

综述

冠状动脉慢血流相关危险因素的研究进展

李金佩, 王永槐, 李光源, 马春燕, 杨军

(中国医科大学附属第一医院 心血管超声科, 辽宁 沈阳, 110001)

摘要: 冠状动脉造影检查中, 冠状动脉无明显狭窄但造影剂的充盈及排空出现延迟的现象称为冠状动脉慢血流(CSF)。CSF患者的临床表现多为反复胸痛, 甚至可发生其他不良心血管事件, 严重影响患者的生活质量, 已引起广泛关注。本文对CSF相关危险因素的研究进展进行综述, 以期对CSF的发病机制研究和临床诊治提供参考依据。

关键词: 冠状动脉慢血流; 危险因素; 动脉粥样硬化; 胸痛; 心肌梗死; 恶性心律失常

中图分类号: R 543.5; R 541.4 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2022)12-115-04 DOI: 10.7619/jcmp.20220353

Research progress on risk factors of coronary slow flow

LI Jinpei, WANG Yonghuai, LI Guangyuan, MA Chunyan, YANG Jun

(Department of Cardiovascular Ultrasound, the First Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110001)

Abstract: In coronary angiography, the phenomenon of delayed filling and emptying of contrast agent without obvious stenosis of coronary artery is called coronary slow flow(CSF), which is clinically manifested by recurrent chest pain and even leads to other adverse cardiovascular events that seriously affect patients' quality of life, thus it has caused widespread clinical concern. This paper reviewed the risk factors of CSF, aiming to provide a reference for the pathogenesis research and clinical diagnosis and treatment of CSF.

Key words: coronary slow flow; risk factors; atherosclerosis; chest pain; myocardial infarction; malignant arrhythmia

冠状动脉慢血流(CSF)是一类病因和发病机制尚不明确的冠状动脉远端灌注延迟(需除外心肌病、严重瓣膜病、恶性心律失常、冠状动脉成形术后、冠状动脉扩张、狭窄或痉挛等疾病)而冠状动脉造影显示“正常”或“接近正常”(狭窄程度 $< 40\%$)的现象, 最早由TAMBE A A等^[1]于1972年提出。在行冠状动脉造影检查的疑似冠心病患者中, CSF检出率为 $1\% \sim 7\%$ ^[2]。目前, 临床常用的CSF诊断方法是应用GIBSON C M等^[3]描述的校正心肌梗死溶栓试验帧数(CTFC)测定冠状动脉血流速度, 至少1支冠状动脉的CTFC > 27 帧即可诊断为CSF。CSF患者常因胸闷、胸痛等症状反复入院, 生活质量受到严重影响。CSF甚至还可引发心肌梗死、恶性心律失常等不良心血管事件, 已引起临床医生的重视。导致CSF发生的危险因素较多, 充分了解并控制相关危险因素,

可有效减少CSF及不良心血管事件的发生, 现将CSF危险因素的研究进展综述如下。

1 传统危险因素

1.1 男性、高血压

SANGHVI S等^[4]通过横断面研究发现, CSF组男性患者占比、高血压患者占比均显著高于对照组; SANATI H等^[5]进行回顾性研究发现, CSF组高血压患者占比显著高于对照组, 原因是血压增高可引起内皮功能障碍, 进而引发CSF。以上研究结果表明, 男性、高血压均为CSF的危险因素。

1.2 肥胖

肥胖者体质量指数(BMI)过高, 会增加CSF发生的风险。HAWKINS B M等^[2]研究发现, CSF患者肥胖程度高于对照组, 且高BMI是预测CSF的独立危险因素。当脂肪组织增多, 细胞因子的

释放也会增加,从而损伤血管内皮,使脂质沉积,促进动脉粥样硬化的发展。

1.3 吸烟

CELEBI H 等^[6]发现,吸烟者 3 支冠状动脉的平均 CTFC(mTFC)显著高于不吸烟者, Logistic 回归分析结果显示吸烟与 CSF 有关。吸烟会导致冠状动脉微血管及内皮功能障碍,还会导致红细胞聚集,使血液黏度增加,从而影响冠状动脉血流速度。MCEVOY J W 等^[7]发现,吸烟与氧化应激有关,过多的超氧阴离子可使一氧化氮(NO)失活,从而引起 CSF。

2 生化代谢指标

2.1 同型半胱氨酸(Hcy)

Hcy 是蛋氨酸循环和半胱氨酸代谢的重要中间产物。RIZA ERBAY A 等^[8]发现 CSF 组患者血浆 Hcy 水平显著高于对照组,且血浆 Hcy 水平与 mTFC 呈正相关; YUCEL H 等^[9]研究发现, Hcy 是 CSF 的独立预测因子。血浆 Hcy 水平轻度升高会严重干扰血管内皮功能,引起内皮依赖性血管舒张功能受损。另外, Hcy 降低了内皮来源 NO 的生物利用度,减少了 NO 的释放,导致血管收缩。

2.2 尿酸(UA)

ALTUN I 等^[10]研究发现, CSF 组患者 UA 水平显著高于对照组,且 UA 是 CSF 的独立危险因素,可能在 CSF 的发生与发展中起一定作用。UA 进入细胞会导致 NO 生物利用度的降低,引起内皮细胞 NO 生成的减少,使内皮依赖性血管舒张功能降低。

2.3 血脂异常

相关研究^[11]认为, CSF 患者甘油三酯(TG)水平升高,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低; SANGHVI S 等^[4]发现, CSF 组患者血脂水平显著高于对照组患者; 还有研究^[4]发现, TG/HDL-C 可以预测 CSF 及其严重程度。以上研究结果均提示, CSF 的发生与血脂异常有关。

3 血细胞相关指标

3.1 红细胞

WANG S 等^[11]报道, CTFC 与红细胞比容(Hct)呈正相关,且 Hct 是血液黏度最重要的决定因素,其水平升高会导致红细胞聚集,增加血液黏度。红细胞分布宽度(RDW)升高已被证实是各

种心血管疾病的预测因子, LUO S H 等^[12]发现 CSF 患者的 RDW 显著高于对照组,且 RDW 与 CTFC 呈正相关; CETIN M S 等^[13]根据 Hct 和血浆蛋白浓度计算全血黏度(WBV),发现 CSF 患者 WBV 显著增加,提示血液黏度的增加会诱发内皮功能障碍。

3.2 血小板

血小板是参与动脉粥样硬化血栓形成、凝血和炎症过程的重要血细胞。SEYYED-MOHAMMADZAD M H 等^[14]发现, CSF 组平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)和血小板大细胞比率(P-LCR)显著高于对照组,且 MPV、PDW、P-LCR 与 CSF 发生及其严重程度有关,是 CSF 的独立预测因子。MPV 升高时,血小板新陈代谢加快,从而产生更多趋化因子,促进炎症发生,导致动脉粥样硬化。

3.3 白细胞

中性粒细胞是炎症反应中作用最为广泛的细胞,淋巴细胞在炎症反应中也发挥着重要作用,低淋巴细胞对加速动脉粥样硬化进程起着推动作用。相关研究^[15-17]表明, CSF 与各种可以计算的白细胞比值,如中性粒细胞与淋巴细胞比值、淋巴细胞与单核细胞比值等有关,此外血小板与淋巴细胞比值可间接评估冠状动脉病变程度。

4 血管内皮收缩及舒张因子

NO 和内皮素-1(ET-1)是重要的血管舒缩调节因子。ET-1 是一种内皮衍生肽,通过与血管平滑肌上的特定受体结合使冠状动脉收缩,而 NO 可使血管舒张。PEKDEMIR H 等^[18]发现, CSF 组 ET-1 水平高于对照组,血管内皮收缩活性增强; SEZGIN N 等^[19]通过检测血浆 NO 水平发现, CSF 患者血浆 NO 水平显著低于对照组,且血浆 NO 水平与 CTFC 呈显著负相关,证实了 CSF 患者血管内皮功能受损。内皮来源 NO 的生物利用度降低是早期动脉粥样硬化形成的关键。NO 和内皮素的产生与释放失衡会使冠状动脉血管收缩加剧,导致冠状动脉微血管功能障碍。

5 炎症因子

5.1 血浆蛋白

炎症与内皮功能障碍、动脉粥样硬化和冠状动脉微血管功能障碍的发病机制有关。KAYAPINAR O 等^[20]分析患者的纤维蛋白原(Fib)、超敏 C 反应蛋白

(hs-CRP)和白蛋白(Alb)水平,并计算纤维蛋白原与白蛋白比值(Fib/Alb)和超敏 C 反应蛋白与白蛋白比值(hs-CRP/Alb),发现 CSF 组患者白蛋白水平较低,Fib/Alb 和 hs-CRP/Alb 均显著高于对照组,且 hs-CRP/Alb 与 mTFC 呈正相关,提示炎症反应在 CSF 的发病机制中起一定作用。

5.2 可溶性黏附分子

细胞间黏附因子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附因子-1(VCAM-1)和 E-选择素(E-selectin)均为表达在内皮细胞膜上的黏附分子,可介导白细胞与血管内皮细胞的黏附和迁移,参与炎症反应。TURHAN H 等^[21]发现,ICAM-1、VCAM-1 和 E-selectin 在 CSF 患者中水平升高,并与 mTFC 呈显著正相关。

5.3 白细胞介素-6(IL-6)

IL-6 参与促炎和抗炎反应。GUO F M 等^[22]发现,CSF 组 IL-6 水平显著高于对照组,IL-6 在慢性炎症性疾病中起着促炎作用,在微血管功能障碍的发生与发展中也起着重要作用。

5.4 脂蛋白相关磷脂酶 A2(LP-PLA2)

LP-PLA2 是一种白细胞来源的酶,参与低密度脂蛋白(LDL)的代谢,可促进动脉粥样硬化的形成,并介导炎症过程^[23]。DING Y D 等^[24]通过酶联免疫吸附试验发现,CSF 患者血清 Lp-PLA2 水平显著高于正常对照组,且血清 Lp-PLA2 水平与 CSF 相关。

5.5 血清碱性磷酸酶(ALP)

ALP 水平与血管钙化、动脉粥样硬化性疾病和心血管事件相关,是心血管疾病的一种新的危险标记物。WANG Y 等^[25]发现,CSF 患者血清 ALP 水平升高,血清 ALP 是 CSF 的预测因子。

6 精神因素

焦虑、抑郁与心血管疾病密切相关。相关研究^[26]发现,CSF 患者贝克焦虑量表和抑郁量表得分更高。另有报道^[27]表明,CSF 患者汉密尔顿焦虑量表和抑郁量表评分高,经心理疏导和口服舍曲林后患者症状显著改善,提示焦虑、抑郁等心理精神因素对 CSF 也有一定影响,机制可能为情绪障碍者下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进,炎症因子释放失调,损伤血管内皮,从而导致 CSF 发展。

7 其他因素

内皮细胞特异性分子 1(endocan)会导致内

皮功能障碍,YE M F 等^[28]采用酶联免疫吸附试验测定血清 endocan 浓度,发现 CSF 患者血清 endocan 浓度显著高于对照组;血管活性肽 salusin- β 对动脉粥样硬化有促进作用,并可促进内皮细胞炎症,导致内皮功能障碍。研究^[29]发现 CSF 患者血清 salusin- β 水平升高;血栓调节蛋白(TM)是一种主要表达于血管内皮细胞的跨膜糖蛋白,与动脉粥样硬化有关,WANG Y 等^[30]发现 CSF 患者血浆 TM 水平升高,且 TM 可能是 CSF 的预测因子;ZHU Y T 等^[31]发现 CSF 患者血浆胆碱水平升高,且胆碱水平与 mTFC 呈正相关,提示胆碱水平可作为诊断 CSF 的生物标志物;CSF 与胱抑素 C(CysC)也有关^[32],血清 CysC 在心血管疾病的发生与发展中起着重要作用,其水平与冠状动脉粥样硬化严重程度有关;瘦素是脂肪细胞分泌的一种由肥胖基因编码的蛋白,可以调节血管内皮功能,诱导氧化应激参与炎症反应和冠状动脉粥样硬化过程,与 CSF 的发生密切相关^[33]。

8 总结与展望

综合众多研究结果可知,CSF 发病并不是由单一因素引起的,而是多种因素共同作用的结果,例如性别、生活方式及血生化指标等。虽然 CSF 的发病机制目前尚未明确,但随着相关研究的不断深入,越来越多的临床特征或血清标志物被发现与 CSF 相关。有些研究的结果,结论尚存在矛盾之处,未来还需进一步深入研究加以验证。此外,医学研究人员应继续探寻更多的危险因素或预测因子,这对于 CSF 的发病机制研究和临床诊治等具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] TAMBE A A, DEMANY M A, ZIMMERMAN H A, *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] HAWKINS B M, STAVRAKIS S, ROUSAN T A, *et al.* Coronary slow flow-prevalence and clinical correlations[J]. *Circ J*, 2012, 76(4): 936-942.
- [3] GIBSON C M, CANNON C P, DALEY W L, *et al.* TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow[J]. *Circulation*, 1996, 93(5): 879-888.
- [4] SANGHVI S, MATHUR R, BAROOPAL A, *et al.* Clinical, demographic, risk factor and angiographic profile of coronary slow flow phenomenon: a single centre experience[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(Suppl 3): S290-S294.

- [5] SANATI H, KIANI R, SHAKERIAN F, *et al.* Coronary slow flow phenomenon clinical findings and predictors [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2016, 5(1): e30296.
- [6] CELEBI H, CATAKOGLU A B, KURTOGLU H, *et al.* The relation between coronary flow rate, plasma endothelin-1 concentrations, and clinical characteristics in patients with normal coronary arteries [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2008, 9(3): 144–148.
- [7] MCEVOY J W, NASIR K, DEFILIPPIS A P, *et al.* Relationship of cigarette smoking with inflammation and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 1002–1010.
- [8] RIZA ERBAY A, TURHAN H, YASAR A S, *et al.* Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow [J]. *Int J Cardiol*, 2005, 102(3): 419–423.
- [9] YUCEL H, OZAYDIN M, DOGAN A, *et al.* Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide and homocysteine in patients with slow coronary flow [J]. *Scand J Clin Lab Investig*, 2012, 72(6): 495–500.
- [10] ALTUN I, AKIN F, KOSE N, *et al.* Predictors of slow flow in angiographically normal coronary arteries [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 13762–13768.
- [11] WANG S, ZHANG Y Y, CHENG Y T, *et al.* Correlation between the hematocrit and slow coronary flow [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2014, 58(2): 297–305.
- [12] LUO S H, JIA Y J, NIE S P, *et al.* Increased red cell distribution width in patients with slow coronary flow syndrome [J]. *Clin Sao Paulo Braz*, 2013, 68(6): 732–737.
- [13] CETIN M S, OZCAN CETIN E H, CANPOLAT U, *et al.* An overlooked parameter in coronary slow flow phenomenon: whole blood viscosity [J]. *Biomark Med*, 2015, 9(12): 1311–1321.
- [14] SEYYED-MOHAMMADZAD M H, KHADEMVATANI K, KERACHIAN A, *et al.* Slow coronary flow phenomenon and increased platelet volume indices [J]. *Korean Circ J*, 2014, 44(6): 400–405.
- [15] AKBOGA M K, CANPOLAT U, BALCI K G, *et al.* Increased platelet to lymphocyte ratio is related to slow coronary flow [J]. *Angiology*, 2016, 67(1): 21–26.
- [16] YAYLA Ç, AKBOGA M K, GAYRETLI YAYLA K, *et al.* A novel marker of inflammation in patients with slow coronary flow: lymphocyte-to-monocyte ratio [J]. *Biomark Med*, 2016, 10(5): 485–493.
- [17] YILMAZ M, KORKMAZ H, BILEN M N, *et al.* Could neutrophil/lymphocyte ratio be an indicator of coronary artery disease, coronary artery ectasia and coronary slow flow [J]. *J Int Med Res*, 2016, 44(6): 1443–1453.
- [18] PEKDEMIR H, POLAT G, CIN V G, *et al.* Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow [J]. *Int J Cardiol*, 2004, 97(1): 35–41.
- [19] SEZGIN N, BARUTCU I, SEZGIN A T, *et al.* Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon [J]. *Int Heart J*, 2005, 46(3): 373–382.
- [20] KAYAPINAR O, OZDE C, KAYA A. Relationship between the reciprocal change in inflammation-related biomarkers (fibrinogen-to-albumin and hsCRP-to-albumin ratios) and the presence and severity of coronary slow flow [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25: 107602961983538.
- [21] TURHAN H, SAYDAM G S, ERBAY A R, *et al.* Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 108(2): 224–230.
- [22] GUO F M, DONG M, REN F X, *et al.* Association between local interleukin-6 levels and slow flow/microvascular dysfunction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 37(4): 475–482.
- [23] 吴岑岑, 祖凌云, 陈少敏, 等. 急性冠状动脉综合征的发病机制及治疗进展 [J]. *中华脑血管病杂志: 电子版*, 2021, 15(1): 22–27.
- [24] DING Y D, PEI Y Q, WANG R, *et al.* Increased plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary slow flow [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 248.
- [25] WANG Y, LIU M J, YANG H M, *et al.* Association between increased serum alkaline phosphatase and the coronary slow flow phenomenon [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18(1): 138.
- [26] ELAMRAGY A A, ABDELHALIM A A, ARAFA M E, *et al.* Anxiety and depression relationship with coronary slow flow [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0221918.
- [27] 常快乐, 郑龙, 袁建君. 冠状动脉慢血流患者合并焦虑抑郁的临床治疗研究 [A]. 2017 国际数字医学会数字中医药分会论文集 [C]. 长沙: 湖南中医药大学期刊杂志社, 2017: 435–436.
- [28] YE M F, ZHAO Z W, LUO Y K, *et al.* Elevated endocan concentration is associated with coronary slow flow [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2016, 76(5): 345–348.
- [29] AKYÜZ A, AYDIN F, ALPSOY Ş, *et al.* Relationship of serum salusin beta levels with coronary slow flow [J]. *Anatol J Cardiol*, 2019, 22(4): 177–184.
- [30] WANG Y, JIA P Y, CHEN B J, *et al.* Evaluation of plasma thrombomodulin in patients with coronary slow flow [J]. *Cardiology*, 2017, 138(3): 141–146.
- [31] ZHU Y T, ZHU L P, WANG Z Y, *et al.* Plasma choline as a diagnostic biomarker in slow coronary flow [J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 7361434.
- [32] TASAL A, BACAŞIZ A, ERTAS G, *et al.* Association between serum cystatin C levels and coronary slow flow [J]. *Angiology*, 2014, 65(9): 831–837.
- [33] 吴高祥, 楚天舒, 武力勇. 瘦素在冠状动脉慢血流现象中的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(5): 550–553.