et al. Promotion of collateral growth by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with coronary artery disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Circulation*, 2001, 104(17):2012-2017.
- [4] Zbinden S, Zbinden R, Meier P, et al. Safety and efficacy of subcutaneous-only granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for collateral growth promotion in patients with coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(9):1636-1642.
- [5] Kang HJ, Kim HS, Zhang SY, et al. Effects of intracoronary infusion of peripheral blood stem-cells mobilised with granulocyte-colony stimulating factor on left ventricular systolic function and restenosis after coronary stenting in myocardial infarction: the MAGIC cell randomised clinical trial[J]. *Lancet*, 2004, 363(9411):751-756.
- [6] Traupe T, Stoller M, Gloekler S, et al. The effect of pegylated granulocyte colony-stimulating factor on collateral function and myocardial ischaemia in chronic coronary artery disease: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Clin Invest*, 2019, 49(1):e13035.
- [7] Leone AM, D'Amario D, Cannata F, et al. The effects of granulocyte colony-stimulating factor in patients with a large anterior wall acute myocardial infarction to prevent left ventricular remodeling: a 10-year follow-up of the RIGENERA study[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4):1214.
- [8] Patel SR, Breall JA, Diver DJ, et al. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans[J]. *Coron Artery Dis*, 2000, 11(6):467-472.
- [9] Godino C, Colombo A, Margonato A. Ivabradine in patients with stable coronary artery disease: a rationale for use in addition to and beyond percutaneous coronary intervention [J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(2):105-120.
- [10] Gloekler S, Traupe T, Stoller M, et al. The effect of heart rate reduction by ivabradine on collateral function in patients with chronic stable coronary artery disease[J]. *Heart*, 2014, 100(2):160-166.
- [11] Hohneck AL, Fries P, Stroder J, et al. Effects of heart rate reduction with ivabradine on vascular stiffness and endothelial function in chronic stable coronary artery disease [J]. *J Hypertens*, 2019, 37(5):1023-1031.
- [12] Mengesha HG, Weldearegawi B, Petručka P, et al. Effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in patients with stable angina: meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):105.
- [13] Scheel KW, Ingram LA, Wilson JL. Effects of exercise on the coronary and collateral vasculature of beagles with and without coronary occlusion[J]. *Circ Res*, 1981, 48(4):523-530.
- [14] Zbinden R, Zbinden S, Windecker S, et al. Direct demonstration of coronary collateral growth by physical endurance exercise in a healthy marathon runner[J]. *Heart*, 2004, 90(11):1350-1351.
- [15] Lin S, Chen Y, Li Y, et al. Physical ischaemia induced by isometric exercise facilitated collateral development in the remote ischaemic myocardium of humans [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 127(10):581-588.
- [16] Mobius-Winkler S, Uhlemann M, Adams V, et al. Coronary collateral growth induced by physical exercise: results of the impact of intensive exercise training on coronary collateral circulation in patients with stable coronary artery disease (EXCITE) trial[J]. *Circulation*, 2016, 133(15):1438-1448.
- [17] Petrovic MT, Djordjevic-Dikic A, Giga V, et al. The coronary arteriogenesis with combined heparin and exercise therapy in chronic refractory angina (CARHEXA) trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled stress echocardiographic study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2020, Apr 8. [Epub ahead of print].
- [18] 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 Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149(3):e5-e23.
- [19] 中国中医药信息学会抗衰老分会, 欧美同学会医师协会血管分会. 物理技术治疗冠心病的实践指南[J]. *生命科学仪器*, 2019, 17(4):13-21.
- [20] Lin S, Xiao-Ming W, Gui-Fu W. Expert consensus on the clinical application of enhanced external counterpulsation in elderly people (2019)[J]. *Aging Med (Milton)*, 2020, 3(1): 16-24.
- [21] Raza A, Steinberg K, Tartaglia J, et al. Enhanced external counterpulsation therapy: past, present, and future [J]. *Cardiol Rev*, 2017, 25(2):59-67.
- [22] Buschmann EE, Utz W, Pagonas N, et al. Improvement of fractional flow reserve and collateral flow by treatment with external counterpulsation (Art. Net, -2 Trial)[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(10):866-875.
- [23] Gloekler S, Meier P, de Marchi SF, et al. Coronary collateral growth by external counterpulsation; a randomised controlled trial[J]. *Heart*, 2010, 96(3):202-207.
- [24] Picard F, Panagiotidou P, Wolf-Putz A, et al. Usefulness of individual shear rate therapy, new treatment option for patients with symptomatic coronary artery disease[J]. *Am J Cardiol*, 2018, 121(4):416-422.
- [25] Hudson CL, Moritz AR, Wearn JT. The extracardiac anastomoses of the coronary arterises[J]. *J Exp Med*, 1932, 56(6):919-925.
- [26] Battezzati M, Tagliaferro A, Cattaneo AD. Clinical evaluation of bilateral internal mammary artery ligation as treatment coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1959, 4 (2):180-183.
- [27] Stoller M, de Marchi SF, Seiler C. Function of natural internal mammary-to-coronary artery bypasses and its effect on myocardial ischemia [J]. *Circulation*, 2014, 129 (25): 2645-2652.
- [28] Stoller M, Seiler C. Effect of permanent right internal mammary artery closure on coronary collateral function and myocardial ischemia [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10 (6):e005777.
- [29] Bockeria OL, Petrosyan AD, Shvartz VA, et al. Long-term results of isolated transmyocardial laser revascularization in combination with the intramyocardial autologous bone marrow stem cells injection[J]. *Lasers Med Sci*, 2020, 35 (5):1111-1117.
- [30] Ceccon CL, Duque AS, Gowdak LH, et al. Shock-wave therapy improves myocardial blood flow reserve in patients with refractory angina: evaluation by real-time myocardial perfusion echocardiography [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2019, 32(9):1075-1085.
- [31] Konigstein M, Giannini F, Banai S. The Reducer device in patients with angina pectoris: mechanisms, indications, and perspectives[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(11):925-933.

(收稿:2020-08-10 修回:2020-12-04)

(本文编辑:丁媛媛)