

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.33.012

文章编号: 1005-8982 (2018) 33-0064-07

冠状动脉微循环阻力指数与传统心血管危险因素、Hcy 及 LP-PLA2 的相关性研究 *

岑锦明¹, 杨希立¹, 郭军², 张爱东², 熊卿圆³, 梁茜¹,
张健瑜¹, 李健¹, 蔡炜标¹, 梅百强¹, 许兆延¹

(1. 广东省佛山市第一人民医院 心血管内科, 广东 佛山 528000; 2. 暨南大学附属
第一医院 心血管内科, 广东 广州 510632; 3. 广东省佛山市禅城区中心医院
检验科, 广东 佛山 528031)

摘要: 目的 探讨冠状动脉(冠脉)微循环障碍与 LP-PLA2、Hcy 的相关性, 以及其发生、发展的相关危险因素。**方法** 63 例冠脉造影显示临界病变(狭窄 40%~70%, 且测量冠脉血流储备分数 (FFR) > 0.8), 冠脉造影术后测量前降支微循环阻力指数 (IMR) 值, 以 IMR 中位数为界分为 IMR 正常组 (<21.3 u) 和 IMR 升高组 (≥ 21.3 u)。分别记录和测定两组一般资料、相关生化指标、心血管疾病危险因素和血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 及同型半胱氨酸 (Hcy) 值, 分析各指标与 IMR 的关系。**结果** 63 例患者完成 IMR 测量, IMR 范围: 6.5~42.3 u, 中位数: 21.3 u, 与正常组比较, IMR 升高组 HDL-C 和 CFR 更低, 而 Hcy 和年龄较高 ($P < 0.05$); IMR 值与 Hcy、年龄及 LDL-C ($r = 0.263$) 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 CFR、HDL-C 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 LP-PLA2 水平无相关性 ($P > 0.05$); 多因素 logistic 回归分析显示, 年龄、Hcy 是 IMR 升高的危险因素 ($P < 0.05$), HDL-C、CFR 是 IMR 升高的保护因素 ($P < 0.05$)。**结论** ① FFR > 0.8 的冠脉临界病变中, CFR 可作为评估冠脉微循环的指标; ② 年龄和 Hcy 是冠脉微循环障碍的危险因素, CFR 和 HDL-C 是冠脉微循环的保护因素; ③ 年龄的增长、HDL-C 水平的降低和 Hcy 可能参与冠脉微循环障碍的病理过程, 导致 IMR 值升高。

关键词: 冠状动脉微循环障碍; 微循环阻力指数; 同型半胱氨酸; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

中图分类号: R543.3

文献标识码: A

Correlational study between index of microcirculatory resistance and coronary risk factors, homocysteine and lipoprotein associated phospholipase*

Jin-ming Cen¹, Xi-li Yang¹, Jun Guo², Ai-dong Zhang², Qing-yuan Xiong³, Qian Liang¹,
Jian-yu Zhang¹, Jian Li¹, Wei-biao Cai¹, Bai-qiang Mei¹, Zhao-yan Xu¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, Foshan Municipal First People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, the first Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China; 3. Department of laboratory medicine, the Chancheng District Central Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528031, China)

Abstract: Objective To investigate clinical application and risk factors of index of microcirculatory resistance (IMR). **Methods** A total of 63 patients who were admitted into our hospital from August 2014 to April 2017 were involved in this study. All patients manifested with syndrome of myocardial ischemia but artery angiography suggested intermediate coronary arterial lesions (stenosis between 40%-70%) and FFR > 0.8. IMR and CFR was

收稿日期: 2017-08-11

* 基金项目: 广东省佛山市卫生和计生局医学科研项目 (No: 20160062); 广东省佛山医学类科技攻关项目 (No: 2015AB00315)

measured in target coronary artery and all patients were divided into 2 groups based on IMR: normal group in which patients had $IMR < 21.3$ u, and abnormal group in which patients had $IMR > 21.3$ u. The general and clinical information as well as levels of LP-PLA2 and Hcy were recorded. **Results** IMR ranged from 6.5 to 42.3 U. Patients in abnormal group showed decreased levels of HDL-C and CFR while increased levels of Hcy and age when compared with those in normal group [(1.21 ± 0.33) mmol/L vs (1.51 ± 0.33) mmol/L, $P < 0.05$; (2.20 ± 0.49) vs (2.71 ± 0.52) , $P < 0.05$; (17.33 ± 3.67) μ mol/L vs (14.74 ± 4.50) μ mol/L, $P < 0.05$; (66.0 ± 9.67) yrs vs (58.0 ± 8.05) yrs, $P < 0.05$]. IMR was positively related to Hcy ($r = 0.510$, $P < 0.05$), age ($r = 0.376$, $P < 0.05$), and LDL-C ($r = 0.263$, $P < 0.05$) while negatively related to CFR ($r = -0.520$, $P < 0.05$) and HDL-C ($r = -0.559$, $P < 0.05$). No obvious correlation between IMR and LP-PLA2, male history, history of diabetes mellitus, smoking history, HbA1c, BMI, FBG, TC or TG was identified ($P > 0.05$). Multivariable logistic regression analysis showed that age [$OR = 1.090$, (95% CI: 1.012, 1.173), $P = 0.023$] and Hcy [$OR = 1.016$, (95% CI 0.841, 1.228), $P = 0.027$] were independent risk factors of IMR. HDL-C [$OR = 0.095$, (95% CI: 0.015, 0.614), $P = 0.013$] and CFR [$OR = 0.201$, (95% CI: 0.048, 0.848), $P = 0.029$] were independent protective factors of IMR. **Conclusion** CFR may be an indicator of coronary microcirculation dysfunction when $FFR > 0.8$; Hcy and age are independent risk factors while HDL-C levels and CFR are independent protective factors of coronary microcirculation dysfunction.

Keyword: coronary microvascular dysfunction; index of microcirculatory resistance; homocysteine; lipoprotein associated phospholipase A2

心血管领域的研究一直聚焦于对心外膜病变的诊断和治疗, 然而心外膜冠状动脉(以下简称冠脉)狭窄或阻塞并不能解释所有心绞痛的发生。越来越多的证据表明冠脉微循环结构和功能异常是冠心病不良预后的独立预测因素^[1-2]。目前, 国内外心肌微循环障碍评估方法各有一定的局限性, 且结果的分析主观因素影响较大, 部分指标特异性及敏感性有待于循证医学的进一步验证。冠脉微循环阻力指数(index of microcirculatory, IMR)对微循环功能评估具有独特的优势, IMR测定时不受心率、血压及心肌收缩力等血流动力学参数变化的影响, 且不受心外膜冠脉狭窄程度的影响^[3-4], 是一种定量特异性评估冠脉微循环的有创方法。

心肌微循环系统受到多种危险因素的影响会发生结构和病理性改变, 这是一个较新的研究领域, 相关临床证据明显不足。近年来生物标志物被认为是传统危险评估的重要补充手段。其中同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)和血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein associated phospholipase A2, LP-PLA2)是近期研究较热的冠心病风险预测因子, 并认为 Hcy 水平升高是冠心病的一个新危险因素^[5-6]。本文旨在初步探索 IMR 与 Hcy 及 LP-PLA2 的相关性, 以及微循环障碍发生、发展的危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2014 年 8 月 -2017 年 4 月广东省佛

山市第一人民医院住院提示心肌缺血患者 63 例。其中, 男性 47 例, 女性 16 例; 年龄 34 ~ 82 岁, 平均 (62.8 ± 9.6) 岁; 以中位数 21.3 u 分为两组: IMR 正常组(31 例, $IMR < 21.3$ u)和 IMR 升高组(32 例, $IMR \geq 21.3$ u)。均接受冠脉造影和多普勒压力-温度导丝检测。纳入标准: 冠脉造影显示 3 支主要血管(LAD、LCX、RCA)狭窄 40% ~ 70%, 且测量冠脉血流储备分数(fractional flow reserve, FFR) > 0.8 。排除标准: 入院前急性心肌梗死或冠状动脉旁路移植术史、经皮冠脉介入治疗史、致命性心律失常或控制不良的高血压, 且肝、肾功能正常; 入院前 3 个月内接受外科手术、创伤或感染性疾病、血栓栓塞性疾病、瓣膜性心脏病、心肌病、心脏移植、充血性心力衰竭或左心室功能不全(左心室射血分数 $< 40\%$)及左心室肥厚(心脏 B 超示室间隔厚度 < 12 mm)。

1.2 研究方法

1.2.1 术前准备 63 例患者在冠脉造影前均接受指南推荐的标准药物治疗 5 ~ 7 d。包括: 拜阿司匹林 0.1 mg(1 次/d), 氯吡格雷 75 mg(1 次/d), 阿托伐他汀钙 20 mg(1 次/d), 贝那普利片 10 mg(1 次/d), 无禁忌证加用 β 受体阻滞剂倍他乐克, 并根据个体情况调整剂量。合并高血压患者控制收缩压 ≤ 150 mmHg 和(或)舒张压 ≤ 100 mmHg。合并糖尿病患者血糖控制在正常范围内。

1.2.2 生化指标及标志物检测 所有患者均于冠脉造影前测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、空腹血糖、(FBG)、低密度脂蛋

白 (LDL-C)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、Hcy 及 LP-PLA2 浓度。

1.2.3 冠脉造影及 IMR 检测 所有入选对象选择 6 F 造影管行常规冠脉造影后, 采用冠脉造影分析系统分析图像, 并接受 FFR、冠脉血流储备 (coronary flow reserve, CFR) 及 IMR 值测定。首先在体外将压力导丝浸润在室温生理盐水中调零。然后将压力导丝的温度-压力感应器通过 6 F 的冠脉指引导管送至左主干开口处, 校正导丝头端感受器压力与指引导管所测定的主动脉压力, 并同时校正温度。校正成功后即可将压力导丝送至罪犯血管狭窄病变远端至少 2/3 处 (距指引导管开口 >5 cm), 以 140 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速度泵入三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 使冠脉血管达到最大充血状态, 在压力导丝分析仪上读取 FFR 值, 对 FFR>0.8 的病变, 进一步测量 CFR 和 IMR, 经指引导管向冠脉内快速 (<0.25 s) 注射 3 ~ 5 ml 室温生理盐水 1 次, 压力导丝杆轴温度感受器会根据温度的变化记录到一条温度曲线, 当生理盐水到达导丝头端的压力-温度感受器时, 会记录到第二条温度曲线, 重复 3 次取其平均传输时间。再经前臂静脉以 140 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速度泵入腺苷使冠脉血管达到最大充血状态, 然后经导管向冠脉内注射 3 ~ 5 ml

室温生理盐水, 将指引导管内的温暖液体和残留造影剂冲掉, 重复上述操作 3 次, 得到冠脉血管最大充血状态下的平均压 (Pd) 和平均传输时间 (Tmn), $\text{IMR}=\text{Pd}\times\text{Tmn}$ 。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 或以中位数 $Q(P_{25}, P_{75})$ 表示, 比较用 t 检验或秩和检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 相关分析连续变量采用 Pearson 法, 二分类变量采用 Spearman 法; 影响因素的分析采用 logistic 回归模型, 单因素 Logistic 回归分析中 $P\leq 0.20$ 的变量进入多因素 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较

成功完成 63 例 IMR 测量, IMR 范围: 6.5 ~ 42.3 u, IMR 均值 (19.8 \pm 8.9) u, 中位数: 21.3 u (11.0, 26.9) u。两组年龄、HDL-C 及 Hcy 比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而性别、门静脉高压、糖尿病、吸烟、体重指数、HbA1c、FBG、TC、TG 及 LDL-C 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般临床资料的比较

| 组别 | 年龄 / (岁, $\bar{x}\pm s$) | 男 / 女 / 例 | 门静脉高压例 (%) | 糖尿病例 (%) | 吸烟例 (%) | 体重指数 / (kg/ m^2 , $\bar{x}\pm s$) | HbA1c / (% , $\bar{x}\pm s$) |
|--------------------|---------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|---|-------------------------------|
| IMR 正常组 ($n=31$) | 58 \pm 8.05 | 25/6 | 22 (70.9) | 10 (32.3) | 20 (64.5) | 23.51 \pm 2.39 | 5.76 \pm 0.47 |
| IMR 升高组 ($n=32$) | 66 \pm 9.67 | 22/10 | 26 (81.3) | 12 (37.5) | 22 (68.8) | 24.08 \pm 1.92 | 5.95 \pm 0.64 |
| t/χ^2 值 | 3.487 | 1.176 | 0.469 | 0.190 | 0.127 | 1.054 | 1.061 |
| P 值 | 0.001 | 0.278 | 0.346 | 0.663 | 0.727 | 0.296 | 0.187 |

| 组别 | FBG / (mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | TC / (mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | TG / (mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | LDL-C / (mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | HDL-C / (mmol/L, $\bar{x}\pm s$) | Hcy / ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$) |
|--------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| IMR 正常组 ($n=31$) | 6.07 \pm 1.39 | 4.94 \pm 1.27 | 23.51 \pm 2.39 | 2.82 \pm 0.76 | 1.51 \pm 0.33 | 14.74 \pm 4.50 |
| IMR 升高组 ($n=32$) | 6.24 \pm 1.37 | 5.13 \pm 1.45 | 24.08 \pm 1.92 | 3.17 \pm 0.76 | 1.21 \pm 0.33 | 17.33 \pm 3.67 |
| t/χ^2 值 | 0.477 | 0.526 | 0.589 | 1.813 | -3.559 | 2.504 |
| P 值 | 0.635 | 0.601 | 0.296 | 0.075 | 0.001 | 0.015 |

| 组别 | LP-PLA2 / (ng/ml, $\bar{x}\pm s$) | 左心室射血分数 / (% , $\bar{x}\pm s$) | 冠脉慢血流现象例 (%) | CFR / (pg/ml, $\bar{x}\pm s$) | FFR / (% , $\bar{x}\pm s$) | 冠脉定量分析 ($\bar{x}\pm s$) |
|--------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| IMR 正常组 ($n=31$) | 227.58 \pm 30.63 | 56.42 \pm 5.13 | 3 (9.7) | 2.71 \pm 0.52 | 0.83 \pm 0.45 | 57.39 \pm 9.82 |
| IMR 升高组 ($n=32$) | 230.91 \pm 39.72 | 55.25 \pm 3.54 | 7 (21.9) | 2.27 \pm 0.49 | 0.82 \pm 0.39 | 59.63 \pm 9.17 |
| t/χ^2 值 | 0.372 | -1.055 | 1.322 | -3.439 | -1.631 | 0.935 |
| P 值 | 0.711 | 0.295 | 0.191 | 0.001 | 0.108 | 0.353 |

2.2 IMR 与 Hcy、LP-PLA2、CFR 相关性分析

IMR 与 Hcy 呈正相关 ($r=0.510, P=0.000$), IMR 与 LP-PLA2 无相关性 ($r=0.148, P=0.127$), IMR 与

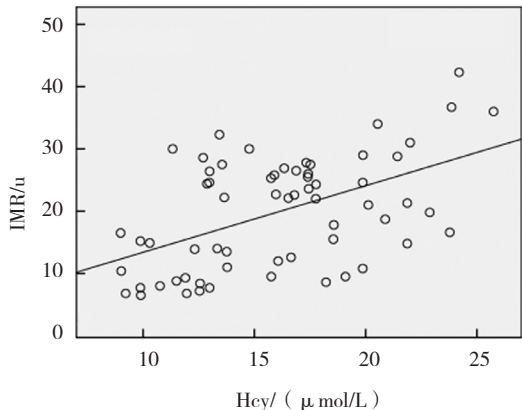


图 1 IMR 值与 Hcy 的相关散点图

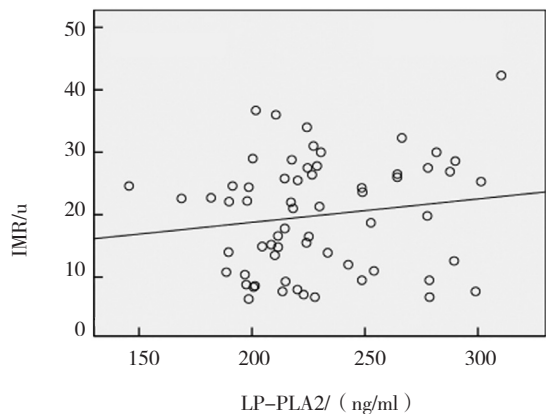


图 2 IMR 值与 LP-PLA2 的相关散点图

CFR 呈负相关 ($r=-0.520, P=0.000$)。见图 1~3。

2.3 IMR 与冠心病危险因素的相关性分析

结果显示, IMR 值与年龄呈正相关, 与 LDL-C 呈

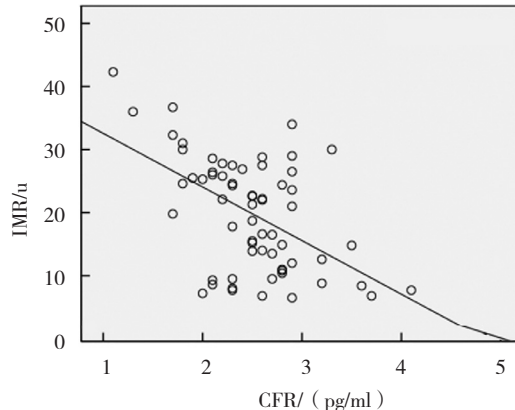


图 3 IMR 值与 CFR 的相关散点图

正相关, IMR 值与 HDL-C 呈负相关, IMR 值与男性、高血压病、糖尿病、吸烟、BMI、HbA1c、FBG、TC 及 TG 无相关性。见表 2。

2.4 IMR 升高的多因素 Logistic 回归分析

以年龄、男性、高血压病、糖尿病、吸烟、BMI、HbA1c、FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Hcy、CFR 及 LP-PLA2 为影响因素, 探讨各因素对 IMR 升高的影响。行单因素 logistic 回归分析 $P \leq 0.20$ 的变量进入多因素 logistic 回归分析, 结果显示年龄、Hcy 是 IMR 升高的危险因素, 而 HDL-C、CFR 是 IMR 升高的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 3、4。

表 2 IMR 值与冠心病危险因素的相关性分析

| | 年龄 | 男性 | 高血压病 | 糖尿病 | 吸烟 | BMI | HbA1c | FBG | TC | TG | LDL-C | HDL-C |
|-----|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|
| r 值 | 0.376 | -0.053 | 0.078 | 0.244 | 0.115 | 0.236 | 0.069 | 0.028 | 0.002 | -0.035 | 0.263 | -0.559 |
| P 值 | 0.002 | 0.678 | 0.545 | 0.054 | 0.369 | 0.062 | 0.589 | 0.827 | 0.985 | 0.788 | 0.037 | 0.000 |

表 3 单因素 Logistic 回归分析参数

| 因素 | b | S _e | Wald χ^2 | P 值 | \hat{RR} | 95%CI | |
|-------|-------|----------------|---------------|--------------------|------------|-------|-------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 男性 | 0.639 | 0.593 | 1.158 | 0.282 | 1.894 | 0.592 | 6.060 |
| 年龄 | 0.106 | 0.036 | 8.759 | 0.003 [†] | 1.112 | 1.037 | 1.193 |
| 吸烟 | 0.191 | 0.535 | 0.127 | 0.722 | 1.210 | 0.424 | 3.454 |
| 糖尿病 | 0.231 | 0.530 | 0.190 | 0.663 | 1.260 | 0.446 | 3.561 |
| 门静脉高压 | 1.809 | 0.710 | 6.497 | 0.231 | 2.105 | 1.519 | 4.540 |
| 体重指数 | 0.126 | 0.120 | 1.111 | 0.292 | 1.135 | 0.897 | 1.435 |
| TG | 0.118 | 0.199 | 0.352 | 0.553 | 1.125 | 0.762 | 1.662 |

续表 3

| 因素 | b | S _b | Wald χ^2 | P 值 | \hat{RR} | 95%CI | |
|---------|--------|----------------|---------------|-------|------------|-------|-------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| TC | 0.102 | 0.192 | 0.281 | 0.596 | 1.107 | 0.760 | 1.612 |
| FBG | 0.090 | 0.186 | 0.233 | 0.629 | 1.094 | 0.760 | 1.574 |
| LDL-C | 0.623 | 0.357 | 3.048 | 0.081 | 1.865 | 0.926 | 3.755 |
| HDL-C | -2.686 | 0.876 | 9.393 | 0.002 | 0.068 | 0.012 | 0.380 |
| HbA1c | 0.472 | 0.445 | 1.122 | 0.125 | 1.603 | 0.670 | 3.838 |
| LP-PLA2 | 0.003 | 0.007 | 0.142 | 0.706 | 1.003 | 0.989 | 1.017 |
| Hcy | 0.155 | 0.066 | 5.460 | 0.019 | 1.168 | 1.025 | 1.331 |
| CFR | -1.873 | 0.648 | 8.365 | 0.004 | 0.154 | 0.043 | 0.547 |

表 4 多因素 Logistic 回归分析参数

| 因素 | b | S _b | Wald χ^2 | P 值 | \hat{RR} | 95%CI | |
|-------|--------|----------------|---------------|-------|------------|-------|-------|
| | | | | | | 下限 | 上限 |
| 年龄 | 0.086 | 0.038 | 5.173 | 0.023 | 1.090 | 1.012 | 1.173 |
| HDL-C | -2.359 | 0.955 | 6.106 | 0.013 | 0.095 | 0.015 | 0.614 |
| Hcy | 0.016 | 0.871 | 5.433 | 0.027 | 1.016 | 0.841 | 1.228 |
| CFR | -1.603 | 0.734 | 4.772 | 0.029 | 0.201 | 0.048 | 0.848 |
| 常量 | 1.801 | 3.485 | 0.267 | 0.650 | | | |

3 讨论

冠脉微循环障碍是指多种致病因素作用下,冠脉前小动脉和小动脉的结构和(或)功能异常所致的劳力性心绞痛或心肌缺血客观证据的临床综合征^[7]。本研究结果显示,全体测试患者的IMR与CFR呈负相关,说明CFR在冠脉非限制性血流的病变(FFR>0.8)情况下,可作为评价微循环的方法之一,结果与国外相关研究一致,CFR能反映冠脉系统的血流储备(包括心外膜血管和冠脉微循环系统)。在没有严重冠脉狭窄的情况下,CFR<2被认为存在心肌微循环障碍^[8]。但CFR受患者心率、血流动力学及冠脉狭窄的影响,限制其评估心肌微循环障碍的应用^[9]。LP-PLA2能介导局部炎症反应、刺激转化生长因子 β 等,以致动脉中层弹力纤维膜的破坏或异常增生,从而影响血管的弹性和传导^[10-11],IKONOMIDIS I等^[12]发现Lp-PLA2浓度升高与内皮功能障碍,冠脉血流储备减少和动脉僵硬增加等冠心病不良结果相关,但本研究发现全体患者LP-PLA2与IMR无相关性,或者由于本研究例数太少未能发现两者相关性。如单一分析IMR升高组患

者,两者关系也紧存在较弱的相关性,提示LP-PLA2可能并不能反应冠脉微循环情况,近年来同型半胱氨酸水平升高被认为是冠心病的一个新危险因素^[13]。

本研究发现IMR值与Hcy呈现相关性,考虑Hcy对冠脉微血管有以下几个方面的作用,Hcy通过自身氧化生成超氧化物和H₂O₂,这些物质可直接引起血管内皮及脂质过氧化,损伤内皮功能,同时降解内皮细胞的硫酸乙酰肝素蛋白多糖,降低内皮细胞外过氧化物相关酶对内皮细胞表面的黏附,影响内皮细胞对氧化损伤的拮抗能力^[14-15]。Hcy代谢过程中生成的活性硫醇化合物可进入内皮细胞导致其DNA双链结构破坏,抑制DNA合成^[16]。Hcy亦可增加血管平滑肌细胞的DNA合成,使处于静止期的平滑肌细胞开始有丝分裂,过度增殖使血管壁加厚,舒张功能进一步受损,Hcy自身氧化可以引起低密度脂蛋白氧化修饰,减少一氧化氮(NO)的生成,抑制前列醇合成,造成血管舒缩功能减弱^[17];影响纤溶酶原激活物的结合位点,改变内皮细胞表型,启动内皮细胞的凋亡程序^[18];Hcy可改变肝脏脂质代谢,增加巨噬细胞对氧化修饰LDL的摄

取,引起血管壁内 TC 和 TG 的聚集^[19]。Hcy 患者血浆 S-腺苷蛋氨酸浓度升高可反馈性抑制甲基转移酶活性而引起 DNA 低甲基化,影响基因表达,导致平滑肌细胞迁移和增殖^[20],而这一过程是冠心病发生机制的重要组成部分。Hcy 可以抑制蛋白 C 活性和血栓调节蛋白表达,增加血栓素 A2 的合成,而高同型半胱氨酸能使血小板黏附性和聚集性增加。5Hcy 可通过激活单核细胞,引起促炎细胞因子的分泌。包括单核细胞引诱蛋白 1、白细胞介素 8、核因子 kB、细胞黏附分子等,促进炎症发生^[21]。

本研究显示,年龄与 IMR 值呈正相关,HDL-C 与 IMR 值呈负相关,经多因素 Logistic 回归分析亦发现年龄和 Hcy 是 IMR 升高的危险因素,HDL-C 水平升高是微循环功能不全的保护因素。提示随着年龄的增长,冠脉微循环自我调节功能可能有所下降。HDL-C 对微循环的保护作用机制可能是 HDL 介导的胆固醇逆向转运、抗氧化、促纤溶、抗血栓等作用。在 LUPATTELLI 等^[22]研究指出,HDL-C 水平降低可导致细胞间黏附分子和脉管细胞黏附分子等炎症因子的过度表达,以及血管内皮功能紊乱^[23]。本研究发现 IMR 升高提示微循环障碍时,HDL-C 水平会降低,殷培明等^[24]研究发现冠脉慢血流患者中 HDL-C 水平偏低,而冠脉微循环功能障碍是导致冠脉慢血流原因之一。因此有理由认为,在微循环障碍发生过程中,低水平 HDL-C 可能参与其中。

综上所述,结合 HDL-C 的保护机制,提升 HDL-C 水平有利于改善冠脉微循环障碍,为制定冠脉微循环障碍的治疗策略提供一个研究方向。本研究是一个单中心、小样本量的临床研究,研究中的数据测量可能存在一定的误差,对影响冠脉微循环障碍的危险因素及生物标志物需要大样本量及更长时间的研究来进一步证实。

参 考 文 献:

- [1] PARK S D, LEE M J, WOO S I, et al. Epicardial artery stenosis with a high index of microcirculatory resistance is frequently functionally insignificant as estimated by fractional flow reserve (FFR)[J]. *Intern Med*, 2016, 55(2): 97-103.
- [2] MARTINEZ G J, YONG A S, FEARON W F, et al. The index of microcirculatory resistance in the physiologic assessment of the coronary microcirculation[J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(1): e15-26.
- [3] YONG A S, HO M, SHAH M G, et al. Coronary microcirculatory resistance is independent of epicardial stenosis[J]. *Circulation Cardiovascular Interventions*, 2012, 5(1): 100-103.
- [4] FEARON W F, AARNOUDSE W, PIJLS N H, et al. Microvascular resistance is not influenced by epicardial coronary artery stenosis severity: experimental validation[J]. *Circulation*, 2004, 109(19): 2265-2269.
- [5] 许海燕,陈在嘉,杨跃进,等. 冠心病患者血浆同型半胱氨酸水平变化的临床特点[J]. *中国循环杂志*, 2001, 16(3): 188-189.
- [6] Y W, Y H, Y H, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease in southern China[J]. *Herz*, 2013, 38(7): 777-779.
- [7] 中华医学会心血管病学分会基础医学组. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(5): 421-430.
- [8] PAULY D F, JOHNSON B D, ANDERSON R D, et al. N Women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries and microvascular dysfunction, ace inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized ancillary study from the nhlbi women's ischemia syndrom[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2010, 55(10): A98. E923-A998.
- [9] ESHTEHARDI P, LUKE J, MCDANIEL M C, Samady H. Intravascular imaging tools in the cardiac catheterization laboratory: comprehensive assessment of anatomy and physiology[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2011, 4(4): 393-403.
- [10] SHI N, CHEN S Y. Mechanisms simultaneously regulate smooth muscle proliferation and differentiation[J]. *J Biomed Res*, 2014, 28(1): 40-46.
- [11] 杨成林,郑忠爱,雷黎明,等. 血浆脂蛋白相关性磷脂酶 A2 水平与脉搏波传导速度相关性临床研究[J]. *新医学*, 2014, 45(10): 663-666.
- [12] IKONOMIDIS I, KADOGLOU N N, TRITAKIS V, et al. Association of Lp-PLA2 with digital reactive hyperemia, coronary flow reserve, carotid atherosclerosis and arterial stiffness in coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 34-41.
- [13] WU Y, HVANA Y, HU Y, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease in southern China[J]. *Herz*, 2013, 38(7): 777-779.
- [14] 张志世,王凌燕. 同型半胱氨酸与冠心病[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(4): 405-407.
- [15] DAYAL S, BAUMBACH G L, ARNING E, et al. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175732.
- [16] COOK J W, TAYLOR L M, ORLOFF S L, et al. Homocysteine and arterial disease. Experimental mechanisms[J]. *Vascul Pharmacol*, 2002, 38(5): 293-300.
- [17] FARACI F M, LENTZ S R. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction[J]. *Stroke*, 2004, 35(2): 345-347.
- [18] HUANG C, ZHANG L, WANG Z, et al. Endothelial progenitor cells are associated with plasma homocysteine in coronary artery

- disease[J]. *Acta Cardiol*, 2011, 66(6): 773-777.
- [19] YANG F, TAN H M, WANG H. Hyperhomocysteinemia and atherosclerosis[J]. *Acta Physiological Sinica*, 2005, 57(2): 103-114.
- [20] HAN X B, ZHANG H P, CAO C J, et al. Aberrant DNA methylation of the PDGF gene in homocysteine-mediated VSMC proliferation and its underlying mechanism[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2014, 10(2): 945-947.
- [21] POSTEA O, KROTZ F, HENGER A, et al. Stereospecific and redox-sensitive increase in monocyte adhesion to endothelial cells by homocysteine[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology*, 2006, 26(3): 508-513.
- [22] LUPATTELLI G, MARCHESI S, LOMBARDINI R, et al. Mechanisms of high-density lipoprotein cholesterol effects on the endothelial function in hyperlipemia[J]. *Metabolism*, 2003, 52(9): 1191-1195.
- [23] HIGASHI Y, MATSUOKA H, UMEI H, et al. Endothelial function in subjects with isolated low HDL cholesterol: role of nitric oxide and circulating progenitor cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(2): 202-209.
- [24] 殷培明, 王曙光, 张爱元, 等. 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(6): 555-558.

(唐勇 编辑)