·全军老年医学会议专栏·

冠状动脉高度狭窄老年冠心病患者血管活性物质与冠状动脉侧支循环的关系

石燕昆[1]，杨丽霞[1*]，齐 峰[1]，郭瑞威[1]，王利民[1]，胡 艳[1]

（成都军区昆明总医院心血管内科，昆明 650032）

【摘 要】目的 探讨冠状动脉高度狭窄老年冠心病患者冠状动脉侧支循环（CCC）的形成与血管活性物质血管紧张素转换酶（ACE）、血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）、醛固酮（ALD），内皮素（ET）和一氧化氮（NO）之间的关系。**方法** 收集成都军区昆明总医院2007年6月至2009年1月行冠状动脉造影，三支主要冠状动脉中至少有一支狭窄程度在95%以上的80例老年冠心病患者，年龄（70.23±7.86）岁。根据侧支循环形成情况，分为2组：CCC形成良好组和CCC形成不良组，并同时测定2组血中以下血管活性物质的活性及浓度：ACE，Ang Ⅱ，ALD，ET和NO。**结果** CCC形成不良组患者血中ACE活性[（38.07±6.25） *vs* （27.02±4.15）U/L]，AngⅡ浓度[（90.27±10.31） *vs* （70.13±7.30）ng/L]，ALD浓度[（170.75±23.46） *vs* （130.34±11.23）ng/L]，ET浓度[（74.78±7.35） *vs* （57.23±6.04）ng/L]明显高于CCC形成良好组（$P<0.05$），而NO浓度则相反[（34.8±6.24） *vs* （49.34±6.67）μmol/L；$P<0.05$]。**结论** 冠状动脉高度狭窄病变的老年患者中ACE，AngⅡ，ALD和ET不利于CCC的形成，而NO有利于CCC的形成。

【关键词】冠心病；冠状动脉；侧支循环；血管活性物质

【中图分类号】 R541.4; R592 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2013.00168

Relationship of vessel reactive substances with coronary collateral circulation in patients with severe coronary artery stenosis

SHI Yan-Kun[1], YANG Li-Xia[1*], QI Feng[1], GUO Rui-Wei[1], WANG Li-Min[1], HU Yan[1]

(Department of Cardiology, Kunming General Hospital, Chengdu Military Command, Kunming 600032, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of formation of coronary collateral circulation(CCC) with serum levels of vessel reactive substances in patients with severe coronary arteries stenosis (SCAS). **Methods** A total of 80 consecutive senile patients, aged (70.23 ± 7.86) years, who received coronary arteriography and identified with at lease 1 out of 3 main coronary arteries with over 95% stenosis in our department from June 2007 to January 2009, were subjected in this study. They were categorized into 2 groups according to their grading of collateral vessels: well-developed CCC group and proorly-developed CCC group. Vessel reactive substances, such as angiotensin-converting enzyme (ACE), angiotensin Ⅱ (Ang Ⅱ), aldosterone (ALD), endothelin (ET), and nitric oxide (NO), were measured in these patients. **Results** The activities or serum levels of ACE [(38.07 ± 6.25) *vs* (27.02 ± 4.15)U/L], Ang Ⅱ [(90.27 ± 10.31) *vs* (70.13 ± 7.30)ng/L], ALD [(170.75 ± 23.46) *vs* (130.34 ± 11.23)ng/L], and ET [(74.78 ± 7.35) *vs* (57.23 ± 6.04)ng/L] were significantly stronger or higher in poorly-developed CCC group than in well-developed CCC group ($P<0.05$), while the level of NO was obviously lower in the poorly than the well-developed CCC group [(34.8 ± 6.24) *vs* (49.34 ± 6.67)μmol/L], $P<0.05$). **Conclusion** The stronger activity of ACE and the higher serum levels of Ang Ⅱ, ALD, and ET are against the development of CCC in SCAS patients, but the higher level of NO is beneficial in the process.

【Key words】 coronary artery diseases; coronary artery; collateral circulation; vessel reactive substances

Corresponding author: YANG Li-Xia, E-mail: doctorylixia@yahoo.com.cn

冠状动脉侧支循环（coronary collateral circulation，CCC）的形成是长期或反复严重心肌缺血的一种代偿机制。对冠心病患者有着很重要的功能和预后价值，部分老年患者往往心绞痛不能耐受时才来就诊，此时冠状动脉病变可能已经非常严重。然而，影响CCC形成的因素国内各家

收稿日期：2013−07−16；**修回日期：**2013−09−02

通信作者：杨丽霞，E-mail: doctorylixia@yahoo.com.cn

报道不尽相同，且对血管活性物质对其影响的报道较少。临床上冠状动脉造影常发现不同患者心脏CCC的建立情况存在较大的差异。本研究旨在通过检测冠心病患者CCC的形成情况及血中血管活性物质的活性及浓度来探讨血管活性物质对CCC形成的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

病例为2007年6月至2009年1月在成都军区昆明总医院心导管室接受选择性冠状动脉造影（coronary angiography，CAG）检查的严重冠状动脉狭窄的冠心病患者80例，年龄（70.23±7.86）岁。入选标准：左前降支（left anterior descending，LAD）、左回旋支（left circumflex，LCX）和右冠状动脉（right coronary artery，RCA）三支主要冠状动脉至少一支直径狭窄≥95%。排除标准：（1）近3个月内有急性心肌梗死（acute myocardial infarction，AMI）；（2）接受过冠状动脉介入（percutaneous coronary intervention，PCI）治疗或外科冠状动脉旁路移植术（coronary artery bypassing graft，CABG）治疗；（3）冠状动脉肌桥或先天性心脏病患者；（4）合并瓣膜性心脏病者。

1.2 CAG及图像采集

Selderling法穿刺股动脉，CAG在INNOVA2000型心血管数字造影机上进行，常规体位投照，必要时加照其他特殊投照体位。采集3～5个以上心动周期影像，直到冠状动脉病变和CCC观察清楚或确认无CCC形成；造影过程中出现或怀疑冠状动脉痉挛者，冠状动脉内注射硝酸甘油200～400μg。

1.3 CCC形成与功能评价

由两位经验丰富的心血管介入治疗医师选择CCC显示最清楚的体位，确定是否有CCC建立，并按照Rentrop分级方法对CCC进行分级与评分。0级为不能观察到任何CCC的建立；1级为可见CCC充盈病变血管的分支，但不能充盈心包脏层下血管段；2级为可见CCC充盈部分心包脏层下血管段；3级为CCC充盈整个心包脏层下血管段。0级和1级为CCC形成不良，2级和3级为CCC形成良好[1]。

1.4 血清标本的收集及检测

在CAG过程中采血15ml，按不同试剂盒要求分开收集，−30℃冰箱保存，同批检测。血管紧张素转换酶（angiotensin-converting enzyme，ACE）活性测定采用紫外吸收法，试剂盒由海军总医院提供。血管紧张素Ⅱ（angintensin Ⅱ，AngⅡ）、内皮素（endothelin，ET）、醛固酮（aldosterone，ALD）测定采用放免法，药盒购自解放军总医院东亚免疫技术研究所。一氧化氮（nitric oxide，NO）测定采用硝酸还原酶法，试剂盒由南京弘阳生物技术有限公司提供。

1.5 统计学处理

使用SPSS13.0软件，数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，计量资料进行组间t检验，相关分析采用直线相关。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CAG与CCC形成

全部80例均成功地完成了选择性CAG，无严重并发症发生。其中单支狭窄＞95%病变71例，双支狭窄＞95%病变9例，均全部形成CCC。本研究中80例严重冠状动脉狭窄的冠心病患者中，47例CCC形成不良，33例CCC形成良好。

2.2 不同CCC组血管活性物质活性及浓度的比较

CCC形成不良组与CCC形成良好组比较，ACE活性及血清AngⅡ，ET，ALD浓度明显升高，而NO浓度明显降低，差异有统计学意义（$P<0.05$；表1）。

2.3 血管活性物质相关性分析

简单相关分析示血中ACE活性与AngⅡ（$r=0.69$，$P<0.01$）、ALD（$r=0.57$，$P<0.05$）、ET（$r=0.54$，$P<0.05$）相关，与NO相关不显著（$r=0.36$，$P>0.05$）。

3 讨 论

CCC的血管来源有自身冠状动脉侧支血管的扩张和新血管的生成两条途径[2]，作为继发于慢性或反复心肌缺血的一种代偿机制，CCC可以在一定程度上增加冠状动脉血流储备，降低急性冠状动脉事件后的病死率，缩小急性心肌梗死的面积，对冠状

表1 不同侧支循环组血管活性物质活性及浓度的比较

Table 1 Activity and concentration of vessel reactive substances in poorly-developed and well-developed CCC groups

（$\bar{x}\pm s$）

Group	n	ACE(U/L)	AngⅡ(pg/ml)	ALD(pg/ml)	ET(pg/ml)	NO(μmol/L)
Poorly-developed CCC group	47	38.07 ± 6.25	90.27 ± 10.31	170.75 ± 23.46	74.78 ± 7.35	34.8 ± 6.24
Well-developed CCC group	33	27.02 ± 4.15*	70.13 ± 7.30*	130.34 ± 11.23*	57.23 ± 6.04*	49.34 ± 6.67*

CCC: coronary collateral circulation; ACE: angiotensin-converting enzyme; AngⅡ: angintensinⅡ; ALD: aldosterone; ET: endothelin; NO: nitric oxide. Compared with poorly-developed CCC group, *$P<0.05$

动脉狭窄患者有着重要的功能和预后价值。只要是使血管收缩、血管壁增生导致血流阻力增大，或抑制新的血管生成的因素，都会对CCC的形成产生不利影响。老年患者往往病程长、冠状动脉病变严重，部分患者CCC已形成。

本研究中，CCC形成不良组与CCC形成良好组比较，ACE活性及血清AngⅡ，ALD和ET浓度明显升高，而NO浓度明显降低，差异有统计学意义。简单相关分析显示血中ACE活性与AngⅡ，ALD和ET相关。文献报道，血中高ACE水平能促进循环及局部组织更多的AngⅠ转化为AngⅡ，过量生成的AngⅡ可直接作用于血管壁平滑肌细胞膜上的AT1受体，引起冠状动脉血管的收缩；破坏冠状动脉血管内皮细胞，引起血管壁平滑肌增生与纤维化[3]；刺激肾上腺皮质释放ALD增加，进而通过ALD促进冠状动脉小血管周膜间质纤维化；另外，AngⅡ水平升高还可使低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）在血管壁内滞留、氧化及被巨噬细胞吞噬的作用增强。目前，国外已有研究表明，LDL-C的增高通过影响NO及血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的产生而不利于CCC的建立[4]。据此可以推测，过高的ACE、AngⅡ和ALD均不利于CCC的建立。

ET是由日本学者Yanagisawa等首先于1988年发现的目前最强烈的致血管收缩物质，有类似生长因子的作用，可激活原癌基因的表达，促进血管平滑肌细胞增殖及通过内皮素A（ETA）受体引起血管收缩[5]，这些作用不利于CCC的建立。NO与ET是一对具有拮抗效应的血管活性物质，NO是一种重要内皮源性舒张因子，是心血管系统重要的保护因子[6]。本研究中CCC形成良好组NO较形成不良组含量较高。有研究表明，NO除参与调节血管舒张的一系列生理活动外，还通过促进VEGF分泌[6]参与了新生血管生成的病理过程。VEGF主要的生物学功能包括刺激血管内皮细胞增殖并促进血管形成；提高血管尤其是微小血管的通透性，为毛细血管网的新生提供营养支持。有研究表明，CCC的形成与心肌缺氧时生成VEGF的量有密切关系，而NO参与了VEGF诱导血管生成的信号传导过程，从而促进了血管的生成[7]，故认为NO在冠状动脉严重狭窄患者CCC形成过程中起到了一定积极作用。

综上所述，冠状动脉严重狭窄病变的老年患者中ACE，AngⅡ、ALD、ET不利于CCC的形成，而NO有利于CCC的形成。因此，可以通过检测老年冠心病患者血中ACE活性及AngⅡ、ALD、ET、NO浓度来粗略评估CCC情况从而预测患者的预后，为治疗冠心病及预防冠状动脉事件的发生提供新的思路。

【参考文献】

[1] Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, *et al*. Changes in collateral channel filling immediately after control coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects[J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 5(3): 587−592.

[2] Koerselman J, de Jaegere PP, Verhaar MC, *et al*. Cardiac ischemic score determines the presence of coronary collateral circulation[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2005, 19(4): 283−289.

[3] Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, *et al*. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk[J]. Lancet, 2007, 369(9568): 1208−1219.

[4] Feron O, Dessy C, Moniotte S. Hypercholesterolemia decreases nitric oxide production by promoting the interaction of caveolin and endothelial nitric oxide synthase[J]. Clin Invest, 1999, 10(3): 897−905.

[5] Gray MO, Long CS, Kalinyak JE, *et al*. Angiotensin Ⅱ stimulates cardiac myocyte hypertrophy *via* paracrine release of TGF-γ and endothelin-1 from fibroblasts[J]. Cardiovasc Res, 1998, 40(2): 352−363.

[6] Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, *et al*. The role of nitric oxide on endothelial function[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2012, 10(1): 4−18.

[7] Cai J, Jiang WG, Ahmed A, *et al*. Vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell proliferation is regulated by interaction between VEGFR-2, SH-PTP1 and eNOS[J]. Microvasc Res, 2006, 71(1): 20−31.

（编辑：王雪萍）