

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2018.20180136

基于单中心的冠状动脉慢血流危险因素分析及其与炎症反应的相关性

严健华, 孙英刚, 陈漫天, 唐 勇, 孟 舒, 张亚臣, 张 燚*

上海交通大学医学院附属新华医院心内科, 上海 200092

[摘要] **目的:**探讨冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)现象的临床危险因素及炎症反应在其发病机制中的可能作用。**方法:**采用校正的心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)临床试验血流帧数(corrected TIMI frame count, CTFC)评价冠状动脉血流情况。入选我院2016年1月至2016年12月择期行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)并证实CSF的患者96例为CSF组,入选同期行CAG证实血流完全正常的患者106例为非慢血流(non-CSF, NCSF)组。比较两组患者的临床特点、生化指标及相关炎症因子(包括外周静脉血及冠状动脉血)之间的差异,炎症因子包括:白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hsCRP)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)。同时进行单因素及多因素Logistic回归分析,分析CSF的危险因素及其与炎症反应的相关性。**结果:**CSF组冠状动脉三支的CTFC值均显著高于NCSF组(前降支:32.3±3.7 vs 17.8±2.1;回旋支:34.5±3.9 vs 23.1±2.8;右冠状动脉:34.9±4.3 vs 21.4±3.2, P 均<0.01),且右冠状动脉为CSF最常见的受累冠脉(83.3%)。单因素分析发现:CSF组患者体质指数、糖尿病比例、尿酸、冠状动脉血IL-6、hsCRP、外周静脉血及冠状动脉血MMP-9均显著高于NCSF组($P<0.05$ 或 0.01)。Logistic回归分析发现:体质指数($OR=1.313$, 95%CI 1.026~1.654, $P=0.034$)、糖尿病($OR=1.604$, 95%CI 1.198~2.466, $P=0.006$)、高尿酸水平($OR=1.036$, 95%CI 1.006~1.102, $P=0.027$)、外周静脉血MMP-9($OR=2.279$, 95%CI 1.478~4.022, $P=0.004$)、受累冠状动脉血MMP-9($OR=3.145$, 95%CI 2.011~5.023, $P=0.000$)是发生CSF的独立危险因素。**结论:**体质指数、糖尿病、尿酸是CSF发生的独立危险因素;与全身炎症反应相比,受累冠脉局部炎症反应与CSF更相关;炎症因子MMP-9在CSF的病理生理过程中发挥重要作用。

[关键词] 冠状动脉慢血流;校正的TIMI临床试验血流帧数;危险因素;炎症因子;基质金属蛋白酶-9

[中图分类号] R 541.4 **[文献标志码]** A

Risk factors of coronary slow flow and its correlation with inflammatory response based on single clinical center in China

YAN Jian-hua, SUN Ying-gang, CHEN Man-tian, TANG Yong, MENG Shu, ZHANG Ya-chen, ZHANG Yan*

Department of Cardiology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

[Abstract] **Objective:** To explore the risk factors of coronary slow flow (CSF) and the role of inflammatory response on its pathogenesis. **Methods:** The CSF was evaluated by corrected thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) frame count (CTFC). Totally 96 cases with CSF (CSF group) and 106 cases with normal flow (NCSF group) were selected from patients undergoing coronary angiography (CAG) in our hospital from January 2016 to December 2016. Single and multi-variable logistic regression analysis was used to assess the relationship between CSF and clinical characteristics, baseline biochemistry and related inflammation factors (both in peripheral venous blood and in coronary arterial blood) including interleukin-6 (IL-6), hypersensitive C reactive protein (hsCRP) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). **Results:** The CTFC values of three branches of coronary arteria in CSF group were all significantly higher than those in control group (left anterior descending: 32.3±3.7 vs 17.8±2.1, left circumflex branch: 34.5±3.9 vs 23.1±2.8, right coronary artery: 34.9±4.3 vs 21.4±3.2, all $P<0.01$). The most common coronary artery involved by CSF was right coronary artery (83.3%). Single factor analysis found that the body mass index, diabetes ratio, uric acid, IL-6, hsCRP in coronary arterial blood, MMP-9 in both peripheral venous and coronary arterial blood in CSF group were significantly higher than those in NCSF group ($P<0.05$ or 0.01). Logistic regression analysis found that body mass index ($OR=1.313$, 95%CI 1.026-1.654, $P=0.034$), diabetes ($OR=1.604$, 95%CI 1.198-2.466, $P=0.006$), uric acid ($OR=1.036$, 95%CI 1.006-1.102, $P=0.027$), MMP-9 in peripheral venous blood ($OR=2.279$, 95%CI 1.478-4.022, $P=0.004$), MMP-9 in involved coronary arterial blood ($OR=3.145$, 95%

[收稿日期] 2018-02-02 **[接受日期]** 2018-03-19

[作者简介] 严健华, 博士, 主治医师. E-mail: yjhxinhua@sina.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-25077304, E-mail: zhangyi03@xinhuaamed.com.cn

CI 2.011-5.023, $P=0.000$) were independent risk factors of CSF. **Conclusions:** Body mass index, diabetes, and uric acid are independent risk factors of CSF. Compared with the systemic inflammatory response, local inflammatory response of the involved coronary arteries is more relevant to CSF. MMP-9 plays an important role in the pathogenesis of CSF.

[Key Words] coronary slow flow; corrected TIMI frame count; risk factors; inflammatory factors; matrix metalloproteinase-9

冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)现象是指冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)显示冠脉无明显狭窄,也无相关动脉痉挛、扩张、夹层、撕裂,仅心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)临床试验血流分级不能达到 3 级,心肌缺乏有效血液灌注,于 1972 年被 Tambe 等首次发现并报道^[1-2]。近年来,随着 CAG 技术的发展和普及,此现象逐渐引起心内科介入医师的重视。CSF 临床表现多样,可伴发多种心血管不良事件^[2],包括心绞痛、心律失常、急性冠脉综合征等,其病因及发病机制目前尚不清楚。

炎症反应是许多心血管疾病的关键致病环节,也部分参与了 CSF 的发生发展^[3-4]。与全身炎症反应相比,CSF 血管局部“真实世界”的炎症反应如何目前鲜有报道。因此,本研究筛选我院择期行 CAG 的患者,采用校正的 TIMI 血流帧数(corrected TIMI frame count, CTFC)评价冠状动脉血流情况,纳入证实为 CSF 的患者,分析 CSF 患者的临床特征及生化指标,并通过研究外周(肘静脉)和局部(慢血流冠脉)炎症因子,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hsCRP)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的水平,分析这些炎症因子与 CSF 受累血管的相关性,探讨 CSF 潜在的发病机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象 入选我院 2016 年 1 月至 2016 年 12 月择期行 CAG 的患者,根据 CTFC 筛选出符合 CSF 诊断标准的患者 96 例。同期 CAG 结果完全正常的患者纳入对照组 106 例。排除标准:所有入选患者均除外近期(3 个月内)动脉或静脉血栓性疾病或心肌梗死,急性炎症和(或)炎症性、结缔组织疾病病史,心肌病、瓣膜病等因素及 CAG 提示冠脉痉挛、扩张、夹层、撕裂、血栓、严重扭曲及心肌桥。

1.2 CSF 的判定方法及标准 入选患者均经桡动脉途径采用 Judkins 法行 CAG。采用 Gibson 法^[5]计算 CTFC 值,采集速度校正为 30 帧/s。CTFC 第

1 帧的判定:造影剂完全或近乎完全充盈冠状动脉起始部并接触到血管壁的两侧,能见到造影剂开始前向运动;最后 1 帧的判定:造影剂进入到血管远端并使末梢解剖标记处最开始显影时的计算机记录帧数(并不要求整个血管分支完全显影)。计数时前降支(LAD)和回旋支(LCX)选取右前斜加足位和头位,右冠状动脉(RCA)选取左前斜加头位。因前降支较长,将前降支的帧数除以 1.7。

CSF 定义为至少有 1 支以上血管 TIMI 血流帧数达到正常冠状动脉血流速度 2 个标准差外,即 LAD 的 CTFC 正常值为 (36.2 ± 2.6) 帧,校正后为 (21.1 ± 1.5) 帧;LCX 的 CTFC 正常值为 (22.2 ± 4.1) 帧,RCA 的 CTFC 正常值为 (20.4 ± 3.0) 帧;目前,国际公认的 CSF 现象定义为大于特定血管正常范围 2 个标准差^[6]。入选的 96 例 CSF 患者为至少 1 支血管的血流速度超过此界值。由 2 名具有丰富造影经验的心内科介入医师读取的 CTFC 结果的平均值作为各支冠状动脉血流帧数,并进行双核对。

1.3 观察指标及测定方法 入选患者于 CAG 术前 1 d 晨采集空腹静脉血。常规检测血常规、肝肾功能、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、尿酸(UA)及炎症因子(IL-6、hsCRP、MMP-9)。CAG 当天术中采集冠状动脉血。造影导管到位后,应用 6 F 抽吸导管在导丝支持下于冠脉慢血流处局部采血。外周肘静脉血样和冠脉动脉血样中炎症因子(IL-6、hsCRP、MMP-9)均采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定。由心内科医师负责研究对象临床资料、生化指标及炎症因子数据的收集,建立 Excel 数据库,双录入后双核对。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以频数和百分数表示。单因素分析采用 t 检验(定量资料符合正态分布)、Mann-Whitney U 检验(定量资料符合偏态分布),计数资料比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析。双侧检验,检验水准(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 CSF 患者血管受累情况 CSF 患者三支主要冠脉分支均可存在慢血流情况,最常见的受累血管为 RCA(83.3%),其次为 LAD(65.5%),LCX 相对较低(53.1%)。CSF 患者可有单支受累、双支受累及三支同时受累 3 种情况,单纯 LAD 受累占 10.4%,单纯 LCX 受累占 2.1%,单纯 RCA 受累占 31.3%,LAD、LCX、RCA 三支同时受累占 45.8%(表 1)。

表 1 CSF 患者冠状动脉受累情况

n(%), N=96		
受累血管	单纯受累	总受累
LAD	10(10.4)	63(65.6)
LCX	2(2.1)	51(53.1)
RCA	30(31.3)	80(83.3)
LAD+LCX	4(4.2)	
LAD+RCA	5(5.2)	
LCX+RCA	1(1.0)	
LAD+LCX+RCA	44(45.8)	

LAD:前降支;LCX:回旋支;RCA:右冠状动脉

2.2 CSF、NCSF 组患者 CTFC 值的比较 CAG 结果(表 2)显示:CSF 组患者 CTFC 值高于 NCSF 组,差异均有统计学意义($P<0.001$)。

2.3 CSF、NCSF 组患者临床基本参数的对比 结果(表 3)表明:与 NCSF 组相比,CSF 组患者年龄、性别、高血压病史、早发冠心病家族史、脑卒中史、基础心率、心功能等指标差异无统计学意义。CSF 组患者体质指数(BMI)、糖尿病发生率显著高于 NCSF 组($P<0.05$ 或 0.01);两组患者生化指标中除尿酸外差异无统计学意义。

表 2 两组患者 CTFC 值的比较

受累血管	NCSF 组(n=106)	CSF 组(n=96)
LAD	17.8±2.1	32.3±3.7**
LCX	23.1±2.8	34.5±3.9**
RCA	21.4±3.2	34.9±4.3**

CTFC:校正的 TIMI 血流帧数。 ** $P<0.001$ 与 NCSF 组相比

2.4 CSF、NCSF 组患者炎症因子水平的比较 结果(表 4)表明:与 NCSF 组相比,CSF 组术前静脉血 IL-6、hsCRP 水平差异无统计学意义;而术中冠状动脉血 IL-6、hsCRP 水平显著升高($P<0.05$ 或 0.01)。CSF 组患者术前静脉血、术中冠状动脉血 MMP-9 水平均明显高于 NCSF 组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01)。CSF 组内比较结果显示:冠状动脉血 IL-6、hsCRP、MMP-9 水平高于外周静脉血,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01)。

表 3 两组患者临床基本参数的比较

因 素	NCSF 组(n=106)	CSF 组(n=96)	统计量	P 值
年龄(岁)	66.7±9.9	67.4±10.8	-0.726	0.499
男性 n(%)	64(60.4)	60(62.5)	0.096	0.757
吸烟 n(%)	70(66.0)	72(75.0)	1.938	0.170
体质指数(kg·m ⁻²)	22.8±1.6	26.9±3.2	-2.218	0.023
糖尿病史 n(%)	32(30.2)	56(58.3)	16.231	0.000
高血压病史 n(%)	85(80.2)	79(82.3)	0.146	0.703
冠心病家族史 n(%)	27(25.5)	29(30.2)	0.564	0.453
脑卒中史 n(%)	11(10.4)	13(13.5)	0.482	0.488
心率 f/min ⁻¹	68.4±10.5	70.1±11.8	-0.762	0.245
空腹血糖 c _B /(mmol·L ⁻¹)	5.15±2.25	5.55±2.20	-1.178	0.241
糖化血红蛋白(%)	6.39±1.46	6.54±1.17	-0.660	0.510
低密度脂蛋白胆固醇 c _B /(mmol·L ⁻¹)	2.53±0.81	2.85±1.12	-0.890	0.375
三酰甘油 c _B /(mmol·L ⁻¹)	1.73±0.90	2.01±0.85	-1.969	0.052
高密度脂蛋白胆固醇 c _B /(mmol·L ⁻¹)	1.26±0.38	1.02±0.23	-0.812	0.418
尿酸 c _B /(μmol·L ⁻¹)	319.7±96.3	388.3±116.2	-2.863	0.007
谷丙转氨酶 z _B /(U·L ⁻¹)	28.74±4.56	32.62±5.33	-1.108	0.242
肌酐 c _B /(μmol·L ⁻¹)	81.4±26.7	88.71±49.2	-1.626	0.103

表 4 两组患者炎症因子水平的比较

炎症因子	NCSF 组(<i>n</i> = 106)		CSF 组(<i>n</i> = 96)	
	外周静脉血	冠状动脉血	外周静脉血	冠状动脉血
IL-6 ρ_B /(pg · mL ⁻¹)	4.55 ± 3.11	4.38 ± 3.35	5.86 ± 4.12	8.53 ± 11.85*△
hsCRP ρ_B /(mg · L ⁻¹)	7.56 ± 9.87	7.94 ± 8.33	9.22 ± 7.56	13.83 ± 11.64*△
MMP-9 ρ_B /(pg · mL ⁻¹)	165.6 ± 57.3	172.6 ± 41.6	230.6 ± 77.3*	286.8 ± 92.1*△

* *P* < 0.05 与 NCSF 组相比; △ *P* < 0.05 与外周静脉血相比

2.5 CSF 影响因素分析 以有无 CSF 为因变量,以单因素分析中 *P* < 0.2 的临床特征(体质指数、吸烟状态、糖尿病、尿酸、三酰甘油、肌酐)及外周静脉和冠脉炎症因子水平(MMP-9、IL-6、hsCRP)为自变量,所有连续变量均转为等级变量,进行 Logistic 回归分析。结果(表 5)表明:体质指数、糖尿病、尿酸、MMP-9(外周静脉和受累冠脉)为 CSF 的独立危险因素。

表 5 CSF 影响因素多因素 Logistic 回归分析

危险因素*	比值比(OR)	95%可信区间(CI)	<i>P</i> 值
体质指数	1.313	1.026~1.654	0.034
糖尿病	1.604	1.198~2.466	0.006
尿酸	1.036	1.006~1.102	0.027
MMP-9(静脉)	2.279	1.478~4.022	0.004
MMP-9(冠脉)	3.145	2.011~5.023	0.000

* 连续变量转为等级变量赋值:体质指数 ≥ 24 kg/m² 为 1,余为 0;有糖尿病病史为 1,余为 0;血尿酸男性 ≥ 416 mmol/L、女性 ≥ 357 mmol/L 为 1,余为 0;MMP-9 采取 3 分位法(0、1、2)

3 讨 论

本研究发现 CSF 患者前降支、回旋支、右冠状动脉均可存在慢血流现象。而且,CSF 可仅累及单支冠脉,也可同时累及三支冠脉。三支主要冠状动脉中,CSF 最常累及右冠状动脉,与国内其他研究^[7]结果类似。其原因可能是人群中大多属于右冠状动脉优势,优势的右冠状动脉比较粗大,在冠脉流量恒定的情况下,血管管腔越大,其血流速度也相对越慢。本研究通过单因素分析发现 CSF 患者体质指数、尿酸、糖尿病患病比例均显著高于 NCSF 组(*P* < 0.05)。进一步多因素 Logistic 回归分析发现体质指数、糖尿病、尿酸水平均为 CSF 患者独立的危险因素。

CSF 发病机制复杂,且目前仍有争议。Hawkins 等^[2]研究指出,内皮功能紊乱、微血管病变可能是导致 CSF 发病的关键因素。Yilmaz 等^[8]认为代谢综合征是 CSF 的独立危险因素。本研究也支持肥胖(体质指数升高)、糖尿病与 CSF 的发生独立相关,其原因可能为肥胖、糖尿病与冠状动脉

微血管病变及内皮功能紊乱密切相关,并参与了冠状动脉血流的异常调节^[9]。此外,肥胖、糖尿病导致的高胰岛素血症可激活心脏的肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统,导致血管紧张素 II 及儿茶酚胺等表达增加,诱发血管内膜和中膜增殖,促进血管重塑,进一步诱发微血管病变^[10]。本研究发现尿酸水平也是 CSF 发生的独立危险因素,尿酸通过氧化应激导致内皮功能损伤、增强血小板黏附及聚集,促进炎症及动脉血管壁重建。同时伴随尿酸生成的氧自由基也参与炎症反应进一步损伤内皮细胞,从而导致 CSF 的发生^[11]。既往多数研究^[12-13]表明,吸烟、血脂异常(低密度脂蛋白胆固醇的升高、高密度脂蛋白胆固醇的下降)也是 CSF 发生的独立危险因素,但本研究未能得到类似的结果。混淆吸烟与 CSF 的相关性可能原因在于所入选患者吸烟习惯差别较大,部分患者还存在被动吸烟情况,而且目前空气污染严重,雾霾中的有害物质亦能诱发及加重心血管疾病。而影响血脂水平与 CSF 的相关性可能与纳入研究的患者既往用药史(多数 CSF 患者服用他汀类降脂药)有关。

炎症反应作为 CSF 另一个可能的发病机制,也是近年来研究的热点。本研究也聚焦炎症因子在 CSF 发生中的作用。尤其是 CSF 受累冠脉局部“真实世界”的炎症因子水平与外周静脉相比,有何种变化趋势。以往有研究报道 CSF 患者外周静脉血中 IL-6^[14]和 hsCRP^[15]水平显著升高。本研究通过单因素分析发现 CSF 组患者外周静脉血 MMP-9 水平较 NCSF 组显著升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。而两组患者外周静脉血 IL-6、hsCRP 水平差异无统计学意义。CSF 患者受累冠脉的炎症因子(IL-6、hsCRP、MMP-9)水平均显著高于 NCSF 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),进一步验证了炎症反应可能参与 CSF 的发生,同时亦说明冠脉局部“真实世界”的炎症因子水平更能体现与 CSF 发生的炎症反应。IL-6 可通过刺激炎症细胞及内皮细胞,增加 TNF-α、hsCRP 等炎症因子的表达,使血管

内皮的活性氧簇(ROS)生成增多,氧自由基激发氧化应激,造成血管内皮损伤,损伤的血管内皮又可使 TNF- α 、hsCRP 释放增加,再次促进 IL-6 的释放增加,从而造成氧化应激、炎症反应在体内的恶性循环^[16-17]。但本研究通过 Logistic 回归分析发现,3 种炎症因子中仅 MMP-9(外周静脉、冠脉)才是 CSF 发生的独立危险因素。MMP 是一种含锌和钙的独立蛋白水解酶家族,MMP-9 主要由炎症细胞分泌^[18]。MMP-9 可降解细胞外基质,破坏基膜,使炎症细胞进一步浸润到更深层次的组织中。同时,MMP-9 也是降解血管弹性蛋白的主要酶,从而使血管弹性明显减弱。临床研究发现急性心肌梗死患者犯罪血管的 MMP-9 水平高于冠状静脉窦或股动脉,并指出 MMP-9 能很好反映病变血管局部的炎症情况^[19]。本研究也发现 CSF 组患者病变冠脉局部 MMP-9 显著高于外周静脉,提示 MMP-9 可能作为关键炎症介质参与 CSF 的发生,但具体机制有待进一步研究。

综上所述,体质指数、糖尿病、尿酸是 CSF 的独立危险因素;与全身炎症反应相比,受累冠脉局部炎症反应与 CSF 更加相关;炎症因子 MMP-9 在 CSF 的病理生理过程中发挥重要作用。虽然目前 CSF 发病机制尚未明确,临床尚无统一的治疗方案,但可以通过积极纠正一些高危因素,如减轻体质量、降尿酸、预防糖尿病等手段来减少 CSF 的发生,降低 CSF 的进展。此外,在 CSF 患者预防和治疗上,应同时考虑改善内皮细胞功能和抑制炎症反应两个方面。

参考文献

- [1] 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.
- [2] HAWKINS B M, STAVRAKIS S, ROUSAN T A, et al. Coronary slow flow—prevalence and clinical correlations[J]. *Circ J*, 2012, 76(4):936-942.
- [3] TURHAN H, SAYDAM G S, ERBAY A R, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 108(2):224-230.
- [4] YUKSEL S, PANCAR YUKSEL E, YENERCAG M, et al. Abnormal nail fold capillaroscopic findings in patients with coronary slow flow phenomenon[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(4):1052-1058.
- [5] 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.
- [6] BELTRAME J F, LIMAYE S B, HOROWITZ J D. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder[J]. *Cardiology*, 2002, 97(4):197-202.
- [7] 董 榆, 吴新华. 冠状动脉慢血流 107 例临床特点及预后分析[J]. *岭南心血管病杂志*, 2016, 22(6):649-652.
- [8] YILMAZ M B, ERDEM A, YONTAR O C, et al. Relationship between HbA1c and coronary flow rate in patients with type 2 diabetes mellitus and angiographically normal coronary arteries[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2010, 38(6):405-410.
- [9] MOTTILLO S, FILION K B, GENEST J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14):1113-1132.
- [10] ALAKKAS Z, ALSWAT K A, OTAIBI M A, et al. The prevalence and the clinical characteristics of metabolic syndrome patients admitted to the cardiac care unit[J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2016, 28(3):136-143.
- [11] ERDOGAN D, GULLU H, CALISKAN M, et al. Coronary flow reserve and coronary microvascular functions are strongly related to serum uric acid concentrations in healthy adults[J]. *Coron Artery Dis*, 2006, 17(1):7-14.
- [12] ARBE Y, RIND E, BANAI S, et al. Prevalence and predictors of slow flow in angiographically normal coronary arteries[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012, 52(1):5-14.
- [13] SANATI H, KIANI R, SHAKERIAN F, et al. Coronary slow flow phenomenon: clinical findings and predictors[J]. *Res Cardiovasc Med*, 2016, 5(1):e30296.
- [14] GUO F, DONG M, REN F, et al. Association between local interleukin-6 levels and slow flow/microvascular dysfunction[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 37(4):475-482.
- [15] CETIN M, ZENCIR C, TASOLAR H, et al. The association of serum albumin with coronary slow flow[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2014, 126(15-16):468-473.
- [16] NAYA M, TSUKAMOTO T, MOFITA K, et al. Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor- α can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(6):541-548.
- [17] YURTD A M, YAYLALI Y T, KAYA Y, et al. Increased plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase levels may predict ischemia during myocardial perfusion imaging in slow coronary flow[J]. *Arch Med Res*, 2014, 45(1):63-69.
- [18] GUZEL S, SERIN O, GUZEL E C, et al. Interleukin-33, matrix metalloproteinase-9, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in myocardial infarction[J]. *Korean J Intern Med*, 2013, 28(2):165-173.
- [19] INOKUBO Y, HANADA H, ISHIZAKA H, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am Heart J*, 2001, 141(2):211-217.