

# 阻塞性和非阻塞性冠状动脉病变心肌梗死患者内皮功能、血管壁弹性及其对年预测的影响 EVALUATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION, OF ELASTICITY OF VESSEL WALL AND THEIR INFLUENCE ON ONE-YEAR PROGNOSIS OF PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH OBSTRUCTIVE AND NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ARTERIES

**目的:** 比较分析阻塞性和非阻塞性冠状动脉疾病 (CA) 合并心肌梗死 (MI) 患者的内皮功能 (FE)、血管壁弹性及其对年预后的影响。

**材料与方法。** 第一阶段, 选择206例诊断为心肌梗死的患者, 其中103例非阻塞性冠状动脉疾病 (IMBOCA) 患者和103例心肌梗死合并阻塞性冠状动脉疾病 (IMOCA) 患者。通过随机方法选择59例患者 (第一组34例, 第二组25例), 评估了动脉壁的FE和弹性。基线检查时, 两组患者在年龄、性别、临床记忆特征以及影响预后的主要药物组的使用频率方面具有可比性。对这两类患者的年度预测进行了研究, 这取决于血管壁无功能和形态变化。

**结果。** MBOCA患者中, 在评估FE时, 34例IMBOCA患者中有22例 (64.7%) 振幅闭塞指数 (IRA) 低于阈值, 25例IMBOCA患者中有22例 (88.0%,  $p < 0.05$ )。平均IRA值分别为1.7 (1.5; 2.3) 和1.4 (1.2; 1.8) ( $p < 0.05$ )。两组经络间的相移值低于正常值的频率相同 (88.2%和88.0%,  $p > 0.05$ ), 该指标的平均值比较也未发现有统计学意义的差异。研究组中, 计算出的增大指数 (AI<sub>p75</sub>) 分别为12.5 (9.9; 17.9) 和18.8 (12.9; 20.8) ( $p > 0.05$ )。IMBOCA组82.4%的患者血管壁弹性降低, IMBOCA组100%的患者血管壁弹性降低 ( $p < 0.05$ )。两组患者年内心血管事件发生率差异无统计学意义 ( $p > 0.05$ )。

**结果。** IMBOCA患者的血管壁功能变化 (内皮功能障碍和血管壁弹性降低) 在近2/3的病例中得到记录, 但是使用IMBOCA的患者其发生频率更高 (88.0%)。IMBOCA和IMOKA研究组的年预后没有差异。

**关键词:** 心肌梗塞; 心肌梗塞 IMBOCA; 内皮功能 血管壁的弹性; 预报。

**Aim.** To carry out comparative analysis of the state of the endothelial function (EF), elasticity of the vessel wall and their influence on one-year prognosis of patients with myocardial infarction (MI) with obstructive and non-obstructive coronary arteries (CA).

**Materials and Methods.** In the first stage, 206 patients were selected diagnosed with MI, of them 103 patients with MI with non-obstructive CA (MINOCA) according to the results of coronarography, and 103 patients with MI with obstructive CA (MIOCA). Using the method of random numbers, 59 patients were selected (34 patients of the first group and 25 of the second group), in whom EF and elastic properties of the arterial wall were evaluated. Patients of both groups were initially comparable in age, gender, clinical and anamnestic characteristics, and also in frequency of application of the main groups of medical drugs that influence prognosis. One-year prognosis of the two groups of patients was studied depending on the presence/absence of functional and morphological alterations of the vessel wall.

**Results.** In evaluation of EF in patients MINOCA, the occlusion index by amplitude (OIA) below threshold values was recorded in 22 of 34 (64.7%) cases of MINOCA and in 22 of 25 (88.0%,  $p < 0.05$ ) cases of MIOCA. Here, the average values of OIA were 1.7 (1.5; 2.3) and 1.4 (1.2; 1.8), respectively ( $p < 0.05$ ). The values of phase shifts between the channels below the norm were equally frequent in two groups (88.2 and 88.0%,  $p > 0.05$ ), and comparison of the average values of this parameter did not show any statistically significant difference. The calculated augmentation index normalized to the pulse rate 75 beats per minute (AI<sub>p75</sub>), in the study groups was 12.5 (9.9; 17.9) and 18.8 (12.9; 20.8), respectively ( $p > 0.05$ ). Reduction of the elasticity of the vessel wall in the group with MINOCA was noted in 82.4% of patients, in the group MIOCA – in 100% of cases ( $p < 0.05$ ). No statistically significant differences were found in the frequency of cardiovascular events between the groups during a year ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion.** Functional alterations of the vessel wall (endothelial dysfunction and reduction of elasticity of the vessel wall) in patients with MINOCA were recorded almost in 2/3 of cases, however,

their incidence in MIOCA was still higher (88.0%). The one-year prognosis in the study groups MINOCA and MIOCA showed no differences.

**Keywords:** myocardial infarction, MIOCA; MINOCA; endothelial function; elasticity of vessel wall; prognosis.

内皮功能（FE）是动脉粥样硬化形成和动脉粥样硬化保护因子的一个完整指标，在动脉粥样硬化的各个阶段起着关键作用[1]。内皮功能障碍（ED）的标志之一是血管张力的失调，这是由于血管舒张剂和血管收缩剂对各种刺激的释放不平衡[2]，这在一项模拟实验大鼠缺血的研究中得到了证实[3]。有证据表明，与血管壁弹性保持的患者相比，血管壁弹性受损的患者发生心血管不良事件的几率更高[4]。

近年来，利用X射线血管内方法诊断和治疗冠心病显示出很高的医疗和社会效益[5]。因此在绝大多数情况下，在心肌梗死（MI）中，冠状动脉造影（CAG）的结果显示梗死相关性冠状动脉（CA）梗阻性病变（狭窄程度超过50%）[6]。另一方面，根据文献[6-8]，平均而言，在6%的病例中，冠状动脉未改变或非狭窄病变（狭窄小于50%）的心肌梗塞发生-无梗阻性冠状动脉的心肌梗塞动脉疾病（IBOCA）。动脉粥样硬化性冠状动脉疾病引起的心肌梗死，其发病基础是血管壁形态和功能状态的破坏。然而，即使根据CAG数据没有明确的CA病变，心外膜CA和微脉管系统的ED仍是心血管事件（包括心血管原因，MI，中风和不稳定型心绞痛的死亡率）发展的独立预测因子[9, 10]。我们掌握的文献中，我们没有发现IMBOCA和MI合并梗阻性冠状动脉疾病（IMOCA）患者的PE研究的比较分析数据。这方面，根据冠状动脉阻塞的程度，研究MI患者的PE和血管壁弹性的基本参数是很方便的。

PE的非侵入性测定基于对一氧化氮（作为主要的血管舒张介质）对缺血响应的血管壁平滑肌的作用的评估。考虑到ED具有普遍性，并评估血管床任何部位的内皮状态，可以得出关于CA水平的FE状态的结论，包括心外膜和微循环[1, 11]。

**目的** - 比较分析阻塞性和非阻塞性冠心病心肌梗死患者血管壁内皮功能和弹性状态及其对12个月预后的影响。

### 材料与方**法**。

本研究为回顾性研究，具有前瞻性研究的要素，由当地伦理委员会在2017年11月15日区域临床心脏病药房的基础上批准（第11号方案）。第一阶段，选择206名确诊为心肌梗死的患者入住良赞医院，这是根据心肌梗死的第四个通用定义确定的[12]。根据冠状动脉造影结果分为两组：第一组103例无阻塞性冠状动脉病变（狭窄达50%或无动脉粥样硬化病变征象），第二组103例有阻塞性冠状动脉病变。第二组患者（IMOCA）在100%的病例中进行了心肌血运重建。第二组患者是根据第一组患者的情况，以一对夫妇的方式选择的。

随后，随机数法从第一组中选出34名，第二组中选出25名。获得的各组在年龄、性别、心肌梗死分类（Q-MI、非Q-MI）、缺血史、危险因素和药物摄入频率方面具有可比性（乙酰水杨酸除外，表1）。患者管理没有超出此病理学的推荐程序。患者（或其法定代表）入院后签署知情同意书。

住院期间，在心肌梗死诊断后5天内，这些患者接受了闭塞试验，通过光容积描记术和脉搏波轮廓分析（PWA）评估PE，以研究硬件软件complex Angioscan-01（LLC“Angioscan electronics”，俄罗斯）上动脉壁的弹性特性[10]。该研究是根据标准方法进行的：患者在休息10-15分钟后，早晨在温暖，安静，黑暗的房间空着肚子，在初步测量血压后就坐下使用标准示波法。进行咬合试验时，将LED传感器安装在双手食指的末端指骨上，位于心脏水平：通道传感器1位于右手手指上，通道传感器2位于左手手指上。记录脉搏波的初始信号，然后通过将血压计袖带充气至初始收缩压大于50毫米汞柱的压力5分钟来阻断右肱动脉。

此外，在闭塞后3分钟内，袖带内的压力降低，并记录容积脉搏波。评估了从右手食指发出的信号振幅的增加情况。振幅遮挡指数（OAI）通过校正来自通道2的信号来计算，就是控制。该指标的阈值为2.0或更高，表明PE保存在小阻力动脉和小动脉水平。从生理学角度

来看，IRA表征了阻塞后响应一氧化氮生成的动脉血液循环的增加。为评估肌肉型中动脉水平的FE，采用相位滞后（相移）法测定闭塞指数，其标准值为10ms或更多。该指标的计算是基于一氧化氮的作用下血管壁平滑肌元件的音调降低，从而使脉搏波传播速度向闭塞部位（中口径动脉）远侧减速。

测量血压后进行CAPV时，将1号通道的光学传感器安装在右手食指的末端指骨上。为了评估动脉壁的弹性特性，评估了增强指数（AIp）作为动脉壁硬度的一个整体指标，反映了收缩期晚波对脉搏动脉压的贡献，并允许量化脉搏波曲线的类型。随着血管壁硬度的增加，脉搏波速度增加，AIp为正值（脉搏波A型或B型）。动脉壁保持弹性的情况下，AIp为负值（C型脉搏波）。为了获得可比较的值，使用标准化为每分钟75次心率（AIp75）的计算AIp。

对两组患者的预后（12个月）进行评估，包括中口径动脉和微循环水平铁的保存和受损，以及血管壁弹性的保留和硬度的增加。研究综合终点（CCP），包括心血管疾病死亡率、心肌梗死、脑血管意外和不稳定型心绞痛。

使用Microsoft Excel 2016处理获得的数据。使用IBM SPSS Statistics 10.0软件包执行统计数据处理。采用Mann-Whitney检验比较非正态分布定量指标的平均值，以中位数（M）、上四分位数（Q3）和下四分位数（Q1）表示。定性特征用绝对值（n）和占患者总数的百分比表示；在比较分析中，通过构建列联表，用Pearson卡方检验统计显著性水平（p）。至少一个标准值<10的情况下，进行耶茨校正；对于值<5的情况，计算Fisher精确检验。采用Cox比例风险回归模型分析不良结局。P<0.05为差异有统计学意义。

### 研究结果与讨论

根据IMBOCA患者的闭塞试验结果，在34例病例中有22例（64.7%）记录了IRA值小于2.0（表明在小阻力性动脉和小动脉水平存在ED）。IMO-CA患者25例中有22例（88%，p = 0.04）。评估两组患者的IRA定量指标时，平均值均低于正常值，但是IMBOCA组的IRA较高（p = 0.02，表2）。

在比较心外膜动脉水平上内皮细胞的功能状态时，两个对照组中也发现了违规行为。对通道之间的相移指数的分析表明，无论由动脉粥样硬化过程引起的冠状动脉疾病的程度如何，MI患者的MI值均降低（p = 0.5，表2）。应该指出的MBOCA组中，34名患者中有30名（88.2%）患有中动脉水平的ED，在IMO-CA组中，有25名患者中有22名（88.0%）（p> 0.05）。

进行CAPV时AIp75被评估为血管壁弹性的主要指标。研究组中AIp75具有中等正值（这表明弹性性能下降，血管壁刚性增加），但无统计学显著性差异（p> 0.05）。大多数情况下两组均记录了曲线A的类型（表3分别为79.4%和92.0%）。但是应该注意IMBOCA组中82.4%的患者的血管壁弹性降低，而阻塞性冠状动脉疾病中100%的患者弹性降低（p < 0.05）。

微循环水平上评估PEBO保留和受损的IMBOCA患者的预后，在12个月内，CC保留的12例患者中有7例（58.3%）记录了CCT，而PE受损的22例中有11例（50%）记录了CCT（p > 0.05）。IMOCA中，一年内3例（33.3%）PE不变的患者中注册了CCT，22例ED中22例（59.1%）的患者中注册了CCT（p> 0.05）。当在心外膜动脉水平分析PE保留和受损的IMBOCA患者的年预后时，分别有50.0%和53.3%的患者发生心血管事件（p> 0.05）。第二组中观察到类似的指标，其中66.7%的患者发现了保留PE的CCT，ED的患者为50.0%（p> 0.05）。

6例（66.7%）的IMO-CA患者中，有4例的血管壁弹性得以保留，观察到CCT，并且该指标与血管壁僵硬程度增加的患者无统计学差异（28例中有14例（50.0%），p> 0.05）。所有患有阻塞性冠状动脉疾病和血管壁僵硬的患者中，心血管事件的记录频率相当（25名患者中有14名患者（56.0%），p> 0.05）。

因此，获得的数据表明，尽管IMBOCA患者的动脉粥样硬化过程不存在或没有明显的CA病变（狭窄程度高达50%），但在心外膜动脉和微循环水平均存在PE侵犯，分别发生在88.2%和64.7%的病例中。应当指出IMBOCA比IMOCA较小的阻力性动脉和小动脉水平上发生ED的频率更高，这可以通过这些患者CA的巨大结构变化来解释。

CAPV的结果表明动脉壁刚度增加IMBOCA和IMOCA患者中同样明显。然而，在非阻塞性冠状动脉疾病中，血管壁弹性降低的发生率在统计学上显著降低，与第二组相反，在所有患者中均发生这种情况，与第二组相反，在82.4%的情况下（ $p < 0.05$ ）（100%）。这再次证实了阻塞性冠状动脉疾病患者血管壁的形态和功能变化更为明显。

我们的研究过程中评估了ED和血管壁弹性降低对预后的影响。所获得的数据表明，无论是在微循环水平还是在心外膜动脉水平，ED都不能确定非阻塞性冠状动脉疾病患者的预后（ $p > 0.05$ ）。血管壁弹性的降低与患者的预后之间也没有关系（ $p > 0.05$ ）。当分析EDKA和IMOKA组血管壁的刚度对CCT发生率的影响时，也没有统计学上的显著性差异（ $p > 0.05$ ）。然而其他研究中，与血流动力学无关的CA病变患者的ED与正常PE患者相比在统计学上显著恶化了预后[9, 10]。所产生的矛盾可能是由于我们的研究局限于对少数病人的预测。

### 结论

心脏病患者有心肌梗塞时，冠状动脉受到不分青红皂白的损伤，与心肌梗塞和冠状动脉的破坏性损伤一样，在冠状动脉的整个长度上也发现了内皮功能失调的迹象；在较小程度上-在微循环水平，在相当程度上-在心动脉。同样两组中血管壁的弹性都降低了，但是在非阻塞性冠状动脉病变中动脉壁的刚度要少得多。

因此，可以认为在非梗阻性冠状动脉疾病的心肌梗塞中，由于病理生理机制而发生了内皮功能障碍和血管壁弹性降低，但发生频率低于梗阻性冠状动脉疾病的心肌梗塞。在我们的研究中，内皮功能障碍（在微循环水平和在心外膜动脉水平）都没有独立影响心肌梗死患者的预后（包括梗阻性冠状动脉疾病和没有梗阻性冠心病）。

表 1

研究患者群体的临床和人口统计学特征

变数	IMBOCA	IMOKA
n	34	25
年龄, M (Q1; Q3), 岁	58.6 (48.5; 67.7)	59.7 (53.2; 66.6)
男性, n (%)	23 (67.6)	13 (52.0)
<b>入院临床诊断</b>		
心电图上ST段抬高的MI, n (%)	22 (64.7)	13 (52.0)
心电图上无ST段抬高的MI, n (%)	12 (35.3)	12 (48.0)
<b>最终临床诊断</b>		
形成Q波的MI, n (%)	15 (44.1)	13 (52.0)
没有Q波形成的MI, n (%)	19 (55.9)	12 (48.0)
<b>缺血病史</b>		
心绞痛, n (%)	16 (47.1)	8 (32.0)
梗死后心硬化, n (%)	5 (14.7)	4 (16.0)
心房颤动, n (%)	8 (23.5)	2 (8.0)
慢性心力衰竭, n (%)	5 (14.7)	1 (4.0)
<b>风险因素</b>		
高血压, n (%)	27 (79.4)	20 (80.0)
抽烟, n (%)	13 (38.2)	12 (48.0)
糖尿病, n (%)	7 (20.6)	4 (16.0)
肥胖, n (%)	12 (35.3)	4 (16.0)
复杂遗传, n (%)	7 (20.6)	8 (32.0)
<b>服用药物</b>		
他汀类药物, n (%)	29 (85.2)	23 (92.0)
ACE抑制剂或ARB II, n (%)	25 (73.5)	22 (88.0)
B 肾上腺素能阻断剂, n (%)	23 (67.6)	18 (72)
邻醋酸基苯酸, n (%)	24 (70.6)	25 (100)

注意：在所有情况下，除乙酰水杨酸外，统计显著性水平（ $p$ ） $> 0.05$ ；ACE抑制剂-血管紧张素转换酶抑制剂，ARB II-血管紧张素II受体阻滞剂

表 2

*IRA指标比较，以及研究组通道间的相移*

变数	IMBOCA	IMOKA	p
N	34	25	-
IOA, M (Q1; Q3)	1.7 (1.5; 2.3)	1.4 (1.2; 1.8)	0.02
遮挡索引通道1, M (Q1; Q3)	2.1 (1.8; 2.7)	1.6 (1.3; 2.1)	0.01
遮挡索引通道2, M (Q1; Q3)	1.2 (1.0; 1.4)	1.2 (1.0; 1.3)	0.90
通道之间的相移, ms, M (Q1; Q3)	-4.9 (-8.5; 0.3)	-5.7 (-8.6; -3.0)	0.50

表 3

*研究组CAPV指标比较*

变数	IMBOCA	IMOKA	p
N	34	25	-
AIP75, M (Q1; Q3)	12.5 (9.9; 17.9)	18.8 (12.9; 20.8)	0.06
脉搏波类型A, n (%)	27 (79.4)	23 (92.0)	0.17
脉搏波类型B, n (%)	0	0	-
脉搏波类型C, n (%)	7 (20.6)	2 (8.0)	0.17