

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.02.001

◇综述◇

心肌桥合并动脉粥样硬化的研究进展

王尚中

作者单位: 中国人民武装警察部队安徽省总队医院心血管内科, 安徽 合肥 230061

摘要: 心肌桥是一种先常见的解剖学变异, 表现为心包脏层冠状动脉(最常见于左前降支中段)的一部分走行于心肌内。这种结构会导致心脏收缩时心肌内冠状动脉受到心肌的压迫, 进而引起血流动力学改变。尽管这被认为是一种良性结构异常, 并且无症状者居多, 但也可能导致心绞痛、心肌缺血、急性冠状动脉综合征、冠脉痉挛、短暂心室功能不全、心律失常、晕厥甚至源性猝死。血管内超声、光学相干断层成像、冠脉造影等技术可以提供病变形态组成的详细情况。在壁冠状动脉近端最易发展动脉粥样硬化病变, 而在收缩期完全受压迫的壁冠状动脉内部则常幸免于难。近年来, 多项研究报道表明, 心肌桥可能是心肌梗死的解剖危险因素。该文就心肌桥合并动脉粥样硬化的病理生理机制及其临床主要治疗方案做一综述。

关键词: 心肌桥; 心肌梗死; 冠心病; 动脉粥样硬化; 肾上腺素能 β 受体拮抗剂; 钙通道阻滞药; 壁面切应力; 经皮冠状动脉介入治疗

Research progress of myocardial bridge with atherosclerosis

WANG Shangzhong

Author Affiliation: Department of Cardiovascular Medicine, Anhui Provincial General Hospital of the Chinese Armed Police Force, Hefei, Anhui 230061, China

Abstract: Myocardial bridge is a common anatomic variation that manifests as a portion of an epicardial coronary artery (most frequently in the middle of the left anterior descending artery) within the myocardium. This particular structure can cause the coronary artery to be compressed by the myocardium when the heart contracts, which can lead to hemodynamic disorder. Although this is considered a benign textural anomaly, and there are many asymptomatic subjects, but it can also lead to angina pectoris, myocardial ischemia, acute coronary syndrome, coronary spasm, transient ventricular dysfunction, arrhythmia, and even sudden cardiac death. Coronary angiography and intravascular imaging like intra-vascular ultrasound and optical coherence tomography can provide detailed information of morphological composition of lesions. Atherosclerosis preferentially is most likely to develop immediately proximal to proximal wall of the coronary arteries, while the interior of the wall coronary arteries that are completely compressed during the systole are often spared. In recent years, several studies have shown that myocardial bridge maybe an anatomic risk factor for myocardial infarction. This article reviews pathophysiology of myocardial bridging combined with atherosclerosis and describes prevailing therapeutic options for this challenging clinical entity.

Key words: Myocardial bridging; Myocardial infarction; Coronary disease; Atherosclerosis; Adrenergic beta-antagonists; Calcium channel blockers; Wall shear stress; Percutaneous coronary intervention

冠状动脉(以下简称冠脉)常走行于心包脏层下的结缔组织中, 而心肌桥(myocardial bridge, MB)是一种冠脉变异, 其结构为冠脉中的某一段以“隧道”的方式穿行于心肌内, 然后再出现在心脏表面, 该束心肌纤维则被称为心肌桥, 穿行于心肌桥下的冠脉称为壁冠状动脉。该段冠脉最常发生于左前降支(left anterior descending artery, LAD)中段(70%~98%), 在右冠状动脉或左回旋动脉中发现的较为少见^[1-2]。近年来, 心肌桥逐渐被认为是一种具有心肌梗死(myocardial infarction, MI)风险的冠脉解剖学变异。与冠状动脉粥样硬化相关的危险因

素已确定包括有血脂异常、吸烟、高血压和糖尿病等, 但有些人考虑是否合并其他机制, 那么在这个问题上, Ishikawa等^[3]提供了证据, 认为心肌桥引起的心肌缺血并非单纯地与收缩性血管压迫有关, 心肌桥可能是冠脉粥样硬化的先天性解剖学危险因素, 心肌桥与动脉粥样硬化的合并存在, 可能预示着急性心肌梗死的发生。

1 心肌桥与动脉粥样硬化

心肌桥通常被认为是一种良性解剖学异常。心肌灌注主要发生在舒张期, 因为收缩期时心肌收缩仅仅是短暂地阻碍冠状动脉血流, 特别是对心内

膜下的血流。因此,心肌桥复制了正常微血管舒张期高灌注和收缩期低灌注的生理状态。正常情况下,只有15%的冠脉血流发生在收缩期,而心肌桥的影响也是收缩期事件,因此其临床相关性曾一度受到质疑^[2]。但在早期,有多例心肌桥引发不良心血管事件如急性心肌梗死、室颤、心脏猝死、房室传导阻滞等心肌缺血状态的报道,并认为其症状是由心肌桥收缩造成明显血流动力学改变所致。我国一项纳入65例心肌桥病人的研究^[4],对其心电图特点分析表明,心肌桥收缩期狭窄越重,越容易出现心电图ST-T改变,这为冠脉血流所受到的影响提供了依据,证明心肌桥可导致心肌缺血,然而未对其机制方面做深层次的探讨。那是否有某些额外的因素揭露并加重心肌桥的伴随症状?近年来的多项研究表明,心肌桥可通过多种机制导致缺血性心脏病,其中一个重要机制是心肌桥增加了其近端处冠状动脉粥样硬化的发生发展趋势。Ishikawa等^[3]从心肌桥解剖学特性的视角进行探讨,并首次报道了心肌桥作为冠脉粥样硬化的一个新的解剖危险因素的病理解剖学证据,认为心肌桥可启动动脉粥样硬化病变,并促进动脉粥样硬化在其近段的进展。他们以尸检方法分析了100例LAD中合并有MI的心脏标本,其中近一半均合并心肌桥($n=46$),即MI(+)MB(+)组,余无心肌桥($n=54$)的即形成MI(+)MB(-)组;在同一机构中,与上述100例MI病人的年龄、性别相匹配同样以尸检方法选取对照组100例心脏,其LAD中没有MI也没有MB病变[MI(-)MB(-)组],另选取100例LAD中没有MI但是有MB病变形成MI(-)MB(+)组。对上述心脏中的LAD以相同的方法处理并观察[分离完整长度的LAD,以10%甲醛固定,间隔5 mm连续横切后石蜡包埋、染色,通过显微镜观察;应用Visual 32图像分析系统(Rise System, Sendai, Japan)测量所有LAD段的内膜和中膜面积,以评估动脉粥样硬化的程度;根据美国心脏协会分类系统对每个LAD节段的内膜病变进行评估]。结果发现,相比于MI(-)MB(+)组,在MI(+)MB(+)组中,心肌桥的肌肉指数(MB muscle index, MMI)(心肌桥的厚度×长度)明显更高, LAD的内膜-中膜比更大,并且,相比于MI(+)MB(-), MI(+)MB(+)组的内膜-中膜比更大,而MI(+)MB(-)组于MI(-)MB(-)组没有差别。试验结果表明,MI与心肌桥的共存也许不仅仅是巧合,更可能是一种因果关系,MB的存在增加了LAD的局部内膜-中膜比,反映出MB对动脉粥样硬化一定程度的促进作用。研究认为,MB所在的位置显示出

较大的MMI,从而导致接近MB的LAD段形成最大的内膜-中膜比,心肌桥的解剖性质,如其位置、长度、厚度等,通过不同程度增加MMI,引起局部内膜-中膜比增加,促进了心肌桥近端位置动脉粥样硬化病变的自然进程(在离心肌桥入口2 cm处,动脉粥样硬化进展最大),那么尽管在舒张期,壁冠状动脉所受压迫解除而恢复正常时,近端仍存在固定狭窄病变,这在一定程度上已经削弱了冠脉血流,加上心肌桥收缩时引起的冠状动脉闭塞、痉挛,以及应激、紧张情况下的心动过速导致收缩期冠脉压迫增加和舒张期冠脉充盈时间缩短,均加剧了心肌供需失衡^[3],因此当动脉粥样硬化叠加在心肌桥上时,急性冠状动脉综合征风险增加,易于发生急性心肌梗死等恶性心血管事件。

2 病理生理机制

近年来已陆续有研究表明了心肌桥解剖学特性如何导致自发性动脉粥样硬化进展的机制。冠脉粥样硬化的形成并非随机出现在冠脉的任何部位,而是具有高度局灶性,易发生于分叉、狭窄、弯曲等部位,这种明确的解剖学定位是受局部特殊的血流动力学环境所调控,尤其是血流对血管壁产生的壁面切应力(wall shear stress, WSS)的特异性变化。一项针对合并轻度粥样硬化但没有心肌桥病人临床研究表明,相比于生理水平上或较高水平的WSS,在较低水平的WSS情况下,其斑块的进展更严重^[5],较低的WSS与血管细胞黏附分子-1、活性氧的产生增加以及产生促动脉粥样硬化的内皮细胞表型有关^[6]。在合并心肌桥的冠脉环境中,心肌桥近端冠脉受到心脏收缩时的挤压而形成严重的血管成角,心脏顺行收缩波在蔓延过程中突然中断,破坏了正常血流模式而形成逆行血流,导致近端血流紊乱^[7],该处WSS进一步降低,此时生理状态下原本呈椭圆状并且与血流和切应力方向一致的内皮细胞,其细胞结构及排列紊乱,椭圆率减小从而形成多形内皮细胞及扁平细胞;另外,心肌桥的长期压缩-松弛效应直接作用于局部内皮细胞从而可能导致内皮细胞损伤、功能紊乱,促使血小板黏附、聚集从而刺激斑块形成^[8-9]。这种血流紊乱模式是动脉粥样硬化形成的核心因素^[6]。心肌桥位置、长度、厚度等,对血流动力学都有不同程度影响,从而不同程度上促进动脉粥样硬化发展。通过上述Ishikawa等^[3]研究可知,心肌桥肌肉指数(心肌桥的厚度乘以长度)的增加是心脏收缩期时收缩力增强的基础,心肌桥收缩期压缩程度越重,近桥段冠脉逆行血流越明显,将更加促进其近端粥样硬化

发生发展。

值得注意的是,心肌桥内的壁冠状动脉则幸免于于此。组织结构上,尽管心肌桥近端的冠状动脉段,其WSS处于较低水平,内皮细胞结构紊乱呈现多形性,易受损、剥脱,且内膜明显增生,然而壁冠状动脉(此处WSS处于正常生理状态下或水平偏高)的内皮细胞,其结构保持较为完整^[10],动脉内膜相对较薄,并且该处内皮细胞有一种更能抵抗动脉粥样硬化的结构^[8]。功能调节上,壁冠状动脉内部血流紊乱效应已得到缓冲,另外,壁冠状动脉内增加的机械负荷可能促成收缩性血管重塑,从而试图使得负荷恢复到稳态水平^[11],并且心脏收缩时壁冠状动脉内压力增加,这时血管壁淋巴引流增强,这对于防止脂质堆积和抗粥样硬化发展具有重要意义;相反的,心肌桥近端冠脉由于WSS水平底下,可能促使大量脂质渗透至动脉壁,从而形成动脉粥样硬化。分子水平上,研究发现,相比于壁冠状动脉,血管活性物质——血管内皮型一氧化氮合酶、内皮素-1和血管紧张素转换酶的表达在心肌桥近端冠脉中表达增加^[12],然而,我们不确定的是,上述血管活性物质表达与动脉粥样硬化之间是否存在本质上的因果关系,或者是否仅仅简单地反映了一种可能与血流动力学有关的尚未明确的机制,未来仍有待进一步研究去探索其中的复杂关系。

3 治疗

3.1 药物治疗 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶钙通道阻滞剂是症状型心肌桥一线治疗的首选药物。心肌桥的心肌纤维较普通心肌的细胞核较小,间质纤维化程度较高,这会导致心肌桥过度收缩,抑制桥下壁冠状动脉的充分扩张。 β 受体阻滞剂因其变力作用,降低心肌收缩力,缓解冠脉受压来减轻心肌桥引起的血流动力学障碍,并且还能够减少交感神经冲动(由用力或应激所致);另因其负性变时作用,通过降低心率从而能够增加冠状动脉充盈期。非二氢吡啶钙通道阻滞剂可通过减少伴发的血管痉挛,增加上述 β 受体阻滞剂的药理作用,从而提供额外的获益。这是上述药物能够缓解心肌桥伴随症状的主要原因。单纯的血管扩张剂不建议使用,硝酸酯类已被证明会引起继发性心动过速,反射性交感神经激活而引起心肌桥收缩力增强,加重壁冠状动脉的收缩期受压^[13],而其增强肌桥收缩力以及扩张肌桥近端冠脉这一联合特性,会加剧心肌桥近端逆向血流并进一步减少心肌供血及加重血流动力学紊乱,从而使症状恶化,并且会加速其近端动脉粥样硬化的形成。因此,除非合并有明显的冠脉痉

挛,血管扩张剂应避免常规使用^[6]。鉴于心肌桥病人发展为动脉粥样硬化的风险增加,我们提倡积极纠正危险因素,并应当考虑抗血小板治疗。针对抗血小板治疗的个体化需要,一种方法是行冠脉CTA或冠脉造影等检查以识别亚临床动脉粥样硬化。改善长期预后的还包括他汀类药物治疗^[1],这有助于减轻动脉粥样硬化负担。

3.2 手术治疗 对于药物治疗无效的症状型心肌桥病人,可尝试多种手术策略,如经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous coronary intervention, PCI)、肌切开术和冠状动脉旁路移植术。尽管支架植可以实现肌桥内壁冠状动脉的急性管腔获益,但似乎并没有改善长期预后,现已有一些对心肌桥行PCI术后疗效降低的报道,包括支架内再狭窄、支架内血栓形成、冠脉穿孔甚至支架断裂^[10,14-15]。在一项小型研究中,对于在接受最大限度的药物治疗仍难以改善的症状型心肌桥病人接受了药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)($n=8$)与裸金属支架(bare metal stent, BMS)($n=4$)植入,两组病人比较结果显示,DES组较BMS组,靶血管重建率更低,但两组的重建率均高于历史水平(相比于因动脉粥样硬化接受PCI治疗,在因症状型心肌桥而接受PCI治疗的病人中,再狭窄现象更为常见)^[16]。另一个研究评价了70例病人,他们因LAD的心肌桥近端冠脉粥样硬化病变而接受了以植入DES为主的PCI术,依据支架植入是否终止于心肌桥的近端或延伸入壁冠状动脉内,将他们分为两组。支架延伸入桥段内部的病人相比于支架终止于心肌近段的病人,其1年内靶血管重建率明显升高(24%比3%)^[17]。有趣的是,相对于那些终止于心肌桥段近段的支架,延伸入壁冠状动脉内部的支架最小横截面积也明显较小(4.8 mm²比5.8 mm²),表示在症状型心肌桥病人中,PCI术后再狭窄率较高,可能与桥腔管腔面积减少有关。另外,支架被心肌包裹而导致支架扩张不足,心肌对支架长期和周期性的机械应力易导致金属疲劳,造成支架受损甚至断裂,增加了再狭窄、血栓形成、冠脉穿孔和动脉瘤风险,最终造成灾难性后果^[10,14]。未来生物可吸收支架可能被设计出具有足够的径向强度,在其生物吸附阶段内,承受收缩压的同时能够安全地实现心肌内动脉的急性管腔获益,在重吸收后,由于残留的腔内薄纤维层的支撑作用,还能够留下一个更大的管腔。具有这些生物力学特性的支架能否研制出来,并经得起血管造影和预后研究的监测仍有待观察。尽管目前较少有随机临床试验去比较最优药物治疗方案和支架

植入术对心肌桥的疗效,但药物治疗似乎优于PCI^[18]。在对于最佳药物治疗无效、无明确禁忌证的症状型心肌桥病人中,缺血引导的支架植入术仍可能被考虑。

与PCI相比,其他手术治疗(即肌切开术或冠状动脉旁路移植术)似乎更能有效地控制心绞痛症状^[15]。肌切开术是尝试去纠正心肌桥异常的病理学状态,因此对于药物无效的症状性心肌桥病人以及造影提示收缩期冠状动脉压缩 $\geq 75\%$ 、具有心肌缺血或梗死的证据的病人来说,这可能作为治疗方案上的一种选择^[6]。但是,而当心肌桥过长($> 25\text{ mm}$)或过深($> 5\text{ mm}$)时,切开术的风险较大,潜在风险包括心室壁穿孔,室壁瘤形成与术后出血^[6],此时冠状动脉旁路移植术更被青睐^[19]。然而,该手术不能治愈心肌桥,当冠脉本身有良好的前向血流时,移植血管在竞争性血流中有再狭窄和闭塞的危险,因此临床治疗中该点需得到重视。目前尚无随机临床试验去比较强化药物治疗与手术治疗,仍有待进一步研究。

4 结论

尽管心肌桥通常被认为是一种良性的冠状动脉异常,但它可能通过多种机制启动动脉粥样硬化的发生,从而导致心肌缺血、急性冠脉综合征如急性心肌梗死等严重并发症的发生率增加。对于症状型心肌桥病人,治疗上首选 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶类钙通道阻滞剂为主的药物治疗,合并冠状动脉粥样硬化时,阿司匹林及他汀类药物有助于改善长期预后;手术治疗如PCI、肌切开术和冠状动脉旁路移植术能有效控制心绞痛症状,但需依据心肌桥生理结构选择合理的手术方案。在缺乏比较最佳药物治疗与手术治疗的随机试验的情况下,药物治疗似乎是绝大多数MB病人的首选治疗方法。仍有待更大规模的临床随机试验去揭示心肌桥病人的最佳治疗策略。

参考文献

- [1] LEE MS, CHEN CH. Myocardial bridging: an up-to-date review [J]. *J Invasive Cardiol*, 2015, 27(11):521-528.
- [2] TARANTINI G, MIGLIORE F, CADEMARTIRI F, et al. Left anterior descending artery myocardial bridging [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25):2887-2899.
- [3] ISHIKAWA Y, AKASAKA Y, SUZUKI K, et al. Anatomic properties of myocardial bridge predisposing to myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2009, 120(5):376-383.
- [4] 耿黎明, 张琳, 许献杰. 65例心肌桥临床与心电图特点分析 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(2):185-187.
- [5] SAMADY H, ESHTEHARDI P, MCDANIEL MC, et al. Coronary artery wall shear stress is associated with progression and transformation of atherosclerotic plaque and arterial remodeling in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2011, 124(7):779-788.
- [6] CORBAN MT, HUNG OY, ESHTEHARDI P, et al. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(22):2346-2355.
- [7] PATEL M, SWOFFORD B, DISTLER E. Myocardial bridge: bridging the differential diagnosis [J]. *BMJ Case Rep*, 2017. DOI: 10.1136/bcr-2017-221864.
- [8] DUYGU H. A bridge to coronary spasm: myocardial bridging [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 214:35-36.
- [9] WU S, LIU W, ZHOU Y. Spontaneous coronary artery dissection in the presence of myocardial bridge causing myocardial infarction: an insight into mechanism [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 206:77-78.
- [10] POURHOSEINI S, BAKHTIARI M, BABAEI A, et al. Increased risk of coronary perforation during percutaneous intervention of myocardial bridge: what histopathology says [J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2017, 9(2):108-112.
- [11] HUMPHREY JD. Vascular adaptation and mechanical homeostasis at tissue, cellular, and sub-cellular levels [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2008, 50(2):53-78.
- [12] MASUDA T, ISHIKAWA Y, AKASAKA Y, et al. The effect of myocardial bridging of the coronary artery on vasoactive agents and atherosclerosis localization [J]. *J Pathol*, 2001, 193(1):408-414.
- [13] YU M, ZHOU L, CHEN T, et al. Myocardial ischemia associated with a myocardial bridge with no significant atherosclerotic stenosis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15:165.
- [14] LU H, GE L, GE J. Coronary Aneurysm and stent fracture following stenting of a myocardial bridge [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2016, 87(1):e15-18. DOI: 10.1002/ccd.25815.
- [15] CERRATO E, BARBERO U, D'ASCENZO F, et al. What is the optimal treatment for symptomatic patients with isolated coronary myocardial bridge? A systematic review and pooled analysis [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2017, 18(10):758-770.
- [16] KUNAMNENI PB, RAJDEV S, KRISHNAN P, et al. Outcome of intracoronary stenting after failed maximal medical therapy in patients with symptomatic myocardial bridge [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(2):185-190.
- [17] TSUJITA K, MAEHARA A, MINTZ GS, et al. Impact of myocardial bridge on clinical outcome after coronary stent placement [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(10):1344-1348.
- [18] KAPLANIS I, MICHAS G, ARAPI S, et al. Myocardial bridge as a cause of pseudo-Wellens' syndrome [J]. *Hellenic J Cardio*, 2017, 58(6):453-455.
- [19] KIRIS T, KOPRULU D, ELMALI M, et al. A rare case of myocardial bridge involving left anterior descending, obtuse marginal and ramus intermediate coronary arteries [J]. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*, 2016, 13(4):368-369.

(收稿日期:2018-07-12,修回日期:2018-10-18)