

女性非阻塞性冠状动脉疾病胸痛患者冠状动脉血流储备与 QTc 延长的相关性研究

王一凡, 张 健[△]

(泰达国际心血管病医院心内科, 天津 300457)

[摘要] **目的** 分析女性非阻塞性冠状动脉疾病(NOCA)胸痛患者冠状动脉血流储备(CFR)与心电图校正 QT 间期(QTc)延长的相关性。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2021 年 5 月因胸痛在该院就诊的女性患者 130 例, 冠状动脉造影无直径狭窄 $\geq 50\%$ 的病变, PET/CT 定量心肌血流分析测定 CFR 值, 依据 CFR 值分为 CMVD 组(CFR < 2.0 , 61 例)和对照组(CFR ≥ 2.0 , 69 例)。Bazett 公式计算心电图 QTc。多因素 logistic 回归模型分析 CFR 与 QTc 延长的相关性。**结果** CMVD 组 QTc 明显高于对照组[(430.9 $\pm$ 18.3) ms vs. (419.7 $\pm$ 21.9)ms, $P < 0.05$]。logistic 模型回归分析显示, 经年龄、体重指数、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血钾、糖尿病、吸烟、高血压校正, CFR 与 QTc 延长呈负相关, CFR 每增加 0.5, 减少 QTc 延长的 OR 为 0.619(95%CI: 0.416~0.920, $P < 0.05$); LDL-C 与 QTc 延长呈正相关, OR 为 1.915(95%CI: 1.133~3.236, $P < 0.05$)。**结论** 在女性 NOCA 患者中, CFR 降低和 LDL-C 升高是 QTc 延长的危险因素。

[关键词] 女性冠状动脉微循环; 非阻塞性冠状动脉疾病; QT 间期; 冠状动脉血流储备

[中图分类号] R541.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)14-2437-04

Correlation between coronary blood flow reserve and QTc interval prolongation in chest pain female patients with non-obstructive coronary artery disease

WANG Yifan, ZHANG Jian[△]

(Department of Cardiology, Teda International Cardiovascular Disease Hospital, Tianjin 300457, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the correlation between coronary flow reserve (CFR) and corrected QT interval (QTc) prolongation in chest pain female patients with non-obstructive coronary artery disease (NOCA). **Methods** A total of 130 female patients with chest pain admitted to this hospital from February 2018 to May 2021 were selected. No lesion with the vessel diameter stenosis $\geq 50\%$ was detected by coronary angiography. The CFR value was determined by the PET/CT quantitative myocardial flow analysis. The patients were divided into the CMVD group (CFR < 2.0 , 61 cases) and control group (CFR ≥ 2.0 , 69 cases) according to the CFR value. The QTc interval in ECG was calculated by the Bazett formula. The multivariate logistic regression model was used to analyze the relationship between CFR and QTc prolongation. **Results** The QTc interval in the CMVD group was significantly higher than that in the control group [(430.9 $\pm$ 18.3)ms vs. (419.7 $\pm$ 21.9)ms, $P < 0.05$]. The logistic model regression analysis showed that CFR was negatively correlated with QTc prolongation after adjusting by age, body mass index, low density lipoprotein (LDL-C), blood potassium, diabetes mellitus, smoking and hypertension, the OR of decreasing QTc prolongation was 0.619 when each CFR was increased by 0.5 (95%CI: 0.416~0.920, $P < 0.05$). LDL-C was positively correlated with QTc prolongation, OR was 1.915 (95%CI: 1.133~3.236, $P < 0.05$). **Conclusion** In female patients with NOCA, the CFR decrease and LDL-C increase are the risk factors for QTc interval prolongation.

[Key words] female coronary microcirculation; non-obstructive coronary artery disease; QT interval; coronary flow reserve

非阻塞性冠状动脉疾病(NOCA)多发于女性患者^[1]。PET/CT 是冠状动脉血流储备(coronary flow reserve, CFR)无创测量的“金标准”^[2]。在排除心外

膜冠状动脉血管明显狭窄的情况下, CFR 可代表冠状动脉微血管功能状态, 用来诊断冠状动脉微血管疾病(CMVD)^[3]。按心率校正的 QT 间期(QTc)是近年

来研究较多的心电图心室复极指标,可有效反映冠心病患者急性心肌缺血的变化^[4]。然而,与 CMVD 相关的慢性缺血对心室复极的影响相关研究较少。本研究以女性 NOCA 胸痛患者为研究对象,分析 CFR 与 QTc 延长的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月至 2021 年 5 月于本院就诊的女性患者为研究对象。入选标准:(1)有典型或不典型胸痛症状或胸闷、呼吸困难等;(2)具备阴性的冠状动脉造影(coronary artery angiography,CAG)资料,结果示冠状动脉及其主要分支无狭窄或无明显狭窄(狭窄程度<50%);(3)具备合格的 PET/CT 测定 CFR 资料,与 CAG 间隔时间不超过 3 个月。排除标准:(1)既往行冠状动脉支架植入术或冠状动脉搭桥术;(2)既往有陈旧性心肌梗死、心肌病、心脏瓣膜病、先天性心脏病、心肌炎及不明原因心力衰竭病史;(3)有三磷酸腺苷或腺苷应用禁忌证;(4)含碘造影剂过敏;(5)合并近期感染、肿瘤或血液、免疫系统疾病;(6)既往有肾炎、肾病综合征;(7)显像失败;(8)心房颤动、室内传导阻滞、植入起搏器、口服影响 QTc 药物。本研究经医院伦理委员会批准(2019-1126-4),因为回顾性研究,免签知情同意书。按照 CMVD 的诊断标准^[2]将患者分为 CMVD 组和对照组。

1.2 方法

1.2.1 临床数据收集

采集患者个体特征资料,如年龄、体重指数(BMI)、高血压、糖尿病、血糖、血脂、血钾、吸烟史、口服药物情况等。

1.2.2 心电图检查和测量

所有患者入院后均进行心电图检查,采用 SE-1201 型 12 导联自动分析心电图机(深圳理邦精密仪器有限公司),走纸速度 25 mm/s,检查过程严格按照操作规范进行。检查过程中保持基线平稳,每个导联记录至少 3 个完整的心电周期。使用数字化心电信息管理系统(北京嘉和美康信息技术有限公司)测量 QTc 平均值,QTc 为 QRS 波起始到 T 波降支最大斜率的切线与等电位线的交汇处的时间。采用 Bazett 公式校正数据获取 QTc,QTc>440 ms 定义为 QTc 延长^[5]。

1.2.3 CAG 检查

由经验丰富的心内科介入医师操作。常规消毒铺巾后,局部麻醉下穿刺患者右侧或左侧桡动脉,按照常规方法行 CAG 检查。CAG 图像均由专业的术者阅读,并判断是否存在直径狭窄≥50%的病变。

1.2.4 PET/CT 定量心肌血流分析

依据参考文献^[6],所有患者行 PET/CT 显像前停

用血管活性药物、钙离子拮抗剂、腺苷类药物、茶碱类药物、咖啡类饮料至少 24 h。一日法行静息和腺苷三磷酸(ATP)负荷显像,检查设备为 GE Discovery Elite PET/CT 仪(NM690,美国 GE 公司),示踪剂使用 13 N-NH₃·H₂O,图像处理软件为 Q. PET+QPS+QGS(美国 Cedars Sinai 医学中心),通过心肌药物代谢模型,获得静息和负荷条件下左心室各血管分区及整体心肌血流量和心肌灌注显像图像,进而获得相应的 CFR 值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 统计软件进行分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;相关性分析采用 logistic 回归模型。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较

共入选女性患者 130 例,对照组 69 例,CMVD 组 61 例。两组年龄,TC、TG、HDL-C 水平,吸烟、高血压、糖尿病、口服药物比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)。CMVD 组 BMI、LDL-C 水平高于对照组,CFR 明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组一般临床资料比较

项目	对照组 (<i>n</i> =69)	CMVD 组 (<i>n</i> =61)	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	64.5±7.8	63.3±8.3	0.416
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	24.6±3.9	26.5±3.2	0.003
高血压[<i>n</i> (%)]	40(58.0)	42(68.9)	0.199
糖尿病[<i>n</i> (%)]	15(21.7)	14(23.0)	0.868
吸烟[<i>n</i> (%)]	5(7.2)	10(16.4)	0.103
K($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.0±0.3	3.9±0.2	0.620
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.45±0.86	4.75±0.96	0.065
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.69±1.20	1.77±0.83	0.699
LDL-C[$M(P_{25}, P_{75})$,mmol/L]	2.54(2.10,3.49)	3.03(2.39,3.61)	0.029
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.21±0.23	1.18±0.25	0.513
LVEF($\bar{x} \pm s$,%)	65.3±4.9	65.3±6.3	0.936
使用硝酸酯[<i>n</i> (%)]	20(29.0)	24(39.3)	0.213
使用β受体阻滞剂[<i>n</i> (%)]	11(15.9)	13(21.3)	0.431
使用 ACEI/ARB[<i>n</i> (%)]	21(30.4)	23(37.7)	0.382
CFR($\bar{x} \pm s$)	2.57±0.35	1.57±0.27	<0.001

K:血钾浓度;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LVEF:左心室射血分数;ACEI/ARB:血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。

2.2 两组心电图指标比较

两组心率、PR 间期、QRS 波间期比较差异无统计学意义($P>0.05$)。CMVD 组 QTc(430.9 ± 18.3) ms 明显高于对照组(419.7 ± 21.9) ms($P<0.01$)，QTc 延长者比例高于对照组($P<0.01$)，见表 2。

表 2 两组心电图相关指标比较

项目	对照组($n=69$)	CMVD 组($n=61$)	P
心率($\bar{x}\pm s$, 次/分)	68.6 $\pm$ 11.7	69.0 $\pm$ 8.7	0.851
PR($\bar{x}\pm s$, ms)	163.5 $\pm$ 18.9	164.9 $\pm$ 23.3	0.715
QRS($\bar{x}\pm s$, ms)	86.4 $\pm$ 7.5	88.2 $\pm$ 10.9	0.270
QTc($\bar{x}\pm s$, ms)	419.7 $\pm$ 21.9	430.9 $\pm$ 18.3	0.002
QTc 延长[n (%)]	9(13.0)	24(39.3)	0.001

2.3 CFR 与 QTc 延长的相关性

经年龄校正,CFR 与 QTc 延长呈负相关,CFR 每增加 0.5,减少 QTc 延长的 OR 为 0.599(95%CI: 0.416~0.863, $P<0.05$);增加 BMI、LDL-C 进行校正,OR 为 0.652(95%CI: 0.445~0.956, $P<0.05$);进一步增加血钾、糖尿病、吸烟、高血压校正,OR 为 0.619(95%CI: 0.416~0.920, $P<0.05$),见表 3。在模型 2 和模型 3 中,LDL-C 均与 QTc 延长呈正相关($P<0.05$),见表 4。

表 3 CFR 与 QTc 延长的 logistic 回归分析

模型	β	OR(95%CI)	P
模型 1	-0.512	0.599(0.416~0.863)	0.006
模型 2	-0.428	0.652(0.445~0.956)	0.028
模型 3	-0.480	0.619(0.416~0.920)	0.018

表 4 LDL-C 与 QTc 延长的 logistic 回归分析

模型	β	OR(95%CI)	P
模型 2 ^a	0.676	1.966(1.188~3.252)	0.008
模型 3 ^b	0.650	1.915(1.133~3.236)	0.015

^a:经年龄、BMI、LDL-C 校正;^b:经年龄、BMI、LDL-C、血钾、糖尿病、吸烟、高血压校正。

3 讨 论

CMVD 是由于内皮细胞和平滑肌细胞功能障碍而导致冠状动脉微循环功能和结构异常,引发心肌缺血和心绞痛^[7]。有研究^[8]证实,CMVD 与心肌梗死、心力衰竭、心绞痛及死亡等心血管事件的发生明显相关。QTc 包括心室除极和复极时间,代表心室去极化和复极化过程的总时程。但 QTc 易受心率影响,故本研究将 QTc 作为研究指标。据报道^[5],QTc 延长与致死性心律失常、缺血性心脏病或梗死后猝死密切相关。故研究 CFR 与 QTc 延长的关系有重要意义。SARA 等^[9]证实 NOCA 患者中,冠状动脉微血管功能障碍与基线 QTc 延长相关,但经过性别校正后女性组的相关性减弱,分析原因可能为研究人群中女性

低 CFR 组与对照组心率差异较大导致。本研究中 CMVD 组与对照组心率比较差异无统计学意义,但 QTc 延长约 11 ms[(430.9 $\pm$ 18.3) ms vs. (419.7 $\pm$ 21.9) ms],这与 DOSE 等^[10]的研究结果相类似。QTc 延长可能由于心肌正常灌注区和缺血区之间存在复极化差异导致,反映了 CMVD 慢性缺血的存在。

本研究提示 LDL-C 与 QTc 延长相关,为 QTc 延长的危险因素。LDL-C 是心血管发病率和死亡率的最重要的可逆危险因素之一。KAUFFMAN 等^[11]研究表明,在高胆固醇血症患者中,LDL-C 与 CFR 呈负相关,认为 LDL-C 诱导的 CMVD 可能在冠状动脉粥样硬化性心脏病及其并发症的发病机制中发挥重要作用。MANGIACAPRA 等^[12]发现血清胆固醇水平与 CMVD 之间存在明显相关性。MAYALA 等^[13]研究表明 LDL-C 是 CMVD 疾病进展的重要预测因子。

大样本人群的长期随访证明^[14-15],CMVD 患者的全因死亡率和主要心血管事件发生率明显高于对照人群。QTc 延长可能为解释 CMVD 患者不良心血管事件提供了依据,但本研究样本量较小,且为单中心研究,尚需要进一步研究和随访。

综上所述,女性 NOCA 胸痛患者 QTc 延长,CFR 降低和 LDL-C 升高是 QTc 延长的危险因素。临床工作中对于 QTc 延长的女性 NOCA 胸痛患者,应加强 LDL-C 的管理。

参考文献

[1] MONROY-GONZALEZ A G,TIO R A,DE GRO-OT J C,et al. Long-term prognostic value of quantitative myocardial perfusion in patients with chest pain and normal coronary arteries[J]. J Nucl Cardiol,2019,26(6):1844-1852.

[2] 中华医学会心血管病学分会基础研究学组,中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组,等. 冠状动脉微血管疾病诊断和治疗的中国专家共识[J]. 中国循环杂志,2017,32(5):421-430.

[3] 彭琨,李剑明. PET/CT 定量测定心肌血流量和冠状动脉血流储备及其应用进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2019,39(7):435-437.

[4] 张美婷,刘宏,汤日宁. 校正后 Tp-Te 间期和校正后 QT 间期及 Tp-Te/QT 比值对急性 ST 段抬高型心肌梗死患者溶栓治疗后恶性心律失常及不良预后的预测价值[J]. 中国医药,2021,16(1):33-37.

[5] 孙涛,徐金义,王焕霞,等. 体检人群中代谢综合征与 QTc 间期延长的相关性研究[J]. 重庆医

- 学,2018,47(2):226-228.
- [6] 彭琨,陈卫强,王永德,等. $^{13}\text{N-NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ PET/CT 显像血流储备测定对冠状动脉微血管疾病的诊断价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2019,39(12):708-713.
 - [7] VANCHERI F, LONGO G, VANCHERI S, et al. Coronary microvascular dysfunction[J]. J Clin Med, 2020, 9(9):2880-2916.
 - [8] JESPERSEN L, HVELPLUND A, ABILDSTROM S Z, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events[J]. Eur Heart J, 2012, 33(6):734-744.
 - [9] SARA J D, LENNON R J, ACKERMAN M J, et al. Coronary microvascular dysfunction is associated with baseline QTc prolongation amongst patients with chest pain and non-obstructive coronary artery disease[J]. J Electrocardiol, 2016, 49(1):87-93.
 - [10] DOSE N, MICHELSEN M M, MYGIND N D, et al. Ventricular repolarization alterations in women with angina pectoris and suspected coronary microvascular dysfunction[J]. J Electrocardiol, 2018, 51(1):15-20.
 - [11] KAUFMANN P A, GNECCHI-RUSCONE T, SCHAFERS K P, et al. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 36(1):103-109.
 - [12] MANGIACAPRA F, DE BRUYNE B, PEACE A J, et al. High cholesterol levels are associated with coronary microvascular dysfunction[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2012, 13(7):439-442.
 - [13] MAYALA H A, YAN W, JING H, et al. Clinical characteristics and biomarkers of coronary microvascular dysfunction and obstructive coronary artery disease[J]. J Int Med Res, 2019, 47(12):6149-6159.
 - [14] GULATI M, COOPER-DEHOFF R M, MCCLURE C, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the women's ischemia syndrome evaluation study and the st james women take heart project[J]. Arch Intern Med, 2009, 169(9):843-850.
 - [15] JESPERSEN L, HVELPLUND A, ABILDSTROM S Z, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events[J]. Eur Heart J, 2012, 33(6):734-744.
- (收稿日期:2021-12-03 修回日期:2022-03-12)
-
- (上接第 2436 页)
- [16] CARLOS C, TAKUYA M, MAIK J G. Contemporary techniques in percutaneous coronary intervention for bifurcation lesions[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2018, 16(10):725-734.
 - [17] 王令红. 硫酸氢氯吡格雷联合替格瑞洛对冠状动脉粥样硬化性心脏病 PCI 术后患者 PLT、Lp-PLA2 及心功能的影响[J]. 中国实用医刊, 2019, 46(5):108-111.
 - [18] TOMOYUKI K. Serum bilirubin concentrations, type 2 diabetes and incident coronary heart disease[J]. Acta Diabetol, 2019, 56(3):381-382.
 - [19] ZHANG M M, GAO Y, ZHENG Y Y, et al. Association of fasting serum bilirubin levels with clinical outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective study[J]. Cardiovasc Toxicol, 2017, 17(4):471-477.
 - [20] VARDHMAAN J, RAKTIM K G, DHRUBAJYOTI B, et al. Serum bilirubin and coronary artery disease: intricate relationship, pathophysiology, and recent evidence[J]. Curr Probl Cardiol, 2021, 46(3):100431.
 - [21] YU J, HAN J L, WANG G S, et al. Serum total bilirubin levels and disease severity in patients with stable coronary artery disease[J]. Herz, 2017, 42(4):403-410.
- (收稿日期:2022-02-17 修回日期:2022-05-09)