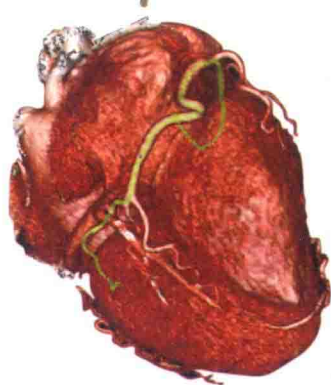
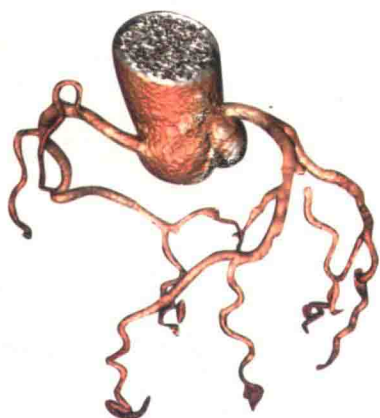


主 编 张高星 主 审 陈纪言



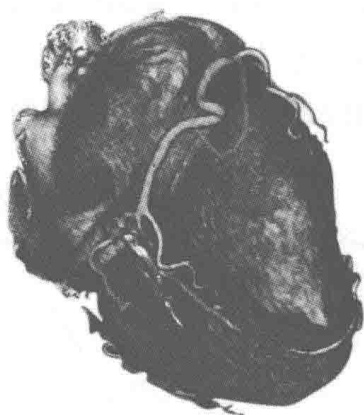
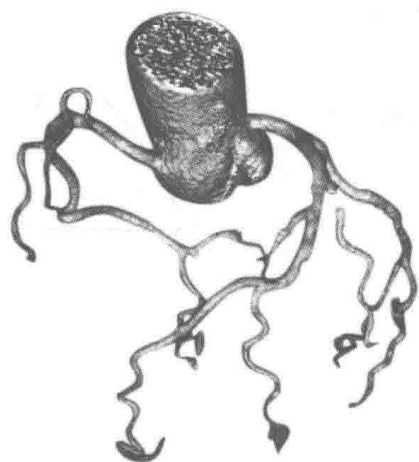
右冠状动脉疾病 现状与进展

Right Coronary Artery Disease
Current Status and Future Prospects



中国科学技术出版社
CHINA SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

主 编 © 张高星 主 审 © 陈纪言



右冠状动脉疾病 现状与进展

Right Coronary Artery Disease
Current Status and Future Prospects

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

右冠状动脉疾病现状与进展 / 张高星主编. —北京:
中国科学技术出版社, 2014. 11

ISBN 978 - 7 - 5046 - 6741 - 0

I. ①右… II. ①张… III. ①冠状血管—动脉疾病—
诊疗 IV. ①R543. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 243897 号

责任编辑 张楠 杨丽

封面设计 中尚图

责任校对 杨京华 凌红霞

责任印制 张建农

出 版 中国科学技术出版社
发 行 科学普及出版社发行部
地 址 北京市海淀区中关村南大街 16 号
邮 编 100081
发行电话 010 - 62173865
传 真 010 - 62179148
投稿电话 010 - 62176522
网 址 <http://www.cspbooks.com.cn>

开 本 710mm × 1000mm 1/16
字 数 486 千字
印 张 28
版 次 2014 年 11 月第 1 版
印 次 2014 年 11 月第 1 次印刷
印 刷 北京紫瑞利印刷有限公司
书 号 ISBN 978-7-5046-6741-0/R · 1791
定 价 99.00 元

(凡购买本社图书, 如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换)

编委会

主 编 张高星

副 主 编 侯玉清 谭文锋 彭宇程 张学芳

学术秘书 孙 刚 高伟栋

主 审 陈纪言

编 委 (按汉语拼音排序)

白世茹	陈基华	陈康寅	陈钦贤	陈相猛
陈怡琳	陈永跃	丛洪良	邓冰清	董吁钢
杜志民	段晓蓓	方 红	傅向华	高伟栋
何利伟	侯玉清	黄南清	黄启祥	黄浙勇
金冬霞	金志发	赖浚兴	李公信	李志全
李治安	梁春坡	林雪梅	刘 斌	刘 星
刘金学	刘香军	龙晚生	卢成志	鹿庆华
马 旗	聂如琼	彭 健	彭宇程	邱艳霞
任 强	沈学东	史永锋	帅文欢	宋岸坚
苏中州	孙 刚	孙炎华	谭文锋	陶 军
佟新竹	王 舒	王露朝	王齐兵	魏峰涛
吴同果	吴宇红	杨 娅	于汇民	翟金金
张 梅	张 森	张 振	张爱元	张东辉
张高星	张学芳	赵 航	赵兴山	郑心田
郑学鸥	周忠江	庄晓东		

前 言



右冠状动脉疾病和左冠状动脉疾病同样是临床中常见疾病，严重影响和威胁人类健康和生活质量。但在临床实际工作中，我们发现很多心血管科、放射科和超声科等医生对右冠状动脉疾病缺乏认识，对其诊断、鉴别诊断和处理更缺乏经验。近几十年来，人类对右冠状动脉疾病的认识在许多方面取得了很大进展。然而，目前国内外尚无有关的专著，在这一背景下，对这一领域进行及时整理，已经成为一项重要而迫切的工作。365 心血管网 (www.365heart.com) 和本书编委会共同邀请了国内一批专家学者，其中有许多对本学科国内外动态知之甚深的专家，共同努力撰写完成此书。

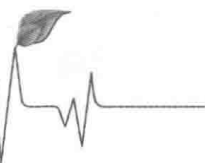
本书包括4个部分，即右冠状动脉的解剖、右冠状动脉缺血性疾病、右冠状动脉闭塞性疾病和右冠状动脉其他疾病。尽管冠状动脉发育变异发病率极低，且多见于右冠状动脉，但对于年轻心肌梗死患者，是具有重要临床意义的，其重点包括右冠状动脉闭塞引起的右心心梗的临床表现、血流动力学改变、辅助检查、鉴别诊断、并发症、治疗方案及临床预后等。最后，本书还对与右冠状动脉有关的疾病如超声心动图评价右心功能指南、射频消融相关的右冠状动脉损伤和主动脉夹层撕裂累及右冠状动脉病变等做了介绍，力求更加全面地囊括与右冠状动脉有关的疾病。

希望本书能对广大临床工作者有所借鉴，最终使患者受益，那将是我们的期望和荣耀。由于水平有限，经验不足，加之许多作者是年轻的学者，难免会有不足和错漏之处，欢迎各位同道不吝批评和指正。

陈文生

2014年10月

序 言



随着改革开放政策的实施，经济飞速发展，我国现已成为仅次于美国的世界第二大经济体。目前我国物资丰富，人民生活条件改善，但不少人的工作和生活习惯，尤其是饮食习惯逐渐发生不良变化，从而影响身体健康。例如日间辛勤工作而夜间通宵娱乐；从事主要采取静坐位完成的工作，却不注意进行运动锻炼；紧张脑力或体力劳动之后，不寻求放松精神或肌肉的措施；进食过饱，食物热量超标，食物中动物性脂肪、胆固醇、糖、盐含量过多；加之吸烟、酗酒等不良习惯，造成血脂异常、高血糖、高血压、肥胖等一些致动脉粥样硬化的危险因素增多，引起动脉尤其是冠状动脉和脑动脉粥样硬化。凡此因素，使我国由冠状动脉粥样硬化引起心肌缺血甚至坏死的冠心病患病率不断增高。从 20 世纪 70 年代开始，冠状动脉粥样硬化已成为复旦大学两附属综合性医院成人住院心脏病病人中最常见的病种。国家心血管病中心编写的《中国心血管病报告 2013》指出：2008 年全国第 4 次调查城、乡人民冠心病的患病率分别为 15.9% 和 4.8%，较 2003 年第 3 次调查大幅增高；2011 年城、乡人民冠心病死亡率分别为 95.97/10 万和 75.72/10 万，较上年度增高，而且近 8 年来都在逐年度而增高。在这样的情况下，加强冠心病的防治、降低冠心病的患病率和死亡率、保护人民身体健康已成为我国卫生工作中的一个重要任务。

自 20 世纪 50 年代开始，我国医学界开展对冠心病的普查和预防工作。70 年代开展选择性冠状动脉造影这一确诊冠心病的“金标准”从而促进了心脏外科开展重建冠脉血流的冠状动脉旁路移植手术（CABG）。80 年代开展药物溶解血栓和微创的经皮冠状动脉介入治疗（PCI）等重建冠脉血流的疗法，特别是冠脉内球囊扩张和支架置入术，以其手术创伤微小的优势，深受心内科医师和患者的欢迎，目前，年手术量达到 30 万例左右，技术水平达到国际先进标准。

广东省江门市中心医院心内科主任张高星博士是心血管病介入治疗的专家，他在开展和推广介入治疗冠心病的过程中注意到冠状动脉的左右两个系统，共有4个大的分支：左冠状动脉主干、左前降支、左回旋支和右冠状动脉。左右冠状动脉系统的解剖结构不同，其血流动力学变化各异，它们罹患粥样硬化时病变的发生和发展也各有不同的规律。如右冠状动脉系统患病率较左冠状动脉系统低，右冠状动脉闭塞导致孤立性右室心肌梗死很少见，且常同时伴有左室下后壁心肌梗死，因而两个系统的病变产生各自不同的临床表现，诊断和治疗措施也不完全一样。鉴于目前临床医师对左冠状动脉系统疾病已相当熟识，对其处理的策略也有深入的研究，而对右冠状动脉系统疾病的研究相对较少，且国内外尚无有关右冠状动脉病的专著足以提供临床医师参考，为此，张高星博士约请南方医科大学侯玉清教授、江门市中心医院谭文锋、彭宇程和张学芳等医师，联络国内73位专家共同编写了《右冠状动脉疾病现状与进展》一书，并请广东省心血管病研究所陈纪言教授审阅，由中国科学技术出版社出版。本书以综述式的文体阐述了右冠状动脉的解剖学、右冠状动脉缺血性疾病、右冠状动脉闭塞性疾病和动脉粥样硬化以外的其他病因引起的右冠状动脉疾病的现状和近年的进展。本书内容丰富，涵盖右冠状动脉疾病的病理解剖、病理生理、临床表现、诊断和治疗的特点，评论深入，涉及许多诊治方面的新观点，对希望进一步了解诊治右冠状动脉疾病的心脏内、外科工作的临床医师，将是一本很有参考价值的专著。在本书行将出版之际，张高星主编邀我作序，使我得以览阅全书，先睹为快，乐予作序，向读者推荐。

陈灏珠

中国工程院院士
复旦大学附属中山医院教授
上海市心血管病研究所名誉所长

2014年9月

目 录

第一部分 右冠状动脉的解剖

冠状脉管系统的形成	黄南清	郑学鸥	侯玉清 (3)
右冠状动脉的解剖学	彭宇程	谭文锋	(16)
右冠状动脉起源异常		吴同果	(21)
编织样右冠状动脉	林雪梅	张高星	(30)
先天性双右冠状动脉畸形现状与进展	吴宇红	张高星	(35)
右冠状动脉瘘		吴同果	(40)

第二部分 右冠状动脉缺血性疾病

右房缺血对右心功能的影响	赵兴山	马 旗	翟金金 (49)
右心心肌缺血的病理生理与治疗	孙炎华	谭文锋	(52)
右室心肌缺血的血流动力学改变	邱艳霞	张东辉	(59)
心肌缺血预处理之右心研究	陈基华	彭宇程	(65)
切应力调控内皮稳态与右冠状动脉疾病防治的新进展	佟新竹	陶 军	(68)
左冠状动脉还是右冠状动脉, 哪个更容易受到粥样硬化的影响?		刘 星	(75)
梗死前心绞痛对右室心肌梗死的预测及意义	卢成志	梁春坡	(84)
右心心肌缺血的临床表现和治疗	黄浙勇	王齐兵	(88)
超声心动图诊断右室心肌缺血和梗死的进展	苏中州	张高星	沈学东 (96)

第三部分 右冠状动脉闭塞性疾病

急性右室心肌梗死的历史与现状	高伟栋	张高星	(111)
----------------------	-----	-----	---------

急性右室心肌梗死之右室结构、氧供与需求的特征

.....	刘 斌	史永锋 (119)
右心心肌梗死的病理生理特点	张 梅	王 舒 帅文欢 (122)
右心心肌梗死的诊断、治疗与评估	丛洪良	金冬霞 (140)
右室心肌梗死临床表现的決定因素	张学芳	谭文锋 张高星 (150)
右冠状动脉梗阻导致心肌梗死的临床表现与预后	李公信	王露朝 (154)
下壁合并右室心肌梗死的临床预后	于汇民	陈永跃 (164)
右冠脉与左回旋支相关急性下壁心肌梗死的区别	张 梅	刘香军 (172)
急性右室心肌梗死的临床表现	张学芳	彭宇程 张高星 (178)
右室心肌梗死并发症的诊断与治疗		

.....	张学芳	李志全	刘金学	张高星 (186)
急性心肌梗死后室间隔穿孔的诊断与治疗				

.....	张学芳	孙 刚	张高星 (191)
单纯右室心肌梗死	张学芳	孙 刚	张高星 (197)
右冠状动脉疾病及右室心肌梗死	侯玉清	周忠江	(202)
急性右室心肌梗死的介入时代新视点	张学芳	孙 刚	张高星 (221)
急性右室心肌梗死的体表心电图研究进展			

.....	黄启祥	彭宇程	方 红 (230)
急性正后壁心肌梗死的体表心电图特征	黄启祥	彭宇程	方 红 (236)
急性下壁心肌梗死罪犯血管的预测——体表心电图的价值			

.....	黄启祥	彭宇程	方 红 (240)
急性右心心肌梗死的心血管磁共振诊断和应用			

.....	陈相猛	金志发	龙晚生 (247)
急性右心心肌梗死生理节律的恢复			董吁钢 (256)
阿托品在急性心肌梗死相关缓慢心律失常的应用	宋岸坚		张高星 (264)
急性右室心肌梗死的溶栓治疗评价	傅向华		白世茹 (268)
血管成形术是右室心肌梗死的最优解决方案吗?	聂如琼		邓冰清 (271)
正性肌力药物在急性右心心肌梗死治疗中的应用	张爱元		张 振 (275)
利尿剂应该在右心心肌梗死治疗中避免吗?	魏峰涛		鹿庆华 (280)
利尿剂在急性右心室心肌梗死治疗中的地位	谭文锋		彭宇程 (283)
急性右室心肌梗死的前负荷优化治疗	高伟栋		张高星 (287)

冠脉介入治疗的无保护左主干患者：右冠脉慢性闭塞性病变的处理

.....	张高星	邱艳霞 (294)
-------	-----	-----------

右冠状动脉搭桥移植血管的选择——动脉优于静脉?

.....	陈康寅	郑心田 (300)
IABP 在急性右心心肌梗死治疗中的应用	孙刚	谭文锋 (305)
右心室心肌梗死中的右室辅助装置治疗	孙刚	张高星 (311)
右冠状动脉指引导管的选择和操作	彭宇程	谭文锋 (318)

第四部分 右冠状动脉其他疾病

右冠状动脉瘤	赖浚兴	孙炎华 (335)
右冠状动脉瘘的诊断和治疗 (一)	任强	(344)
右冠状动脉瘘的诊断和治疗 (二)	任强	(353)
右冠状动脉发育异常的 CT 诊断和应用	陈相猛	陈钦贤 龙晚生 (368)
右冠状动脉瘘的心血管磁共振诊断	陈相猛	段晓蓓 龙晚生 (376)
右冠状动脉起源和开口异常的超声诊断	陈怡琳	沈学东 杨娅 李治安 (383)
右冠状动脉瘘的超声诊断	陈怡琳	沈学东 杨娅 李治安 (391)
超声心动图评价右心功能	张梅	张森 (403)
2010 年美国超声心动图学会推荐的成人右心功能评价指南的解读	赵航	沈学东 (410)
射频消融与右冠状动脉损伤	何利伟	彭健 (422)
主动脉夹层撕裂累及右冠状动脉病变的诊治进展	杜志民	庄晓东 (428)

第一部分

右冠状动脉的解剖



冠状脉管系统的形成

广东省中山市小榄人民医院 黄南清 郑学鸥

南方医科大学附属南方医院 侯玉清

在人类及大多数有脉管系统的物种中,心脏在胚胎早期就形成了(人类大约在胚胎期第三周完成原始心管折叠,形成四腔心脏和独立的肺动脉及主动脉),原始心管系统的养分、氧气的供应直接来源于心室。早期的心脏发育使心室壁增厚,心肌细胞增多,胶原蛋白减少,心内膜逐渐产生小梁,形成心内膜衬里的窦状隙系统(endocardial-lined sinusoidal or lacunary system),最终缩小了心室腔氧气、养分向心肌扩散的距离。随着毛细血管的发育,窦状隙系统逐渐退化,但仍在胚胎期对心肌的供养中起重要作用^[1]。因窦状隙并不能形成心脏的循环系统,随着心肌层致密结构的增厚,简单扩散方式不能满足养分的供应,冠脉系统的形成就成为必然。心脏的冠脉系统包括冠状动脉、冠状静脉及毛细血管床,其穿透心肌层,并将养分及氧气输送到心肌层,成为心脏供养的主要来源。

一、冠脉系统的结构

冠状动脉血流来源于升主动脉,左右冠状动脉的开口位于主动脉瓣窦口,也是含氧血的开始部位。这些动脉按照固定的径路在心脏表面的心外膜延伸并不断分支穿透心肌,再由小的肌性动脉逐层分支,最终形成毛细血管床均匀分布在心肌内。静脉系统则与动脉并行不断汇总流向冠状窦,通过冠状窦最终在大静脉的开口下方回流至右心房。虽然冠状动脉和静脉系统并行在心脏表面,但是冠状动、静脉的起始和终点却不同。

从组织学上看,冠状动脉系统和身体其他部位的动脉相似。血管壁包括连续的内皮结构和弹性膜结缔组织层共同组成的内膜,平滑肌细胞和弹性纤维组成中层膜,以及由结缔组织细胞和纤维细胞组成的外膜。冠状动脉走行在心外膜内,被称为弹性动脉,与其他部位的弹性动脉相比,其含平滑肌的

数量较多, 而含弹性纤维的成分较少。

冠脉系统主干和主要穿支的变异很大, 通常有两条冠状动脉主干从主动脉发出, 但是在 50% 人群中存在第三条动脉主干。这些主要动脉走行在心外膜下的结缔组织内, 左右冠状动脉组成环房室沟的动脉环, 并不断分支。多数人的动脉环来源于左冠状动脉的左旋支, 另一部分则来源于右冠状动脉。主要的心外膜动脉从该动脉环中分出, 在心室背侧面有 4 个主要降支, 54% 的人 3 条分支来源于左冠脉, 1 条来源于右冠脉。46% 的人则有各种变异。更小的下一级分支是肌性穿支动脉, 其变异性更大。

二、冠脉系统来源

心脏由几种主要的细胞类型组成, 包括: 心肌细胞、心内膜内皮细胞、成纤维细胞、血管平滑肌细胞和血管内皮细胞。这些细胞有着不同的来源。关于冠脉系统的起源, 目前普遍认为来自于心外膜。在多种物种研究中证实, 从心外膜发出的血管芽或血岛样结构是冠脉系统的起源。

(一) 心外膜来源

1. 心外膜发源于中胚层的原始体腔

冠脉系统的发育开始于心管发育阶段。当早期心管折叠完成时, 心管仅有两层结构, 心内膜内皮层和心外膜细胞层, 在接下来的几小时, 心外膜细胞层在房室沟处覆盖了裸露的心肌层并形成前体心外膜器官 (proepicardial organ, PEO)。PEO 为类似囊泡状结构, 每个囊泡结构内含多样的间皮细胞和包绕间皮细胞的液态成分。PEO 是由临近发育中的肝脏 (横膈膜) 的胚内体腔背侧壁生长而来。这些囊泡状细胞簇在背侧房室沟表面展开, 环状扩散并在心室表面衔接, 在房室沟部位形成一个环。随后, 心外膜进一步向两侧扩散, 一侧朝向心房和静脉窦, 另一侧向近端流出道 (心球) 方向。

2. 心外膜前体细胞迁移和转化

心外膜前体细胞由横膈膜的单层上皮细胞迁移而来, 经历了上皮-间充质细胞的转换 (epithelial-to-mesenchymal transition, EMT), 并且出现在心外膜下结缔组织内^[2]。

(1) 心外膜前体细胞的迁移和黏附: 心外膜前体细胞 (即横膈膜上皮细胞) 迁移并黏附至心肌表面需要多种分子参与。在小鼠体内, 在原始横膈中出现的前体心外膜细胞表达 $\alpha 4$ 整合素 ($\alpha 4$ -integrin) 并迁移到心脏表面, 在 $\alpha 4$ 整合素基因缺失的小鼠体内心外膜的形成受限^[3]。血管细胞黏附分子

(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 是 $\alpha 4$ 整合素的配体, 在 VCAM-1 基因缺乏的小鼠体内同样也出现了心外膜发育受限^[4], 这两项实验的一致性说明 VCAM-1 和 $\alpha 4$ 整合素在上皮细胞迁移过程中起重要作用。促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 在心外膜附着中也扮演了重要角色, 在促红细胞生成素基因缺陷或促红细胞生成素受体基因缺陷的小鼠胚胎内出现了心外膜的分离^[5]。另外, 前体心外膜细胞还表达细胞外蛋白: 波连蛋白、纤连蛋白和腱糖蛋白-x, 可能与细胞迁移有关。

(2) 心外膜前体细胞的转化: 随着横膈膜上皮细胞的迁移, 上皮细胞层增厚, 一些细胞开始与横膈膜上皮细胞层分离, 并转变为可自由迁移的间充质细胞, 在心外膜下形成结缔组织层。这种转变属于上皮-间充质细胞转换, 在胚胎发育的其他多种器官形成中也起重要作用 (例如胰腺内分泌结构和肾脏形成)。但是在 EMT 转化过程中, 能由间充质细胞分化出血管内皮细胞和平滑肌细胞则是心外膜所特有的。EMT 转化过程受特殊的调控, 其具体调控因子及机制也是目前研究的热点。早期的研究发现 GATA 转录因子在多种器官发育过程中起重要作用, 其失活也可影响间充质细胞的分化。新近的研究发现, FOG-2 (GATA 的协因子) 调控的信号通路是转化过程所特有的, 在小鼠体内, 当 FOG-2 缺陷时, 冠脉血管因上皮-间充质细胞转化缺陷而无法形成^[6], 证明 GATA 和 FOG-2 转录因子在心外膜分化和冠脉形成过程中起关键作用。p300 是较大的核乙酰基转移酶, 可以和多种参与信号转导、细胞增殖并分化过程中的特异序列的转录因子相互作用。p300 的基因突变对小鼠有致死作用^[7], 其缺陷时心外膜虽可以形成, 但使心外膜下间充质细胞减少并且冠脉血管网络异常, 说明在冠脉发育过程中上皮-间充质细胞的转化也依赖 p300AT 的活性。

另外, 一些生长因子在上皮-间充质细胞的转换过程中扮演了重要角色。鸡活体及器官培养实验证明心外膜-间充质细胞的转化受成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF)-1, 2, 7, 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 的促进, 并受转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)-1, 2, 3 的抑制。

(二) 影响心外膜形成及冠脉发育的其他因素

心外膜起到心脏干细胞的作用^[8], 除了可分化出冠脉内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞的前体之外, 窦-房、房-室和室间沟的间充质细胞还被

认为可以转化为血细胞。心外膜的正常发育并进一步分化出冠脉形成所需的前体细胞,需要多种因子的调控。

前体心外膜细胞的偶联需要连接蛋白-43 (connexin 43, Cx43) 的参与,在 Cx43 α 1 基因缺陷的小鼠内,冠状动脉、静脉分支的复杂性降低^[9]。Wt-1 (Wilm's Tumor 1) 基因也和分化成为冠脉血管细胞的事件相关, Kreidberg 等发现在小鼠中, Wt-1 基因突变可导致心脏间充质细胞的异常发育,心外膜产生巨大裂隙,破坏冠脉血管形成和致心外膜渗血^[10]。前体心外膜和心外膜祖细胞分泌大量的蛋白聚糖并表达 capsulin/epicardin (一种转录因子)。Capsulin/epicardin 是一种初级螺旋-环-螺旋结构的转录因子,与生成平滑肌细胞的前体细胞有关。最新的研究发现黏附分子,血管/心外膜基质 (blood vessel/epicardial substance, bves) (心外膜细胞上的一种膜蛋白) 在冠脉血管生成中起重要作用^[11],因为 bves 抗体可以阻断心外膜的血管生成细胞从前体心外膜细胞迁移。小鼠胚胎的心肌细胞过度表达血管生成素 (angiopoietin) 时,心外膜停止发育或发育缺陷,导致冠脉血管缺失并死亡。因此,适当水平的血管生成素-1 (angiopoietin-1) 也是心外膜形成的关键因素。心外膜下细胞还表达 Ets-1、Ets-2、转录因子,调控血管生成瀑布过程中多种分子的作用。Ets 家族在细胞黏附、扩散和运动性中起作用。在鸡胚胎内, Ets-1c DNA 的反义引物片段可致冠脉开口无法形成并使冠状动脉结构紊乱^[12],可能是因为平滑肌细胞募集不足和心外膜下间质细胞减少所致。新近的研究证实,心外膜源性细胞还可产生 Fas 配体,在冠脉内向生长部位介导细胞凋亡^[13],如果心外膜内向生长延迟,冠状动脉则从主动脉根部停止发育或无法募集平滑肌细胞。

三、冠脉血管的形成过程

早期的观点认为,有一部分毛细血管来源于心内膜的内皮细胞,特别是窦状隙^[14],认为深入心肌层的窦状隙能够与冠脉血管相连。但是新的观点认为,毛细血管由迁移入心外膜下的间充质细胞通过血管生成作用 (vasculogenesis) 而形成。在心外膜下结缔组织层中,间充质细胞汇合形成的管道结构成为冠脉血管的内皮细胞,其他间充质细胞则靠近内皮细胞层形成动脉的平滑肌细胞,这些结构随后融合形成血管。在此时,血管内是无血流通过也无血流压力的,形成的心外膜动脉比穿支动脉大许多。

(一) 血管丛的生成

血管形成的第一个信号是成血管细胞分化成为内皮细胞并形成血管导管。

冠脉内皮细胞的出现及各级冠脉系统的形成依赖于间充质细胞的二次迁移。细胞迁移的解剖学证据表明心外膜前体细胞可向生长迅速的心肌层迁移,并分化出冠脉内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞。有观点认为冠脉血管的生成是由成血管细胞/内皮细胞诱导的该部位间充质细胞向平滑肌细胞/外膜细胞系转化的过程,与其他部位的血管生成形式不同。这些间充质细胞是来源于心外膜的二次迁移,其随着分化出的内皮细胞迁移至心肌间,而非心肌层的固有间充质细胞。研究发现,黏附分子 bves 在心外膜形成过程中对心外膜细胞的迁移是必需的,同时也证实心外膜源性细胞迁移入心肌层成为心肌细胞基质中的成纤维细胞,广泛分布于心脏各部位的血管床^[11],但始终不与心腔相连,其中的分子机制仍需进一步研究。

血管系统进一步经历了融合和分支来组成复杂的网络。在胚胎血管的发生过程中,血管网络的合并和分支是一个快速的过程,经历约 3~4 天,而在人类胚胎中则需 2 周。在大鼠中的毛细血管网络的成熟在怀孕的最后阶段以及新生的第一周。这个过程包括外胞浆膜泡的增多和蛋白聚糖层的形成。在怀孕末期,内皮细胞变窄,周细胞聚集。

(二) 平滑肌细胞分化

目前多数观点认为心外膜源性的间充质细胞分化成为冠脉血管的平滑肌细胞,这个过程需要平滑肌细胞特异性基因表达的活化、细胞骨架的重组。血清应答因子 (serum response factors, SRF) 及其作用因子是间充质细胞向平滑肌细胞转化过程中的重要调控因子。体外培养的心外膜前体细胞表达平滑肌 α -肌动蛋白 (α -actin) 和 SRF,随后在间质细胞转化过程中表达钙调蛋白平滑肌 22 α (SM-22 α) 和平滑肌 γ -actin。平滑肌细胞中的靶基因 CarG 盒顺式作用因子可结合 SRF,这种相互作用可以被修饰因子所改变^[15]。平滑肌细胞内 CarG 依赖的转录关键的共活化因子之一是心肌素 (myocardin),其可诱导表达平滑肌细胞标志物 (α -actin, 肌球蛋白重链和 SM-22 α)。心肌素属于核蛋白 SAP 结构域家族成员,并被证实可以通过与 SRF 相互作用活化肌肉标志物基因的启动子^[16]。其他 SRF 的作用因子,例如 GATA 因子,半胱氨酸富集的仅含 Lim 模体的蛋白 -1 (cysteine-rich lim-only protein, Crp-1) 和 Crp-2,是调控 SRF 的可能候选因子,SRFs 与 Crp-1 和 2 结合并募集 GATA 因子。最近在小鼠体内的研究确定在活体内,在 SRF 启动子内存在一种高度保守的增强子,介导了 SRF 在前体心外膜内的表达。心外膜前体细胞的组织特异性表达需要 E-box/Ets 的结合位点以及增强子 270bp 模体。平滑肌细胞从前体心外