

• 综 述 •

冠状动脉痉挛非药物治疗的研究进展

张冬梅 综述, 黄颖[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

[摘要] 冠状动脉痉挛(CAS)经药物治疗后大多预后良好,但高危痉挛如合并冠状动脉器质性狭窄、左主干痉挛、多支血管痉挛、痉挛致猝死等类型可能需要采用非药物治疗手段。目前,CAS的非药物治疗方式包括冠状动脉介入治疗、交感神经切除术、心肌桥松解术等,但非药物治疗方式的临床适应证及远期效果均不明确。该文就CAS的非药物治疗研究进展进行了综述。

[关键词] 冠状动脉痉挛; 变异型心绞痛; 非药物治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.08.030 **中图法分类号:**R47

文章编号:1009-5519(2024)08-1400-04 **文献标识码:**A

Research progress in non pharmacological treatment of coronary artery spasmZHANG Dongmei, HUANG Ying[△]

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Most cases of coronary artery spasm(CAS) have a good prognosis after drug treatment, but high-risk spasms such as concomitant organic coronary artery stenosis, left main artery spasm, multi vessel spasm, and sudden death caused by spasm may require non pharmacological treatment. At present, non pharmacological treatment methods for CAS include coronary intervention, sympathetic nerve resection, myocardial bridge release, etc. However, the clinical indications and long-term effects of non pharmacological treatment methods are not clear. The article reviews the research progress on non pharmacological treatment of CAS.

[Key words] Coronary artery spasm; Variant angina pectoris; Non pharmacological treatment; Review

冠状动脉痉挛(CAS)指冠状动脉紧张度增加引起血管部分或完全堵塞致心肌供血不足的一种病理生理状态,常表现为静息时心绞痛伴心电图ST段抬高。在严格戒烟限酒、坚持长期服用抗痉挛药物基础上,CAS患者通常预后良好。我国CAS长期随访死亡率约为1.0%^[1]。值得注意的是,高危痉挛如局灶性痉挛、多支血管痉挛、左主干痉挛、痉挛致心搏骤停等情况时有发生,传统的一线药物并不能完全控制发作,硝酸盐类制剂的安全性备受质疑。一项日本多中心研究数据显示,约13.7%的CAS患者为难治性CAS,即同时使用2种不同类型的抗痉挛药物仍无法控制心绞痛发作^[2]。目前,非药物治疗CAS成为一种临床选择,其适应证仍在探索中,可能涉及冠状动脉介入治疗、植入型器械、交感神经切除术等。本文就CAS的非药物治疗研究进展进行了综述。

1 冠状动脉介入治疗

日本冠状动脉痉挛协会数据显示,男性CAS患者5年生存率为94.0%,女性为93.0%^[3]。KIM等^[4]研究纳入1920例CAS患者和189例CAS合并痉挛冠状动脉显著狭窄患者,结果显示,显著狭窄组1年复合临床事件发生率为5.8%,无显著狭窄组为

1.4%,且显著狭窄组急性冠状动脉综合征患病率明显增高。CHU等^[5]纳入21例药物治疗无效的变异型心绞痛患者,随访(2.5±3.1)年,结果显示,15例患者心绞痛症状消失,5例患者偶发心绞痛,但心绞痛持续时间和强度较支架植入前减轻,仅1例患者反复发作心绞痛,所有患者支架植入后9~12个月时复查冠状动脉造影,其中15例患者支架内轻度内膜增生20%~40%,3例患者支架内再狭窄50%~80%,1例患者因支架内再狭窄病变较严重而再次植入支架,3例患者无支架内再狭窄。GASPARDONE等^[6]研究纳入9例冠状动脉固定狭窄小于75%且药物治疗效果不佳的变异型心绞痛患者(痉挛血管段多位于右冠状动脉),均于病变部位植入支架,随访(10.0±4.0)个月后发现,仅3例患者仍有静息时心绞痛伴心电图ST段抬高,所有患者201铊-心肌灌注显像均无阳性发现,但复查冠状动脉造影时可见1例无症状患者存在支架内再狭窄。KHATRI等^[7]研究纳入9例药物难治性变异型心绞痛患者,术前均无明显冠状动脉狭窄,于痉挛部位行支架植入术,在平均9.6个月的随访期内,5例患者心绞痛症状完全缓解,3例患者再发心绞痛,冠状动脉造影证实为支架内再狭窄所致。

有研究结果显示,冠状动脉支架植入术在 CAS 患者中获益欠佳。江耀辉等^[8]报道了 82 例冠状动脉狭窄大于或等于 50% 的 CAS 患者,其中 41 例患者在痉挛部位植入支架,41 例患者行药物治疗,随访(24.0±23.0)个月后发现,2 组主要不良心血管事件(MACE)发生率均为 24.4%,1 年后,支架植入组中 14 例复查冠状动脉造影,3 例出现支架内再狭窄。郭辉^[9]报道了 18 例冠状动脉狭窄大于 70% 的 CAS 患者,其中 15 例患者为单支血管痉挛(12 例为左前降支痉挛,3 例为右冠状动脉痉挛),3 例患者为左前降支合并右冠状动脉痉挛,在 16~24 个月的随访期内,5 例患者无心绞痛发作,冠状动脉造影复查结果显示,6 例患者无支架内再狭窄和内膜增生,5 例患者支架内膜轻度增生,5 例患者支架内再狭窄,2 例患者支架近端闭塞。

KAKU 等^[10]的研究特别关注了 CAS 患者植入支架后支架边缘痉挛情况,结果显示,27 例 CAS 患者植入支架 6 个月后,5 例(19.2%)患者出现严重的支架边缘痉挛(>95% 的狭窄),5 例(19.2%)患者出现中度的支架边缘痉挛(75%~95% 的狭窄),1 例在支架植入数小时后即出现支架边缘痉挛及急性血栓形成,同期 23 例非 CAS 植入支架患者也存在该现象,但比例较低。TANABE 等^[11]报道了 45 例冠状动脉狭窄大于 70% 的 CAS 患者,其中 25 例行冠状动脉支架植入术,结果显示,17 例患者冠状动脉狭窄处发生痉挛,7 例患者痉挛部位与狭窄处不重合,1 例患者痉挛发生与狭窄部位不在同一血管支,术后 6 个月复查行痉挛激发试验,20 例患者诱发痉挛部位与术前狭窄处不同,5 例患者未诱发出痉挛。痉挛发作具有游走性,这与粥样硬化斑块所致冠状动脉狭窄有明显区别,使得支架植入难以精确定位覆盖痉挛处。

左主干在冠状动脉树中解剖位置特殊,该处病变常导致更差的预后。CHOU 等^[12]报道了 1 例频发心绞痛的老年男性患者,冠状动脉造影见左主干近端严重痉挛,未见粥样斑块,术中反复发作胸痛合并低血压,遂于左主干痉挛处植入支架,术后 2 周、6 个月时复查造影未见异常,随访 2 年内无胸痛等不适。WU^[13]报道了 1 例多支血管痉挛患者,该患者因急性心肌梗死于右冠状动脉远段狭窄处植入支架,2 个月后因胸闷频发复查冠状动脉造影,术中见右冠状动脉近端近全闭塞伴左主干痉挛,又于右冠状动脉近端植入支架,术后数小时再发胸闷伴 ST-T 段弥漫性压低,考虑为左主干痉挛所致,开始仅予药物治疗,6 个月后因症状再发行血管内超声见左前降支近段延伸至左主干近段存在粥样硬化斑块,于左主干开口植入支架,术后 6 个月行动态心电图检查,无异常,术后 1 年复查冠状动脉造影,未见支架内再狭窄。冠状动脉腔内影像学检查可更精确地指导 CAS 患者选择治疗方式。YANG 等^[14]曾报道过在光学相干断层扫描技术(OCT)指导下植入支架的老年 CAS 患者,该患者冠

状动脉造影图像显示右冠状动脉中远段狭窄 70%,OCT 下见该段存在纤维斑块,考虑到痉挛本身可导致斑块破裂堵塞冠状动脉,遂于该处安置支架,术后规律药物治疗,1 年后复查冠状动脉造影,未见异常,且期间未再发胸闷。OKABE 等^[15]报道了 1 例发生左前降支痉挛的中年男性患者,其 OCT 表现为致密狭窄伴机化血栓堆积,最小管腔面积 0.7 mm²,未见斑块破裂或表面脂质、钙化,因斑块侵蚀患者的支架段血管愈合受损,仅用药物球囊扩张血管,4 个月后复查冠状动脉造影正常,OCT 显示斑块愈合情况好,随访 1 年内未再发心绞痛。

2 植入器械与冠状动脉痉挛

CAS 可导致恶性心律失常的发生,发生过恶性心律失常甚至心搏骤停的 CAS 患者出现心源性猝死的风险骤增。TAKAGI 等^[16]的研究结果显示,发生心搏骤停的 CAS 患者 5 年无 MACE 的生存率显著低于未发生心搏骤停的 CAS 患者,前者 MACE 风险是未发生心脏骤停患者的 3.26 倍。相关指南已将植入型心律转复除颤器(ICD)列为 CAS 致心脏骤停幸存者的 IIa 类推荐^[17]。PARK 等^[18]报道了 6 972 例 CAS 患者,其中 598 例发生过心脏性猝死(38 例植入 ICD),随访 4 年后发现有心脏性猝死病史的 CAS 患者院内死亡率、出院后心肌梗死率或心脏骤停发生率均高于未发生过心脏性猝死的 CAS 患者,植入 ICD 组主要终点事件发生率显著低于未植入组。ANN 等^[19]的研究共纳入 2 032 例变异型心绞痛患者,其中 188 例有心源性猝死病史(24 例植入 ICD),中位随访 7.5 年后,有心源性猝死病史组心源性死亡率和全因死亡率分别为 24.1% 和 27.5%,无心源性猝死病史组仅为 2.7% 和 9.6%,植入 ICD 组心源性死亡累积发生率低于未植入 ICD 组,但趋势不显著($P=0.15$)。一项研究评估了植入 ICD 的 CAS 患者与冠状动脉器质性狭窄患者的预后,结果发现,冠状动脉器质性狭窄组发生 MACE 的风险明显高于 CAS 组,但 CAS 组室颤发生率更高,ICD 放电事件发生率在 2 组间相似,提示对于先前发生过危及生命的室性心律失常的 CAS 患者,应考虑植入 ICD,进行二级预防^[20]。

右冠状动脉发生痉挛时,窦房结和房室结的血供受累明显,多出现高度房室传导阻滞、窦性停搏等致命性缓慢性心律失常。张晓东等^[21]报道了 36 例胸痛伴发作性晕厥的 CAS 患者,其中 32 例患者为 3 度房室传导阻滞,4 例患者为窦性停搏,患者均植入起搏器,辅以药物口服治疗,平均随访(52.3±18.9)个月,未再发生晕厥。LEDAKOWICZ-POLAK 等^[22]报道了 1 例有晕厥、阿斯综合征发作史的中年女性 CAS 患者,冠状动脉狭窄后植入永久双腔起搏器,在规律用药的情况下,随访 3 年未再发生晕厥,24 小时动态心电图正常。

3 交感神经切除术

既往研究证实了交感神经兴奋通过刺激肾上腺

素能 α 受体诱发 CAS^[23], 交感神经切除术便成为治疗 CAS 的新尝试。LIN 等^[24] 的研究共纳入 79 例难治性 CAS 患者, 随机分为交感神经切除组 ($n=37$) 和常规药物治疗组 ($n=42$), 随访 1 年, 交感神经切除组和药物治疗组 MACE 发生率分别为 16.22% 和 61.90%, 全因死亡率分别为 0 和 14.29%。FEYZ 等^[25] 拟明确肾交感神经切除术能否通过降低心交感神经活性、缓解心绞痛, 于是通过¹²³碘标记的间碘苄胍 (¹²³I-MIBG) 显像技术评估心脏交感神经活性, 以西雅图心绞痛量表评估生活质量的改善情况, 术后随访 6 个月发现, 10 例难治性 CAS 患者术后心绞痛发生频率减少, 生活质量改善, CCS 分级降低, ¹²³I-MIBG 显像未发现肾交感神经切除术可显著改变心交感神经活性。交感神经切除术可有效缓解难治性 CAS 患者胸痛症状, 其对 CAS 患者长期预后的作用尚缺乏大样本证据, 且该手术的安全性暂无长期随访数据证实。

4 心肌桥松解术

心肌桥是一种先天性的解剖异常, 常被视为良性病变, 但当心肌桥合并冠状动脉痉挛时, 发生 MACE 的可能性增加。HE 等^[26] 报道了 1 例痉挛发生在心肌桥部位的 CAS 患者, 其左前降支存在长约 10 mm 的心肌桥, 主要表现为复发性心肌梗死和室颤, 故实施心肌桥松解术联合冠状动脉旁路移植术 (CABG), 术后胸痛症状消失, 32 个月后因左乳内动脉闭塞致突发胸痛、室颤, 植入 ICD 联合药物治疗, 随访 10 年无症状且 ICD 未记录到心律失常。心肌桥松解术可通过增加冠状动脉血流量预防心肌缺血, 对减轻症状有一定的作用, 但冠状动脉痉挛的反复发作会减少预后收益。

5 其他

DAVID 等^[27] 将经皮冠状动脉腔内成形术 (PTCA) 用于冠状动脉狭窄大于 50% 的变异型心绞痛患者, 随访期内, 3 例患者心绞痛症状再发, 5 例患者复查冠状动脉造影时见先前 PTCA 段出现再狭窄, 其中 3 例选择再次行 PTCA, 二次术后仍有 2 例胸痛不缓解。由于单纯 PTCA 再狭窄率高, 临床常将其与支架植入联合。MACALPIN 等^[28] 的研究纳入了 6 例行 CABG 的 CAS 患者, 5 例患者术后 4 周内便出现静息性心绞痛, 其中 3 例为桥血管闭塞。CABG 创伤大、耗时长, 已不再是冠状动脉血管疾病的优选手术方式。体外反搏是一种用于治疗缺血性疾病的无创方法。刘贞等^[29] 报道了 1 例药物难治性 CAS 患者, 患者因右冠状动脉左室后降支中段闭塞, 植入 1 枚支架, 术后胸痛频发, 再次冠状动脉造影后诊断为冠状动脉痉挛, 予静脉药物治疗, 不能缓解胸痛发作, 实施体外反搏, 每天 2 次, 3 d 后心绞痛未复发, 出院 4 个月内仅口服药物情况下胸痛症状消失, 具体机制尚不明确。主动脉内球囊反搏 (IABP) 可增加冠状动脉供血, 改善前后负荷及心肌功能。ZHANG 等^[30] 报道了 1 例老年男性患者, 患者因多支冠状动脉弥漫性痉挛

致心脏骤停, 经冠状动脉内注射硝酸甘油仍不能维持血流动力学稳定, 遂用 IABP 提供机械循环支持, 1 d 后病情稳定, 4 d 后于左前降支近段中度狭窄处植入支架 1 枚, 撤离 IABP 装置时, 左室射血分数已由发病时的 20% 升至 45%。提示 IABP 对于 CAS 所致急性心功能障碍的抢救有辅助作用。

6 小结

针对特殊病例, 非药物治疗在 CAS 患者中占有一席之地, 可改善患者预后。通过腔内影像检查指导冠状动脉介入治疗, 可能会取得更好的疗效。针对交感与迷走神经的相关手术也值得进一步尝试和探索。深入探究冠状动脉痉挛的确切机制, 开发相应的非药物治疗手段均值得期待。

参考文献

- [1] 向定成, 郑鹏, 何喜民, 等. 不同钙拮抗剂对冠状动脉痉挛患者疗效的比较[J]. 临床心血管病杂志, 2008, 24(10): 790-791.
- [2] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013) [J]. Circ J, 2014, 78(11): 2779-2801.
- [3] KAWANA A, TAKAHASHI J, TAKAGI Y, et al. Gender differences in the clinical characteristics and outcomes of patients with vasospastic angina—a report from the Japanese Coronary Spasm Association [J]. Circ J, 2013, 77(5): 1267-1274.
- [4] KIM H J, LEE M H, JO S H, et al. Effect of significant coronary artery stenosis on prognosis in patients with vasospastic angina: A propensity Score-Matched analysis [J]. J Clin Med, 2021, 10(15): 3341.
- [5] CHU G, ZHANG G B, ZHANG Z, et al. Clinical outcome of coronary stenting in patients with variant angina refractory to medical treatment: A consecutive single-center analysis [J]. Med Princ Pract, 2013, 22(6): 583-587.
- [6] GASPARDONE A, TOMAI F, VERSACI F, et al. Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment [J]. Am J Cardiol, 1999, 84(1): 96-98.
- [7] KHATRI S, WEBB J G, CARERE R G, et al. Stenting for coronary artery spasm [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2002, 56(1): 16-20.
- [8] 江耀辉, 王喆, 郑汝杰, 等. 支架植入对合并固定狭窄的冠状动脉痉挛综合征患者预后影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(4): 330-334.
- [9] 郭辉. 药物洗脱支架治疗血管痉挛性心绞痛患者固定性狭窄的体会 [J]. 河南医学研究, 2014, 23

- (4):66-67.
- [10] KAKU B, HONIN I K, HORITA Y, et al. The incidence of stent-edge spasm after stent implantation in patients with or without vasospastic angina pectoris[J]. *Int Heart J*, 2005, 46(1): 23-33.
- [11] TANABE Y, ITOH E, SUZUKI K, et al. Limited role of coronary angioplasty and stenting in coronary spastic angina with organic stenosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(7):1120-1126.
- [12] CHOU H H, LIM K E, KO Y L. Treatment of spontaneous left main coronary artery spasm with a drug-eluting stent[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2009, 25(1):43-46.
- [13] WU B T. Percutaneous coronary intervention to refractory left main coronary artery spasm[J]. *JC Cases*, 2022, 25(5):300-303.
- [14] YANG Y, JIANG X H, GUO J, et al. Coronary artery spasm treated with intracoronary bioresorbable scaffold implantation under the guidance of treadmill test and optical coherence tomography: A case report[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2023, 28(3):e13037.
- [15] OKABE H, SONODA S, NAKA Y, et al. Healed erosion: the role of pre-interventional optical coherence tomography in a patient clinically suspected of having unstable angina with coronary spasm[J]. *Intern Med*, 2021, 60(14):2241-2244.
- [16] TAKAGI Y, YASUDA S, TSUNODA R, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest: multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4(3):295-302.
- [17] ZEPPEFELD K, TFEELT-HANSEN J, DE RIVA M, et al. 2022 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(40):3997-4126.
- [18] PARK T K, GWAG H B, PARK S J, et al. Differential prognosis of vasospastic angina according to presentation with sudden cardiac arrest or not: Analysis of the Korean Health Insurance Review and Assessment Service[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 273:39-43.
- [19] AHN J M, LEE K H, YOO S Y, et al. Prognosis of variant angina manifesting as aborted sudden cardiac death[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(2):137-145.
- [20] OGINO Y, ISHIKAWA T, MINAMIMOTO Y, et al. Characteristics and prognosis of patients with vasospastic angina diagnosed by a provocation test with secondary prevention implantable cardioverter defibrillator[J]. *Int Heart J*, 2021, 62(2):224-229.
- [21] 张晓东, 王艳芹, 董颖捷, 等. 冠状动脉痉挛致心律失常的临床特点分析[J]. *中国医药指南*, 2014(31):132-132, 133.
- [22] LEDAKOWICZ-POLAK A, PTASZYŃSKI P, POLAK Ł, et al. Bradyarrhythmic syncope in a patient with Prinzmetal's variant angina: A case report[J]. *Cardiol J*, 2013, 16(3):269-272.
- [23] YASUE H, TOUYAMA M, SHIMAMOTO M, et al. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina[J]. *Circulation*, 1974, 50(3):534-539.
- [24] LIN Y W, LIU H D, YU D Q, et al. Sympathectomy versus conventional treatment for refractory coronary artery spasm[J]. *Coron Artery Dis*, 2019, 30(6):418-424.
- [25] FEYZ L, HENNEMAN M, VERZIJLBERGEN F, et al. Renal sympathetic denervation in patients with vasospastic angina[J]. *J Nucl Cardiol*, 2020, 27(6):2202-2209.
- [26] HE X W, AHMED Z, LIU X, et al. Recurrent attack of acute myocardial infarction complicated with ventricular fibrillation due to coronary vasospasm within a myocardial bridge: A case report[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1):385.
- [27] DAVID P R, WATERS D D, SCHOLL J M, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with variant angina[J]. *Circulation*, 1982, 66(4):695-702.
- [28] MACALPIN R N, KATTUS A A, ALVARO A B. Angina pectoris at rest with preservation of exercise capacity: Prinzmetal's variant angina[J]. *Circulation*, 1973, 47(5):946-958.
- [29] 刘贞, 赵佳佳, 张海涛, 等. 体外反搏治疗严重冠状动脉痉挛一例[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(3):288-289.
- [30] ZHANG Z P, SU X, LIU C W, et al. Utility of intra-aortic balloon pump support for multivesel coronary artery spasm and cardiac arrest[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 176(3):e122-e124.