

综述

冠状动脉慢血流药物治疗研究进展

徐朝综述, 王胜煌审校

摘要 在冠状动脉造影检查中, 无阻塞性冠状动脉(冠脉)性疾病存在末端冠状动脉血管延迟显影的现象称为冠状动脉慢血流(CSF)。其临床以反复胸痛为主要表现, 心电图或负荷心电图常有心肌缺血征象。尽管冠状动脉造影显示冠状动脉无狭窄, 但仍有反复心血管事件发生。目前 CSF 治疗仅以药物为主, 尚无标准化治疗措施。本文以 CSF 的可能发病机制为依据, 对治疗 CSF 的药物进展进行综述。

关键词 冠状动脉慢血流; 病理生理机制; 药物治疗

冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon, CSFP)是指除外冠状动脉大血管疾病、心肌病、瓣膜病、先天性心脏病(先心病)、结缔组织疾病等相关因素, 行冠状动脉造影结果显示存在末梢冠状动脉血流灌注延迟, 即慢复流(slow reflow)。该现象最初由 Tambe 等^[1]提出, 称为 CSFP。Hawkins 等^[2]通过对 1741 例疑似冠心病患者进行了冠状动脉造影检查, 结果显示: 冠状动脉基本正常者占 9.1%, 其中 5.5% 的患者有慢血流现象发生。

尽管慢血流患者冠状动脉造影显示心脏冠状动脉血管无狭窄, 但仍有反复心血管事件发生, 临床通常表现为心绞痛、心律失常或急性冠状动脉综合征, 其原因可能与冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)有关, 往往需要急诊入院。CSF 的确切病理机制尚不清楚, 临床上对 CSF 的治疗目前尚无标准化措施, 药物治疗研究疗效报道不一。本文对 CSF 的可能病理生理机制及药物对 CSF 的治疗概括综述如下。

1 冠状动脉慢血流的病理生理机制

1.1 微血管功能障碍

慢血流现象发生的最初原因考虑与微血管功能障碍有关。心肌供血由心外膜下冠状动脉和贯穿心肌的微血管构成, 微血管形成心肌灌注血流的主要阻力, 冠状动脉血流量与微血管阻力成反比^[3]。1996 年 Mangieri 等^[4]通过对慢血流患者行心肌活检发现微血管管壁增厚、管腔变小、内皮细胞水肿, 推测以上改变引起微血管血流阻力增高从而导致心肌灌注障碍。Erdogan 等^[5]通过观察心肌梗死溶栓治疗临床试验(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)与冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)的关系发现, 心肌灌注 TIMI 分级与 CFR 呈负相关; 而 TIMI 血流分级与 CFR 是评价冠状动脉心肌血流的主要方法。CSF 患者 TIMI 血流帧数值增高, 推测微血管阻力增加, CFR 减低。国内研究者通过运用负荷心肌声学造影检查 CSF 患者的心肌灌注情况^[6], 结果显示

CSF 静息状态无明显缺血表现, 而负荷状态下则出现灌注不足, 考虑与微血管功能障碍有关。微血管功能的改变, 间接或直接影响冠状动脉远端血液灌注, 末梢血管心肌血流量减少, 供需失衡, 导致心肌正常代谢紊乱, 进而出现胸闷、心绞痛等症状。

1.2 炎症反应与内皮功能异常

内皮分泌功能异常是 CSF 另一主要原因。已有研究表明血管壁炎症因子的侵入、微小血管动脉粥样硬化均与血管内皮细胞的分泌功能紊乱有关^[7]。Celebi 等^[8]发现 CSF 组患者内皮素 1(endothelin-1, ET-1)水平高于正常对照组, 并与血流速度呈负相关。Yucel 等^[9]发现 CSF 患者一氧化氮(NO)血清浓度较正常个体低。而内源性 NO 及 ET-1 水平直接反应血管内皮细胞分泌功能, 是目前已知的调节血管张力的主要内源性舒缩因子, 慢血流患者 NO 与 ET-1 水平失衡, 提示内皮功能受损。Madak 等^[10]研究与正常个体比较, CSF 患者 C 反应蛋白升高明显, Yurttaş 等^[11]发现 CSF 患者 C 反应蛋白水平与校正 TIMI 血流帧数值(Corrected TIMI frame count, CTFC)和慢血流病变血管数呈正比, 与心肌灌注水平呈反比, 而 CTFC 是冠状动脉造影中评价冠状动脉血流的客观标准^[12]。随后 Yurttaş 等^[13]观察 CSF 患者同型半胱氨酸(Hcy)明显增高, 并与心绞痛发作频率及心电图 ST 段抬高水平呈正相关。因此, 推测内皮素、NO 浓度、C 反应蛋白及 Hcy 水平是 CSF 的预测危险因素。冠状动脉内皮细胞的损伤直接影响内皮分泌功能, 导致血流减慢, 而炎症浸润是动脉内膜损伤的主要因素。

1.3 神经体液功能紊乱

冠状动脉血流由神经系统和体液因素共同作用以维持心肌的正常灌注。交感神经兴奋能直接增强心脏收缩力, 增加心脏收缩次数, 升高血压, 同时增加了心肌代谢, 其代谢产物有间接舒张冠状动脉血管的功效。Yazici 等^[14]研究发现, 静息状态 CSF 患者肾上腺素(AD)和去甲肾上腺素(NA)水平

作者单位: 315211 浙江省宁波市, 宁波大学医学院(徐朝); 宁波市第一医院 心内科(王胜煌)

作者简介: 徐朝 硕士研究生 主要从事冠状动脉介入研究 Email: xuzhao512@163.com 通讯作者: 王胜煌 Email: 13605746913@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2015) 01-0081-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.01.022

升高,与 CTFC 呈正相关。同时发现患者的左前降支冠状动脉血管病变的 AD 和 NA 水平明显高于回旋支和右冠状动脉支,多支病变也高于单支病变,表明增加 AD 与 NA 水平可能增加冠状动脉灌注阻力,增加心肌缺血。AD 和 NA 介导血管 α 和 β 受体引起血管收缩和舒张,病理情况下 α 受体作用会与其他舒张血管作用竞争,收缩血管,从而导致血流速度减慢,这可能是交感神经占优势时导致 CSF 的原因之一^[15]。

2 药物治疗研究

对于慢血流现象目前尚无标准化治疗措施,慢血流患者常出现心绞痛甚至心肌梗死等,需及时处理。国内一项回顾性研究发现,对 CSF 患者进行健康教育及药物治疗,如硝酸酯类药物等,其再发心绞痛概率低于未予健康教育和药物治疗的 CSF 患者(10.5% vs 59.3%, $P < 0.01$),同时未处理组出现 1 例急性冠状动脉综合征^[16]。因此,对慢血流患者应及时进行药物干预,改善患者预后。

2.1 改善微血管功能

硝酸甘油(Nitroglycerin):硝酸甘油治疗心绞痛起效快,能迅速缓解症状。研究显示,硝酸甘油只能扩张直径大于 200 μm 的冠状动脉血管,并且小血管内缺乏硝酸盐转化为有效代谢物质所必需的酶,因此推测硝酸甘油治疗 CSF 可能效果较差,甚至无效。Ozdogru 等^[17]对冠状动脉慢血患者冠状动脉内注入硝酸甘油和地尔硫卓观察即刻效果,结果显示两种注射剂均能改善慢血流患者 CTFC。同样常书福等^[18]用冠状动脉内注入硝酸甘油和维拉帕米发现两组 CSF 均有改善,但都未恢复到正常水平。但我们认为,尽管使用硝酸甘油后重复造影显示冠状动脉血流得到改善,由于硝酸甘油作用特点,单纯影像学血流速度改善并不能解释微循环阻力改善,也就是说缺血心肌的血流供应并不一定缓解,因此硝酸甘油治疗慢血流还有待于在机理上作进一步研究。

尼可地尔(Nicorandil):尼可地尔具有三磷酸腺苷(ATP)敏感钾离子通道开放、类硝酸酯的扩张血管作用,该药能激活细胞质鸟苷酸环化酶,升高细胞内环磷酸鸟苷酸,降低细胞内钙离子水平,引起血管平滑肌松弛,舒张血管。已有研究发现,与同样具有类硝酸酯作用的硝酸异山梨酯相比,尼可地尔治疗冠心病患者 3 个月可以明显改善内皮功能,而硝酸异山梨酯却对血管内皮功能有损害作用。Sadamatsu 等^[19]用冠状动脉内注射尼可地尔治疗 CSF 患者观察即刻效果,结果发现用药前后 TIMI 血流比较差异显著,慢血流得到改善,且疗效优于硝酸异山梨酯。他们推断尼可地尔能选择性的强烈舒张阻力血管,从而缓解慢血流。同样我国研究者观察了联合尼可地尔、阿托伐他汀及阿司匹林治疗对 CSF 患者的疗效及血浆脂联素(ANP)和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)影响^[20]。结果发现 CSF 患者胸痛的改善率为 82%,ANP 水平较前明显升高,hs-CRP 水平较前明显减低,前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

米贝拉地尔(Mibefradil):钙离子通道是心血管系统细胞兴奋传递的重要离子通道,由 L 型通道、T 型通道和 N 型通道组成。临床上常用的钙离子通道阻滞剂均作用于 L 型钙离子通道,而 T 型钙离子通道研究甚少。T 型通道主要分布于微循环的阻力血管,参与心脏起搏和血管平滑肌的调节^[21],

抑制 T 型钙离子通道对冠状动脉灌注阻力的缓解具有一定的作用。米贝拉地尔是首个新型的 T 型通道拮抗剂。Beltrame 等^[22]对 10 例 CSF 患者应用米贝拉地尔观察即刻和长期效果,发现 50 mg 米贝拉地尔可以显著改善即刻 CTFC。随后一项随机、双盲、安慰剂对照研究观察米贝拉地尔远期疗效,试验组服用 100 mg 米贝拉地尔。随访 1 年后与对照组相比发现,米贝拉地尔能显著改善患者冠状动脉血流量,降低心绞痛发作频率,延长发作间隔,减少含服硝酸甘油用量,提高患者生存质量。试验中还发现米贝拉地尔只改善已发生血流减慢的血管,对正常血管的血流并没有影响。然而,米贝拉地尔由于能抑制自身代谢,影响心电图 QT 间期,合并药物使用易出现严重性不良事件,上市 1 年后便主动退市^[23]。因此,深入探索新型 T 型钙离子通道阻滞剂安全性可能成为今后研究的方向。

2.2 抗炎、维持血管内皮分泌功能

他汀类(Statins):他汀类药物为羟甲基戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原抑制剂,通过降低低密度脂蛋白水平,稳定动脉粥样斑块、改善血管内皮功能、抑制血管内皮的炎症反应,从而改善冠状动脉血流^[24]。有研究使用阿托伐他汀观察对 CSF 患者 CFR 的影响^[25]。8 周后结果显示给予阿托伐他汀治疗 CSF 患者的冠状动脉血流速度较治疗前相比明显增高,CFR 也明显改善。Ishida 等^[26]观察他汀类药物对心梗后冠状动脉微血管功能紊乱及心室重构的影响。结果发现他汀类药物能有效延缓左室心肌的重构,推断与他汀类药物恢复内皮细胞的功能有关。梁健球等^[27]对 28 例确诊 CSF 患者给予阿托伐他汀 40mg 强化治疗。4 周后显示 CSF 患者血脂、hs-CRP、细胞间黏附分子 1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)及 E 选择素炎症因子较治疗前均明显降低,并与 CTFC 呈正相关。同时,使用超声检测 CSF 患者肱动脉血管内皮依耐性血管舒张功能(FMD)和硝酸甘油诱导的非内皮依耐性血管舒张功能(NMD),均见治疗后明显升高。

2.3 调节神经体液功能

奈必洛尔(Nebivolol):奈必洛尔为第三代新型 β 受体阻滞剂,通过激动 5-羟色胺受体和诱导血管内皮 NO 释放选择性的拮抗 β_1 受体进而扩张血管,同时不影响 β_2 受体所致的支气管平滑肌和血管平滑肌收缩。Gunes 等^[28]运用奈必洛尔 5 mg/d 治疗 CSF 3 个月并且评估患者治疗前后左心室收缩和舒张功能。结果显示患者左心室收缩和舒张功能指标较治疗前均有改善,所有患者治疗期间均未再次发生心绞痛,他们推测奈必洛尔对缓解心绞痛、增加运动耐力、改善患者左心室功能有帮助,可能与其增加血管内皮 NO 释放从而导致血管的扩张有关。随后 2011 年 Gunes 等^[29]再次证实奈必洛尔联合阿司匹林治疗 CSF 能改善内皮依赖性舒张功能。

3 中医药的研究

随着近年现代医学技术与传统中医学的有机结合,对 CSF 中医药研究疗效显著,很大程度上弥补了西医治疗的不足。我国学者通过对 CSF 患者服用麝香保心丸 12 周后发现,麝香保心丸可明显缓解 CSF 患者胸痛或心绞痛,使无症状性心肌缺血发作及室性心律失常减少^[30]。同样运用通心络胶囊联合基础治疗观察 CSF 患者冠状动脉血流变化、心电图心肌

缺血改变以及心绞痛症状缓解情况^[31]。与对照常规治疗组相比, 试验组患者冠状动脉血流改善明显, 心电图心肌缺血改善优于对照组, 心绞痛发作次数、间隔频率、严重程度明显好于对照组。季俭等^[32]对慢血流冠状动脉内注射小剂量丹参多酚酸, 运用 TIMI 血流分级分析显示, 慢血流冠状动脉血流明显增加, 但未达到正常水平。

综上所述显示, 针对 CSF 的可能发病机制的药物研究已有数十载, 但均没有确切的数据表明末梢血管达到正常血流灌注。新型 T 型钙离子通道阻滞剂由于其与药物之间不良反应而早早下市; 尼可地尔在即刻及长期随访阶段似乎能改善 CSF 患者内皮功能及心绞痛症状, 但缺乏评价冠状动脉 CTFC 值的直接依据。随着研究的深入, 中医药开始崭露头角, 显示其良好的用药前景。中西医结合治疗成为未来慢血流治疗发展方向。因此加强对 CSF 发病机制研究、改善患者微循环灌注、预防心血管事件发生有待于进一步大规模临床研究。

参考文献

- [1] Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries—a new angiographic finding. *Am Heart J*, 1972, 84: 66–71.
- [2] Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, et al. Coronary slow flow—prevalence and clinical correlations. *Circ J*, 2012, 76: 936–942.
- [3] Ekmekei A, Güngör B, Özcan KS, et al. Evaluation of coronary microvascular function and nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in patients with coronary slow flow. *Coron Artery Dis*, 2013, 24: 461–467.
- [4] Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996, 37: 375–381.
- [5] Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis*, 2007, 191: 168–174.
- [6] 王胜煌, 朱娜, 周宏林, 等. 负荷心声学造影评估 CSF 对心肌灌注的影响. *中华心血管病杂志*, 2013, 41: 293–296.
- [7] Signori LU, Quadros AS, Sbruzzi G, et al. Endothelial function in patients with slow coronary flow and normal coronary angiography. *Clinics*, 2012, 67: 677–680.
- [8] Celebi H, Catakoglu AB, Kurtoglu H, et al. The relation between coronary flow rate, plasma endothelin-1 concentrations, and clinical characteristics in patients with normal coronary arteries. *Cardiovasc Revasc Med*, 2008, 9: 144–148.
- [9] Yucel H, Ozaydin M, Dogan A, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and homocysteine in patients with slow coronary flow. *Scandinavian J Clinical & Laboratory Investigation*, 2012, 72: 495–500.
- [10] Madak N, Nazli Y, Mergen H, et al. Acute phase reactants in patients with coronary slow flow phenomenon. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2010, 10: 416–420.
- [11] Yurtdas M, Yaylali YT, Kaya Y, et al. Increased plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase levels may predict ischemia during myocardial perfusion imaging in slow coronary flow. *Arch Med Res*, 2014, 45: 63–69.
- [12] 韩玮, 李志坚, 盖鲁粤, 等. 计帧法在急性心肌梗死再灌注治疗中的应用. *中国循环杂志*, 2003, 8: 10.
- [13] Yurtdas M, Özcan İT, Seyis AS, et al. Plasma homocysteine is associated with ischemic findings without organic stenosis in patients with slow coronary flow. *J Cardio*, 2013, 61: 138–143.
- [14] Yazici M, Demircan S, Durna K, et al. The role of adrenergic activity in slow coronary flow and its relationship to TIMI frame count. *Angiology*, 2007, 58: 393–400.
- [15] Heusch G. Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction in humans. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55: 1278.
- [16] 董艳彩, 刘东亮. CSF 现象相关因素分析及治疗体会. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22: 870–871.
- [17] Ozdogru I, Zencir C, Dogan A, et al. Acute Effects of intracoronary nitroglycerin and diltiazem in coronary slow flow phenomenon. *J Investigative Medicine*, 2013, 61: 45–49.
- [18] 常书福, 马剑英, 钱菊英, 等. 冠状动脉内应用硝酸甘油和维拉帕米治疗冠状动脉血流缓慢现象的效果. *中华心血管病杂志*, 2010, 38: 27–30.
- [19] Sadamatsu K, Tashiro H, Yoshida K, et al. Acute effects of isosorbide dinitrate and nicorandil on the coronary slow flow phenomenon. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2010, 10: 203–208.
- [20] 常快乐, 王海昌, 孙璐, 等. 阿托伐他汀联合尼可地尔治疗 CSF 的临床研究. *中华临床医师杂志*, 2012, 6: 3397–3398.
- [21] 林敏, 朱才兴, 刘岩, 等. 卡维地洛对陈旧性心肌梗死区心肌细胞 T-钙电流的作用. *药理学学报*, 2012, 47: 180–187.
- [22] Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 57–62.
- [23] 贾友宏, 李一石. 致命性药物相互作用导致米贝拉地尔撤市的简析与启示. *现代药物与临床*, 2013, 27: 597–601.
- [24] 李建军. 他汀类药物非调脂作用及其机制 (续 9-1). *中国循环杂志*, 2011, 26: 155.
- [25] 樊瑛, 杨树森, 于江波, 等. 阿托伐他汀对冠状动脉血流缓慢患者冠状动脉血流储备的影响. *中华心血管病杂志*, 2010, 38: 143–146.
- [26] Ishida K, Geshi T, Nakano A, et al. Beneficial effects of statin treatment on coronary microvascular dysfunction and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Intern J Cardiol*, 2012, 155: 442–447.
- [27] 梁健球, 吴剑弟, 黄永光, 等. 阿托伐他汀强化治疗对冠状动脉血流缓慢综合征患者的影响. *中华老年心脑血管病杂志*, 2012, 14: 460–463.
- [28] Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, et al. Regional functions of the left ventricle in patients with coronary slow flow and the effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2009, 3: 441–446.
- [29] Gunes Y, Gumrukcuoglu HA, Akdag S, et al. Vascular endothelial function in patients with coronary slow flow and the effects of nebivolol. *Arq Bras Cardiol*, 2011, 97: 275–280.
- [30] 褚琳, 王胜煌, 周宏林, 等. 麝香保心丸辅助治疗 CSF 疗效观察. *浙江中西医结合杂志*, 2011, 21: 399–400.
- [31] 董鹏. 通心络胶囊治疗 CSF 的临床研究. *北京中医药大学学报*, 2010, 187–188.
- [32] 季俭, 卢英民, 姚能才, 等. 丹参多酚酸盐对 CSF 现象的影响. *临床心血管病杂志*, 2011, 27: 751–752.

(收稿日期: 2014-05-26)

(编辑: 梅平)