

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20200690

· 短篇论著 ·

血清内皮型一氧化氮合酶水平与冠状动脉慢血流的相关性

赵 健, 张艳达, 梁 春*

海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院心血管内科, 上海 200003

[摘要] **目的** 测定冠状动脉慢血流(CSF)患者血清内皮型一氧化氮合酶(eNOS)水平,评价其与CSF的相关性。**方法** 选择2018年1月至2019年12月在我院行冠状动脉造影检查确诊的CSF患者36例作为研究对象,以同期入院行冠状动脉造影检查无CSF现象的患者36例作为对照。应用心肌梗死溶栓血流帧数(TFC)评价冠状动脉血流速度,ELISA法测定血清eNOS含量,并分析两者相关性。**结果** CSF组各支血管(左前降支、左回旋支、右冠状动脉)的TFC和3支血管的平均TFC(mTFC)均高于对照组(P 均 <0.001),CSF组血清eNOS水平低于对照组(46.40 ± 5.57 ng/L vs 59.91 ± 8.75 ng/L, $P < 0.001$)。Pearson相关性分析显示,CSF患者的mTFC与血清eNOS水平呈负相关($r = -0.658$, $P < 0.001$)。**结论** CSF患者血清eNOS水平下降,且与冠状动脉血流速度呈负相关关系,eNOS表达下降可能是CSF的重要病因。

[关键词] 冠状动脉慢血流;内皮型一氧化氮合酶;心肌梗死溶栓血流帧数;相关性

[中图分类号] R 543.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)04-0461-04

Correlation between serum endothelial nitric oxide synthase level and coronary slow flow

ZHAO Jian, ZHANG Yan-da, LIANG Chun*

Department of Cardiovasology, The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To determine the level of serum endothelial nitric oxide synthase (eNOS) in patients with coronary slow flow (CSF) and evaluate its correlation with CSF. **Methods** Thirty-six patients with CSF diagnosed by coronary angiography in our hospital from Jan. 2018 to Dec. 2019 were enrolled (CSF group), and 36 patients without CSF phenomenon who underwent coronary angiography during the same period were enrolled as control group. The coronary flow velocity was evaluated by thrombolysis in myocardial infarction frame count (TFC), serum eNOS level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the correlation between them were analyzed. **Results** TFC and mean TFC (mTFC) of all coronary arteries (left anterior descending, left circumflex, and right coronary artery) in the CSF group were significantly higher than those in the control group (all $P < 0.001$), and the serum eNOS level in the CSF group was significantly lower than that in the control group (46.40 ± 5.57 ng/L vs 59.91 ± 8.75 ng/L, $P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that there was a negative correlation between mTFC and serum eNOS level ($r = -0.658$, $P < 0.001$). **Conclusion** Serum eNOS level of CSF patients is significantly decreased, and it is negatively correlated with coronary flow velocity. Low eNOS expression may be an important cause of CSF.

[Key words] coronary slow flow; endothelial nitric oxide synthase; thrombolysis in myocardial infarction frame count; correlation

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(4): 461-464]

冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)是描述在冠状动脉造影过程中,血管管腔无明显阻塞但造影剂充填延迟、血流减慢的一种现象,其检出率约为1%~7%^[1]。约有80%的CSF患者会出现胸痛和心前区不适等症状^[2],对CSF的长期随访研究更是表明,CSF与患者不良预后有关,能显

著增加心肌梗死等不良心血管事件的发生风险^[3-4]。

目前有关CSF的病理生理机制并不完全清楚,但普遍认为是与冠状动脉血管内皮功能障碍紧密相关的一种病理现象^[5],而内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达降低继而导致一氧化氮(nitric oxide, NO)合成减

[收稿日期] 2020-05-10 [接受日期] 2020-11-01

[基金项目] 国家自然科学基金(82104588),海军军医大学(第二军医大学)第二附属医院金字塔人才工程(YQ662)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82104588) and Pyramid Talent Project of The Second Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (YQ662).

[作者简介] 赵 健,博士,讲师、主治医师。E-mail: drzhaojiansmmu@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81886826; E-mail: chunliang@smmu.edu.cn

少是血管内皮功能异常的重要机制^[6]。本研究以2018年1月至2019年12月在我院行冠状动脉造影检查确诊的CSF患者为研究对象,测定其血清eNOS含量,探讨CSF与血清eNOS水平的相关性,以期为揭示CSF的发病机制提供更多证据。

1 对象和方法

1.1 研究对象 依托我院正在进行的“麝香通心滴丸改善冠状动脉慢血流现象的随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心的临床试验”(注册号ChiCTR-IPR-16008950),本研究连续纳入2018年1月至2019年12月在我院行冠状动脉造影检查确诊的CSF患者36例(CSF组)。按照1:1比例从同期入院行冠状动脉造影检查患者中纳入36例作为对照组。纳入标准:(1)年龄18~80岁;(2)经冠状动脉造影检查确诊CSF或经冠状动脉造影检查确认既无明显冠状动脉狭窄也无CSF现象;(3)留取血标本并成功测定血清eNOS。排除标准:(1)相关病例资料不全;(2)既往有冠状动脉介入病史。

本研究遵守临床研究伦理,并已获得我院伦理委员会的批准(No.2016SL006)。

1.2 冠状动脉血流速度评价与CSF诊断标准 冠状动脉造影术选择经桡动脉进入,采用标准Judkins法行多体位造影,应用心肌梗死溶栓(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)血流帧数(TIMI frame count, TFC)于右前斜位计左前降支(left anterior descending branch, LAD)和左旋支(left circumflex, LCX)帧数,于左前斜位计右冠状动脉(right coronary artery, RCA)帧数,即从造影剂开始充盈冠状动脉至各支冠状动脉远端标记处的帧数。首帧定义为:(1)造影剂占据近端冠状动脉直径宽度;(2)造影剂触及血管两侧内壁;

(3)造影剂向前充盈远端血管。末帧定义为造影剂到达各支冠状动脉的远端标记处。冠状动脉各支血管远端标记分别为:(1)LAD为远端分叉处,通常在心尖处,若LAD包绕心尖,则以最接近心尖的分支为末端标记;(2)LCX为经过病变部位最长分支的远端分叉处;(3)RCA为后侧支动脉的第1个分支。由于LAD较LCX和RCA长,将其TFC除以1.70,得到校正TFC(corrected TIMI frame count, cTFC)。TFC值越大,血流速度越慢,CSF定义为3支血管中任意一支血管的TFC/cTFC值超过27帧^[7]。LAD、LCX及RCA3支血管的平均TFC用mTFC表示。所有冠状动脉造影的帧数判读均由我科2名经验丰富的介入医师独立完成,存在争议的影像通过协商和讨论共同确定。

1.3 血清eNOS检测方法 所有患者均在冠状动脉造影术中经插入冠状动脉开口内的造影导管抽取冠状动脉内血标本4 mL,1 000×g离心10 min后留取上层血清,应用ELISA试剂盒(上海远慕生物科技有限公司)测定血清eNOS含量,酶标仪在450 nm波长下测定吸光度(D)值,通过标准曲线计算样品中eNOS水平,检测范围为4~150 ng/L。

1.4 统计学处理 应用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性研究采用Pearson相关分析。双侧检验,检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 两组研究对象一般资料比较 按照纳入、排除标准,最终共纳入36例CSF患者和36例对照,两组患者的年龄、性别、BMI、吸烟史、合并症以及用药情况差异均无统计学意义(P 均>0.05,表1)。

表1 两组研究对象一般资料比较

项目	对照组	CSF组	统计值	P 值
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	62.48 ± 8.45	63.26 ± 10.17	$t=0.354$	0.724
男, n (%)	21 (58.33)	17 (47.22)	$\chi^2=0.862$	0.345
BMI/(kg·m ⁻²), $\bar{x} \pm s$	23.46 ± 1.32	23.81 ± 2.04	$t=0.864$	0.390
吸烟史, n (%)	8 (22.22)	13 (36.11)	$\chi^2=1.681$	0.195
合并症, n (%)				
高血压	13 (36.11)	15 (41.67)	$\chi^2=0.234$	0.629
糖尿病	6 (16.67)	8 (22.22)	$\chi^2=0.355$	0.551
用药, n (%)				
阿司匹林	14 (38.89)	16 (44.44)	$\chi^2=0.229$	0.633
ACEI/ARB	10 (27.78)	11 (30.56)	$\chi^2=0.067$	0.795
β 受体阻滞剂	7 (19.44)	9 (25.00)	$\chi^2=0.321$	0.571
钙离子拮抗剂	6 (16.67)	9 (25.00)	$\chi^2=0.758$	0.384
他汀类	19 (52.78)	22 (61.11)	$\chi^2=0.510$	0.475

CSF:冠状动脉慢血流;BMI:体重指数;ACEI/ARB:血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素II受体阻滞剂。

2.2 两组患者冠状动脉血流速度比较 结果如表2所示, CSF组各支血管的TFC和3支血管的mTFC均高于对照组, 差异有统计学意义(P 均 <0.001)。

在CSF患者中, 慢血流累及LAD支数为29支(80.56%), 累及LCX支数为23支(63.89%), 累及RCA支数为20支(55.56%)。

表2 两组患者冠状动脉血流速度比较

组别	LAD (cTFC)	LCX (TFC)	RCA (TFC)	mTFC
对照组	19.02±4.37	13.40±3.83	16.78±4.15	15.86±4.71
CSF组	37.61±7.12	30.54±6.18	33.69±5.87	34.26±7.52
t 值	13.352	14.145	14.114	12.442
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

CSF: 冠状动脉慢血流; LAD: 左前降支; LCX: 左旋支; RCA: 右冠状动脉; cTFC: 校正心肌梗死溶栓血流帧数; TFC: 心肌梗死溶栓血流帧数; mTFC: 平均心肌梗死溶栓血流帧数。

2.3 两组患者血清eNOS水平比较 CSF组和对照组患者的血清eNOS水平分别为(46.40±5.57) ng/L和(59.91±8.75) ng/L, CSF组血清eNOS水平低于对照组, 差异有统计学意义($t=7.815$, $P<0.001$)。

2.4 CSF组患者冠状动脉血流速度与血清eNOS水平的相关性 Pearson相关性分析结果显示, CSF组患者的mTFC与血清eNOS水平呈负相关($r=-0.658$, $P<0.001$), 见图1。

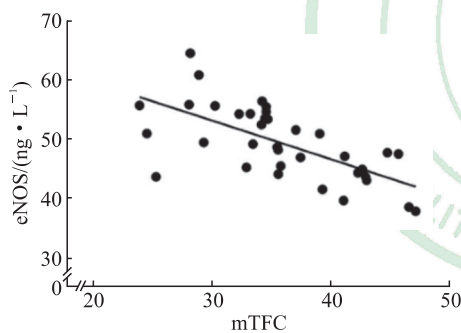


图1 CSF患者冠状动脉mTFC与血清eNOS水平的相关性分析

CSF: 冠状动脉慢血流; mTFC: 平均心肌梗死溶栓血流帧数; eNOS: 内皮型一氧化氮合酶。

3 讨论

CSF这一特殊现象最初由Tambe等^[8]于1972年首次提出, 尽管CSF患者冠状动脉造影显示冠状动脉血管无明显狭窄, 但血流速度显著减慢。CSF患者也会反复发生心血管不良事件, 临床通常表现为心绞痛、心律失常或急性冠状动脉综合征^[9]。虽然CSF的发病原因尚不完全清楚, 但普遍认为冠状动脉血管内皮功能障碍是其关键病因之一^[5]。

正常的血管内皮具有调节血管张力的功能, 其舒张作用主要依靠NO和前列环素等舒张因子^[10]。

NO是由eNOS催化L-精氨酸合成, 然后激活血管平滑肌细胞中的可溶性鸟苷酸环化酶, 产生可降低细胞内钙离子浓度的环鸟苷酸, 从而引起血管舒张反应^[11]。在氧化应激等致病因子的作用下, eNOS表达下调和解偶联, 继而减少NO生成, 引起血管内皮舒张异常, 微循环阻力增加, 导致血流灌注速度减慢^[12]。检测血清eNOS水平是一种相对无创的评价eNOS含量和活性的方法, 测定过程简便, 可通过商用试剂盒完成, 并已在冠心病、心力衰竭等多种心血管疾病中应用, 具有良好的指导意义^[13]。

既往研究发现, 冠状动脉血管内皮功能障碍在CSF发病中扮演着重要角色。Sezgin等^[14]检测了CSF患者肱动脉血流介导的血管扩张功能(flow-mediated dilation, FMD), 发现CSF患者FMD显著减弱, 提示存在血管内皮功能障碍。Pekdemir等^[15]和Yucel等^[16]均证实CSF患者血清NO浓度显著降低, 并与mTFC呈负相关。本研究结果同样显示CSF组患者血清eNOS水平低于正常血流对照, 表明可能存在血管内皮功能异常, 且CSF患者的mTFC与血清eNOS水平呈负相关, 即冠状动脉血流速度越慢的CSF患者, 其eNOS水平倾向更低, 提示慢血流现象越明显的个体, 血管内皮功能障碍可能更严重。此外, Mangieri等^[17]对CSF患者的心肌组织进行活检时观察到细胞水肿、毛细血管损伤和微血管管腔变小等现象, Li等^[18]发现CSF患者外周血内皮祖细胞数量减少, 进一步证实血管内皮损伤在CSF发生、发展中的重要作用^[19]。

本研究仍有部分局限性。首先, 本研究是横断面研究, 不能确定因果关系; 其次, 由于样本量较小, 无法进行亚组或分层分析; 第三, 尚未对患者进行随访, 血清eNOS水平与CSF患者预后的关系

还有待进一步研究。

综上所述,CSF患者血清eNOS水平下降,且与冠状动脉血流速度呈负相关,eNOS表达下降可能是CSF的重要病因。

[参考文献]

- [1] CARVALHO F P, AZEVEDO C F. Coronary slow flow phenomenon—adding myocardial fibrosis to the equation[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2020, 114: 552-553.
- [2] ZHU X G, SHEN H, GAO F, WU S J, MA Q, JIA S, et al. Clinical profile and outcome in patients with coronary slow flow phenomenon[J/OL]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019: 9168153. DOI: 10.1155/2019/9168153.
- [3] TATLI E, YILDIRIM T, AKTOZ M. Does coronary slow flow phenomenon lead to myocardial ischemia?[J/OL]. *Int J Cardiol*, 2009, 131: e101-e102. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.069.
- [4] MONTONE R A, GALIUTO L, MEUCCI M C, DEL BUONO M G, VERGNI F, CAMILLI M, et al. Coronary slow flow is associated with a worse clinical outcome in patients with Takotsubo syndrome[J]. *Heart*, 2020, 106: 923-930.
- [5] 殷培明,王曙光,张爱元. 冠状动脉慢血流与冠状动脉微循环障碍的相关性研究[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31: 555-558.
- [6] HONG F F, LIANG X Y, LIU W, LV S, HE S J, KUANG H B, et al. Roles of eNOS in atherosclerosis treatment[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68: 429-441.
- [7] YILMAZ M, DAĞLI M N, UKU Ö, BILEN M N, KORKMAZ H, ERDEM K, et al. Focusing on a complete blood cell parameter: mean platelet volume levels may be a predictor of coronary slow flow[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2017, 13: 255-261.
- [8] TAMBE A A, DEMANY M A, ZIMMERMAN H A, MASCARENHAS E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries: a new angiographic finding[J]. *Am Heart J*, 1972, 84: 66-71.
- [9] ÖZDE C, AKTÜRE G, AYTEKIN S, SAYIN A E, AY E K, COÇKUN G, et al. Assessment of the relationship between coronary flow rates and myocardial perfusion abnormality in patients with nonobstructive coronary artery disease: an observational study in cardiac syndrome X and coronary slow flow[J]. *Nucl Med Commun*, 2019, 40: 1122-1129.
- [10] 方瑾,黄鹤. 内皮功能障碍在心力衰竭中的作用[J]. *心脏杂志*, 2021, 33: 195-198.
- [11] 蒋庆娟,应燕萍. 内皮型一氧化氮合酶与血栓性疾病的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30: 140-144.
- [12] WU Y, DING Y, RAMPRASATH T, ZOU M H. Oxidative stress, GTPCH1, and endothelial nitric oxide synthase uncoupling in hypertension[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34: 750-764.
- [13] 叶永刚,王寅,徐颖杰,黄珊. 冠心病患者血清中25羟维生素D3和内皮型一氧化氮合酶水平及意义[J]. *中国心血管病研究*, 2020, 18: 68-72.
- [14] SEZGIN A T, SIGIRCI A, BARUTCU I, TOPAL E, SEZGIN N, OZDEMIR R, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow[J]. *Coron Artery Dis*, 2003, 14: 155-161.
- [15] PEKDEMIR H, CICEK D, CAMSARI A, AKKUS M N, CIN V G, DOVEN O, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide levels, and heart rate variability in patients with coronary slow flow[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2004, 9: 24-33.
- [16] YUCEL H, OZAYDIN M, DOGAN A, ERDOGAN D, TURKER Y, CEYHAN B M, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and homocysteine in patients with slow coronary flow[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72: 495-500.
- [17] MANGIERI E, MACCHIARELLI G, CIAVOLELLA M, BARILLÀ F, AVELLA A, MARTINOTTI A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries[J]. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1996, 37: 375-381.
- [18] LI Q Z, HAN J J, CHEN H, MO X L. Reduced circulating endothelial progenitor cells in the coronary slow flow phenomenon[J]. *Coron Artery Dis*, 2013, 24: 6-10.
- [19] 郝亚逢,刘俊法,李杨,李远,王献忠,靳文军. 冠脉慢血流与血管内皮功能的关系研究[J]. *心血管康复医学杂志*, 2017, 26: 52-55.

[本文编辑] 商素芳