

• 论著 •

依那普利联合体外反搏治疗冠状动脉慢血流的临床疗效及其对炎症因子和血管内皮功能的影响研究

谢艳辉, 刘淑珍, 祝万洁, 宋恒良, 肖明洋, 张娟, 万大国*

【摘要】 目的 观察依那普利联合体外反搏(ECP)治疗冠状动脉慢血流(CSF)患者的临床疗效及对炎症因子和血管内皮功能的影响,为治疗CSF提供更多理论依据。方法 选取2013年12月—2017年6月于郑州大学第二附属医院就诊的CSF患者90例为研究对象,按随机数字表法分为对照组、药物组和药物联合反搏组,每组30例。对照组给予基础药物及对症治疗,药物组在对照组基础上加用依那普利5 mg/d。药物联合反搏组在药物组的基础上联合ECP治疗。收集患者一般资料,观察治疗前和治疗15 d后超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素6(IL-6)及血浆脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)、肱动脉血流介导性舒张功能(FMD)、内皮素1(ET-1)、一氧化氮(NO)和治疗前、治疗6个月后的校正心肌梗死溶栓治疗(TIMI)血流顿数(cTFC)、西雅图心绞痛量表(SAQ)评分、踏车运动试验总时间。结果 药物组治疗15 d后Lp-PLA2、ET-1低于治疗前,NO高于治疗前,药物组治疗6个月后cTFC低于治疗前($P<0.05$);药物组联合反搏组治疗15 d后IL-6、Lp-PLA2、ET-1低于治疗前,FMD、NO高于治疗前,药物联合反搏组治疗6个月后cTFC低于治疗前,SAQ评分、踏车运动试验踏车运动试验总时间高于治疗前($P<0.05$)。治疗15 d后药物组Lp-PLA2、ET-1低于对照组,FMD、NO高于对照组,治疗6个月后药物组cTFC低于对照组($P<0.05$);治疗15 d后药物联合反搏组IL-6、Lp-PLA2、ET-1低于对照组、药物组,FMD、NO高于对照组、药物组,治疗6个月后药物联合反搏组cTFC低于对照组、药物组,SAQ评分、踏车运动试验踏车运动试验总时间高于对照组、药物组($P<0.05$)。结论 依那普利联合ECP能够改善CSF,并取得较好的临床疗效,其作用机制可能与减少炎症程度、保护血管内皮功能有关。

【关键词】 冠状动脉慢血流;依那普利;反搏动术,体外;内皮功能;治疗结果

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2018.00.200

谢艳辉,刘淑珍,祝万洁,等.依那普利联合体外反搏治疗冠状动脉慢血流的临床疗效及其对炎症因子和血管内皮功能的影响研究[J].中国全科医学,2018,21(23):2802-2807. [www.chinagp.net]

XIE Y H, LIU S Z, ZHU W J, et al. Clinical effect of enalapril combined with external counter pulsation on inflammatory factors and vascular endothelial function in patients with coronary slow flow [J]. Chinese General Practice, 2018, 21 (23): 2802-2807.

Clinical Effect of Enalapril Combined with External Counter Pulsation on Inflammatory Factors and Vascular Endothelial Function in Patients with Coronary Slow Flow XIE Yan-hui, LIU Shu-zhen, ZHU Wan-jie, SONG Heng-liang, XIAO Ming-yang, ZHANG Juan, WAN Da-guo*

Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

*Corresponding author: WAN Da-guo, Chief physician, Master supervisor; E-mail: wandaguo@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical effect of enalapril combined with external counter pulsation (ECP) on the inflammatory factors and vascular endothelial function in patients with coronary slow flow (CSF), providing a reference for the treatment of this disease. **Methods** A total of 90 cases of CSF were enrolled from the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from December 2013 to June 2017, and divided into the control group ($n=30$), enalapril group ($n=30$) and enalapril combined with ECP group ($n=30$) by block randomization method, treated by basic drug treatment and symptomatic treatment, basic drug treatment, symptomatic treatment combined with enalapril (5 mg/d) treatment, basic drug treatment, symptomatic treatment, enalapril (5 mg/d) treatment combined with ECP, respectively. We collected their baseline characteristics, measurement results of levels of hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), brachial flow-mediated dilation (FMD), endothelin-1

基金项目:河南省医学科技攻关计划基金(201503094);南昌大学研究生创新专项资金资助(cx2016312)
450014 河南省郑州市,郑州大学第二附属医院心血管内科

*通信作者:万大国,主任医师,研究生导师;E-mail: wandaguo@hotmail.com

(ET-1) and NO measured before treatment and on the 15th day after treatment, as well as corrected TIMI frame count (cTFC), Seattle Angina Questionnaire (SAQ) score, and duration of treadmill exercise testing (TET) before treatment and 6 months after treatment. **Results** The Lp-PLA2, ET-1 decreased significantly but NO increased significantly in enalapril group on the 15th day after treatment, the cTFC decreased significantly in enalapril group 6 months after treatment ($P<0.05$), the IL-6, Lp-PLA2, ET-1 decreased obviously, but FMD, NO increased and significantly in enalapril combined with ECP group on the 15th day after treatment ($P<0.05$), the cTFC decreased obviously, SAQ score increased and the duration of TET prolonged substantially in enalapril combined with ECP group 6 months after treatment ($P<0.05$). On the 15th day after treatment compared with the control group, the Lp-PLA2, ET-1 and cTFC increased significantly but FMD, NO decreased significantly in the enalapril group ($P<0.05$), 6 months after treatment the cTFC increased significantly in the enalapril group ($P<0.05$). On the 15th day after treatment, the IL-6, Lp-PLA2, ET-1 decreased significantly but NO significantly in the enalapril combined with ECP group than in other two groups ($P<0.05$). 6 months after treatment, the cTFC decreased significantly but SAQ score, duration of TET increased significantly in the enalapril combined with ECP group than in other two groups ($P<0.05$). **Conclusion** As the good clinical response achieved in SCF patients showed, enalapril combined with ECP significantly improved SCF, which might be related to the improvement of inflammation and vascular endothelial function.

【Key words】 Coronary slow flow; Enalapril; Counterpulsation, external; Endothelium; Treatment outcome

冠状动脉慢血流 (coronary slow flow, CSF) 是指在排除溶栓治疗、冠状动脉成形术、冠状动脉痉挛或瘤样扩张等一些能够使冠状动脉血流速率减慢的疾病,并在冠状动脉造影 (coronary angiography, CAG) 过程中未发现冠状动脉明显的病变,但远端血流存在灌注延迟的现象^[1]。CSF 可引起心肌缺血,临床上可表现为心绞痛或急性冠脉综合征,甚至猝死,目前还没有确切的治疗方案。有研究报道血管内皮功能障碍、炎症等因素在 CSF 中起着重要作用^[2-6]。因此,修复血管内皮功能及控制冠状动脉炎性反应可能有益于 CSF 的治疗。血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 除具有降压作用外,还具有修复血管内皮细胞、抑制血管炎症和减少氧化应激反应的功能^[7-8]。体外反搏 (external counter pulsation, ECP) 作为对缺血性血管疾病的一种有效的治疗方法已得到了普遍应用,且可减轻冠心病患者的炎症反应,并且对血管内皮细胞功能有一定保护作用^[9-10]。但 ACEI 联合 ECP 应用于临床治疗 CSF 的研究国内鲜有报道。因此,本研究选择依那普利联合 ECP 治疗 CSF,探讨 CSF 患者的临床治疗效果以及对血管内皮功能的影响,为治疗 CSF 提供更多理论依据。

1 对象与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 具有典型的心绞痛症状或明显的心肌缺血临床证据; (2) 采用 Judkins 法进行 CAG, 显示冠状动脉狭窄程度 $<50\%$, 并且通过 GIBSON 等^[11] 提出的校正心肌梗死溶栓治疗 (TIMI) 血流帧数 (cTFC) 诊断为 CSF。cTFC 计算方法如下: 由 2 名经验丰富的心血管介入医师进行血流评定, 视图像采集以 30 帧/s 为标准, 第 1 帧以造影剂刚好填充横跨冠状动脉开口开始, 当血流到达远端血管标记处时计为最后 1 帧。目前公认的冠状动脉前降支、回旋支、右冠状动脉正常血流速度分别是 (36.2 ± 2.6) 帧、

(22.2 ± 4.1) 帧、(20.4 ± 3.0) 帧, 因冠状动脉前降支在以上 3 支血管中最长, 所以前降支的帧数以除以 1.7 后的数值为准, 最后求出 cTFC。CSF 被定义为存在多支血管的血流速度达到正常冠状动脉内血流速度的 2 个标准差以上^[4-5]。排除标准: (1) 心脏超声提示左心室射血分数 (LVEF) $<40\%$ 的心功能不全; (2) 急性心肌梗死后行经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 或溶栓治疗; (3) 合并心肌桥、心肌病、心脏瓣膜病、血栓、气体栓塞等; (4) 低血压; (5) 肝、肾功能不全; (6) 合并严重的其他系统疾病; (7) 不配合接受治疗。

1.2 研究对象及分组 选取 2013 年 12 月—2017 年 6 月于郑州大学第二附属医院就诊且符合纳入与排除标准的 CSF 患者 90 例为研究对象。其中男 63 例, 女 27 例; 年龄 41~80 岁, 平均年龄 (66.4 ± 9.2) 岁。根据随机数字表法将患者分为对照组 (30 例)、药物组 (30 例)、药物联合反搏组 (30 例)。患者和家属均签署相关知情同意书, 本研究经郑州大学第二附属医院医学伦理委员会批准。

1.3 研究方法

1.3.1 治疗方法 各组患者均给予拜阿司匹林肠溶片 (拜耳医药保健有限公司, 口服, 75 mg/次, 1 次/d)、瑞舒伐他汀 (浙江京新药业股份有限公司, 口服, 10 mg/次, 1 次/d)、单硝酸异山梨酯缓释片 (山东鲁南贝特制药有限公司, 口服, 40 mg/次, 1 次/d) 作为基础治疗, 如合并其他疾病则给予个体化对症治疗 [如合并糖尿病患者, 给予个体化降血糖治疗 (将空腹血糖控制在 5.6 mmol/L 以下, 餐后 2 h 血糖控制在 8.0 mmol/L 以下)]; 高同型半胱氨酸血症及高尿酸血症患者, 给予相应对症治疗 (血浆同型半胱氨酸水平降至 $15 \mu\text{mol/L}$; 血尿酸水平要求非同日两次空腹血尿酸值男性降至 $420 \mu\text{mol/L}$ 以下, 女性降至 $360 \mu\text{mol/L}$ 以下)]。

对照组仅给予常规药物治疗,拜阿司匹林肠溶片、瑞舒伐他汀长期口服,单硝酸异山梨酯缓释片在出现胸痛症状时服用。

药物组在对照组治疗的基础上,于入院后第2天开始口服依那普利(山东鲁抗辰欣药业有限公司,口服,5 mg/次,1次/d),并长期服用。

药物联合反搏组在药物组治疗基础上再联合 ECP (P-ECP/T1 型氧饱和度检测式 ECP 装置,重庆普施康科技发展有限公司)治疗,30 min/次,2次/d,5 d为1个疗程,共15 d。

1.3.2 观察指标

1.3.2.1 一般资料收集 收集患者性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史(吸烟时间1年,20支/d定义为吸烟)、疾病史(糖尿病、高同型半胱氨酸血症以及高尿酸血症)、入院时血常规与血生化主要指标〔白细胞计数(WBC)、血红蛋白(Hb)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(Cr)〕。

1.3.2.2 炎症因子指标及血管内皮功能评价指标 炎症因子指标包括超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素6(IL-6)及血浆脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2);血管内皮功能指标包括肱动脉血流介导性舒张功能(FMD)、内皮素1(ET-1)和一氧化氮(NO)。各组分别于治疗前及治疗15 d后空腹采集外周静脉血5 ml,3 000 r/min 超速离心10 min(离心半径10 cm),分离血浆,将血清吸至1.5 ml离心管内,分装2份,于-20℃冰箱保存。第1份进行炎症因子指标(hs-CRP、IL-6、Lp-PLA2)测定,第2份用于血管内皮功能相关指标(ET-1、NO)测定。hs-CRP及IL-6采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测,试剂盒均购自德国罗氏诊

断有限公司。血浆Lp-PLA2采用双抗体夹心免疫层析法,试剂盒购自北京热景生物技术股份有限公司。参考伊忻等^[12]提出的方法测量FMD,ET-1采用ELISA检测,NO采用硝酸还原酶法检测,试剂均购自北京普尔伟业生物科技有限公司。测定过程均由专业人员严格按照试剂盒说明书的步骤进行。

1.3.2.3 临床疗效观察指标 治疗前及治疗6个月后复查CAG,计算并记录cTFC,采用西雅图心绞痛量表(SAQ)及踏车运动试验总时间分别评估心绞痛改善情况和运动耐量。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本t检验,组内前后比较采用配对t检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用q检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 治疗前3组患者性别、年龄、BMI、吸烟史、糖尿病、高同型半胱氨酸血症、高尿酸血症、WBC、Hb、ALT、AST、TG、TC、LDL-C、Cr水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,见表1)。

2.2 3组患者治疗前、治疗15 d后炎症因子指标比较 药物组治疗15 d后Lp-PLA2低于治疗前,药物联合反搏组IL-6、Lp-PLA2均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前3组患者hs-CRP、IL-6、Lp-PLA2比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。3组患者治疗15 d后IL-6、Lp-PLA2比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗15 d后药物组Lp-PLA2低于对照组,药物联合反搏组IL-6、Lp-PLA2均低于对照组、药物组,差异有统计学意义($P < 0.05$,见表2)。

表1 3组患者一般临床资料比较
Table 1 Comparison of the baseline characteristics among three groups

组别	例数	男性 [n(%)]	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	吸烟史 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	高同型半胱氨酸血症 [n(%)]	高尿酸血症 [n(%)]	WBC ($\times 10^9/L$)
对照组	30	21(70.0)	66.3 \pm 9.3	24.2 \pm 2.2	16(53.3)	8(26.7)	7(23.3)	4(13.3)	5.8 \pm 1.2
药物组	30	23(76.7)	65.6 \pm 8.6	23.8 \pm 2.3	20(66.7)	12(40.0)	5(16.7)	6(20.0)	6.0 \pm 1.0
药物联合反搏组	30	19(63.3)	67.2 \pm 9.8	23.5 \pm 2.7	16(53.3)	9(30.0)	4(13.3)	3(10.0)	6.1 \pm 1.6
F(χ^2)值		1.270 ^a	0.230	0.753	1.457 ^a	1.323 ^a	1.064 ^a	1.259 ^a	0.420
P值		0.530	0.872	0.526	0.483	0.516	0.587	0.533	0.667
组别		Hb (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	
对照组		145 \pm 17	19.4 \pm 10.1	17.7 \pm 9.1	3.2 \pm 2.7	5.6 \pm 1.8	3.1 \pm 1.0	83 \pm 32	
药物组		147 \pm 16	17.8 \pm 9.4	16.6 \pm 9.8	3.1 \pm 2.8	5.2 \pm 1.5	3.2 \pm 1.0	80 \pm 30	
药物联合反搏组		146 \pm 17	18.4 \pm 8.8	16.9 \pm 12.6	2.9 \pm 2.7	5.6 \pm 1.3	3.2 \pm 1.3	81 \pm 30	
F(χ^2)值		0.110	0.220	0.090	0.090	0.705	0.080	0.070	
P值		0.934	0.803	0.919	0.914	0.503	0.916	0.906	

注: BMI= 体质指数, WBC= 白细胞计数, Hb= 血红蛋白, ALT= 丙氨酸氨基转移酶, AST= 天冬氨酸氨基转移酶, TG= 三酰甘油, TC= 总胆固醇, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, Cr= 肌酐; ^a为 χ^2 值

2.3 3组患者治疗前、治疗15 d后血管内皮功能指标比较 药物联合反搏组治疗15 d后FMD高于治疗前,药物组、药物联合反搏组治疗15 d后ET-1低于治疗前,NO高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前3组患者FMD、NO比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗15 d后3组患者FMD、ET-1、NO比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)；治疗15 d后药物组FMD、NO高于对照组,ET-1低于对照组,药物联合反搏组FMD、NO高于对照组、药物组,ET-1低于对照组、药物组,差异均有统计学意义($P<0.05$,见表3)。

2.4 3组患者治疗前、治疗6个月后cTFC、SAQ评分与踏车运动试验总时间比较 药物组、药物联合反搏组治疗6个月后cTFC低于治疗前,药物联合反搏组治疗6个月后SAQ评分、踏车运动试验总时间高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前3组患者cTFC、SAQ评分与踏车运动试验总时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗6个月后3组患者cTFC、SAQ评分与踏车运动试验总时间比较,差异均

有统计学意义($P<0.05$)；治疗6个月后药物组cTFC低于对照组,药物联合反搏组cTFC低于对照组、药物组,SAQ评分、踏车运动试验总时间高于对照组、药物组,差异均有统计学意义($P<0.05$,见表4)。

3 讨论

TAMBE等^[13]于1972年首次报道CSF后,引起了许多学者关注,但由于病因、发病机制及临床预后尚不清楚,临床上对CSF的治疗目前尚无统一标准,而不同治疗方法的疗效报道也不一致。有研究表明,CSF可能与炎性机制、微血管内皮功能障碍、血管舒缩功能失调、血小板功能失调有关,亦有研究认为CSF可能是冠状动脉粥样硬化的早期表现^[14-16]。因此,控制血管炎性状态和改善血管内皮功能可能作为CSF的一种临床治疗方式。本研究分析ACEI类药物依那普利与ECP对CSF的治疗效果,结果显示,单用依那普利可以改善CSF患者的cTFC,但是SAQ评分及踏车运动试验总时间较对照组无差异；然而依那普利联合ECP治疗CSF患者后cTFC、SAQ评分及踏车运动试验总时间较对照

表2 3组患者治疗前、治疗15 d后炎症因子指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of inflammatory factors before and 15 days after treatment among three groups

组别	例数	hs-CRP (mg/L)		IL-6 (ng/L)		Lp-PLA2 (μ g/L)	
		治疗前	治疗15 d后	治疗前	治疗15 d后	治疗前	治疗15 d后
对照组	30	6.3 \pm 4.9	5.2 \pm 4.8	2.6 \pm 1.0	2.4 \pm 0.9	242 \pm 104	241 \pm 99
药物组	30	6.6 \pm 3.9	5.1 \pm 3.5	2.5 \pm 1.0	2.3 \pm 0.9	246 \pm 107	232 \pm 102 ^{ab}
药物联合反搏组	30	6.5 \pm 4.7	3.6 \pm 2.1 ^a	2.5 \pm 1.1	1.4 \pm 0.9 ^{abc}	250 \pm 110	192 \pm 98 ^{abc}
F值		0.022	2.001	0.103	11.421	0.042	3.554
P值		0.978	0.141	0.902	<0.001	0.959	0.033

注: hs-CRP=超敏C反应蛋白, IL-6=白介素6, Lp-PLA2=脂蛋白相关磷脂酶A2; 与同组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组比较, ^b $P<0.05$; 与药物组比较, ^c $P<0.05$

表3 3组患者治疗前、治疗15 d后血管内皮功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the parameters for vascular endothelial function before and 15 days after treatment among three groups

组别	例数	FMD (%)		ET-1 (ng/L)		NO (μ mol/L)	
		治疗前	治疗15 d后	治疗前	治疗15 d后	治疗前	治疗15 d后
对照组	30	7.3 \pm 2.2	7.3 \pm 2.0	110 \pm 21	103 \pm 20	35.3 \pm 6.0	36.7 \pm 5.6
药物组	30	7.1 \pm 2.7	8.3 \pm 2.1 ^b	114 \pm 23	90 \pm 19 ^{ab}	36.8 \pm 6.2	48.3 \pm 5.4 ^{ab}
药物联合反搏组	30	7.3 \pm 2.4	12.7 \pm 1.8 ^{abc}	110 \pm 21	67 \pm 12 ^{abc}	34.8 \pm 6.2	61.3 \pm 5.3 ^{abc}
F值		0.066	62.410	0.280	33.221	0.886	155.290
P值		0.936	<0.001	0.756	<0.001	0.416	<0.001

注: FMD=肱动脉血流介导性舒张功能, ET-1=内皮素1, NO=一氧化氮; 与同组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组比较, ^b $P<0.05$; 与药物组比较, ^c $P<0.05$

表4 3组患者治疗前、治疗6个月后cTFC、SAQ评分与踏车运动试验总时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the cTFC, SAQ score and duration of treadmill exercise testing before and 6 month after treatment among three groups

组别	例数	cTFC (帧)		SAQ评分 (分)		踏车运动试验总时间 (min)	
		治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后	治疗前	治疗6个月后
对照组	30	38.6 \pm 12.1	36.0 \pm 10.3	63 \pm 9	67 \pm 8	457 \pm 80	459 \pm 81
药物组	30	37.7 \pm 11.7	29.5 \pm 7.3 ^{ab}	64 \pm 8	68 \pm 8	463 \pm 83	467 \pm 85
药物联合反搏组	30	38.5 \pm 12.2	16.7 \pm 2.6 ^{abc}	65 \pm 9	81 \pm 8 ^{abc}	455 \pm 83	523 \pm 93 ^{abc}
F值		0.052	52.560	0.392	31.628	0.079	4.867
P值		0.949	<0.001	0.677	<0.001	0.925	0.010

注: cTFC=校正心肌梗死溶栓治疗血流帧数, SAQ=西雅图心绞痛量表; 与同组治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组比较, ^b $P<0.05$; 与药物组比较, ^c $P<0.05$

组和药物组均取得良好的改善。因此,推断依那普利联合 ECP 能够更有效地改善 CSF 患者的心绞痛并达到比较好的临床疗效,进一步为治疗 CSF 提供了一定的临床治疗理论依据。

3.1 依那普利治疗 CSF 的可能机制 依那普利作为一种常用的 ACEI 类药物,常用于高血压治疗,因其有效降低血压并且有良好耐受性,广泛应用于心血管疾病。近年有多项研究发现了 ACEI 的多效性,除有效降低血压外,对抑制血管炎症和改善血管内皮功能也有一定作用^[17-19]。陶瑾^[17]发现血管紧张素 II 与炎症信号密切相关,血管紧张素 II 活性升高可诱导单核细胞活化,促进巨噬细胞和血管平滑肌细胞分泌炎症相关因子,具有明显的致炎作用。GAMBOA 等^[18]研究发现在透析患者中,服用 ACEI 类药物可以使体内 IL-6、IL-10 等炎症因子水平明显下降,并且改善血管内皮功能、体内炎症状态,从而降低患者相关心血管事件病死率。Lp-PLA2 能够准确反映血管中的炎症程度,但仍较少用于 CSF 患者炎症的评定^[19]。本研究结果显示,治疗 15 d 后药物组 Lp-PLA2 低于对照组,提示依那普利能够缓解血管炎症程度。此外,ACEI 类药物还可以调节血管内皮功能。有研究显示,NO 合成和分泌减少及 ET-1 的生成增多常被认为是导致血管内皮功能障碍的主要原因,而 FMD 可以间接反映冠状动脉的内皮功能状态^[20-21]。LUSCHER^[20]发现 ACEI 类药物能够调整内皮功能,抑制内皮素生成,刺激前列环素及 NO 的合成与释放。YOSHIDA 等^[21]研究通过放射免疫测定法测定培养基中的免疫反应性内皮素,发现 ACEI 可以直接抑制内皮细胞分泌 ET。本研究结果显示,药物组治疗 15 d 后 ET-1 低于治疗前,NO 高于治疗前,治疗 15 d 后药物组 ET-1 低于对照组,NO 高于对照组,进一步证实依那普利可以改善 CSF 的血管内皮功能紊乱。

3.2 ECP 作用于 CSF 患者的可能潜在机制 ECP 是一项无创性心脏辅助循环技术,具体机制是在心脏舒张期将双下肢及臀部动脉血液返回胸腹主动脉,通过提高舒张压、降低收缩压、增加心排血量、增加心脏血液供应改善心肌缺血。AVERY 等^[22]研究发现 ECP 长时间治疗的确可以增加冠心病患者冠状动脉储备能力以及运动耐量。本研究发现治疗 6 个月后药物联合反搏组 SAQ 评分、踏车运动试验总时间均高于对照组、药物组,因此考虑 ECP 作为 CSF 患者的联合治疗,可能改善心绞痛及提高患者运动耐量。使用 ECP 治疗可以促进血管侧支循环开放,这可能是改善心肌缺血的一个潜在机制。其可能主要通过两个方面实现,一方面,能直接使冠状动脉血流灌注增加,并使得血管内压力和血流速度加快,从而促进缺血心肌侧支循环血管开放。另一方面,通过调节血管内皮功能促进侧支循环开放。有研究发

现 ECP 治疗时血管切应力增高,促进了 NO 生成,同时抑制 ET-1 合成,NO/ET-1 比值上升,从而改善冠状动脉血管内皮功能^[23]。由于 NO 为强血管舒张因子,当 NO 增加、ET-1 降低时,局部血管舒张,有利于侧支循环开放。此外,ECP 导致血管切应力增高,可以直接诱导血管新生,可能是建立新的侧支循环另一个途径^[24]。因此,ECP 改善血管内皮功能从而促进心肌侧支循环血管的建立可能是治疗 CSF 的一个作用机制。除了改善血管内皮功能外,有研究表明 ECP 还可以缓解冠心病患者体内血管炎症作用^[25-26]。本研究显示治疗 15 d 后药物联合反搏组 IL-6、Lp-PLA2 低于对照组、药物组,考虑 ECP 可能对改善血管炎症反应有一定作用,进而改善心肌功能,可能与提高 CSF 患者临床预后的生活质量也有一定的关系。

综上所述,在对症治疗的基础上增加使用依那普利能够改善 CSF,而依那普利联合 ECP 能够明显改善 CSF,并且 SAQ 评分及踏车运动试验总时间均有明显增加,临床治疗效果显著提高,说明 CSF 患者在对症治疗的基础上配合依那普利联合 ECP 可以起到协同治疗作用,其联合应用比单一药物治疗效果会更好。具体潜在作用机制可能与减轻机体炎症、改善血管内皮功能以及侧支循环开放有关。但本研究样本量相对较少,且存在一定的混杂因素(如合并其他疾病),因此期待能有更加严格的纳入和排除标准的大样本前瞻性研究来进一步提供更充足的研究证据。

作者贡献: 谢艳辉进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文并对文章负责;刘淑珍、祝万洁、宋恒良、肖明洋、张娟进行试验实施、评估、资料收集;万大国参与试验设计与实施以及进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] LEONE M C, GORI T, FINESCHI M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac "Y" syndrome? [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2008, 39 (1/4): 185-190.
- [2] HUANG J, YANG Q, HE L, et al. Role of TLR4 and miR-155 in peripheral blood mononuclear cell-mediated inflammatory reaction in coronary slow flow and coronary arteriosclerosis patients [J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32 (2). DOI: 10.1002/jcla.22232.
- [3] BARUTCU I, SEZGIN A T, SEZGIN N, et al. Increased high sensitive CRP level and its significance in pathogenesis of slow coronary flow [J]. Angiology, 2007, 58 (4): 401-407.
- [4] 段红艳,王丽霞,王光公,等.炎症与冠状动脉慢血流现象[J].中国心血管病研究,2010,8(1):32-35. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2010.01.011.
- DUAN H Y, WANG L X, WANG G G, et al. Inflammation and slow coronary flow phenomenon [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Review, 2010, 8 (1): 32-35. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2010.01.011.

- [5] 韩雅君, 卢微, 王玲, 等. 慢血流现象与内皮功能的相关分析[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2009, 17(6): 332-334.
HAN Y J, LU W, WANG L, et al. Relationship between slow coronary flow and endothelial disorder [J]. Chinese Journal of Interventional Cardiology, 2009, 17(6): 332-334.
- [6] CHEN Z, CHEN X, LI S, et al. Nicorandil improves myocardial function by regulating plasma nitric oxide and endothelin-1 in coronary slow flow [J]. Coron Artery Dis, 2015, 26(2): 114-120. DOI: 10.1097/MCA.000000000000179.
- [7] MARKETOU M E, ZACHARIS E A, KOUKOURAKI S, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on systemic inflammation and myocardial sympathetic innervation in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Hum Hypertens, 2008, 22(3): 191-196. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002310.
- [8] FEARON W F, OKADA K, KOBASHIGAWA J A, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition early after heart transplantation [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(23): 2832-2841. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.598.
- [9] LAWSON W E, HUI J C, KENNARD E D, et al. Enhanced external counterpulsation is cost-effective in reducing hospital costs in refractory angina patients [J]. Clin Cardiol, 2015, 38(6): 344-349. DOI: 10.1002/clc.22395.
- [10] 李垚, 白志生, 郑广生. 增强型体外反搏治疗心绞痛的临床疗效及其对炎性因子的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2015, 23(9): 93-95, 96. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.09.030.
LI Y, BAI Z S, ZHENG G S. Clinical effect of enhanced external counter pulsation on angina pectoris and its impact on inflammatory cytokines [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2015, 23(9): 93-95, 96. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.09.030.
- [11] 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.
- [12] 伊忻, 国伟, 刘力文. 替米沙坦对冠状动脉慢血流患者氧化应激和血管内皮功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(5): 441-444. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.05.003.
YI X, GUO W, LIU L W. Effects of telmisartan on oxidative stress and vascular endothelial function in patients with coronary slow flow [J]. Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases, 2017, 16(5): 441-444. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2017.05.003.
- [13] 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.
- [14] SELCUK M T, SELCUK H, TEMIZHAN A, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations and L-arginine/asymmetric dimethylarginine ratio in patients with slow coronary flow [J]. Coron Artery Dis, 2007, 18(7): 545-551. DOI: 10.1097/MCA.0b013e3282eff1c6.
- [15] 吴小朋. 冠状动脉慢血流现象与血清胱抑素 C 水平相关性研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
WU X P. The association between levels of serum cystatin C and coronary slow phenomenon [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2016.
- [16] 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. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.028.
- [17] 陶瑾. 维持性血液透析患者微炎症状态的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(4): 84-87.
TAO J. The effect of simvastatin on microinflammatory state in patients undergoing maintenance hemodialysis [J]. China Journal of Modern Medicine, 2014, 24(4): 84-87.
- [18] GAMBOA J L, PRETORIUS M, TODD-TZANETOS D R, et al. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin-receptor blockade on inflammation during hemodialysis [J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(2): 334-342. DOI: 10.1681/ASN.2011030287.
- [19] OSTADAL P, VONDRÁKOVÁ D, KRUGER A, et al. Alteration in lipoprotein-associated phospholipase A2 levels during acute coronary syndrome and its relationship to standard biomarkers [J]. Lipids Health Dis, 2012, 11: 153. DOI: 10.1186/1476-511X-11-153.
- [20] LUSCHER T F. Angiotensin, ACE-inhibitors and endothelial control of vasomotor tone [J]. Basic Res Cardiol, 1993, 88(Suppl 1): 15-24.
- [21] YOSHIDA H, NAKAMURA M. Inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors of endothelin secretion from cultured human endothelial cells [J]. Life Sci, 1992, 50(22): PL195-200.
- [22] AVERY J C, BECK D T, CASEY D P, et al. Enhanced external counterpulsation improves peripheral resistance artery blood flow in patients with coronary artery disease [J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2014, 39(3): 405-408. DOI: 10.1139/apnm-2013-0309.
- [23] BARNES G W. Enhanced external counterpulsation in un-revascularizable patients [J]. Curr Interv Cardiol Rep, 2001, 3(1): 37-43.
- [24] KERSTEN J R, PAGEL P S, CHILIAN W M, et al. Multifactorial basis for coronary collateralization: a complex adaptive response to ischemia [J]. Cardiovasc Res, 1999, 43(1): 44-57.
- [25] CASEY D P, BECK D T, NICHOLS W W, et al. Effects of enhanced external counterpulsation on arterial stiffness and myocardial oxygen demand in patients with chronic angina pectoris [J]. Am J Cardiol, 2011, 107(10): 1466-1472. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.021.
- [26] BRAITH R W, CONTI C R, NICHOLS W W, et al. Enhanced external counterpulsation improves peripheral artery flow-mediated dilation in patients with chronic angina: a randomized sham-controlled study [J]. Circulation, 2010, 122(16): 1612-1620. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.923482.

(收稿日期: 2017-12-10; 修回日期: 2018-03-27)

(本文编辑: 刘新蒙)