综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000804

血小板活性与冠状动脉慢血流现象相关性的研究进展

何 偲,杨人强

(南昌大学第二附属医院心血管内科,江西省南昌市 330006)

【摘 要】随着冠心病研究的逐渐深入,冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon,CSFP)与冠心病心血管事件的发生及预后有密切关系,引起广泛关注。血小板主要参与机体的凝血过程,在血栓形成及粥样斑块破裂过程中发挥关键作用。近年来研究发现血小板参与 CSFP 的发生发展过程,血小板活性改变与 CSFP 的病理生理机制密切相关,现总结国内外对于血小板活性与 CSFP 相关性的研究进展。

【关键词】血小板活性;冠状动脉慢血流现象;平均血小板体积

【中图分类号】R541.4 【文献标志码】B 【收稿日期】2015-07-19

Research progress of the relationship between platelet activity and coronary slow flow phenomenon

He Cai, Yang Renqiang

(*Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University*)

【Abstract】With the deeper study of coronary heart disease, the intimate association between coronary slow flow phenomenon and the occurrence and prognosis of cardiovascular events causes widespread concern. Platelet mainly involves in the body's blood clotting process and plays an important role in the thrombus formation and plaque rupture. Recent studies have found that platelet participates in the development process of the coronary slow flow phenomenon. The changes of activity of platelet are closely related to the pathophysiology of slow flow phenomenon. In this review the research progress of the relationship between the platelet activity and slow flow phenomenon was summarized.

【Key words】platelet activity; coronary slow flow phenomenon; mean platelet volume

血小板起源于巨核细胞,主要参与凝血过程,在心血管事件的发生发展机制中发挥重要作用。近年来研究发现活化的血小板通过调节代谢因子,改变血流动力学状态,参与动脉粥样硬化形成、内皮功能调节及炎症反应的过程,与冠状动脉慢血流现象(coronary slow flow phenomenon,CSFP)密切相关。

1 冠状动脉慢血流现象

CSFP是指除外溶栓治疗后、冠状动脉成形术后、冠状动脉痉挛或扩张、心肌病、瓣膜病及结缔组织病等因素,冠状动脉造影发现冠状动脉缺乏明显病变,而出现血流灌注延迟的现象,目前多采用 TIMI 血流分级或 TIMI 血流记帧法来评价慢血流,TIMI 血流计帧法可以对冠脉造影结果进行定量分析,以30 帧/s 的速度采集图像,计算造影剂从进入某支冠状动脉至到达该支冠状动脉远端标记处的帧数,将各支冠状动脉的平均血流帧数大于 27 帧定义为冠状动脉慢血流。

CSFP 多发现于男性吸烟患者,资料显示可疑冠心病患者进行诊断性冠脉造影中约 1%~7%为 CSFP[1-3]。可引起心肌细胞低灌注,导致心肌缺血,是静息状态下或运动时心绞痛,急性心肌梗死或低血压的可能病因,多表现为心绞痛或急性冠脉综合征,大范围的 CSFP 的心肌灌注能损伤及影响患者的冠脉储备,与致死性心律失常、心源性猝死及再发急性冠脉事件有关。发病机制目前尚不明确,主要可能有以下病理生理过程参与[4-5]:微血管病变,内皮功能受损,冠状动脉粥样硬化,炎性反应,血小板功能与形态异常等。

2 血小板活性

血小板活性可以通过多种方法来评估,如血小板形态、功

作者介绍:何 偲,Email:hecai_cai@126.com,

通信作者:杨人强,Email:yangrenqiangcn@163.com,

基金项目:国家"十二·五"科技支撑计划资助项目(编号:2013BAI05B10);国家自然科学基金资助项目(编号:81160027)。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20151023.2042.010.html (2015-10-23)

能及血浆标记物等。平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)是临床上反应血小板活性功能最常用的指标之一，能准确评估血小板活性，研究表明 MPV 与血小板活性呈正相关性，且 MPV 的升高与急性心肌梗死、缺血性卒中、高血压、子痫前期及全因心血管死亡率的风险升高有关。其他的一些血小板相关参数如血小板计数、血小板分布宽度(platelet distribution width，PDW)、血小板压积(thrombocytocrit，PCT)及 P 选择素也可用于评估血小板活性功能。激活状态的血小板参与动脉粥样硬化、内皮功能调节、炎症反应等一系列机体的病理生理过程，在急性心血管及脑血管事件的发生发展中发挥重要作用。

3 血小板活性与 CSFP 相关性

既往研究发现血小板功能紊乱与 CSFP 的病理生理相关，MPV、PDW、PCT、血小板聚集率及 P 选择素等在 CSFP 患者较正常对照组均有所升高。活化的血小板可分泌并释放大量的表面物质，是凝集、炎症、血栓形成及动脉粥样硬化等过程中关键的中间介质，直接或间接的影响 CSFP 发生发展。

3.1 MPV 与 CSFP 相关性

多项随机对照研究结果表明 CSFP 组患者 MPV 水平明显高于正常对照组[6-9]，且 MPV 水平与冠状动脉血流及 TIMI 血流帧数呈正相关性，可认为 MPV 为 CSFP 独立的预测因素。此外，Isik 等[8]研究还发现 MPV 水平的升高程度与 CSFP 的范围也有一定关联，认为高基线水平的 MPV 为 SCFP 范围独立的预测因素。Binak 等[10]一项研究非糖尿病 CSFP 患者平均血小板体积与胰岛素抵抗相关性的临床试验结果表明，CSFP 患者中 MPV 与胰岛素抵抗均高于正常对照组，胰岛素抵抗亚组中 MPV 明显高于胰岛素敏感亚组。近期 Varol 等[11]研究发现 MPV 在非肥胖、非糖尿病冠心病患者胰岛素抵抗组明显高于胰岛素敏感组。以上两项研究表明胰岛素抵抗与血小板活性的改变均在 CSFP 的发生发展中发挥重要作用，且两者之间存在相互作用。

活化的血小板可通过多种代谢因素及血流动力学异常促进 CSFP 的进展。MPV 在多种冠状动脉疾病高危人群中明显升高，如糖尿病、肥胖、吸烟、高脂血症、代谢综合征等，表明 MPV 升高是慢性冠状动脉疾病的预测因素且与冠状动脉疾病的严重程度相关[12]。血小板活化后 MPV 升高，相较于体积小的血小板，大血小板聚集率升高，表面颗粒增多，能够释放更多的血小板因子-4、血栓烷 A2、粘附因子、趋化因子及血小板源性生长因子等，表达大量糖蛋白，释放 β 血小板球蛋白，使酶活性及代谢活性均升高[13]。研究表明 CSFP 患者能观察到更多非罪犯斑块，而在这些病变血管中斑块体积更大，有更积极的重塑，转变成血栓前期的潜能更大，说明斑块的进展是多因素的，也许氧化应激在其中发挥重要作用，认为病变血管斑块或血栓的远端栓塞是 CSFP 的主要病因[14]。血小板活化后表面微粒分泌趋化因子，引起单核细胞聚集，同时促使单核细胞向巨噬细胞转变，粘附于内皮表面并迁入内皮下间隙，经其表面的清道夫受体、CD36 受体及 Fc 受体的介导，摄取已进入内膜发生氧化的脂质，形成泡沫细胞，参与动脉粥样硬化斑块形成，促进 CSFP 的发生。

胰岛素抵抗患者血糖升高，血浆胶体渗透压升高，血小板膜表面的渗透作用增强导致 MPV 升高，血小板活化，分泌细胞因子，调节氧自由基的形成及蛋白激酶 C 的活化，引起血管内皮功能紊乱，同时前列环素及一氧化氮等血管内皮功能产物的下降，使血管舒张功能减弱，血流阻力增强。胰岛素抵抗的情况下，血小板对于胰岛素抗聚集作用的敏感性下降，导致血小板聚集率增加，造成血流动力学异常，损伤血管内皮细胞。总而言之，胰岛素抵抗、糖尿病及其他内皮功能紊乱相关危险因子能诱导产生一系列细胞因子，促进骨髓中大血小板的生成，同时产生 CSFP。

3.2 PDW 与 CSFP 相关性

PDW 作为血小板活性的标记物，能够直接测量血小板膨胀时体积的改变，有研究表明 PDW 较 MPV 能更准确反映血小板活性[15]。Ozyurtlu 等[16]通过研究 PDW 与 CSFP 相关性，发现 CSFP 患者较正常对照组 PDW 水平明显升高，而 PDW>16.15%预测 CSFP 的敏感性及特异性分别为 83%和 73%。Akpinar 等[17]研究发现 CSFP 患者升高的 PDW 及 RDW 可能通过损伤细胞可变形性而引起微血管血流抵抗，是 CSFP 独立的预测因素。

CSFP 患者血小板激活后可发生形态改变，形状由扁平盘状变成球形，表面积增大，PDW 升高，同时形成伪足，损伤了细胞的可变形性，从而增加了血流抵抗，引起 CSFP。反之 CSFP 患者血液流速较慢，血管剪切力升高，可激活血小板，进而产生一系列级联反应。活化的血小板还可通过 COX-1 参与的花生四烯酸途径产生活性氧，活性氧能清除体内的 NO，抑制内皮依赖性 NO 诱导的血管舒张，使血管抵抗力增加，同时调控血小板及内皮细胞表面氧化还原反应敏感的外核苷酸酶，促进内皮增生，引起血管抵抗力的增加进而导致 CSFP。此外，血小板活化，表面积增大、计数升高可引起血液粘稠度增加，提高血管壁剪切力，血流阻力与血液粘稠度呈正比，使冠状动脉内血流阻力增加。循环中活化的血小板 PDW 水平升高，聚集率增加，与白细胞及单核细胞粘附增多，血小板-白细胞/单核细胞聚合物引起 CSFP 的发生。

3.3 血小板相关因子与 CSFP 相关性

活化的血小板可分泌并释放大量的表面物质，是凝集、炎症、血栓形成及动脉粥样硬化等过程中关键的中间介质[18]。Celik 等[9]进行的一项包括 50 例 CSFP 患者及 50 例正常对照研究观察到 CSFP 组较对照组血浆 P-选择素水平明显升高，认为活化的血小板能通过释放中间介质及粘合配体如 P-选择素等一系列细胞因子，促进 CSFP 发展。Demir 等[19]研究发现血浆可溶性 CD40 配体在 CSFP 患者组较正常对照组明显升高。Turhan 等进行了一项研究评估血浆粘附分子在 CSFP 患者中变化情况，包括细胞间粘附分子-1、血管细胞粘附分子-1 及 E-选择素，这些粘附分子作为内皮活性或炎症反应的可能标志物，在 CSFP 组患者中较正常对照组有明显意义的升

高。还有研究发现血浆炎症反应标记物如白介素-6 等在慢血流患者中明显升高，且与 TIMI 帧数呈正相关。以上研究表明血小板相关因子可能参与 CSFP 病理过程。

活化的血小板粘附于血管内皮，并引起粘附因子的表达，这是一个级联扩大反应的过程，这可能是引起慢血流及不良心血管预后的关键[20]。P-选择素由血小板膜表达分泌，属于粘附分子选择素家族，主要介导活化的血小板或内皮细胞与各种不同类型细胞的相互粘附，对于血栓形成的启动和扩大具有重要意义，是最特异性的反应血小板活化的标志物。CSFP 患者中 P-选择素明显升高，能诱导血小板与内皮组织相互作用，刺激单核细胞及巨噬细胞分泌化学诱导物及生长因子，通过单核细胞表面的 P-选择素糖蛋白配体 1 启动血小板-单核细胞聚集，引起血管扩张、血管通透性增加。

血液中可溶性 CD40L 大部分来源于活化的血小板，CD40 与 CD40L 结合，激活转录因子，表达多种粘附及趋化因子，在炎症反应及动脉粥样硬化过程中发挥重要作用，促进 CSFP 的形成。活化的血小板释放粘附因子及致有丝分裂介质，使内皮细胞的趋化及粘附性能发生改变，促进单核细胞对炎症反应的趋化、粘附及移行，并提高了白细胞及单核细胞对内皮细胞的粘附能力，促进炎症反应的进展，引起血流动力学及内皮功能损伤，参与 CSFP 的发生发展。IL-6 等炎症介质能有效促进巨核细胞成熟，使血小板生成增多，促进血小板活化，使血小板聚集率升高，血流阻力增大，导致CSFP 现象。

4 展 望

虽然血小板活性的改变在 CSFP 的病理生理过程中发挥重要作用，但其中具体的机制并没有统一定论，未来的研究应更深入阐明两者的相关性。临床医生应该加强对 CSFP 的了解及重视，该现象的药物干预尚无明确定论，两者之间的关联可为药物干预提供一定的指导。

参 考 文 献

[1] Cetin MS, Ozcan CE, Aras D, et al. Coronary slow flow phenomenon: Not only low in flow rate but also in myocardial energy expenditure[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2015. pii: S0939-4753(15)00150-7. doi: 10.1016/j.numecd.2015.06.004. [Epub ahead of print]

[2] Amirzadegan A, Motamed A, Davarpasand T, et al. Clinical characteristics and mid-term outcome of patients with slow coronary flow[J]. Acta Cardiol, 2012, 67(5): 583-587.

[3] Sadr-Ameli MA, Saedi S, Saedi T, et al. Coronary slow flow: Benign or ominous?[J]. Anatol J Cardiol, 2015, 15(7): 531-535.

[4] Oylumlu M, Dogan A, Oylumlu M, et al. Relationship between platelet-to-lymphocyte ratio and coronary slow flow[J]. Anatol J Cardiol, 2015, 15(5): 391-395.

[5] Gazi E, Temiz A, Altun B, et al. Endothelial function and germ-line ACE I/D, eNOS and PAI-1 gene profiles in patients with coronary slow flow in the Canakkale population: multiple thrombophilic gene profiles in coronary slow flow[J]. Cardiovasc J Afr, 2014, 25(1): 9-14.

[6] Demir M, Cosar S, Melek M. Evaluation of plasma eosinophil count and mean platelet volume in patients with coronary slow flow[J]. Clinics, 2014, 69(5): 323-326.

[7] Seyyed-Mohammadzad MH, Khademvatani K, Kerachian A, et al. Slow Coronary Flow Phenomenon and Increased Platelet Volume Indices[J]. Korean Circulation Journal, 2014, 44(6): 400.

[8] Isik T, Ayhan E, Uyarel H, et al. Increased mean platelet volume associated with extent of slow coronary flow[J]. Cardiology Journal, 2012, 19(4): 355-358.

[9] Celik T, Yuksel UC, Bugan B, et al. Increased platelet activation in patients with slow coronary flow[J]. Journal of Thrombosis and Thrombolysis, 2010, 29(3): 310-315.

[10] Binak E, Gunduz H, Sahin M, et al. The relation between impaired glucose tolerance and slow coronary flow[J]. International Journal of Cardiology, 2006, 111(1): 142-146.

[11] Varol E, Akcay S, Ozaydin M, et al. Mean platelet volume is associated with insulin resistance in non-obese, non-diabetic patients with coronary artery disease[J]. Journal of Cardiology, 2010, 56(2): 154-158.

[12] Güvenü TS, Hasdemir H, Erer HB, et al. Lower than Normal Mean Platelet Volume is Associated with Reduced Extent of Coronary Artery Disease[J]. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 2013, 100(3): 255-260.

[13] Duran M, Gunebakmaz O, Uysal OK, et al. The relation between mean platelet volume and coronary collateral vessels in patients with acute coronary syndromes[J]. Journal of Cardiology, 2013, 61(4): 295-298.

[14] Miura K, Kato M, Dote K, et al. Association of nonculprit plaque characteristics with transient slow flow phenomenon during percutaneous coronary intervention[J]. International Journal of Cardiology, 2015(181): 108-113.

[15] Vagdatli E, Gounari E, Lazaridou E, et al. Platelet distribution width: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation[J]. Hippokratia, 2010, 14(1): 28-32.

[16] Ozyurtlu F, Yavuz V, Cetin N, et al. The association between coronary slow flow and platelet distribution width among patients with stable angina pectoris[J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2014, 10(3): 161-165.

[17] Akpinar I, Sayin MR, Gursoy YC, et al. Plateletcrit and red cell distribution width are independent predictors of the slow coronary flow phenomenon[J]. Journal of Cardiology, 2014, 63(2): 112-118.

[18] Damaske A, Muxel S, Fasola F, et al. Peripheral hemorheological and vascular correlates of coronary blood flow[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2011, 49(1-4): 261-269.

[19] Demir B, Caglar IM, Tureli HO, et al. Coronary slow flow phenomenon associated with high serum levels of soluble CD40 ligand and urotensin Ⅱ: a multi-marker approach[J]. Clin Lab, 2014, 60(11): 1909-1920.

[20] Unal EU, Ozen A, Kocabeyoglu S, et al. Mean platelet volume may predict early clinical outcome after coronary artery bypass grafting[J]. J Cardiothorac Surg, 2013(8): 91.

（责任编辑：张辉洁）