

## 变异型心绞痛发病机制及其认识

曲茹虹 李璇 林宪如

**【摘要】** 变异型心绞痛是一种由冠状动脉痉挛所致的、心电图表现以 ST 段抬高为特征的特殊类型心绞痛。然而, 冠状动脉痉挛是如何产生并持续作用目前尚未完全明确, 可能与多种作用机制如冠状动脉内皮功能受损、自主神经功能紊乱、镁离子缺乏等因素有关。本文综述该类心绞痛发病机制的目前认识。

**【关键词】** 心绞痛, 变异型; 冠状血管痉挛; 内皮细胞; 镁缺乏; 发病机制; 自主神经功能紊乱

**Understanding of the pathogenesis of variant angina** Qu Ruhong, Li Xuan, Lin Xianru. Department of Cardiology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, China

Corresponding author: Lin Xianru, Email: xianrulin@medmail.com.cn

**【Abstract】** Variant angina is a special type of angina pectoris characterized by transient ST segment elevation in electrocardiogram and caused by coronary artery spasm. However, it is not yet entirely clear that how coronary spasm produces and maintains, which might involve a variety of mechanisms such as coronary artery endothelial impairment, autonomic nervous dysfunction and magnesium deficiency. In this article we reviewed the current understanding of the pathogenesis of variant angina pectoris.

**【Keywords】** Angina pectoris, variant; Coronary vasospasm; Endothelial cells; Magnesium deficiency; Pathogenesis; Autonomic nervous dysfunction

变异型心绞痛是指胸痛发作时心电图相应导联表现为ST段抬高的一类特殊类型的心绞痛。与其他类型的心绞痛由冠状动脉固定性狭窄或不稳定性斑块作为病理基础有所不同的是, 变异型心绞痛系由冠状动脉痉挛所致<sup>[1-2]</sup>。然而, 冠状动脉痉挛是如何启动及持续发生, 目前仍未完全明确。本文综述变异型心绞痛的发病机制及其认识。

### 一、冠状动脉内皮功能受损

冠状动脉内皮细胞功能受损, 不仅是动脉粥样硬化形成的始动因素, 而且在冠状动脉痉挛的发生中也起着非常重要的作用<sup>[3-4]</sup>。研究表明, 完整的动脉内皮细胞可合成和分泌一氧化氮(NO)、前列环素 I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) 等舒血管物质, 这些局部血管活性物质有扩张冠状动脉、调节冠状动脉血流的作用。尽管部分变异型心绞痛患者冠状动脉造影结果看似“正常”, 但实际上这些患者的冠状动脉已存在不同程度的动脉粥样硬化病变<sup>[5]</sup>, 有的可能仅仅是血管内膜增厚<sup>[6]</sup>。血管内皮细胞及功能由此出现不同

程度损伤, 表现为缩血管活性物质如内皮素(endothelin, ET) 等合成和分泌增多, 后者作用于动脉血管平滑肌, 可导致冠状动脉痉挛, 从而诱发心绞痛。目前已知存在多种内皮功能障碍的机制, 主要有内皮信号转导改变、L-精氨酸(L-arginine) 利用减少、NO 合酶表达减少、NO 合酶辅助因子减少以及活性氧的增加等。Kugiyama 等<sup>[7]</sup>对比了 21 例变异型心绞痛和 28 例健康对照者冠状动脉内注入 NO 合成抑制剂——NG-单甲基-L-精氨酸(NG-monomethyl-L-arginine, L-NMMA) 对冠状动脉内径的影响, 发现对照组冠状动脉管腔内径呈 L-NMMA 剂量依赖性减少, 而变异型心绞痛组则无明显变化, 同时还观察到注入硝酸甘油后变异型心绞痛组较对照组管腔内径明显扩大, 而对地尔硫卓则两组没有差别, 这些结果表明变异型心绞痛患者冠状动脉业已存在 NO 分泌明显缺乏。此外, 他们还报道对照组 L-NMMA 能抑制冠状动脉血流依赖性扩张, 而冠状动脉痉挛患者 L-NMMA 则对此无明显影响且依然对硝酸甘油呈明显扩张反应<sup>[8]</sup>, 这些报道提示变异型心绞痛患者冠状动脉内皮功能不全导致了 NO 基础释放量的明显不足, 此在冠状

动脉痉挛的发病中起了重要作用。

变异型心绞痛患者内皮功能受损导致内皮素分泌增加,也对冠状动脉痉挛的发生产生重要影响。Toyo-Oka 等<sup>[9]</sup>研究发现,变异型心绞痛患者行激发试验时冠状静脉窦及静脉血 ET-1 浓度分别较对照组升高 2.16 倍和 1.71 倍,而且左冠状动脉痉挛者 ET-1 短时由  $(2.27 \pm 0.14)$  pg/ml 降至  $(1.76 \pm 0.14)$  pg/ml,而右冠状动脉痉挛者则 ET-1 水平一直较低、无明显变化。Artigou 等<sup>[10]</sup>进一步观察研究发现,用甲基麦角新碱激发试验确诊的 6 例变异型心绞痛患者与对照组相比,基础状态下及冠状动脉痉挛期间 ET 平均水平明显增高;从时间分布上来看,清晨内皮素水平更高一些。Bungi 等<sup>[11]</sup>报道 1 例 70 岁男性患者每每酒后发作胸痛,患者入院期间在一次饮酒后 4.5 h 诱发出变异型心绞痛,心电图 II、III、aVF 导联 ST 段抬高;让患者饮酒后进行冠状动脉造影,左、右冠状动脉未见器质性狭窄病变,但饮酒后 5 h 患者出现右冠状动脉痉挛,乙酰胆碱激发试验亦显示右冠状动脉次全闭塞,对该患者 ET-1 测定结果显示,未饮酒前 ET-1 为 3.15 pg/ml,饮酒试验期间升高至 4.09 pg/ml(正常参考值  $< 2.30$  pg/ml),患者戒酒后 2 个月复查 ET-1 水平降至 2.88 pg/ml,该患者虽为个案报道,但提示饮酒导致的变异型心绞痛与 ET-1 存在某种关系。

## 二、自主神经功能失调 (sympathovagal imbalance)

临床观察发现,多数变异型心绞痛患者发病具有明显的昼夜节律性差异,表现为午夜至次晨为发病高峰,其他时段发作相对减少或不发病,这种“周期性”的变化特点提示自主神经功能的改变可能与变异型心绞痛发病存在一定关系。心绞痛发病时,患者多处于睡眠过程中或静息状态下,且心电图及 Holter 所记录的发病过程均显示心率不快甚或偏慢,这些都表明发病时有迷走神经张力升高。对变异型心绞痛患者所做的心率变异性分析及静脉内输入胰岛素后进行的相应去甲肾上腺素释放测定表明,该类患者存在明显的迷走神经张力增高及冠状动脉对儿茶酚胺刺激的高反应性,这些可能与触发冠状动脉痉挛有关<sup>[12]</sup>。Takase 等<sup>[13]</sup>报道 1 例并发致命性心室颤动的变异型心绞痛患者,系列动态心电图监测显示冠状动脉痉挛发作之前有反映迷走神经 (vagal nerve) 兴奋性增强的高频频谱 (high-frequency spectra) 出现,提示患者发病与迷走神经兴奋有关。迷走神经兴奋时,其神经末梢释

放乙酰胆碱,通过作用于动脉血管壁上的  $M_3$  受体,产生直接冠状动脉扩张作用而不表现血管痉挛,但血管内皮功能受损时则当例外,冠状动脉对乙酰胆碱呈缩血管反应。Yasue 等<sup>[14]</sup>报道向 28 例变异型心绞痛患者冠状动脉内注入乙酰胆碱 ( $10 \sim 80 \mu\text{g}$ ),可诱发出胸痛及心电图 ST 段抬高或压低,同时血管造影可显示冠状动脉痉挛,其中 8 例患者在静脉内注射阿托品  $1.0 \sim 1.5 \text{ mg}$  后再重复冠状动脉内注入乙酰胆碱则不能诱发冠状动脉痉挛,从而证实了迷走神经活性增加可能在变异型心绞痛发病中起了一定作用。同时,迷走神经活动增强时亦可导致继发性交感神经兴奋性增加,后者通过释放大甲肾上腺素、从而刺激大的冠状动脉内的  $\alpha$  受体、导致血管痉挛。

此外,变异型心绞痛中产生的难以用冠状动脉痉挛解释的缓慢性心律失常也与迷走神经兴奋本身有关。我们曾收治 1 例男性变异型心绞痛患者,其发病与前降支痉挛有关,但患者心绞痛发作时同时出现 II 度 II 型房室传导阻滞,我们推测该缓慢性心律失常应是迷走神经直接兴奋的结果<sup>[15]</sup>,而非继发于前降支痉挛所产生的急性前壁缺血。

然而,也有一些研究认为变异型心绞痛的发病可能与交感神经兴奋有关。冷加压试验是一种交感神经反射性刺激因素,Raizner 等<sup>[16]</sup>报道 35 例胸痛综合征者用冠状动脉造影定量分析与冷加压试验结合进行观察,结果显示正常人冠状动脉各段的管径即有明显缩小,而变异型心绞痛组则最为显著,提示后者的发病机制可能与交感神经张力增高、导致冠状动脉痉挛有关。对变异型心绞痛患者进行心脏质谱分析发现,心绞痛发作前 5 min 低频成分明显增加,表明交感神经活性增强,也就是说,交感神经的高反应性可能触发了冠状动脉痉挛。Miwa 等<sup>[17]</sup>借助动态心电图对 18 例夜间 2 点~清晨 7 点之间发作变异型心绞痛的患者进行心率变异性分析,比较心绞痛发病前 1 h 内每 10 min 的高频成分变异系数 (CVHF) ( $0.15 \sim 0.40 \text{ Hz}$ ) 及低频变异系数 (CVLF) ( $0.04 \sim 0.15 \text{ Hz}$ ),发现心绞痛发病前 10 min 内 CVHF 与发病 10 min 前及 20 min 前时段内无明显不同,而 CVLF 及 CVLF/CVHF 比值较发病 10 min 前及 20 min 前时段内分别明显增多,也证实变异型心绞痛发病前有明显的交感神经系统激活。如前所述,交感神经兴奋可刺激冠状动脉上的  $\alpha$  肾上腺素受体,引起冠状动

脉收缩,但同时 $\beta_2$ 受体兴奋又可引起冠状动脉扩张,在某些特殊情况下,交感神经兴奋对冠状动脉 $\alpha$ 受体的作用可能远远超过了对 $\beta_2$ 受体的兴奋效应,从而导致整体上冠状动脉呈现痉挛作用。Yasue等<sup>[18]</sup>先给予4例变异型心绞痛患者口服普萘洛尔阻断心脏及其血管上的 $\beta$ -受体,而后再给予患者皮下注射肾上腺素(epinephrine),结果可诱发出心电图ST段抬高及冠状动脉造影证实的冠状动脉痉挛,表明变异型心绞痛可由 $\alpha$ -肾上腺素受体介导发病。各种刺激如寒冷、剧痛、情绪波动等,可以通过交感神经兴奋引起反射性冠状动脉痉挛、引发变异型心绞痛。

实际上,自主神经功能紊乱在变异型心绞痛发病中的作用并不能简单地归结为交感神经抑或是迷走神经兴奋所致,而是二者功能失衡的作用结果。Tan等<sup>[19]</sup>用离散小波变换(wavelet transform, WT)方法分析了变异型心绞痛患者发病前的心率变异性,以探讨自主神经张力改变与患者冠状动脉痉挛的关系,发现变异型心绞痛患者发病前先有交感神经活性降低,然后迷走神经活性的增强作用可能在触发冠状动脉自发性痉挛中起了重要作用,继而所致的继发性交感神经活性增加可能加剧了冠状动脉痉挛,其结果终致心绞痛的发作;也可能在不同患者,交感神经或迷走神经所起的作用有所侧重。总之,在变异型心绞痛发病中,是自主神经张力失衡导致冠状动脉平滑肌功能紊乱,从而引发冠状动脉痉挛,而不仅仅是迷走神经或者交感神经的单一性作用。

### 三、镁缺乏在冠状动脉痉挛中的作用

镁是细胞内仅次于钾的阳离子,在细胞的新陈代谢中具有十分重要的作用,可参与多种生理功能的调节。镁具有舒张血管平滑肌作用,可扩张动脉血管、使外周血管阻力降低、心脏后负荷减轻,可用于高血压急症的降压治疗及防治心肌梗死后心力衰竭的发生。

很早就有学者发现,犬冠状动脉离体孵育后暴露于不同浓度的镁溶液中可表现不同程度的血管张力,突然去除浸泡液中的镁会使冠状动脉基础张力增加,而高浓度的镁可使冠状动脉收缩性降低,无论是小冠状动脉还是较大冠状动脉,缺镁均能明显增强冠状动脉对去甲肾上腺素、乙酰胆碱、血清素、血管紧张素及钾离子的收缩反应<sup>[20]</sup>。随后的临床研究发现,变异型心绞痛患者可能与体内镁离子

缺乏有关<sup>[21-22]</sup>。Goto等<sup>[21]</sup>对20例变异型心绞痛患者行静脉内补镁负荷试验并与21例无缺血性心脏病的健康受试者进行比较,发现多数患者存在镁缺乏。Satake等<sup>[22]</sup>还对变异型心绞痛的发作频度与体内镁浓度的关系进行了观察,他们将18例男性变异型心绞痛患者按照发作频率分为2组,第一组患者每周心绞痛发作次数 $\geq 4$ 次,计7例,第二组患者每周心绞痛发作次数 $< 4$ 次,计11例,对患者行镁离子负荷试验,测定24h镁离子滞留率(24h magnesium retention rate),硫酸镁按0.2 mmol/kg体重计算剂量、溶于5%葡萄糖溶液中静脉滴注4h以上,补镁前后收集24h尿液测得24h尿镁浓度并计算24h镁离子滞留率:24h镁离子滞留率(%) =  $[1 - (\text{静滴后24h尿镁浓度} - \text{静滴前24h尿镁浓度}) / \text{总镁静滴量}] \times 100\%$ ;同时测定两组患者血清、单核细胞及红细胞镁浓度变化,结果发现第一组患者24h镁离子滞留率为(63.5 $\pm$ 7.6)%,明显高于第二组患者[(24.9 $\pm$ 2.7)%,  $P < 0.01$ ],而单核细胞及红细胞镁含量分别为(156.3 $\pm$ 13.5) fg/cell和(3.5 $\pm$ 0.5) fg/cell,明显低于第二组患者[单核细胞及红细胞镁含量分别为(212.1 $\pm$ 6.9) fg/cell和(5.2 $\pm$ 0.4) fg/cell,  $P < 0.05$ ];而且,单核细胞与红细胞镁含量与变异型心绞痛发作频次呈明显负相关( $r$ 分别为-0.78和-0.62,  $P < 0.01$ ),表明镁缺乏与变异型心绞痛发作之间存在明显相关性。国内相关研究也证实变异型心绞痛患者胸痛发作频率与细胞内镁离子浓度呈负相关<sup>[23]</sup>。缺镁使细胞内钙离子浓度升高,从而引起血管平滑肌痉挛,特别是有动脉粥样硬化的冠状动脉更易发生痉挛;缺镁时血管对各种缩血管物质的反应性增加,可使冠状动脉张力进一步升高。此外,镁缺乏还可使冠状动脉对乙酰胆碱和过度换气导致的痉挛作用的敏感性增加,从而使补镁成为变异型心绞痛一种潜在的治疗方法<sup>[24]</sup>。

### 四、其他因素

许多其他因素亦可导致冠状动脉痉挛。动物实验中发现,痉挛的冠状动脉段对麦角新碱和硝酸酯类药物甚为敏感,说明易发生痉挛的冠状动脉具有高度敏感性。此外,某些药物如可卡因等亦可诱发冠状动脉痉挛,在某些患者的发病中起了较为重要的作用。

总之,冠状动脉痉挛的发生机理非常复杂,可能非单一机制所致。临床上,变异型心绞痛发病时

其冠状动脉痉挛可能是以一种机制为主导、多种机制参与的复杂病理过程。此外,个别表现为变异型心绞痛的患者其发病机制亦可能为血栓<sup>[25]</sup>和其他病变。Ahn等<sup>[26]</sup>首次报道1例29岁的女性变异型心绞痛患者,冠状动脉造影及血管内超声并未发现“粥样硬化病变”,行激发试验期间观察到右冠状动脉中段夹层并致病情加重,期间并未见到冠状动脉痉挛的征象,笔者认为该例变异型心绞痛是由冠状动脉夹层所致。然而,冠状动脉造影中所观察到的这些夹层或血栓与痉挛有无关系,是否为变异型心绞痛的独立发病机制尚有待于研究。

### 参 考 文 献

- [1] Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, et al. Coronary artery spasm—clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment[J]. *J Cardiol*, 2008, 51(1): 2-17.
- [2] JCS Joint Working Group. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2008) [J]. *Circ J*, 2010, 74(8): 1745-1762.
- [3] Kawano H, Ogawa H. Endothelial dysfunction and coronary artery spasm[J]. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*, 2004, 4(1): 23-33.
- [4] Kawano H, Node K. The role of vascular failure in coronary artery spasm[J]. *J Cardiol*, 2011, 57(1): 2-7.
- [5] 曾定尹, 张海山. 冠状动脉痉挛与冠状动脉疾病[J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(增刊): 49-51.
- [6] Miyao Y, Kugiyama K, Kawano H, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in patients with coronary spastic angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(2): 432-437.
- [7] Kugiyama K, Yasue H, Okumura K. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina[J]. *Circulation*, 1996, 94(3): 266-272.
- [8] Kugiyama K, Ohgushi M, Motoyama T, et al. Nitric oxide-mediated flow-dependent dilation is impaired in coronary arteries in patients with coronary spastic angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30(4): 920-926.
- [9] Toyo-Oka T, Aizawa T, Suzuki N, et al. Increased plasma level of endothelin-1 and coronary spasm induction in patients with vasospastic angina pectoris[J]. *Circulation*, 1991, 83(2): 476-483.
- [10] Artigou JY, Salloum J, Carayon A, et al. Variations in plasma endothelin concentrations during coronary spasm[J]. *Eur Heart J*, 1993, 14(6): 780-784.
- [11] Bungi K, Sumio M, Kazuo O, et al. A case of Alcohol-induced Variant Angina Associated with High Level of Plasma Endothelin-1[J]. *Respiration and Circulation*, 1999, 47(2): 191-195.
- [12] Saitoh T, Kishida H, Hanashi A, et al. Coronary hyperreactivity to adrenergic stimulation and increased nocturnal vagal tone trigger coronary vasospasm[J]. *Jpn Circ J*, 1998, 62(10): 721-726.
- [13] Takase B, Kato R, Arakawa K, et al. Vagal nerve-mediated vasospasm-induced lethal ventricular fibrillation[J]. *J Electrocardiol*, 2006, 39(2): 183-187.
- [14] Yasue H, Horio Y, Nakamura N, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm[J]. *Circulation*, 1986, 74(5): 955-963.
- [15] 林宪如, 戴红艳, 阎娜. 变异型心绞痛伴阵发性多形性室性心动过速、II°房室传导阻滞 1例[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2012, 26(4): 374.
- [16] Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, et al. Provocation of Coronary Artery Spasm by Cold Test[J]. *Circulation*, 1980, 62(5): 925-932.
- [17] Miwa K, Igawa A, Miyagi Y, et al. Alterations of autonomic nervous activity preceding nocturnal variant angina: sympathetic augmentation with parasympathetic impairment[J]. *Am Heart J*, 1998, 135(5 Pt 1): 762-771.
- [18] Yasue H, Touyama M, Kato H, et al. Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography[J]. *Am Heart J*, 1976, 91(2): 148-155.
- [19] Tan BH, Shimizu H, Hiromoto K, et al. Wavelet transform analysis of heart rate variability to assess the autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm of variant angina[J]. *J Electrocardiol*, 2003, 36(2): 117-124.
- [20] Turlapaty PD, Altura BM. Magnesium deficiency produces spasms of coronary arteries: Relationship to etiology of sudden death ischemic heart disease[J]. *Science*, 1980, 208(4440): 198-200.
- [21] Goto K, Yasue H, Okumura K, et al. Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 1990, 65(11): 709-712.
- [22] Satake K, Lee JD, Shimizu H, et al. Relation between severity of magnesium deficiency and frequency of anginal attacks in men with variant angina[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 28(4): 897-902.
- [23] 杨彪, 郭航远, 邢杨波, 等. 变异型心绞痛胸痛发作频率与细胞内镁离子浓度的相关性探讨[J]. *心脑血管病防治*, 2010, 10(5): 331-332.
- [24] Ajani AE, Yan BP. The mystery of coronary artery spasm[J]. *Heart Lung Circ*, 2007, 16(1): 10-15.
- [25] 刘英明, 李天昌, 杨晔. 冠状动脉血栓形成致变异型心绞痛 1例[J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(1): 46.
- [26] Ahn SG, Tahk SJ, Choi JH, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection Manifested during Ergonovine Test and Treated with Intravascular Ultrasound Guided Stenting: A Case Report[J]. *Korean Circulation J*, 2005, 35(3): 264-268.

(收稿日期: 2014-02-28)

(本文编辑: 张岚)