

冠状动脉非阻塞性心肌梗死的预后及治疗现状

印国庆 车文良

【摘要】 冠状动脉非阻塞性心肌梗死 (MINOCA) 是一组多病因的临床综合征, 发病率在急性心肌梗死中占 1%~15%。MINOCA 的病因主要包括心外膜血管病变和微血管病变。MINOCA 的治疗尚无共识, 目前指南推荐在明确病因后给予个体化治疗方案。MINOCA 存在多种潜在的发病机制, 冠状动脉阻塞性心肌梗死 (MI-CAD) 的二级预防策略对 MINOCA 患者是否适用尚不明确。MINOCA 患者发生主要心血管不良事件的风险高于无冠状动脉疾病的人群, 预后并不乐观且危险因素尚不明确。

【关键词】 冠状动脉非阻塞性心肌梗死; 预后; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.01.002

冠状动脉非阻塞性心肌梗死 (MINOCA) 是指符合急性心肌梗死 (AMI) 的诊断标准, 但冠状动脉造影 (CAG) 未发现明显狭窄 (冠状动脉正常或狭窄 < 50%) 的多病因临床综合征^[1-3]。MINOCA 是一组异质性疾病, 不同病因的预后差异很大。MINOCA 发生主要心血管不良事件 (MACE) 的概率与冠状动脉阻塞性心肌梗死 (MI-CAD) 相似^[4]。尽管近年来 MINOCA 受到广泛关注, 但对其治疗、预后仍缺乏深入研究, 目前尚无关于 MINOCA 的治疗和管理的指南。本文介绍 MINOCA 的预后及治疗现状, 以提高临床工作者对 MINOCA 的认识。

1 概述

1.1 MINOCA 病因

MINOCA 病因包括心外膜血管病因 (冠状动脉斑块破裂、冠状动脉血栓形成、冠状动脉痉挛和自发性冠状动脉夹层) 和微血管病因 (冠状动脉栓塞、冠状动脉微血管功能障碍和微循环痉挛)。

1.2 MINOCA 临床特征

国外研究显示 MINOCA 在 AMI 患者中占 1%~15%^[5]。国内研究显示 MINOCA 约占 AMI 的 6.3%^[6]。与 MI-CAD 相比, MINOCA 患者更年轻, 平均年龄为 55 岁, 女性居多, 非 ST 段抬高型心肌梗死 (NSTEMI) 更多见, 约占 66%, 且传统心

管危险因素更少^[5]。此外, 焦虑和抑郁在 MINOCA 患者中也普遍存在^[7]。

1.3 MINOCA 的诊断标准

2016 年欧洲心脏病协会 (ESC) 首次明确提出 MINOCA 这一概念。2018 年 ESC 颁布的第 4 版全球心肌梗死定义中明确规定 MINOCA 诊断标准^[2]: (1) 符合 AMI 的诊断标准, 即肌钙蛋白升高超过 99% 上限, 且伴有以下至少 1 项: ①急性心肌缺血的症状; ②新的缺血性心电图变化; ③病理性 Q 波; ④影像学显示存活心肌丢失或新发节段性室壁运动减弱; ⑤ CAG 等腔内影像学或尸检证实的冠状动脉内血栓。(2) 冠状动脉无明显狭窄 (正常或狭窄 < 50%)。(3) 除外引起心肌酶升高的其他疾病, 如心肌炎和肺栓塞等。

2019 年美国心脏病协会 (AHA) 关于 MINOCA 的学科声明^[8]中也提出相似的诊断标准, 同时提醒应警惕冠状动脉没有明显狭窄不等于心脏没有问题, 需要结合患者的症状考虑进一步的针对性检查, 明确病因, 从而采取相对应的治疗, 减少 MACE 的发生。

2 MINOCA 的治疗现状

MINOCA 的发病率高, 病因复杂, 预后不佳, 且无针对 MINOCA 的临床治疗指南, 经典的 MI-CAD 二级预防药物对 MINOCA 患者是否有效尚不确定。

研究显示, 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) / 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、 β 受体阻滞剂及他汀类药物可使 MINOCA 患者获益^[9]。Choo 等^[10]

基金项目: 中央高校基础研究基金 (2212010211); 上海市崇明区“可持续发展科技创新行动计划”项目 (CKY2020-29)

作者单位: 200072 上海, 南京医科大学上海十院临床医学院心血管内科

通信作者: 车文良, E-mail: chewenliang@tongji.edu.cn

对 MINOCA 患者进行 2 年随访,发现 ACEI/ARB 和他汀类药物可以改善 MINOCA 患者的预后。瑞典 1 项大型注册研究纳入 9 466 例 MINOCA 住院患者,出院时分别有 84.5%、64.1%、83.4% 和 66.4% 的 MINOCA 患者服用他汀类药物、ACEI/ARB 和 β 受体阻滞剂,平均随访 4.1 年,患者发生 MACE 的风险比分别为 0.77 (95%CI:0.68~0.87)、0.82 (95%CI:0.73~0.93) 和 0.86 (95%CI:0.74~1.01),接受双联抗血小板治疗的 MINOCA 患者随访 1 年发生 MACE 的风险比为 0.90 (95%CI:0.74~1.08)^[11]。目前 MINOCA 患者是否需要接受双联抗血小板治疗仍存在争议。Ishii 等^[12]发现出院后长期服用阿司匹林并不能降低 MINOCA 患者发生 MACE 的风险。Paolisso 等^[13]研究也显示双联抗血小板治疗未使 MINOCA 患者的预后明显改善。Bossard 等^[14]研究显示 MINOCA 患者接受双联抗血小板治疗后不能获益,甚至预后更差。因此,对于 MINOCA 患者,需要在谨慎评估后酌情采取合适的抗血小板治疗方案。此外,对于他汀类药物是否改善 MINOCA 患者预后也存在分歧。Cespon 等^[15]对 643 例 MINOCA 进行了平均 15 个月的随访,发现他汀类药物并不能改善 MINOCA 患者预后。

MINOCA 是一组异质性疾病,需要给予患者个体化治疗。AHA 发布关于 MINOCA 的科学声明,指出应根据 MINOCA 患者的不同病因进行危险分层,并选择最优化的个体化治疗方案^[8]。对于存在斑块破裂的 MINOCA 患者,建议采用与 MI-CAD 相同的治疗方案,规范双联抗血小板治疗 1 年;对于有疑似斑块破裂的 MINOCA 患者,建议终生接受单一抗血小板治疗;若患者仅有轻度动脉粥样硬化,应使用他汀类药物;由冠状动脉痉挛导致的 MINOCA,推荐使用钙通道阻滞剂和硝酸酯类药物;冠状动脉夹层引起的 MINOCA 通常伴有腔内并发症,且大多数夹层与动脉粥样硬化无关,不推荐常规使用他汀类药物,应根据夹层的位置和血管的具体情况进行治疗,如果没有明显的血流阻塞,一般建议保守治疗。除了以上的常规药物治疗之外,生活方式的改善、心理情绪的健康对于 MINOCA 患者的预后也起到不可忽视的作用。

3 MINOCA 的预后

不同病因的 MINOCA 预后差异很大,总体来说 MINOCA 不是一个良性进程。一项关于老

年 MINOCA 患者 (≥ 65 岁) 的多中心临床研究显示,随访 1 年时约 20% 的 MINOCA 患者发生 MACE^[16]。虽然与 MI-CAD 相比 MINOCA 的预后略好,但 MINOCA 患者院内死亡率及 12 个月的全因死亡率高达 0.9% 和 4.7%^[5]。Gasior 等^[17]研究显示,MINOCA 患者 1 年和 3 年的全因死亡率分别为 10.94% 和 16.18%。

近年研究表明,MINOCA 和 MI-CAD 有相似的预后。韩国大型 AMI 注册研究经过 1 年的随访发现,MINOCA 与单根血管或双根血管狭窄的冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者预后相似,MINOCA 患者 1 年全因死亡率为 2.6%^[18]。另外一项研究经过平均 2 年的随访,发现 MINOCA 与 MI-CAD 全因死亡率无显著差异 (9.1% 对 8.8%, HR=1.04, 95%CI:0.74~1.45, $P=0.83$),且两组心源性死亡、非心源性死亡和再发心肌梗死事件发生率均无显著差异 (HR=0.82, 95%CI:0.53~1.28, $P=0.38$; HR=1.55, 95%CI:0.93~2.56, $P=0.09$; HR=1.23, 95%CI:0.65~2.31, $P=0.38$)^[10]。Pizzi 等^[19]研究发现,MINOCA 患者与 MI-CAD 患者的预后相似,MINOCA 的 1 年 MACE 发生率为 9.2%。加拿大多中心前瞻性注册研究结果也显示,虽然 MINOCA 患者危险因素更少,但其与 MI-CAD 患者的不良事件发生率无显著差异,随访 1 年 MINOCA 患者 MACE 发生率达 14%^[20]。瑞典 1 项平均随访 17 个月的大型观察性研究发现,MINOCA 患者与 MI-CAD 患者心源性死亡发生率相似 (5.6% 对 7.5%, $P=0.39$)^[21]。美国关于性别对年轻 AMI 患者预后的研究结果显示,MINOCA 患者与 MI-CAD 患者在 1 个月 (1.1% 对 1.7%, $P=0.43$) 和 1 年 (0.6% 对 2.3%, $P=0.68$) 的随访中 MACE 发生率均无明显差异^[4]。国内关于 MINOCA 的临床研究也得到了相似结果,MINOCA 患者与 MI-CAD 患者随访 1 年,心源性死亡率无显著差异 (3.7% 对 6.7%, $P=0.213$)^[6]。

少数研究结果显示 MINOCA 的预后比 MI-CAD 更差。日本 1 项纳入 13 022 例 MINOCA 患者的大型回顾性临床研究结果显示,MINOCA 患者院内死亡率和 30 d 全因死亡率均高于 MI-CAD 患者^[22]。此外,部分研究发现 MINOCA 患者发生 MACE 风险显著高于无冠状动脉疾病人群。Williams 等^[23]研究显示,MINOCA 患者发生 MACE 的风险比无冠状动脉疾病组高 4.64 倍 (HR=4.64, 95%CI:

3.54~6.10, $P<0.0001$)。瑞典关于 AMI 的大型回顾性研究也表明,中位数随访时间 3.8 年,MINOCA 组发生 MACE (包括全因死亡、再发心肌梗死、心力衰竭再入院和脑卒中) 的风险较无冠状动脉疾病组高 2.12 倍^[24]。

在 MINOCA 患者中,冠状动脉正常(无狭窄)与轻度冠状动脉狭窄(狭窄 0~50%)患者的预后没有差异。Bainey 等^[25]发现,MINOCA 患者中冠状动脉正常与轻度狭窄患者的院内死亡率和 1 年心血管死亡率无显著差异。Williams 等^[23]对 MINOCA 患者进行了 2 年随访,也得到了相似结果。

尽管冠状动脉造影证实 MINOCA 没有明显的冠状动脉阻塞,但 MINOCA 的预后并不乐观。MINOCA 发生 MACE 的风险高于无冠状动脉疾病人群,需要给予充分的关注。

4 MINOCA 预后的危险因素

关于 MINOCA 预后危险因素的研究较多,目前尚无统一、明确的观点。1 项纳入 150 例 MINOCA 患者的回顾性研究显示,3 支病变或者左主干病变($HR=23.5$, 95%CI:2.59~173.49, $P=0.001$)和入院时 C 反应蛋白升高($HR=1.47$, 95%CI:1.06~2.07, $P=0.005$)是 MINOCA 患者发生不良预后的独立危险因素^[26]。Pelliccia 等^[27]研究发现左室射血分数(LVEF)降低、冠状动脉轻度狭窄和入院心电图 ST 段压低是 MINOCA 患者长期预后不良的独立危险因素。瑞典的 AMI 相关研究结果表明,高敏肌钙蛋白升高是 MINOCA 患者预后不良的独立危险因素^[28]。Choo 等^[10]发现,未服用 ACEI/ARB 类药物及他汀类药物是 MINOCA 患者发生 MACE 的独立危险因素。此外,1 项纳入 9 092 例 MINOCA 患者的回顾性研究,对患者平均随访 4.5 年,结果显示年龄、吸烟、糖尿病、肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、既往脑卒中、LVEF 降低、总胆固醇水平降低、肌酐升高和 C 反应蛋白水平升高是 MINOCA 患者发生 MACE 的独立危险因素^[29]。国内关于 MINOCA 的研究结果显示,高龄(≥ 60 岁)、女性、心房颤动及 LVEF 降低是 MINOCA 患者随访 1 年发生 MACE (心源性死亡、非致命性心肌梗死、脑卒中和心源性再入院) 的独立危险因素^[6]。此外,国内研究提示,MINOCA 中急性 ST 段抬高型心肌梗死患者预后的危险因素为 LVEF 降低和糖尿病,而 MINOCA 中 NSTEMI 患者预后的危险因素为高龄、高血压、总胆固醇

升高及吸烟史^[30]。

以上研究结果表明,MINOCA 患者预后的独立危险因素与既往冠心病的传统危险因素不完全相同,但目前仍无定论,关于 MINOCA 患者预后的危险因素需要大型前瞻性临床研究进一步明确。

5 小结

与 MI-CAD 相比,MINOCA 患者更年轻,女性比例高,多表现为 NSTEMI,较少合并冠心病的传统危险因素,但预后并不乐观,需要在明确具体病因后制定优化的个体化治疗方案,以降低 MACE 发生,改善预后。

参 考 文 献

- [1] Tamis-Holland JE, Jneid H. Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): It's time to face reality![J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(13):e009635.
- [2] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. Kardiol Pol, 2018, 76(10):1383-1415.
- [3] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14):1289-1367.
- [4] Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): results from the Virgo study[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(13):e009174.
- [5] Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries[J]. Circulation, 2015, 131(10):861-807.
- [6] Abdu F, Liu L, Mohammed AQ, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Chinese patients: clinical features, treatment and 1 year follow-up[J]. Int J Cardiol, 2019, 287:27-31.
- [7] Gu XH, He CJ, Shen L, et al. Association between depression and outcomes in Chinese patients with myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(5):e011180.
- [8] Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American heart association[J]. Circulation, 2019, 139(18):e891-e908.
- [9] Sucato V, Testa G, Puglisi S, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): intracoronary imaging-based diagnosis and management[J]. J Cardiol, 2021, 77(5):444-451.
- [10] Choo EH, Chang K, Lee KY, et al. Prognosis and predictors of mortality in patients suffering myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(14):e011990.

- [11] Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2017, 135(16):1481-1489.
- [12] Ishii M, Kaikita K, Sato K, et al. Impact of aspirin on the prognosis in patients with coronary spasm without significant atherosclerotic stenosis[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220:328-332.
- [13] Paolisso P, Bergamaschi L, Satri G, et al. Secondary prevention medical therapy and outcomes in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:1606.
- [14] Bossard M, Gao P, Boden W, et al. Antiplatelet therapy in patients with myocardial infarction without obstructive coronary artery disease[J]. *Heart*, 2021, 107(21):1739-1747.
- [15] Cespon FM, Abu-Assi E, Raposeiras RS, et al. Cardiovascular mortality in patients with MINOCA and prognostic effect of statin treatment[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(Suppl 1):ehz747.
- [16] Dreyer RP, Tavella R, Curtis JP, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries as compared with myocardial infarction and obstructive coronary disease: outcomes in a medicare population[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(7):870-878.
- [17] Gasior P, Desperak A, Gierlotka M, et al. Clinical characteristics, treatments, and outcomes of patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): results from a multicenter national registry[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9):2779.
- [18] Kang WY, Jeong MH, Ahn YK, et al. Are patients with angiographically near-normal coronary arteries who present as acute myocardial infarction actually safe?[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 146(2):207-212.
- [19] Pizzi C, Xhyheri B, Costa GM, et al. Nonobstructive versus obstructive coronary artery disease in acute coronary syndrome: a meta-analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(12):e004185.
- [20] Raparelli V, Elharram M, Shimony A, et al. Myocardial infarction with no obstructive coronary artery disease: angiographic and clinical insights in patients with premature presentation[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(4):468-476.
- [21] Nordenskjöld AM, Lagerqvist B, Baron T, et al. Reinfarction in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA): coronary findings and prognosis[J]. *Am J Med*, 2019, 132(3):335-346.
- [22] Ishii M, Kaikita K, Sakamoto K, et al. Characteristics and inhospital mortality of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease in super-aging society[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 301:108-113.
- [23] Williams M, Barr PR, Lee M, et al. Outcome after myocardial infarction without obstructive coronary artery disease[J]. *Heart*, 2019, 105(7):524-530.
- [24] Eggers KM, Hjort M, Baron T, et al. Morbidity and cause-specific mortality in first-time myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries[J]. *J Intern Med*, 2019, 285(4):419-428.
- [25] Baine KR, Welsh RC, Alemayehu WA, et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 264:12-17.
- [26] Ciliberti G, Coiro S, Tritto I, et al. Predictors of poor clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and non-obstructed coronary arteries (MINOCA)[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267:41-45.
- [27] Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, et al. Predictors of mortality in myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries: a systematic review and meta-regression[J]. *Am J Med*, 2020, 133(1):73-83.
- [28] Hjort M, Lindahl B, Baron T, et al. Prognosis in relation to high-sensitivity cardiac troponin T levels in patients with myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries[J]. *Am Heart J*, 2018, 200:60-66.
- [29] Nordenskjöld AM, Baron T, Eggers KM, et al. Predictors of adverse outcome in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary artery (MINOCA) disease[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 261:18-23.
- [30] Xu B, Abdu F, Liu L, et al. Clinical outcomes and predictors of ST-elevation versus non-ST-elevation myocardial infarction with Non-Obstructive coronary arteries[J]. *Am J Med Sci*, 2020, 360(6):686-692.

(收稿:2021-04-15 修回:2021-09-13)

(本文编辑:胡晓静)