

血管内皮舒缩功能的检测及其临床意义

李向平 综述, 赵水平 审校

(湖南医科大学附属第二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 血管; 内皮; 动脉粥样硬化; 冠状动脉疾病; 舒缩功能

[摘要] 近年来的研究发现, 血管内皮在调节心脏循环功能和内环境稳定中起着很重要的作用。血管内皮功能异常可能与某些心血管疾病(尤其是动脉粥样硬化疾病)的发生发展密切相关。广泛开展血管内皮功能的测定对于心血管疾病的防治可能具有重要的临床意义。近十多年来, 心血管领域最大的进展之一是证明了血管内皮在调节心脏循环功能和稳定内环境中所起的作用。现已成功地运用冠状动脉造影法、超声法和体积描记法等对血管内皮舒缩功能进行测定, 并发现血管内皮功能异常可能与动脉粥样硬化、高血压、心功能不全等心血管疾病的发生发展密切相关。因此, 在活体内进行血管内皮功能的检测已引起人们极大的兴趣。

[中图分类号] R331.32

[文献标识码] A

1 血管内皮功能的检测方法

已知在生理和应激状态下, 血管内皮可产生多种生物活性物质, 起着保持血管呈舒张状态、防止血栓形成及循环血细胞粘附、抑制血管平滑肌增殖等保护作用。1980 年, Furchgott 等^[1]最先发现内皮有调节血管张力的作用, 他们将离体的血管环用机械方法去除内皮, 结果发现在缺乏内皮的血管环中由乙酰胆碱引起的血管舒张作用消失, 因此提出有内皮衍生性舒张因子的存在, 后来证实内皮衍生性舒张因子就是一氧化氮(nitric oxide, NO)。乙酰胆碱、P 物质、缓激肽、血清素、聚集的血小板和血流所致的切应力变化等内皮依赖性刺激均可触发内皮细胞释放 NO, NO 弥散至内膜下的血管平滑肌, 激活鸟苷环化酶, 使平滑肌细胞内环磷酸鸟苷的浓度增加, 从而导致血管平滑肌舒张^[2]。通过测定血中血管内皮分泌的活性物质虽可作为评价内皮功能的参考指标, 但尚无一项指标被证实能够确定内皮功能有无早期异常。目前临床上主要通过测定血管对药理学和机械性刺激所引起的血管内皮依赖性舒张反应来研究和评价血管内皮功能。该血管舒张反应主要取决于内皮释放 NO 的能力。而 NO 是内皮细胞合成的最重要的血管活性物质, 它不但有强大的扩张血管作用, 而且有抑制血小板聚集、平滑肌细胞增殖、单核细胞粘附和粘附分子表达的作用, 从而可防止血管发生粥样硬化和形成血栓。因此, 血管内皮依赖性舒张功能的测定可作为反映血管内皮功能的重要指标。在人类活体中, 目前常采用下述方法检测血管内皮功能。

[作者简介] 李向平, 女, 1958 年 6 月出生, 广东郁南人。1982 年 12 月毕业于湖南医科大学医学专业并获医学学士学位。研究方向主要为冠心病的发病机制和防治研究, 近年来侧重对血脂、性激素和血管内皮功能与冠心病的关系方面进行了研究, 已在国内外发表相关论文 10 余篇, 其“急性心肌梗死的临床研究”课题获 1999 年湖南省医

药卫生科学技术进步三等奖。

1.1 冠状动脉造影法

即采用定量冠状动脉造影法, 测定在冠状动脉内输注内皮依赖性刺激物(如乙酰胆碱)前后冠状动脉内径和血流量的变化。1986 年 Ludmer 等^[3]首先采用冠状动脉造影研究发现, 在冠状动脉内输注乙酰胆碱可引起正常的冠状动脉呈剂量依赖性舒张, 而有动脉粥样硬化的冠状动脉则出现反常的收缩; 但冠状动脉内输注硝酸甘油时, 正常的和有动脉粥样硬化病变的冠状动脉均呈舒张反应。乙酰胆碱引起的动脉舒张是内皮依赖性的; 而外源性的 NO 前体物硝酸甘油或硝普钠可直接刺激血管平滑肌细胞引起血管舒张, 因此是非内皮依赖性的。输注乙酰胆碱后粥样硬化的动脉出现反常的收缩, 可能由于内皮功能受损, NO 释放障碍, 血管平滑肌细胞失去舒张因子的作用, 而对乙酰胆碱产生直接反应所致。冠状动脉内输注血管扩张剂(如腺苷)可增加冠状动脉血流, 在其输注前后测定近端冠状动脉的内径变化也用于评价其血流介导的内皮依赖性舒张功能^[4]。

1.2 超声法

采用血管内超声技术可直接观察冠状动脉在刺激物作用下的内径变化, 但该方法有创伤, 且价格昂贵, 不适于临床广泛应用。1992 年 Celebmajer 等^[5]首先采用高分辨率血管外超声法检测外周动脉(肱动脉或股动脉)的内皮依赖性舒张功能, 结果发现在有动脉粥样硬化危险因素的儿童和成人中其无粥样病变的外周动脉存在内皮依赖性舒张功能的异常。该方法简便易行、重复性好、无创, 近年来被愈来愈多的学者所采用。在正常情况下, 肱动脉加压闭塞 4~5 min 后再放松, 动脉内血流量增加, 切应力变化可触发内皮释放 NO, 引起动脉产生内皮依赖性舒张(血流介导的舒张)。血管内皮功能异常时, 这种血管舒张反应减弱, 甚至出现血管收缩。已有研究证实乙酰胆碱引起的冠状动脉舒张与血流介导的肱动脉舒张呈相关关系^[6]。尸体解剖研究亦证实肱动脉、颈

动脉和冠状动脉左前降支的动脉粥样硬化发生率和严重程度三者之间明显相关^[7]。因此,肱动脉的内皮功能变化可能间接反映了冠状动脉的内皮功能情况。

1.3 体积描记法

采用体积描记仪测定肱动脉内输注胆碱能刺激物(如乙酰胆碱或乙酰甲胆碱)前后前臂血流量的变化,来判断血管内皮的舒缩功能。

2 内皮舒缩功能与心血管危险因素

大量研究表明冠状动脉和肱动脉的内皮功能异常与已知的心血管危险因素明显相关,这些危险因素包括老年、男性、高胆固醇血症、吸烟、高血压、糖尿病、高半胱氨酸血症、高脂饮食、不活动和早发冠心病家族史等^[8]。内皮功能异常也与危险因素存在的数量有关^[9,10]。年龄增长是内皮功能失调的独立危险因素,男性在40岁以后、女性在55岁以后开始出现血流介导的内皮功能减退^[11]。大量实验室和临床资料提示总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平增高和高密度脂蛋白胆固醇水平降低等血脂异常与血管内皮功能紊乱独立相关。在高胆固醇食物喂养的动物中,动脉壁结构未出现异常改变时,内皮血管舒张功能就已受到损害。氧化型低密度脂蛋白和氧化的脂蛋白(a)比天然的低密度脂蛋白更易致内皮功能损害,而高密度脂蛋白可逆转低密度脂蛋白对内皮介导的血管舒张的抑制作用^[12]。体外实验研究表明,氧化型低密度脂蛋白可损伤内皮细胞,降低细胞中NO合酶的活性,抑制NO的产生^[13]。在人体的研究则发现,冠状动脉造影所示光滑的冠状动脉对乙酰胆碱的血管舒缩反应与血清胆固醇浓度有关。Celebmajer和Sorensen等^[6,14]采用高分辨率超声法测定肱动脉和股动脉的血管运动反应,结果发现家族性高胆固醇血症的儿童7岁时就已出现内皮依赖性血管舒张功能损害,但含服硝酸甘油的血管舒张反应仍正常。这说明内皮功能异常发生在动脉粥样硬化解剖学证据出现之前的最早期,可能是动脉粥样硬化产生的重要初始阶段。不少研究也证实,在人类高血压病患者周围和冠状动脉的大循环和微循环中,均存在着内皮功能失调。由于在高血压病人的子代中就已出现内皮依赖性舒张功能的损害^[15],而且该损害与血压值无明确相关性,单纯降低血压不能使内皮功能恢复正常^[16]。因此,内皮功能失调可能是高血压病的早期原表现。

此外,大量研究表明通过对危险因素的干预治疗,如降低胆固醇、戒烟、运动、雌激素替代治疗和降低半胱氨酸等,均可使内皮功能得到改善^[17],这进一步说明危险因素与内皮功能损害之间有着密切的关系。

3 内皮舒缩功能与动脉粥样硬化

实验研究证实粥样硬化的人类动脉节段暴露于乙酰胆碱时,其舒张能力下降。在动脉粥样硬化的动物中,即使粥样硬化损害仅限于大动脉,内皮功能失调也不但存在于大动脉而且存在于微循环。人类选择性冠状动脉造影研究^[3]也

表明,在正常的冠状动脉中输注乙酰胆碱,可引起冠状动脉舒张;而在粥样硬化的冠状动脉却引起反常的收缩。说明粥样硬化的冠状动脉存在着内皮依赖性舒张功能的异常。也有人观察到引起正常冠状动脉舒张的血清素、冷加压试验、精神紧张等刺激均可引起粥样硬化的冠状动脉收缩。

运动是触发内皮释放NO的重要生理刺激。冠状动脉造影研究表明,运动时正常的冠状动脉呈舒张反应,而粥样硬化的动脉则趋于收缩。用多普勒探头测定冠状动脉微循环的血流也观察到类似现象。快速心房起搏可引起正常的心肌阻力血管舒张,从而增加冠状动脉血流。该反应被证实是由内皮依赖性NO介导的,如在心房起搏同时输注NO合成酶抑制剂L-单甲基精氨酸,冠状动脉血流则不能增加。在冠心病或存在其危险因素的患者中,快速心房起搏不引起冠状动脉血流相应增加,NO合成酶抑制剂对血流无影响,提示这些患者冠状动脉微循环中NO作用受损^[18]。

动脉粥样硬化时伴随的血管内皮舒缩功能异常,进一步减少动脉的供血,加重了局部缺血。如能逆转这种内皮功能异常,则有利于改善缺血症状。有研究证实,冠心病患者给予降胆固醇治疗可改善冠状动脉对乙酰胆碱的反应。其益处在对病人进行动态心电图的研究中也得到证实,Andrews等^[19]观察到,冠心病患者用洛伐他丁治疗6个月后20例病人中13例心肌缺血消失,而安慰剂对照组20例病人仅2例心肌缺血改善。这些改变出现的时间短于动脉粥样硬化产生消退的时间,提示为血管内皮功能改善所致。亦有研究提示抗氧化剂维生素C和某些血管紧张素转换酶抑制剂有改善冠心病患者内皮功能的作用,它们对冠心病的治疗可能有益^[20,21]。

4 内皮功能与急性冠状动脉综合征

急性冠状动脉综合征的发生多与动脉粥样硬化斑块破裂及血栓形成有关^[22]。目前认为斑块的易损性与内膜的炎症密切相关。炎症细胞产生的细胞因子可抑制血管平滑肌细胞胶原的产生并增加金属蛋白酶的产生,后者有降解纤维帽中细胞外基质的作用。已知由内皮细胞产生的NO除了改善血管运动功能之外,对血管壁还有其他重要的作用,如抑制白细胞向血管壁移动以及抑制血小板的激活等。因此,NO的这些作用对动脉粥样硬化斑块的易损性和斑块破裂造成的后果起着重要的决定作用。内皮功能受损时,NO的活性降低,可能增加急性冠状动脉综合征的易感性。

血管造影研究已证实,治疗高胆固醇血症可延缓动脉粥样硬化的进展并可能引起动脉粥样硬化损害的消退。有趣的是虽然动脉粥样硬化消退的幅度不大,但冠状动脉急性事件的发生却明显地减少,而且这些事件的减少发生在斑块消退的解剖学证据出现之前。目前认为这是降胆固醇治疗后内皮功能改善的结果,内皮功能改善是使斑块稳定的主要机制,后者是减少心血管事件发生的主要因素。对已发生急性冠状动脉综合征者,积极降胆固醇治疗可能同样有益。新近Dupuis等^[23]的研究证实,急性心肌梗死和不稳定型心绞痛患者给予降胆固醇治疗,短期内(6周)肱动脉内皮依赖性舒张

功能便得到明显改善。因此,有学者提出强化降胆固醇治疗和其他危险因素的控制,应作为急性冠状动脉综合征防治的重要措施之一。

5 内皮舒缩功能与心功能不全

许多实验和临床研究表明,充血性心力衰竭患者存在着血管内皮功能的异常。Forstermann 等^[24]最先在原发性和缺血性心脏病患者中发现,从移出的心脏中分离的冠状动脉对乙酰胆碱的血管舒张反应下降。后来有研究采用定量冠状动脉造影和体积描记仪分别检查冠状动脉和肱动脉或下肢循环,也证实充血性心力衰竭病人乙酰胆碱引起的血管舒张减弱,而且血管舒张受损的程度与心衰的严重性有关。

充血性心力衰竭病人心输出量减少,结果导致外周血流和切应力降低。这些改变引起 NO 合成减少,NO 合成酶下调,同时内皮素-1 的合成增加,因此出现外周动脉张力增加、最大血管舒张能力下降。长期 NO 活性降低,还可引起血管平滑肌细胞增殖肥大等血管壁结构的改变(血管重构)。此外,充血性心力衰竭患者肾素-血管紧张素活性增加和肿瘤坏死因子- α 水平增加也可能对正常血管内皮功能有不利的影响。内皮功能异常可能直接与心衰的疲乏症状以及运动耐力降低有关。有研究表明充血性心力衰竭病人进行体力锻炼,可改善其血管内皮依赖性舒张功能,从而改善病人的运动能力^[25]。

综上所述,血管内皮对维持正常的心血管功能起着很重要的作用,血管内皮功能异常可能与某些心血管病的发生发展密切相关。广泛开展血管内皮功能的测定对于心血管病的防治可能具有重要的临床意义。在动脉粥样硬化和对其危险因素治疗的过程中,血管内皮功能的检测可能是评价其疗效的早期重要指标。保护和改善血管内皮功能应作为动脉粥样硬化疾病防治的重要目标之一。

参考文献

- [1] Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine [J]. *Nature*, 1980, **288**: 373- 376
- [2] Kinlay S, Ganz Peter. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implication for therapy [J]. *Am J Cardiol*, 1997, **80**: 111- 161
- [3] Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries [J]. *N Engl J Med*, 1986, **315**: 1 046- 051
- [4] Drexler H, Zeiher AM, Wollschlaeger H, et al. Flow- dependent coronary artery dilatation in humans [J]. *Circulation*, 1989, **80**: 466- 474
- [5] Celebmajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non- invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, **340**: 1 111- 115
- [6] Anderson TJ, Uehata A, Gerbard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995, **26**: 1 235- 240
- [7] Sorensen KE, Kristensen IB, David S, et al. Atherosclerosis in the human branchial artery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, **29**: 318- 323
- [8] Vogel RA. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: A review [J]. *Clin Cardiol*, 1997, **20**: 426- 432
- [9] Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. The coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1990, **81**: 491- 497
- [10] Celebmajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium- dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, **24**: 1 468- 474
- [11] Celebmajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age- related decline in women [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, **24**: 471- 476
- [12] Matsuda Y, Hirata K, Inoue N, et al. High density lipoprotein reverses inhibitory effect of oxidized low density lipoprotein on endothelium- dependent arterial relaxation [J]. *Circ Res*, 1993, **72**: 1 103- 109
- [13] 樊燕蓉, 刘虹, 薛龙增, 等. 氧化型低密度脂蛋白对培养的内皮细胞一氧化氮合成和释放的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7**(4): 345- 347
- [14] Sorensen KE, Celebmajer DS, Georgakopoulos D, et al. Impairment of endothelium- dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein (a) level [J]. *J Clin Invest*, 1994, **93**: 50- 55
- [15] Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Defective L- arginine- nitric oxide in offspring of essential hypertensive patients [J]. *Circulation*, 1996, **94**: 1 298- 303
- [16] Panza JA, Quyyumi AA, Callahan TS, et al. Effect of antihypertensive treatment on endothelium- dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, **21**: 1 145- 151
- [17] Vogel RA, Corretti MC, Gellman J. Cholesterol, cholesterol lowering, and endothelial function [J]. *Prog Cardiovas Dis*, 1998, **41**: 117- 136
- [18] Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart [J]. *Circulation*, 1995, **92**: 320- 327
- [19] Andrews TC, Raby K, Barry J, et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease [J]. *Circulation*, 1997, **95**: 324- 330
- [20] Gokce N, Keaney JF, Frei B, et al. Long- term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1999, **99**: 3 234- 240
- [21] Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE- inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow- mediated vasodilatation in patients with coronary disease (BANFF study) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**: 60- 66
- [22] Burke AP, Farb A, Malcom GT, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly.

N Engl J Med, 1997, **336**: 1 276- 282

[23] Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes [J].

Circulation, 1999, **99**: 3 227- 233

[24] Forstmann U, Mugge A, Alheid U, et al. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilation in atherosclerotic human coronary

arteries [J]. *Circ Res*, 1988, **62**: 185- 191

[25] Hornig B, Maier BS, Drexler H. Physical training Improves endothelial function in patients with Chronic heart failure [J]. *Circulation*, 1996, **93**: 210- 214

(1999- 11- 08 收到, 2000- 05- 10 修回)

(此文编辑 朱雯霞)

全国首届防治动脉硬化性疾病学术研讨会 征 稿 启 事

动脉硬化性疾病,尤其是冠心病、颈动脉硬化和脑动脉硬化,严重危害人们健康,给生活和工作带来不便。对动脉硬化性疾病进行研究,研究这一类疾病的病因、发病机制、病理过程、临床表现,尤其是诊断和治疗的新方法和新药物,以及预防措施,已成为广大群众十分关注的大事。为将动脉硬化性疾病的预防、诊断和治疗方面的研究工作推向前进,中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会和中国动脉硬化杂志编辑部将于2000年9月12~16日在湖南省张家界市联合举办《全国首届防治动脉硬化性疾病学术研讨会》,并编辑出版《中国动脉硬化杂志》会议论文集。现将征文事项通知如下:

1 征文范围

凡有关动脉硬化性疾病(疾病种类及名称见本刊1999年第7卷第1期第33页及本期第164页)的实验研究、临床研究、诊治经验及药物疗效观察等均属此次学术会议的征文范围。

2 征文要求

2.1 所征文章都应有文题、作者姓名、作者单位、关键词、摘要、正文和参考文献,并按照所列顺序依次书写,全文在3 000~4 000汉字。用方格稿纸蓝黑墨水钢笔单面书写,一字一格,标点符号占一格,上述各部分内容之间空一行;也可用电脑打字。所

有文章都不要插图,不要表格。引用的参考文献在10篇以内,且书写格式标准。文章书写格式请参照最近出版的《中国动脉硬化杂志》。

2.2 所征文章应一式两份:一份全文;一份摘要。摘要也应有作者姓名、单位和关键词。

3 其它事项

3.1 所有文稿都请挂号邮寄到下列地址:湖南省衡阳市医学院内:中国动脉硬化杂志编辑部,邮政编码:421001。并请在信封右上角注明会议征文。编辑部联系电话为:(0734)8281289。

3.2 为加快文稿的编辑出版,我刊决定每篇文稿收审稿费30元,请作者在邮寄文稿的同时,将审稿费邮汇至同一地址。

3.3 所投文稿经审稿后符合会议录用标准者,将发出文稿录用通知书通知作者;并同时发出会议正式通知。不录用的文稿不退稿,请作者自留底稿。

3.4 凡被会议录用的文稿都应编入《中国动脉硬化杂志》会议论文集。对编入会议论文集的文章,我刊决定收取版面费,标准为每篇400元。版面费请在2000年8月15日前邮汇至上述地址;也可通过银行信汇至下述地址:中国银行湖南省衡阳市船山路分理处,户名:中国动脉硬化杂志编辑部;银行帐号:5170010001918。

3.5 征文截止日期为2000年7月20日。

中国动脉硬化杂志编辑部
2000年5月