

冠状动脉微血管疾病研究进展与挑战

王震^{1*}, 郭雨欣¹, 李飞^{2#}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²延安大学附属医院冠心病一病区, 陕西 延安

收稿日期: 2025年4月14日; 录用日期: 2025年5月7日; 发布日期: 2025年5月16日

摘要

冠状动脉微血管疾病(CMD)是心肌缺血的独立病因, 其机制涉及内皮功能障碍、微血管痉挛、炎症及血管重构等多因素。临床表现为非阻塞性心绞痛, 与心血管事件风险升高相关。诊断依赖侵入性功能指标(如CFR、IMR)与非侵入性影像(心脏磁共振、PET), 但标准化不足。治疗以改善微循环为核心, 传统药物包括硝酸酯类、尼可地尔(KATP通道开放剂)、雷诺嗪(钠通道抑制剂)及ACEI/ARB, 新兴疗法如sGC激动剂和SGLT-2抑制剂展现潜力。目前证据多基于小样本研究, 缺乏具体指南, 且长期预后仍存在争议。未来需整合多组学、影像标志物与AI技术, 建立精准诊疗体系, 并通过大规模临床试验验证分层治疗策略。

关键词

冠状动脉微血管疾病, 非侵入性探查技术

Research Progress and Challenges of Coronary Microvascular Disease

Zhen Wang^{1*}, Yuxin Guo¹, Fei Li^{2#}

¹School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Coronary Heart Disease Ward 1, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an Shaanxi

Received: Apr. 14th, 2025; accepted: May 7th, 2025; published: May 16th, 2025

Abstract

Coronary microvascular disease (CMD) is an independent cause of myocardial ischemia, and its

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王震, 郭雨欣, 李飞. 冠状动脉微血管疾病研究进展与挑战[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 734-739.

DOI: 10.12677/acm.2025.1551429

mechanism involves multiple factors such as endothelial dysfunction, microvascular spasm, inflammation and vascular remodeling. The clinical manifestation is non-obstructive angina, which is associated with an increased risk of cardiovascular events. Diagnosis relies on invasive functional indicators (such as CFR, IMR) and non-invasive imaging (cardiac magnetic resonance, PET), but the standardization is insufficient. The core treatment is to improve microcirculation. Traditional drugs include nitrates, nicorandil (KATP channel opener), ranolazine (sodium channel inhibitor) and ACEI/ARB. Emerging therapies such as sGC agonists and SGLT-2 inhibitors show potential. The current evidence is mostly based on small sample studies, lacks specific guidelines, and long-term prognosis is still controversial. In the future, it is necessary to integrate multi-omics, imaging markers and AI technology to establish a precise diagnosis and treatment system, and to verify the stratified treatment strategy through large-scale clinical trials.

Keywords

Coronary Microvascular Disease, Non-Invasive Exploration Techniques

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

冠心病主要通过评估心外膜冠状动脉的通畅性来诊断，可通过冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)显示出来，并在存在明显病变时可以及时干预。然而，一些具有缺血症状的患者可能具有正常的冠状动脉造影，其中相当一部分患者具有冠状动脉微血管病变(Coronary microvascular disease, CMD)。现在的研究一致表明，CMD 与不良心血管结局有关，包括 MI、中风、因心绞痛恶化而住院和死亡[1]。因此，本文围绕 CMD 的目前研究情况，总结近年来 CMD 影像检查及治疗的进展，从而为临床决策提供参考，并进一步展望 CMD 治疗的未来研究方向。

2. CMD

2.1. 定义

冠状动脉微血管功能障碍(CMD)定义为心绞痛的临床综合征，即在没有梗阻性冠状动脉疾病的情况下心电图缺血性改变[2]。

2.2. 临床分型

2007 年，Camici 等人提出了冠状动脉微血管功能障碍的临床分类。该分类分为四大类。第一类为无阻塞性 CAD 和心肌疾病的冠状动脉微血管功能障碍。第二类为存在心肌疾病的冠状动脉微血管功能障碍。第三类为存在阻塞性 CAD 的冠状动脉微血管功能障碍。第四类为医源性冠状动脉微血管功能障碍[3]。

3. CMD 的病理生理学

3.1. 冠状动脉微血管结构和功能

冠状动脉系统分为三部分：(1) 近端由直径 $> 500\ \mu\text{m}$ 的传导动脉组成，主要分布在心外膜。(2) 中部是前小动脉，直径为 $100\sim 500\ \mu\text{m}$ ，对血流和压力变化敏感。(3) 远端部分是一条直径 $< 100\ \mu\text{m}$ 的小动

脉,对心肌代谢物水平的变化很敏感。前小动脉、小动脉、小静脉和毛细血管构成冠状动脉微循环,近90%的冠状动脉阻力来自微循环。因此,微循环系统在调节心肌灌注中起着关键作用[4]。

3.2. 冠状动脉微血管结构异常

与 CMD 相关的主要结构异常是冠状动脉阻力动脉的肥厚性内向重塑,伴有壁内小动脉和毛细血管腔狭窄、血管周围纤维化、微血管密度降低和毛细血管稀疏。这些改变在左心室肥厚的情况下特别常见,例如肥厚型心肌病(HCM)和高血压性心脏病。

3.3. 冠状动脉微血管功能异常

CMD 的主要功能改变与血管舒张功能受损和/或冠状动脉微循环收缩功能增强(微血管痉挛)有关。血管舒张功能受损可能是由于内皮依赖性和/或非内皮依赖性机制。内皮细胞通过合成和释放血管活性因子,如血管舒张因子前列腺素(如前列环素)、一氧化氮(NO) [5]和内皮源性超极化因子(EDHFs),以及血管收缩介质,如内皮素-1 (ET-1),调节血管舒缩活动[6]。

4. CMD 的诊断及评估

4.1. 入侵式影像检查

选择性冠状动脉造影

该方法可以从心外膜冠状动脉成像速度和心肌成像速度两个方面评价冠状动脉微血管功能。心外膜冠状动脉显影速度的评价指标包括两种方法:(1) 心肌梗死溶栓治疗临床试验血流分级:TIMI (0~3 级)被广泛用于评价心外膜下冠状动脉血流的通畅性,但其仅为半定量分析指标。(2) TIMI 帧计数(TFC): TFC 测量从冠状动脉到标准化远端标记物所需的帧数,虽然克服了 TIMI 血流分级和半定量分析的缺点,但仍不能直接反映微血管的血流状态[7]。

4.2. 非侵入性检查技术

4.2.1. 经胸超声冠状动脉血流显像

该技术可用于测量心外膜冠状动脉血流速度,与 CBF 呈正相关[8]。TTDE 评价冠状动脉微血管功能具有无创、省时、可床旁检查、费用低、可重复测量等优点,但也有其局限性:它仅在评估 LAD 的微血管功能方面是可靠的。

4.2.2. 正电子发射型计算机断层显像

PET 可以提供对心肌血流和心肌微循环的全定量评估,其成像的基本原理是将体内某种物质(通常是葡萄糖)用短寿命的放射性核素(^{18}F 、 ^{11}C 等)。标记后注入人体,由于放射性核素在衰变过程中会释放出正电子,而正电子在随后的湮灭过程中会产生一对光子,可以被高灵敏度的相机捕获,经校正和相关分析后由计算机处理,得到反映心肌内放射性核素浓度的三维图像,以及心肌灌注-代谢相关数据。从而精确测量心肌血流量,评估心肌动脉微循环和心肌代谢[9]。

4.2.3. 心血管核磁共振成像

心脏磁共振成像(CMR)已被应用于量化心肌灌注,并涉及静脉注射钆剂,根据心肌中钆剂的强度可以评估组织灌注。CMR 作为非侵入性成像技术具有无创且高分辨率、多模态功能评估、无电离辐射、高敏感性与特异性、全面评估心脏功能等优点,其缺点为:检查时间长、设备与技术依赖性、钆对比剂风险、药物负荷的禁忌症、成本较高、假阳性/假阴性可能[10]。

5. CMD 的危险因素

CMD 的危险因素包括高血压、糖尿病/胰岛素抵抗、高脂血症、吸烟、肥胖等。高血压是公认的冠状动脉微血管功能障碍(CMD)发生的危险因素。其中内皮功能障碍是最重要的致病机制之一[11]。糖尿病患者 CMD 的核心机制为：慢性高血糖和胰岛素抵抗引发氧化应激及炎症反应，损伤微血管内皮功能，导致一氧化氮(NO)生成减少和内皮素-1 (ET-1)增加，血管舒张能力下降。研究表明，高血糖和胰岛素抵抗通过导致氧化应激、炎症激活和内皮功能障碍在 CMD 的发生发展中起着核心作用[12]。而肥胖与慢性代谢紊乱有关，导致不良的临床结果。氧化应激增强、交感神经系统过度激活和轻微的全身炎症反应是肥胖个体冠状动脉微血管功能障碍的主要机制[13]。香烟烟雾被认为是一种应激因子，对内皮细胞，特别是冠状动脉内皮系统具有最有害的影响[14]。大量研究表明，高胆固醇血症导致微血管系统内的炎症反应，一氧化氮的可用性降低，活性氧(ROS)的产生增加[15]。

6. CMD 的治疗

6.1. 生活方式改变

冠状动脉微血管疾病(CMD)患者在治疗中需通过综合生活方式调整改善微血管功能。饮食方面，推荐低盐、低脂的地中海饮食，以降低炎症与氧化应激。规律运动是核心措施，结合抗阻训练，可增强内皮依赖性血管舒张能力及冠状动脉血流储备。严格戒烟并限制酒精摄入，以减少内皮损伤和微血管痉挛。减少体重以减轻脂肪因子对微血管的毒性作用。通过上述多维度干预，可协同改善微血管内皮功能、降低心肌缺血风险，并延缓疾病进展。

6.2. 控制危险因素

6.2.1. 降脂治疗

冠状动脉微血管疾病(CMD)的降脂治疗旨在通过降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和改善内皮功能，减轻微血管炎症与氧化应激。他汀类药物是首选，研究显示 CMD 患者的冠状动脉血流和心功能有所改善，提示降脂治疗可能对 CMD 患者有效[16]。

6.2.2. 降糖治疗

降血糖治疗是一种整合生活方式干预、精准用药及持续监测的糖尿病管理策略。该疗法以改善胰岛素敏感性为核心，通过个性化饮食方案、规律有氧与抗阻运动调节能量代谢，同时结合连续血糖监测数据动态调整 GLP-1 受体激动剂或 SGLT-2 抑制剂等新型降糖药物。早期研究也证实，二甲双胍可改善冠状动脉造影无明显狭窄的冠状动脉微血管病变(CMD)患者的心绞痛症状和运动耐量[17]。上述研究为 CMD 患者的降糖治疗提供了参考，但仍需更多更稳健的证据加以验证。

6.2.3. 降压治疗

降压治疗对 CMD 患者至关重要，因其可缓解高血压对微血管的持续损伤：有效降压能改善内皮依赖性血管舒张功能，恢复冠状动脉微循环血流，减少心肌缺血；同时降低血管壁剪切力，延缓微血管重构，预防进行性心功能恶化。多项研究表明，血管紧张素转换酶抑制剂可通过多种途径调节内皮细胞功能，从而改善冠状动脉微血管状态[18]。

6.3. 抗血小板治疗

冠状动脉微血管疾病(CMD)患者因微血管内皮功能障碍及血小板高反应性，易发生微血栓形成和炎症激活，加重心肌缺血。因此，抗血小板治疗对 CMD 患者来说至关重要。现有文献报道，与氯吡格雷相

比,经皮冠状动脉介入治疗术前服用替格瑞洛可显著改善冠状动脉微血管病变患者的临床症状[19]。此外, TXA2 合成抑制剂(例如,小剂量阿司匹林)可能有助于预防冠状动脉微血管病变(CMD)患者的不良结局[20]。

6.4. 抗炎治疗

冠状动脉微血管疾病(CMD)患者需抗炎治疗,因其病理核心与慢性低度炎症密切相关。炎症因子(如 IL-6、TNF- α)通过激活内皮细胞 NF- κ B 通路,诱导黏附分子表达及氧化应激,导致微血管舒缩功能障碍和结构重塑。抗炎治疗可靶向抑制炎症级联反应:他汀类药物不仅具有降脂作用,还能通过阻断甲羟戊酸途径下调炎症介质[21]。秋水仙碱通过抑制 NLRP3 炎性小体,减少 IL-1 β 释放;IL-1 β 单抗(如卡那单抗)直接中和促炎因子来发挥作用。有研究表明,其发挥的抗炎作用对心血管患者具有重要的意义[22]。

6.5. 其他药物治疗

6.5.1. 雷诺嗪

雷诺嗪可以抑制电压门控钠通道的晚钠电流,并降低细胞中的钙水平,从而促进血管舒张,改善冠状动脉微血管功能障碍(CMD)患者的心绞痛症状和心肌血流灌注。然而,其对 CMD 患者的长期预后影响尚不清楚[23]。

6.5.2. 尼可地尔

尼可地尔通过双重机制改善冠状动脉微血管功能障碍(CMD)患者的症状。一项随机临床试验表明,与硝酸酯类药物相比,冠状动脉内注射尼可地尔可显著改善急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后的微血管功能。

7. 小结

冠状动脉微血管功能障碍(CMD)是冠心病的重要亚型,其病理机制涉及微血管结构重塑、内皮依赖性/非依赖性舒张异常、自主神经失衡及炎症反应等。临床表现为典型心绞痛但无阻塞性冠脉病变,显著增加心血管事件风险。当前诊断依赖侵入性冠脉功能评估(如冠状动脉血流储备[CFR]、微血管阻力指数[IMR])与非侵入性影像技术(心脏磁共振、PET),但标准化流程仍待完善。PET 和 CMR 具有较高的准确性,但价格昂贵。TTDE 具有经济性,但依赖于操作者。侵入性方法是精确的,但具有侵入性。临床上应根据患者的病情和可利用的医疗资源进行选择。治疗策略以改善内皮功能、调节血管张力、抗炎/抗氧化为核心,新型靶向药物及运动康复显示出潜力。然而,现有证据多基于小样本研究,缺乏针对 CMD 特异性的治疗指南,个体化分层治疗与长期预后改善仍需大规模随机试验验证。未来研究需整合多组学技术阐明分子机制,开发精准诊疗生物标志物,并探索 AI 辅助的多模态评估体系。

参考文献

- [1] Chen, C., Wei, J., AlBadri, A., Zarrini, P. and Bairey Merz, C.N. (2017) Coronary Microvascular Dysfunction—Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circulation Journal*, **81**, 3-11. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-16-1002>
- [2] Vancheri, F., Longo, G., Vancheri, S. and Henein, M. (2020) Coronary Microvascular Dysfunction. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2880. <https://doi.org/10.3390/jcm9092880>
- [3] Camici, P.G. and Crea, F. (2007) Coronary Microvascular Dysfunction. *New England Journal of Medicine*, **356**, 830-840. <https://doi.org/10.1056/nejmra061889>
- [4] Lanza, G.A. and Crea, F. (2010) Primary Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Presentation, Pathophysiology, and Management. *Circulation*, **121**, 2317-2325. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.900191>

- [5] Del Buono, M.G., Montone, R.A., Camilli, M., Carbone, S., Narula, J., Lavie, C.J., *et al.* (2021) Coronary Microvascular Dysfunction across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*, **78**, 1352-1371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.042>
- [6] Crea, F., Montone, R.A. and Rinaldi, R. (2022) Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circulation Journal*, **86**, 1319-1328. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-21-0848>
- [7] Kunadian, V., Harrigan, C., Zorkun, C., Palmer, A.M., Ogando, K.J., Biller, L.H., *et al.* (2008) Use of the TIMI Frame Count in the Assessment of Coronary Artery Blood Flow and Microvascular Function over the Past 15 Years. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, **27**, 316-328. <https://doi.org/10.1007/s11239-008-0220-3>
- [8] 李卫虹, 李昭屏, 徐伟仙, 等. 经胸多普勒超声心动图检测冠状动脉血流储备对高血压患者冠状动脉狭窄的预测价值[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(10): 946-949.
- [9] Camici, P.G. and Rimoldi, O.E. (2009) The Clinical Value of Myocardial Blood Flow Measurement. *Journal of Nuclear Medicine*, **50**, 1076-1087. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.054478>
- [10] Dastidar, A.G., Baritussio, A., De Garate, E., Drobni, Z., Biglino, G., Singhal, P., *et al.* (2019) Prognostic Role of CMR and Conventional Risk Factors in Myocardial Infarction with Nonobstructed Coronary Arteries. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **12**, 1973-1982. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.023>
- [11] Vancheri, F., Longo, G., Vancheri, S. and Henein, M. (2020) Coronary Microvascular Dysfunction. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 2880. <https://doi.org/10.3390/jcm9092880>
- [12] Russo, I. and Frangogiannis, N.G. (2016) Diabetes-associated Cardiac Fibrosis: Cellular Effectors, Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **90**, 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.12.011>
- [13] Feng, C., Abdu, F.A., Mohammed, A., Zhang, W., Liu, L., Yin, G., *et al.* (2022) Prognostic Impact of Coronary Microvascular Dysfunction Assessed by caiMR in Overweight with Chronic Coronary Syndrome Patients. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 922264. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.922264>
- [14] Pittilo, M. (2000) Cigarette Smoking, Endothelial Injury and Cardiovascular Disease. *International Journal of Experimental Pathology*, **81**, 219-230. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2613.2000.00162.x>
- [15] Padró, T., Vilahur, G. and Badimon, L. (2018) Dyslipidemias and Microcirculation. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2921-2926. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180702154129>
- [16] Manfrini, O., Amaduzzi, P., Bergami, M. and Cenko, E. (2020) Effects of Statin Treatment on Patients with Angina and Normal or Nearly Normal Angiograms. *European Cardiology Review*, **15**, e15. <https://doi.org/10.15420/ecr.2019.15>
- [17] Jadhav, S., Ferrell, W., Greer, I.A., Petrie, J.R., Cobbe, S.M. and Sattar, N. (2006) Effects of Metformin on Microvascular Function and Exercise Tolerance in Women with Angina and Normal Coronary Arteries: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of the American College of Cardiology*, **48**, 956-963. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.04.088>
- [18] Monti, M., Terzuoli, E., Ziche, M. and Morbidelli, L. (2013) The Sulphydryl Containing ACE Inhibitor Zofenoprilat Protects Coronary Endothelium from Doxorubicin-Induced Apoptosis. *Pharmacological Research*, **76**, 171-181. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2013.08.003>
- [19] Mangiacapra, F., Pellicano, M., Di Serafino, L., Bressi, E., Peace, A.J., Di Gioia, G., *et al.* (2018) Platelet Reactivity and Coronary Microvascular Impairment after Percutaneous Revascularization in Stable Patients Receiving Clopidogrel or Prasugrel. *Atherosclerosis*, **278**, 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.044>
- [20] 李嘉仪, 贾晓静, 贾少杰, 等. 阿司匹林和氯吡格雷双重抗血小板治疗对急性缺血性脑卒中并发微出血患者出血转归及预后的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47(6): 1531-1537.
- [21] Sakellarios, A.I. and Fotiadis, D.I. (2019) Editorial Commentary: The Pleiotropic Effect of Statins on the Atherosclerotic Plaque and Coronary Heart Disease. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **29**, 456-457. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.02.001>
- [22] Bouabdallaoui, N., Tardif, J., Waters, D.D., Pinto, F.J., Maggioni, A.P., Diaz, R., *et al.* (2020) Time-to-Treatment Initiation of Colchicine and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *European Heart Journal*, **41**, 4092-4099. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa659>
- [23] Bairey Merz, C.N., Handberg, E.M., Shufelt, C.L., Mehta, P.K., Minissian, M.B., Wei, J., *et al.* (2015) A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Late Na Current Inhibition (Ranolazine) in Coronary Microvascular Dysfunction (CMD): Impact on Angina and Myocardial Perfusion Reserve. *European Heart Journal*, **37**, 1504-1513. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv647>