

• 临床研究 •

心绞痛患者心肌组织微循环灌注与冠状动脉内皮损伤的相关性及临床意义

晋 军,王 红,黄 岚,于世勇,宋耀明,李爱民,林春梅,陶春蓉

【摘要】 目的 探讨冠状动脉内皮损伤与心肌组织微循环灌注状况的相关性及其临床意义。方法 30例心绞痛患者均经冠状动脉造影证实有明显冠状动脉狭窄,18例对照组患者经临床检查和选择性冠状动脉造影排除冠心病。在介入手术中采集冠状窦血液标本,测定一氧化氮(NO)、内皮素(ET)含量和循环内皮细胞(CEC)数量,以此反映冠状动脉内皮损伤情况。冠状动脉造影后超声声学造影剂由冠状动脉直接注入,完成超声心肌声学造影。采用视觉评分法对心肌灌注进行定性分析,并由心肌灌注时间-强度曲线得到以下参数进行定量分析:造影剂峰值密度、达峰时间及曲线下面积,分别反映心肌血容量、灌注速度及心肌血流量。结果 心绞痛患者尤其是不稳定型心绞痛患者冠状窦血中NO浓度明显降低,ET浓度和CEC数量均明显增高($P<0.01$,或 $P<0.05$),NO浓度与心肌组织微循环灌注水平呈显著正相关,ET浓度和CEC数量与之呈显著负相关。结论 冠状动脉内皮损伤与心肌组织微循环灌注水平密切相关,心肌组织微循环灌注水平的高低结合实验室检查冠状动脉内皮损伤程度,有助于更确切地评估冠脉病变的程度和判断冠心病患者的预后。

【关键词】 心绞痛;血管内皮;心肌灌注;超声声学造影

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-5403(2010)04-04

Correlation between myocardial perfusion and coronary endothelial injury in angina patients and its clinical significance

JIN Jun, WANG Hong, HUANG Lan, et al

Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400037, China

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between myocardial perfusion and coronary endothelial injury in angina patients. Methods Coronary stenosis was identified in 30 patients with angina pectoris. Coronary heart disease was excluded in 18 control patients. Blood samples were collected during coronary angiography. The concentrations of nitric oxide (NO), endothelin (ET) and the number of circulating endothelial cells (CEC) in coronary sinus blood were measured to mirror the coronary endothelial injury and dysfunction. Myocardial contrast echocardiography (MCE) was then performed. The images were estimated visually with score on the segmental myocardial perfusion situation. The contrast peak intensity, time to peak intensity (TP) and area under the curve (AUC) of MCE were then analyzed quantitatively by time-intensity curve obtained by equipment attached software. Results In angina patients, especially in unstable angina patients, NO concentration in coronary sinus blood was lower, while ET concentration and CEC number were markedly higher than those in control group ($P<0.05$). The contrast peak intensity, TP, AUC of MCE showed markedly difference between unstable angina and stable angina patients. ET and CEC had negative correlation with MCE, and NO showed positive correlation with MCE. Conclusion MCE is closely associated with coronary endothelial injury. The combination of the two may describe the lesion of coronary artery and evaluate the prognosis of patients with coronary heart disease more satisfactorily.

【Key words】 angina pectoris; vascular endothelium; myocardial perfusion; contrast echocardiography

冠心病患者心肌组织微循环灌注状况与临床表现及心功能关系密切。超声心肌声学造影(myocardial contrast echocardiography, MCE)作为一种

较新的超声显像技术,可用于评价心肌微循环灌注状况。本研究拟利用经冠状动脉 MCE 检测临床心绞痛患者心肌组织微循环灌注水平的差异,同时测

定冠心病心绞痛患者冠状窦血液中一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素(endothelin, ET)含量和循环内皮细胞(circulating endothelial cells, CEC)数量,以此反映冠状动脉血管内皮功能的变化以及受损情况,探讨冠脉血管内皮功能受损与心肌组织微循环灌注水平的相关性及临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 有典型心绞痛、并经选择性冠状动脉造影证实有明显的冠状动脉狭窄病变、狭窄程度75%~95%的患者30(男18,女12)例,平均年龄65(37~79)岁,病史7个月~20年。其中不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)17(男10,女9)例;稳定型心绞痛(stable angina, SA)13(男7,女6)例。每例入院时均经过询问病史、体格检查、X线检查、心电图、超声心脏多功能检查以及相关实验室检查等,排除难以控制的高血压、外周血管疾病、心力衰竭、严重心律失常、肥厚性心肌病、风湿性心脏瓣膜病及严重呼吸道疾病、内分泌疾病及肝肾疾病和炎症。UA与SA组间一般临床资料无显著差异。正常对照组18(男6,女12)例,平均年龄42(19~62)岁,经临床检查和选择性冠状动脉造影排除冠心病。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者平卧导管床,常规消毒铺巾,1%普鲁卡因局部麻醉,Seldinger法穿刺右侧股动脉和股静脉,并分别置入7F鞘管,经鞘管注入浓肝素3 000IU,经动脉鞘管沿导引钢丝送入JL guiding管至主动脉根部,采血;经静脉鞘管沿导引钢丝送入右心导管至冠状窦,采血。退出右心导管,经鞘管采集外周血标本。每个部位采血前均先抽血2ml并弃之,以排除导管中滞留血液。

1.2.2 生化测定 NO采用硝酸还原酶法比色测定,试剂盒购自南京建成生物工程研究所;ET采用放射免疫法测定,试剂盒购自解放军总医院科技开发中心放射免疫所;CEC分离、计数按文献介绍方法进行^[1]。

1.2.3 经冠状动脉MCE 所有患者在冠状动脉造影后即刻完成MCE。应用百胜 Technos MPX (DU8)超声仪 CTEI™实时造影组织增强成像技术。使用的超声声学造影剂为声诺维,所含微泡直径1~10 μm(平均2.5 μm)。先用0.9%生理盐水5ml稀释,注射前抽取0.2ml再以2ml生理盐水稀释,并以1ml/s的速度由冠状动脉造影导管分别经左主干或右冠状动脉注入,随后生理盐水5ml冲管。从推注声学造影剂开始直至心肌显影消失,持续存储MCE图像,供脱机分析。全程监测患者动

脉血压、心率及全导联体表心电图。

1.2.4 MCE图像分析 选取左心室短轴乳头肌切面,按美国心脏超声协会推荐的左心室16节段划分法对各心肌节段进行定性、定量分析。以视觉评分法对节段性心肌显影情况进行评价:灌注区域造影剂均匀分布=1分;造影剂显影不均匀或仅心外膜部分显影=0.5分;无造影剂显影=0分^[2]。其中以1分为基础状态下正常水平心肌灌注。在注射声学造影剂的冠状动脉相应心肌灌注节段选取需要分析的区域,范围从心外膜到心内膜,避开心外膜边缘高亮度显影层。使用超声仪器配套MCE图像分析软件自动得出该观察区心肌显影的时间-强度曲线,并得到造影剂峰值密度(A)、达峰时间(TP)及曲线下面积(AUC)参数,分别反映局部心肌血容量、心肌灌注速度及局部心肌血流量。

1.3 统计学处理 所有数据均输入计算机,使用SPSS10.0软件,各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行组间t检验或单因素方差分析,相关分析采用直线相关, $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

2 结果

2.1 各组冠状动脉血管内皮功能及损伤情况

UA、SA患者冠状窦血中NO含量与对照组相比均明显降低,ET含量和CEC数量均明显增高。UA组NO含量较SA组明显降低,ET含量和CEC数量均明显增高(表1)。

表1 各组冠状动脉血管内皮功能及损伤情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO(μmol/L)	ET(ng/L)	CEC(个/0.9μl)
对照	18	76±21	57±9	2.5±0.6
SA	13	56±11**	91±17**	7.3±2.5**
UA	17	43±18***	116±24***	11.7±2.0***

注:SA;稳定型心绞痛;UA;不稳定型心绞痛;与对照组比较,** $P < 0.01$;与SA组比较,* $P < 0.05$,*** $P < 0.01$

2.2 选择性冠状动脉造影 所有30例患者单支病变19例,双支病变9例,三支病变2例。其中病变血管43支,包括前降支18支,回旋支10支,右冠状动脉15支。UA与SA组间冠脉狭窄病变部位与病变血管支数无显著差异。

2.3 二维超声检查 30例患者病变心肌节段86个,正常心肌节段46个。其中有6个心肌节段由于声窗差、侧方声影或声衰等因素的影响图像效果不满意被剔除。最后纳入研究分析的病变心肌节段为84个,正常对照44个。

2.4 MCE定性分析 病变组的86个心肌节段中,无一表现为灌注缺损(0分),部分灌注的有28个(0.5

分),正常灌注为 58 个(1 分)。视觉评分表现为正常灌注者(1 分)66 个,占总心肌节段数 76.7%,低灌注(0~0.5 分)为 20 个。故即使冠状动脉存在有意义的狭窄病变,但经视觉判断有超过 2/3 的心肌节段表现为微循环灌注正常。

2.5 MCE 定量分析 UA 及 SA 组反映心肌灌注的 3 个参数值与正常对照组存在明显差异($P<0.05$);而 UA 组与 SA 组心肌灌注水平也存在明显差异。提示在心绞痛患者心肌节段微循环灌注水平较差,在不稳定型心绞痛患者中尤为明显(表 2)。

表 2 冠状动脉心肌灌注定量分析结果($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	造影剂峰值密度	TP(ms)	AUC
对照组	18	53.3±1.6	2109±123	35.7±1.5
SA	28	49.2±1.8*	2314±108*	31.4±1.3*
UA	35	47.7±1.1**	3106±98**	28.3±1.2**

注:SA:稳定型心绞痛;UA:不稳定型心绞痛;TP:达峰时间;AUC:曲线下面积;与对照组比较,* $P<0.01$;与 SA 组比较,** $P<0.05$

2.6 心肌组织灌注水平与冠状动脉内皮损伤的相关性分析 心肌组织灌注水平与冠状动脉内皮损伤密切相关,表现为与冠状窦 NO 浓度呈显著正相关($r=0.65$),与 ET 浓度呈显著负相关($r=-0.812$),与 CEC 数量呈显著负相关($r=-0.729$)。

3 讨论

内皮功能不全很可能不仅是动脉粥样硬化和冠心病发生的起始因素之一,也是动脉粥样硬化和冠心病发展过程中的重要环节。内皮细胞受损主要表现为活性物质分泌的失衡和凋亡的增加。NO 和 ET 是内皮细胞分泌的两种重要的活性物质,在正常机体内,二者保持着相对动态平衡^[3,4]。正常情况下,一定数量的 CEC 是血管内皮细胞新陈代谢的结果,CEC 数目增多是活体血管内皮受损的重要标志,且与病情严重程度相平行^[5]。我们直接测定冠状窦血中 NO、ET 含量和 CEC 数量变化,由于冠状窦直接回流心脏的血液能较准确地反映冠状动脉血管内皮功能的变化以及受损情况。从试验结果可以看出,心绞痛患者尤其是 UA 患者冠状动脉内皮明显受损。冠状动脉内皮损伤与动脉粥样硬化的发展和冠心病的预后有紧密的关系。Suwaidi 等^[6]的研究也支持这一点。该研究评价了长期随访轻度冠心病患者和内皮功能不全的关系,他们取得了 157 例诊断性试验中通过冠状动脉内分别给予乙酰胆碱、腺苷、硝酸甘油和冠状动脉内超声完成万方数据

了冠状动脉反应性评价的轻度冠心病患者的随访资料。根据冠状动脉对乙酰胆碱的反应情况将患者分为 3 组:内皮功能正常组、轻度内皮功能不全组、重度内皮功能不全组。在平均 28 个月的随访期中,重度内皮功能不全组有 6 例(14%)发生 10 次心脏事件($P<0.05$)。因此他们得出结论:无阻塞性冠状动脉疾病患者中,重度内皮功能不全与心脏事件增加相关联。

MCE 有较好的评价心肌灌注的能力,且与正电子发射计算机断层扫描定量分析结果相近^[7],故随着超声显像技术及声学造影剂的改进,对心肌灌注的灵敏度还会提高,为通过心肌灌注水平评价冠心病患者的临床表现及预后提供了可能^[8,9]。本研究结果显示,UA 及 SA 组反映心肌灌注的三个参数值与正常对照组存在明显差异($P<0.05$);而 UA 组与 SA 组心肌灌注水平也存在明显差异。提示在心绞痛患者心肌节段微循环灌注水平较差,在 UA 患者中尤为明显。从疾病的演变和预后来看,UA 患者较 SA 患者更易于发生急性冠脉事件,临床表现及其心功能状况与心肌微循环灌注是否充分有关。本研究中 UA 患者与 SA 患者相比,心肌组织灌注存在很大差别,UA 患者较 SA 患者冠状动脉内皮损伤更重。因此,结合心肌组织微血管灌注水平和实验室检查冠状动脉内皮损伤,有助于更确切地评估冠脉病变的程度,对评判冠心病患者的预后具有重要价值。

【参考文献】

[1] 杨映波,王正国,朱佩芳,等.一种分离循环内皮细胞的新方法[J].中国药理学与毒理学杂志,1994, 8 (1):29.

[2] Califf RM, Phillips HR 3rd, Hindman MC. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score[J]. J Am Coll Cardiol, 1985, 5(5): 1055-1063.

[3] Gewaltig MT, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential[J]. Cardio-vasc Res, 2002, 55(2): 250-260.

[4] Agapitov AV, Haynes WG. Role of endothelin in cardiovascular disease[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2002, 3(1): 1-15.

[5] Takahashi H, Harker LA. Measurement of human endothelial cells in whole blood[J]. Thromb Res, 1983; 31(1):1-12.

[6] Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, et al. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction[J]. Circulation, 2000, 101 (9): 948-954.

- perfusion and function; hemodynamic angiographic and scintigraphic study[J]. *Circulation*, 1992, 86(8): 887-895.
- [2] Kamal AM, Fattah AA, Pancholy S, *et al.* Prognostic value of adenosine single-photo emission computed tomographic thallium imaging in medically treated patients with angiographic evidence of coronary artery disease [J]. *J Nucl Cardiol*, 1994, 1(3):254-261.
- [3] Muller-Suur R, Eriksson SV, Strandberg LE, *et al.* Comparison of adenosine and exercise stress test for quantitative perfusion imaging in patients on beta-blocker therapy[J]. *Cardiology*, 2001, 95(2):112-118.
- [4] Polad JE, Wilson LM. Myocardial infarction during adenosine stress test[J]. *Heart*, 2002, 87(2): E2.
- [5] 田月琴. 腺苷负荷试验心肌灌注显像诊断冠心病的临床价值[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(1):58-61.
- [6] Nguyen T, Heo J, Ogilby D, *et al.* Single photo emission computed tomography with thallium 201 during adenosine induced coronary hyperemia correlation with coronary arteriography exercise thallium imaging and two-dimensional echocardiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 16(6):1375.
- [7] Verani MS, Mahmarian JJ, Hixson JB, *et al.* Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise [J]. *Circulation*, 1990, 82(1):80-87.
- [8] Gupta MG, Esterbrook DJ, Hilleman DE, *et al.* Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single photon emission computed tomography(SPECT) myocardial perfusion imaging[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19(2):248-257.
- [9] Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, *et al.* Quantitative thallium-201 single photon emission computed tomography during maximal pharmacologic coronary vasodilation with adenosine for assessing coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 18(7):736.
- [10] Porter TR, Seens FT, Xie FF, *et al.* Intravascular ultrasound study of angiographically mildly diseased coronary arteries[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(4):1859-1863.
- [11] Kupersmith J, Holmes-Rovner M, Hogan A, *et al.* Cost effectiveness analysis in heart disease. Part II: Preventive therapies[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 1995, 37(2):243-271.
- [12] 陈文强, 张立, 张梅, 等. 血管内超声和病理学分析对比研究动脉粥样硬化兔不稳定斑块的破裂和血栓形成[J]. *中华超声影像学杂志*, 2004, 13(10):777-779.
- [13] 李俊峡, 鹰津良树, 宫本忠司, 等. 急性冠脉综合征与稳定型心绞痛患者冠脉病变的血管内超声比较研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2004, 13(4):256-258.
- [14] Ilke SE, Murat T, Paul S, *et al.* Compensatory enlargement of human coronary arteries during progression of atherosclerosis is unrelated to atheroma burden; serial intravascular ultrasound observations from the REVERSAL trial[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(14):1664-1670.
- [15] 武旭东. 腺苷负荷试验核素心肌显像在冠心病诊断中的应用[J]. *心血管病学进展*, 1997, 18(2):70-73.

(收稿日期:2009-05-08;修回日期:2010-07-14)

(上接第325页)

- [7] Ay T, London V, Hondt AM, *et al.* Quantification of coronary flow reserve with myocardial contrast echocardiography in humans: comparison with positron emission tomography [J]. *Circulation*, 2001, 104(suppl):586-589.
- [8] Wei K, Ragosta M, Thorpe J, *et al.* Quantification of coronary blood flow reserve in human using myocardial contrast echocardiography[J]. *Circulation*, 2001, 103(21):2560-2565.
- [9] Peltier M, Vancraeynest D, Pasquet A, *et al.* Assessment of the physiologic significance of coronary disease with dipyridamole real-time myocardial contrast echocardiography. Comparison with technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography and quantitative coronary angiography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(2):257-264.

(收稿日期:2009-04-08;修回日期:2009-05-12)