

冠状动脉慢血流研究进展

朱曙光, 曹蓓

(皖南医学院第一附属医院心内科, 安徽 芜湖 241001)

摘要:冠状动脉慢血流病因及发病机制尚未明确,可能与临床影响因素、冠状动脉自身病变、慢性炎症反应和氧化应激、血细胞成分及功能异常和遗传因素等有关。该文综述了目前冠状动脉慢血流的诊断标准、临床表现、发病机制及治疗等研究进展。

关键词:冠状动脉;慢血流;综述

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.12.007

Advances in Coronary Slow Flow

ZHU Shuguang, CAO Heng

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China)

Abstract: Etiology and pathogenesis of slow coronary flow are not clear, may be related to the clinical factors, coronary artery lesion itself, chronic inflammation and oxidative stress, as well as hemocyte abnormalities in composition and function, genetic factors. The diagnosis standard, clinical manifestation, pathogenesis and treatment of coronary artery slow flow are elaborated in this review.

Key words: Coronary; Slow flow; Review

在 1972 年 Tambe 等^[1]首次提出冠状动脉慢血流(Coronary slow flow, CSF)现象,是指在排除冠状动脉(以下简称冠脉)痉挛或狭窄、冠脉成形术、冠脉扩张、冠脉溶栓后、冠脉气体栓塞、心肌病及结缔组织病等病因外,在冠脉造影中显现的冠脉远端血流灌注延迟的现象。随着冠脉造影技术的普及及推广,冠脉慢血流现象越来越受心脏专科医生的重视。本文对此现象相关研究进展做如下综述。

1 CSF 的诊断标准

1996 年, Gibson 等^[2]提出在冠脉造影检查时采用校正的 TIMI 帧数(corrected TIMI frame count, CTFC)计数来诊断 CSF。CTFC 是指在冠脉内预先注射硝酸甘油后,使用染色的造影剂计算靶血管近端至该血管末梢所用曝光帧数,采集校正速度为每秒 30 帧。不同的冠脉,其血流速度不一样,目前认为右冠为(20.4 + 2.6)帧,前降支为(22.2 + 4.1)帧,回旋支为(20.4 + 3)帧。由于前降支较长,所得帧数需除以 1.7,则为 CTFC。正常 CTFC 为 14 ~ 28 帧,如果 CTFC 大于 40 帧(即大于正常冠脉血流速度的 2 个标准差),则判定为慢血流现象,相当于 TIMI 血流 2 级。

2 CSF 的临床特点

CSF 患者可有反复心悸、胸闷、胸痛等症状,常由吸烟、情绪激动、劳累等诱发,一般持续时间为数

分钟至数十分钟不等,含服硝酸甘油可缓解。Wozakowska-Kaplon 等^[3]报道两例经冠脉造影证实为 CSF 患者:一例为急性冠脉综合征,其心电图出现一过性 ST 段抬高;另一例在阵发性室上速发作时突发心脏骤停。Kocabas 等^[4]曾报道一例 13 岁男孩因 CSF 而发生心肌梗死。Yilmaz 等^[5]发现心电图有碎裂 QRS 波表现的 CSF 患者,发生严重心律失常及心脏致死性事件风险较高。目前相关研究揭示,CSF 主要影响心脏舒张功能,而对左室收缩功能影响较小。Li 等^[6]对 53 例冠脉血流正常的患者和 71 例 CSF 患者通过超声心动图及组织多普勒显像检查,进行左室收缩、舒张功能比较,结果发现 CSF 组舒张功能降低,且 CSF 累及冠脉数量与舒张功能呈负相关。

3 CSF 的发病机制

直至目前,CSF 的发病机制仍尚未明确,可能由多种病理机制过程参与所致。目前 CSF 的病因及发病机制主要研究结果发现,可能与诸多临床影响因素、冠脉自身因素、慢性炎症反应和氧化应激、血细胞成分和功能异常以及遗传因素等有关。

3.1 临床影响因素 研究结果发现,男性、吸烟、体重指数超标等均可能与 CSF 有关^[7]。除高血压、高血脂及高尿酸血症外, Binak 等发现,糖耐量异常、胰岛素抵抗也与 CSF 有相关性^[8]。此外,高血浆同型半胱氨酸水平^[9]、肾小球滤过率下降^[10]也是 CSF 的独立危险因素。Ozeke 等^[11]报道引起慢性缺氧的呼吸睡眠暂停综合征也可出现 CSF 现象。

Karatas 等^[12]通过症状自评量表、贝克焦虑及抑郁量表对 44 例 CSF 患者与 50 例冠脉正常患者进行心理比较,发现 CSF 患者抑郁、焦虑和心理困扰的发生率更高。

3.2 冠脉自身因素

3.2.1 冠脉微循环病变 冠脉微血管是指心肌内的小血管,其是冠脉血流阻力的主要因素,其阻力与冠脉血流呈负相关性。CSF 患者心室心肌组织病理学检查^[13]发现有微血管纤维组织增生、中膜增厚、内膜增生及内皮细胞退变等,这些病理改变可能增加了微循环阻力致 CSF。微血管病变致 CSF 发病机制不仅包括上述的结构损伤和功能改变,也包括微循环痉挛。Rosanna 等^[14]报道,CSF 患者接受 mibefradil(T 型钙离子通道阻滞剂)治疗后,冠脉血流明显改善,提示冠脉微血管可能处于痉挛状态。

3.2.2 冠脉内皮细胞功能障碍 研究证实,吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症以及高同型半胱氨酸水平均为多心血管病危险因素,它们的共同机制是均可致内皮细胞功能紊乱。除血浆内皮素、一氧化氮(NO)已经证实与内皮细胞功能有关外,Ari 等^[15]发现非对称二甲基精氨酸(ADMA)水平与内皮细胞功能呈负相关,ADMA 越高则 CSF 患者冠脉血流速度越慢。ADMA 为内源性 NO 合成酶抑制剂,而发挥抑制内皮细胞合成 NO、抑制 NO 生物学效能作用。Yucel 等^[16]报道,CSF 患者 ADMA 水平与 NO 水平呈显著负相关性。

3.2.3 冠状动脉粥样硬化 有研究者认为,CSF 是冠脉粥样硬化的早期表现^[17]。颈动脉内膜一中膜厚度(CIMT)是心脑血管早期动脉粥样硬化的间接标志,可预测心脑血管事件发生。Camsari 等^[18]应用血管内超声(IVUS)发现,CSF 组患者较冠脉正常患者 CIMT 显著增厚,并且与冠脉内一中膜厚度相关。

3.3 慢性炎症反应和氧化应激 众多研究显示炎症反应和氧化应激可能参与 CSF 的病理过程。Kennedy 等^[19]研究表明,CSF 患者 C 反应蛋白(CRP)水平明显升高。Li 等^[20]研究发现,CSF 组白细胞介素 6(IL-6)和 CRP 明显高于冠脉正常组($P < 0.01$),且 IL-6 和 CRP 与 CSF 呈负相关性。目前公认维生素 E 具有抗氧化作用,Celik 等^[21]研究发现,维生素 E 水平在 CSF 组与正常冠脉血流组之间有显著差异($P = 0.001$),且前者要低于后者。

3.4 血细胞成分及功能异常 Altas 等^[22]从 6832 例冠脉造影患者中,入组 102 例 CSF 患者与 72 例冠脉造影正常组进行对照性研究,结果发现白细胞计数、血小板计数及平均血小板体积无统计学差

异,但 SCF 组嗜酸性粒细胞数目明显高于对照组($P = 0.002$);此外 SCF 患者嗜酸性粒细胞数目与 TIMI 血流帧数计数呈相关性($r = 0.3, P < 0.01$)。Akboga 等^[23]研究显示,CSF 组血小板聚集率明显高于正常组,间接提示血小板功能异常可能参与 CSF 的病理生理发展过程。另外,也有研究表明^[24],全血黏度可能是 CSF 的独立预测因素。

3.5 遗传因素 目前有诸多研究显示,CSF 患者存在基因多态性,而这些遗传基因变异可能最终导致内皮功能障碍或微血管病变。Ekmekci 等^[25]报道,CSF 组出现一氧化氮合酶内含子 4 等位基因概率较对照组高,可能会是 CSF 的独立预测因子。对汉族人群研究显示,亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性^[26]、白细胞介素 10 的 592A/C 基因多态性^[27]与 CSF 有相关性。

4 CSF 的治疗

目前 CSF 患者的治疗尚无明确方案,但首先需改善生活方式、控制临床影响因素,如戒酒戒烟、减肥、控制血压、血糖及血脂等。另一些学者认为下述药物可能对其治疗有效。

4.1 他汀类药物 其具有降脂、抗炎、抗血栓形成及改善内皮功能等多效性作用,从而可改善慢血流患者症状。刘笃秋等^[28]研究显示,短时间强化他汀治疗,通过改善外周血内皮祖细胞的功能、显著增加外周血内皮祖细胞的数量,可改善 CSF 患者症状。Konongoi 等^[29]研究发现,经阿托伐他汀治疗后,CSF 患者冠状动脉血流储备能力得到显著改善。

4.2 钙离子通道阻滞剂 Mibefradil 一种长效 T 通道钙离子通道拮抗剂,Rosanna 等^[14]研究显示,接受 mibefradil 治疗后的 CSF 患者,冠脉血流明显改善。Li 等^[30]发现地尔硫卓可以通过增加冠脉血流,而改善 CSF 患者心绞痛等症状。

4.3 钾离子通道开放剂 尼可地尔是具有 ATP 敏感性钾离子通道开放剂,是一种缓解心绞痛的新型药物。其可以作用直径 100 ~ 200 μm 的冠脉微血管,并能改善内皮细胞功能。其主要通过增加细胞内钾外流使动作电位时程缩短,并抑制钙内流,而导致血管平滑肌松弛和扩张,最终发挥降低冠脉阻力和平均动脉压作用。Nagata 等^[31]实验研究表明,尼可地尔通过改善心肌代谢、增加 NO 生成和开放钾离子通道等机理,而起到抗氧化应激、防止钙超载等作用。研究表明,经尼可地尔治疗后的 75% CSF 患者心绞痛症状缓解,且 NO 水平升高,相反内皮素 1 水平降低,此外患者心脏舒张功能改善。

4.4 中成药 中成药在治疗 CSF 患者也有一定的

作用,且副作用较少。相关研究显示,麝香保心丸^[32]、丹红注射液^[33]可改善血管内皮功能、减弱炎症反应、增加CSF患者血流速度。

综上所述,CSF目前发病机制尚未完全明确,但可以肯定的是CSF的发生是由多种因素影响、多种病理过程共同参与的结果。CSF患者因胸闷胸痛等不适而住院,接受冠脉造影等相关检查,越来越受临床医生重视;但因其机制不明确,目前尚无统一的治疗方案。今后可能需要开展多中心、大样本的临床研究与基础研究来明确发病机制,制定相关共识或指南,提高对CSF的诊治水平。

参考文献

- [1] TAMBE AA, DEMANY MA, ZIMMERMAN HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries——a new angiographic finding[J]. Am Heart J, 1972, 84(1): 66-71.
- [2] GIBSON CM, CANNON CP, DALEY WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow[J]. Circulation, 1996, 93(5): 879-888.
- [3] WOZAKOWSKA-KAPION B, NIEDZIELA J, KRZYŻAK P, et al. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias[J]. Cardiol J, 2009, 16(5): 462-468.
- [4] KOCABAŞ A, KARDELEN F, AKÇURIN G, et al. Chest pain with myocardial ischemia in a child; should we think about coronary slow flow phenomenon[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2013, 41(7): 646-650.
- [5] YILMAZ H, GUNGOR B, KEMALOĞLU T, et al. The presence of fragmented QRS on 12-lead ECG in patients with coronary slow flow[J]. Kardiol Pol, 2014, 72(1): 14-19.
- [6] LI Y, WANG Y, JIA D, et al. Assessment of risk factors and left ventricular function in patients with slow coronary flow[J]. Heart Vessels, 2016, 31(3): 288-297.
- [7] HAWKINS BM, STAVRAKIS S, ROUSAN TA, et al. Coronary slow flow--prevalence and clinical correlations[J]. Circ J, 2012, 76(4): 936-942.
- [8] BINAK E, GUNDUZ H, SAHIN M, et al. The relation between impaired glucose tolerance and slow coronary flow[J]. Int J Cardiol, 2006, 111(1): 142-146.
- [9] YURTDAS M, ÖZCAN IT, SEYIS AS, et al. Plasma homocysteine is associated with ischemic findings without organic stenosis in patients with slow coronary flow[J]. J Cardiol, 2013, 61(2): 138-143.
- [10] KOC F, KALAY N, KILCI H, et al. The relationship between renal functions and thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with slow coronary flow[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2011, 27(2): 55-58.
- [11] OZEKE O, GUNGOR M, ERTAN C, et al. Association of sleep apnea with coronary slow-flow phenomenon[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2012, 13(6): 376-380.
- [12] KARATAŞ MB, Şahan E, ÖZCAN KS, et al. Anxiety, depression, and general psychological distress in patients with coronary slow flow[J]. Arq Bras Cardiol, 2015, 105(4): 362-370.
- [13] AKBOGA MK, CANPOLAT U, BALCI KG, et al. Increased platelet to lymphocyte ratio is related to slow coronary flow[J]. American Journal of Cardiology, 2016, 67(1): 21.
- [14] ROSANNA T, NATALIE C, GRAEME T, et al. Natural history of patients with insignificant coronary artery disease[J]. European Heart Journal-Quality of Care and Clinical Outcomes, 2016, 2(2):

- qcv034.
- [15] ARI H, ARI S, ERDOĞAN E, et al. The effects of endothelial dysfunction and inflammation on slow coronary flow[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2010, 38(5): 327-333.
- [16] YUCEL H, OZAYDIN M, DOĞAN A, 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(6): 495-500.
- [17] 赵明, 张巍, 张红斌, 等. 冠状动脉慢血流与颈动脉内中膜厚度的相关性分析[J]. 山东医药, 2013, 53(42): 46-47.
- [18] CAMSARI A, OZCAN T, OZER C, et al. Carotid artery intima-media thickness correlates with intravascular ultrasound parameters in patients with slow coronary flow[J]. Atherosclerosis, 2008, 200(2): 310-314.
- [19] KENNEDY HL, WHITLOCK JA, SPRAGUE MK, et al. Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy[J]. N Engl J Med, 1985, 312(4): 193-197.
- [20] LI JJ, QIN XW, LI ZC, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow[J]. Clin Chim Acta, 2007, 385(1/2): 43-47.
- [21] CELIK VK, EKEN IE, YILDIZ G, et al. Vitamin E and antioxidant activity; its role in slow coronary flow[J]. Cardiovasc J Afr, 2013, 24(9/10): 360-363.
- [22] ALTAS Y, KURTOĞLU E, YAYLAK B, et al. The relationship between eosinophilia and slow coronary flow[J]. Ther Clin Risk Manag, 2015, 11: 1187-1191.
- [23] AKBOGA MK, CANPOLAT U, BALCI KG, et al. Increased platelet to lymphocyte ratio is related to slow coronary flow[J]. American Journal of Cardiology, 2016, 67(1): 21.
- [24] CETIN MS, OZCAN CEH, CANPOLAT U, et al. An overlooked parameter in coronary slow flow phenomenon: whole blood viscosity[J]. Biomark Med, 2015, 9(12): 1311-1321.
- [25] EKMEKCI A, GÜNGÖRB, ÖZCAN KS, et al. Evaluation of coronary microvascular function and nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in patients with coronary slow flow[J]. Coron Artery Dis, 2013, 24(6): 461-467.
- [26] 吴坚, 唐欧杉, 秦丰明, 等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C667T 多态性与冠状动脉慢血流现象的关系研究[J]. 浙江医学, 2014, 36(14): 1210-1213.
- [27] SHI GL, CAI XX, SU YM, et al. Interleukin-10 promoter -592A/C polymorphism is associated with slow coronary flow in Han Chinese[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(4): 4091-4098.
- [28] 刘笃秋, 夏中华, 潘迪华, 等. 阿托伐他汀对冠状动脉慢血流患者外周血内皮祖细胞的作用[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(6): 994-996.
- [29] KONONGOI L, OFULA V, NYUNJA A, et al. Detection of dengue virus serotypes 1, 2 and 3 in selected regions of Kenya, 2011-2014[J]. Virol J, 2016, 13(1): 182.
- [30] LI L, GU Y, LIU T, et al. A randomized, single-center double-blinded trial on the effects of diltiazem sustained-release capsules in patients with coronary slow flow phenomenon at 6-month follow-up[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e38851. DOI:10.1371/journal.pone.0038851.
- [31] NAGATA K, OBATA K, ODASHIMA M, et al. Nicorandil inhibits oxidative stress-induced apoptosis in cardiac myocytes through activation of mitochondrial ATP-sensitive potassium channels and a nitrate-like effect[J]. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35(12): 1505-1512.
- [32] 王世勋, 谭晋. 麝香保心丸对冠状动脉慢血流患者冠状动脉血流速度和血清 ET-1、hs-CRP 水平的影响[J]. 山东医药, 2015, (9): 63-64.
- [33] 胡国玲, 白秀萍, 侯小路. 丹红注射液对冠状动脉慢血流现象的疗效观察[J]. 微循环学杂志, 2014, (3): 21-24.