

• 调查报告 •

不同性别冠心病患者冠状动脉病变的空间分布与血液流变学关系的研究

阚 静^{1,2△}, 陈绍良¹, 林 玲¹, 徐海梅¹, 赵莹莹¹, 刘 彦¹, 陈 峰²

(南京医科大学: 1. 附属南京市第一医院心内科; 2. 公共卫生学院, 江苏南京 210006)

摘要:目的 探讨女性和男性冠状动脉病变分布与血脂和血黏度变化的关系是否存在差异。方法 选择 2009 年 3 月至 2010 年 12 月接受冠状动脉造影(CAG)的冠心病患者, 其中 2 228 例首发冠状动脉狭窄大于或等于 50% 的患者纳入分析, 514 例在 CAG 前完成血液流变检测。用 ZL9000 PLUS 型血流变测定仪测定全血黏度(高切、中切、低切)、血浆黏度、血细胞比容(HCT)、红细胞聚集指数(EAI)、红细胞变形指数(EDI)、红细胞电泳时间。结果 男性组不稳定心绞痛和急性 ST 段抬高心肌梗死发病率高于女性($P < 0.001$), 女性组全血低切还原黏度低于男性组($P < 0.001$), EAI 低于男性组($P = 0.002 < 0.05$)。结论 全血低切还原黏度和红细胞聚集指数增高为急性心肌梗死, 血栓性病变的危险因素。

关键词:血液黏度; 冠心病; 女性

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.21.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)21-2618-03

The space distribution of coronary artery disease and hemorheology in female patients with coronary heart disease

Kan Jing¹, Chen Saolian¹, Lin Lin¹, Xu Haimei¹, Zhao Yingying¹, Liu Yan¹, Chen Feng^{2△}

(1. Department of Cardiology, Affiliated Nanjing First Hospital; 2. College of Public Health, Nanjing Medical University, Jiangsu 210006, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between coronary artery disease distribution and blood viscosity in women and men. **Methods** Of 2 228 consecutive patients with coronary artery stenosis diagnosed by coronary artery angiography from May 2009 to December 2010, 514 patients measured blood viscosity before CAG were included. The hemorheology was measured with hemorrheology tester (ZL9000 PLUS), including whole blood viscosity (high cut, cut, low cut), plasma viscosity, red blood cell deposited, erythrocyte deformation index, red cell aggregation index, and red blood cells electrophoretic time. **Results** Compared with women group, higher incidence in men group had unstable angina and acute ST-elevation myocardial infarction (68.3% vs 58.3%, $P < 0.001$; 21.9% vs 13.4%, $P < 0.001$), and had more whole blood viscosity and red cell aggregation index [(40.70 ± 3.27) vs (38.16 ± 3.76), $P < 0.001$; (4.61 ± 0.39) vs (4.49 ± 0.36), $P = 0.002 < 0.05$]. **Conclusion** The increased of whole blood viscosity and red blood cells gathered index would be risk factors in acute myocardial infarction and thrombosis lesions.

Key words: blood viscosity; coronary heart disease; female

冠心病(CAD)指冠状动脉粥样硬化斑块形成,造成管腔狭窄,血流受阻,严重者管腔闭塞,导致猝死。CAD患者由于脂质代谢异常,血液的粘滞性明显升高,与正常人血黏度比较有显著升高,而且血液流变学改变先于微循环改变,有研究证明血液流变学指标可作为CAD早期诊断和监测指标^[1-5]。女性作为人群的一个亚群体,在社会、生理、心理方面所面临的状况与男性不同。心血管疾病已成为女性死亡的主要原因,其临床表现、治疗及预后的性别差异已得到越来越多的关注,但是对女性CAD患者血液流变学变化与冠状动脉粥样硬化斑块空间分布却鲜有报道。本文旨在研究冠脉病变与血黏度变化的关系,探讨血液流变学在心血管疾病的病理生理机制中的作用以及性别差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 3 月至 2010 年 12 月在南京市第一医院接受冠状动脉造影(CAG)的 7 590 例冠心病患者,排除 CAG 后冠状动脉狭窄小于 50%,支架内再狭窄,桥血管狭窄的患者,共 2 228 例纳入分析,其中 514 例在 CAG 前完成血液流变检测。

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉造影 在冠状动脉内注射硝酸甘油 100~200 μg 后采集基线血管造影,至少有两个正交投照体位暴露病变处。选取狭窄最明显的图像帧进行分析。

1.2.2 血液流变检测方法 所有患者于入院后 24~48 h,清晨空腹、不用止血带抽取手背静脉血 4 mL,肝素钠抗凝,送血液流变学检查。检测仪为北京众驰伟业科技发展有限公司研制的自动血流变测试仪(ZL9000 PLUS)。室内温度 25~37 ℃,先作全血黏度测定,之后 3 000 r/min 离心 30 min,用毛细管法测血浆黏度,血细胞比容测定仪测血细胞比容(HCT),温氏法测红细胞沉降率(ESR),再经计算得出全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、红细胞刚性指数(ERI)、红细胞聚集指数(EAI)、红细胞变形指数(EDI)。以上检测指标成人正常值:全血黏度切变率(200 s⁻¹)为 3.53~4.65 mPa·s,切变率(30 s⁻¹)为 5.18~5.94 mPa·s,切变率(5 s⁻¹)为 8.31~9.95 mPa·s,切变率(1 s⁻¹)为 17.63~21.35 mPa·s;血浆黏度为 1.20~1.66 mPa·s;HCT 为 42.5%~48.4%;ESR 男性为 0~15 mm/h,女性为 0~20 mm/h;ERI 为 3.4~5.9;EAI 为 2.0~3.0;EDI 为 0.66~1.09。

1.3 统计学处理 运用 SPSS16.0 行统计分析,连续变量表示为 $\bar{x} \pm s$,分类变量表示为频数和百分数,连续变量采用方差分析,分类变量采用 χ^2 检验,频数小于 5 时采用 Fisher 精确概率检验,等级资料采用 Mann-Whitney U 非参数检验。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床特征的比较 在纳入分析的 2 228 例患者

△ 通讯作者, E-mail: kanjinok@126.com.

中,女性 574 例占 25.8%,男性 1 654 例占 74.2%。根据性别分组的患者临床特征详,见表 1。女性组的年龄大于男性组,身高和体质量小于男性组,糖尿病比例高于男性组,总胆固醇和低密度脂蛋白高于男性组,差异均有统计学意义($P < 0.001$);但是两组的体质量指数,空腹血糖差异无统计学意义($P > 0.05$)。值得注意的是,男性组的不稳定性心绞痛,ST 段抬高心肌梗死比例大于女性组($P < 0.001$)。女性组的左室射血分数优于男性组($P < 0.05$)。

2.2 冠脉病变的空间分布 女性组与男性组病变血管的分布有显著性差异,男性组多见于左主干(LM)病变($P = 0.012 < 0.05$),其余狭窄血管无统计学差异。男性组的血栓性病变比例高于女性组($P = 0.002 < 0.05$)。结果见表 2。

表 1 两组患者临床特征比较 ($n = 2\ 228$)

| 临床特征 | 女性($n = 574$) | 男性($n = 1\ 654$) | P |
|---------------------------|-----------------|--------------------|--------|
| 年龄(岁) | 68.07±8.99 | 65.04±10.46 | <0.001 |
| 体质量指数(kg/m ²) | 24.46±3.60 | 24.68±3.17 | 0.203 |
| 身高(cm) | 158.63±4.83 | 169.74±5.14 | <0.001 |
| 体重(kg) | 60.61±9.64 | 71.19±10.24 | <0.001 |
| 高血压[n (%)] | 338(58.9) | 919(55.6) | 0.172 |
| 收缩压(mm Hg) | 136.01±19.93 | 133.96±20.14 | 0.036 |
| 舒张压(mm Hg) | 78.45±10.43 | 80.21±12.33 | 0.009 |
| 脉压(mm Hg) | 57.56±15.0 | 53.70±13.82 | <0.001 |
| 平均动脉压(mm Hg) | 97.64±12.45 | 98.12±13.90 | 0.437 |
| 高血脂[n (%)] | 318(55.4) | 810(49.0) | 0.009 |
| 总胆固醇(mmol/L) | 4.55±1.16 | 4.10±1.11 | <0.001 |
| 低密度脂蛋白(mmol/L) | 2.74±0.95 | 2.54±0.93 | <0.001 |
| 糖尿病[n (%)] | 264 (46.1) | 634 (38.4) | 0.001 |
| 血糖(mmol/L) | 6.83±2.84 | 6.81±2.76 | 0.886 |
| 胰岛素治疗[n (%)] | 56 (21.2) | 112 (17.7) | 0.223 |
| 口服药物治疗[n (%)] | 117 (44.3) | 231 (36.5) | 0.029 |
| 心功能不全[n (%)] | 73(13.1) | 204(12.8) | 0.884 |
| 稳定型心绞痛[n (%)] | 75 (13.1) | 209 (12.6) | 0.772 |
| 不稳定型心绞痛[n (%)] | 392 (68.3) | 965 (58.3) | <0.001 |
| ST 抬高心梗[n (%)] | 77 (13.4) | 363 (21.9) | <0.001 |
| 非 ST 抬高心梗[n (%)] | 29 (5.1) | 114 (6.9) | 0.138 |
| 左室射血分数(%) | 59.85±13.04 | 57.32±10.82 | 0.001 |

表 2 两组患者冠状动脉病变的分布 [$\bar{x} \pm s$ 或 n (%)]

| 冠脉病变特征 | 女性 ($n = 574$) | 男性 ($n = 1\ 654$) | P 值 |
|----------|------------------|---------------------|-------|
| 病变血管数 | 1.19±0.41 | 1.19±0.42 | 0.974 |
| 单支病变 | 470 (81.9) | 1 363 (82.4) | — |
| 双支病变 | 99 (17.2) | 269 (16.3) | — |
| 三支病变 | 5 (0.9) | 22 (1.3) | — |
| 病变分布 | — | — | — |
| LAD | 319 (55.6) | 875 (52.9) | 0.285 |
| LCX | 140 (24.4) | 409 (24.7) | 0.911 |
| RCA | 158 (27.5) | 512 (31.0) | 0.126 |
| LM | 57 (9.9) | 232 (14.0) | 0.012 |
| 慢性闭塞病变 | 90 (15.7) | 315 (19.0) | 0.079 |
| 闭塞血管数为 1 | 74 (12.9) | 259 (15.7) | — |
| 闭塞血管数为 2 | 15 (2.6) | 46 (2.8) | — |
| 闭塞血管数为 3 | 1 (0.2) | 10 (0.6) | — |
| 分叉病变 | 165 (28.9) | 501 (30.4) | 0.525 |
| 血栓性病变 | 26 (4.7) | 139 (8.8) | 0.002 |

—:无数据。

2.3 两组患者血液流变学的比较 两组患者不同切变率下的全血黏度均值均在正常值范围内,但女性组的全血黏度低于男

性组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。两组患者的全血还原黏度均高于正常值,其中男性组低切全血还原黏度大于女性组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。女性组的红细胞聚集指数小于男性组($P = 0.002 < 0.05$)。结果见表 3。

表 3 两组患者血液流变学比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 检测项目 | 女性 ($n = 129$) | 男性 ($n = 375$) | P 值 |
|---------------------|------------------|------------------|--------|
| 全血黏度 (mPa·s) | | | |
| 200 s ⁻¹ | 3.92±0.55 | 4.21±0.59 | <0.001 |
| 30 s ⁻¹ | 4.99±0.66 | 5.47±0.67 | <0.001 |
| 5 s ⁻¹ | 8.11±1.11 | 9.04±1.16 | <0.001 |
| 1 s ⁻¹ | 17.16±2.82 | 19.53±2.40 | <0.001 |
| 全血还原黏度 (mPa·s) | | | |
| 高切 | 5.99±0.73 | 6.16±0.86 | 0.05 |
| 低切 | 38.16±3.76 | 40.70±3.27 | <0.001 |
| 血浆黏度 (mPa·s) | 1.46±0.18 | 1.51±0.44 | 0.201 |
| HCT(%) | 42.87±4.70 | 43.47±5.44 | 0.269 |
| ESR(mm/h) | 18.86±17.45 | 16.93±16.76 | 0.255 |
| ESR 方程 K 值 | 68.07±67.73 | 59.79±54.98 | 0.272 |
| ERI | 4.25±0.62 | 4.66±3.83 | 0.396 |
| EAI | 4.49±0.36 | 4.61±0.39 | 0.002 |
| EDI | 0.79±0.06 | 0.78±0.07 | 0.157 |

3 讨 论

本研究通过血液流变学检测来探讨不同性别冠心病患者临床特征的特异性与冠脉病变的关系,主要发现有:(1)女性冠心病患者发病年龄大于男性,合并糖尿病和高血脂症比例高于男性,冠脉病变血管数与男性相当,左室射血分数大于男性;(2)男性不稳定性心绞痛,急性心肌梗死,冠脉血栓性病变和左主干病变的发生率大于女性;(3)男性全血低切还原黏度和 EAI 增高与急性心肌梗死,血栓性病变有关,血液流变学检测可以作为冠心病病情进展和转归的客观指标。

心血管病是当今威胁女性生命和健康的主要疾病,女性冠心病患者的临床特征和冠心病危险因素都与男性存在差异。有研究显示女性心血管疾病发病时间较男性晚,但死亡率比男性高^[6]。Mehilli 等^[7]的研究显示女性较男性心血管疾病发病晚,多合并糖尿病、高血压或高血脂症,但冠状动脉多支病变比例和心肌梗死发生率并没有增加,并且左室功能优于男性。我们的研究显示女性组年龄大于男性组,糖尿病和高血脂比例高于男性,病变血管数与男性相当,左室射血分数大于男性组,与上述报告一致。

有研究对比了裸支架和药物洗脱支架治疗冠心病的远期预后,其中的女性亚组研究数据显示,女性接受冠状动脉成形术(PCI)的平均年龄比男性大 5 岁,合并糖尿病或高血压的比例大于男性,3 年随访期间主要心脏不良事件包括心肌梗死的发生率并没有增加^[8]。本研究组的一项药物洗脱支架治疗冠心病的前瞻性、多中心注册研究的 5 年临床随访结果显示男性的心肌梗死和支架内血栓发生率高于女性^[9]。在本研究中,同样发现男性不稳定性心绞痛,急性心肌梗死,冠脉血栓性病变和左主干病变的发生率大于女性,这可能与女性血黏度较低有关。

但是上述临床试验没有对不同性别组冠状动脉病变分布与血脂和血黏度变化的关系进行研究。血流变的概念由 Binhan 在 1920 年首先提出,指的是在应力的作用下,物体可产生流动与变形。1951 年形成了研究血液及其有形成分的流动性与变形规律的血液流变学,血液流变性质的异常与血管损伤、微循环障碍以及血栓的形成和发展具有密切的联系,被认为是血栓前状态的危险因素,其中尤以血液黏度为重要因素^[10-12]。

高血脂是血液黏度升高的因素之一,但在本研究中,女性组的血脂水平高于男性,而血黏度却低于男性;男性组全血低切还原黏度和 EAI 明显大于女性组,说明 EAI 在男性血液黏度升高中发挥主要作用。全血低切黏度和 EAI 是反映红细胞及血小板聚集性的指标,红细胞及血小板聚集导致血流缓慢瘀滞,使微循环的血液灌注减少,造成血管内皮细胞缺氧缺血,血管内皮功能紊乱,内源性舒张因子(EDRF)生成减少,对局部血小板黏附,聚集的抑制作用减弱,局部血小板功能亢进,易活化,聚集,而其降解的血清素和血栓素 A₂(TXA₂)等活化物质使患者血管和侧枝循环收缩,引起冠脉痉挛,与不稳定型心绞痛有关;血小板活化释放二磷酸腺苷(ADP)和 TXA₂ 通过正反馈机制,强化或扩展了血小板聚集,阻塞小动脉,造成心肌梗死。已有临床资料表明,血液流变学诸指标的异常,尤其是其中的低剪切率下的血液黏度增高可作为心肌梗死发病先兆的客观指标。本研究中男性组的不稳定性心绞痛和急性心肌梗死发病率均显著高于女性,与全血低切还原黏度和 EAI 增高有关。

综上所述,血液流变性、血脂的改变和 EAI 与冠心病有密切关系。血液流变学监测可以作为冠心病进展和转归的客观指标,为不同性别冠心病患者的病情发展和转归提供重要信息。

参考文献

[1] 张美芳,王燕. 血液流变学在疾病诊断预防中的应用价值[J]. 检验医学与临床,2009,6(21):1870-1971.
 [2] 黎卓华,杜利军,崔敏涛. 脑梗死患者血液流变学和血小板参数检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(7):2079-2081.
 [3] 孙琰,刘宏涛,田生,等. 健康体检人群血液流变学参数影响因素的 logistic 回归分析[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(10):1510-1512.

[4] 王芳,徐军,李怀玉,等. 138 例高脂血症患者血液流变学指标检测分析[J]. 检验医学与临床,2011,8(14):1744-1746.
 [5] 肖春洁,蒋品,王茸. 280 例冠心病患者血流变学指标观察与分析[J]. 实用医技杂志,2006,13(4):552-553.
 [6] Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population[J]. Am Heart J, 1986, 111(2):383-390.
 [7] Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Differences in prognostic factors and outcomes between women and men undergoing coronary artery stenting[J]. JAMA, 2000, 284(14):1799-1805.
 [8] Onuma Y, Kukreja N, Daemen J, et al. Impact of sex on 3-year outcome after percutaneous coronary intervention using bare-metal and drug-eluting stents in previously untreated coronary artery disease: insights from the RESEARCH (rapamycin-eluting stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) and T-SEARCH (taxus-stent evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital) registries[J]. J Am Coll Cardiol Intv, 2009, 2(7):603-610.
 [9] Chen SL, Ye F, Zhang JJ, et al. Comparison of a five-year clinical outcome between Chinese women and men with de novo coronary disease treated with implantation of a drug-eluting stent: a three-center, prospective, registry study[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(1):7-11.
 [10] 师静霞,姚玉虹,田虹,等. 冠心病患者血液流变学、血脂检测及血小板相关参数分析[J]. 中国微循环,2009,13(6):629-630.
 [11] 周铁明,颜棠. 119 例冠心病患者血流变学指标探讨[J]. 实用预防医学,2010,17(12):2495-2496.
 [12] 曹亦军. 80 例冠心病患者的血流变分析[J]. 中华全科医学,2011, 9(10):1576-1647.

(收稿日期:2012-05-15)

(上接第 2617 页)

头孢哌酮/舒巴坦有较高敏感性。阿米卡星由于可能对新生儿产生耳毒性及肾毒性,故不做首选并应加强监测,而有文献报道认为,用 10 mg/kg,疗程小于或等于 7 d 是相对安全的^[10];亚胺培南属碳青霉烯类抗生素,对产超广谱 β-内酰胺酶的病原菌(ESBLs)具有良好的抗菌作用。头孢哌酮/舒巴坦及亚胺培南可作为本地区治疗新生儿败血症阴性菌感染的首选抗菌药物。

细菌耐药性的传播主要取决于病原菌本身的适应性、抗生素选择性压力和宿主免疫力等因素的相互作用^[11],一方面细菌在抗生素应用过程中很快适应而造成微生态失调;另一方面在细菌获得耐药性的过程中,也可同时获得与侵袭力及产生毒素有关的基因来增强其致病性,从而更易于攻击免疫力低下的宿主而造成感染。血液的细菌学培养是诊断败血症的主要手段,及时进行血培养可为诊断新生儿败血症并选用合适的抗菌药物提供最可靠的依据。以前采用手工培养,鉴定过程耗时较长,在此期间临床一般基于医生的经验用药,而缺乏针对性,这样就容易导致耐药性的产生和扩散。现采用了自动化仪器进行培养,血瓶阳性报警时间一般在 48 h 以内。微生物室工作人员一旦发现血培养瓶阳性报警,在转种同时及时涂片作革兰氏染色检查,给临床出具初步报告,这对抗生素的选用具有重要指导作用。根据本地区的病原菌分布及耐药情况合理选择抗菌药物,既有利于延缓病原菌耐药性的产生,同时也提高了临床抗感染水平,能更好的做到控制感染。

参考文献

[1] Verani JR, Schrag SJ. Group B streptococcal disease in infants; pro-

gress in prevention and continued challenges[J]. Clin Perinatol, 2010, 37(2):375-392.
 [2] 张文辉,王军,张绍关,等. 新生儿败血症的病原菌及耐药性分析[J]. 徐州医学院学报,2006,26(2):172-174.
 [3] 胡利群. 新生儿血培养中病原菌的分布及耐药性分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2009,17(2):93.
 [4] 赵江花,刘芙蓉,赵文申,等. 122 例新生儿败血症病原菌及耐药性分析[J]. 中国热带医学,2010,10(3):354.
 [5] 危松青,王曼知,聂英. 87 例新生儿败血症病原菌及耐药性分析[J]. 中南药学,2012,10(2):153.
 [6] 李梅,董力杰,崔晓梅,等. 新生儿败血症血培养检出菌 13 年变迁及其药敏试验结果变化[J]. 临床儿科杂志,2003,21(2):85-88.
 [7] 孙东明,杨小巍,许月红,等. 新生儿败血症病原菌分类及药敏试验结果分析[J]. 实用预防医学,2012, 19(3):436.
 [8] 王彤,童明庆. 细菌耐药与对策研究[J]. 实用临床医药杂志, 2009,13(1):92-94.
 [9] 李爽,刘迎春,王靖,等. 万古霉素敏感性降低临床凝固酶阴性葡萄球菌的实验室检测[J]. 检验医学,2008,23(4):408-411.
 [10] 孙伟,俞惠民. 硫酸丁胺卡那霉素对新生儿耳毒性作用的研究[J]. 中华儿科杂志,2000,38(5):383.
 [11] Livesey JE, Chiew YF. Antimicrobial drug utilization in Dunedin Hospital, New Zealand, and its association with antimicrobial resistance[J]. Pathology, 2006, 38(3):245-248.

(收稿日期:2012-05-14)