

老年高血压患者颈动脉内膜中层厚度及血管内皮依赖性舒张功能

苏琳¹, 苗懿德¹, 孙宁玲², 周惠清², 张万蕾³

(北京大学人民医院 1. 老年科, 2. 心血管研究所, 3. 超声室, 北京 100044)

[主题词] 老年; 高血压; 颈动脉; 血管舒张; 内皮, 血管

[摘要] 为评价老年高血压患者动脉粥样硬化的发病情况, 利用高分辨率超声, 对 63 例老年高血压患者及 20 例对照者颈动脉内膜中层厚度及斑块进行检测, 并观察休息时、反应性充血后肱动脉内径变化。结果发现, 高血压 II 期、III 期颈动脉内膜中层厚度及斑块发生率较对照组明显增加 ($P < 0.05$), 且随斑块严重程度的增加内膜中层厚度呈增厚趋势。高血压各期肱动脉血流介导性舒张较对照组明显减弱 ($P < 0.05$)。结果提示, 颈动脉内膜中层厚度增厚及血管内皮依赖性舒张功能障碍是老年高血压患者动脉粥样硬化的早期表现。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

Intima-Media Thickness of Carotid Arteries and Endothelium-Dependent Vasodilation Function in Elderly Hypertensive Patients

SU Lin, MIAO Yi-De, SUN Ning-Ling, ZHOU Hui-Qing, and ZHANG Wang-Lei

(Department of Gerontology, People's Hospital, Beijing University, Beijing 100044, China)

MeSH Aged; Hypertension; Carotid Arteries; Vasodilation; Endothelium, Vascular

ABSTRACT **Aim** To assess the extent of atherosclerosis in elderly hypertensive patients. **Methods** With high resolution ultrasound, not only intima-media thickness (IMT), plaque of carotid arteries, but also endothelium-dependent relaxing function were measured in 82 subjects, consisted of 62 patients with essential hypertension and 20 controls. **Results** IMTs of carotid arteries were higher in hypertensive patients than those in normal subjects ($P < 0.05$). There was an increasing trend for IMT with the severity of plaque. Flow mediated dialtation in the groups with essential hypertension was much reduced compared with the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Increases in IMT of carotid arteries and impairment of endothelium-dependent vasodilation are related to atherosclerosis in early stage in elderly hypertensive patients.

外周动脉管壁内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 可定量评价高危人群动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的发病情况。血管内皮功能失调是动脉粥样硬化病理过程中的一个早期改变, 主要表现为内皮依赖性舒张功能障碍。本研究采用高分辨率超声测定颈动脉 IMT 值, 并检测休息时、反应性充血后肱动脉内径扩张百分比, 以探讨老年高血压患者早期 As 病变。

1 对象和方法

1.1 研究对象

[作者简介] 苏琳, 女, 30 岁, 主治医师, 心血管专业, 硕士研究生, 研究方向为老年高血压。苗懿德, 女, 博士, 北京大学人民医院老年医学科主任。孙宁玲, 女, 教授, 研究生导师, 北京大学人民医院心血管病研究所主任。

老年高血压患者 63 例, 其中男性 50 例, 女性 13 例, 年龄 60~84 岁。I 期、II 期和 III 期高血压患者分别为 20、22 和 21 例, 均符合 1999 年世界卫生组织和国际高血压学会 (WHO/ISA) 制定的高血压诊断及分期标准。所有患者经病史、体格检查、ECG、24 h 动态血压监测及有关实验室检查排除继发性高血压、糖尿病等内分泌系统疾病和代谢性疾病。对照组共 20 例, 其中男性 16 例, 女性 4 例, 年龄 60~81 岁, 经病史询问、体格检查、ECG、血糖、血脂、肝肾功能、超声等检查无异常。四组年龄和性别构成无显著性差异。

1.2 颈动脉超声检查

内膜中层厚度测量采用 ALT HDI 5000 型全数字化彩色多普勒超声仪, 探头中心频率为 7.0 MHz。患者仰卧, 在双侧颈总动脉 (距颈动脉球部膨大起始处 10 mm 内)、颈内动脉 (距颈动脉球部分叉处 10

mm) 等处沿血管长轴进行测量。管腔内膜交界面到中膜与外膜交界面之间的垂直距离即为 IMT。在此处及其前后 1 cm 处测 3 次, 计算平均厚度 mIMT。内径测量以前后壁内膜界面间距为准。在心室收缩末期测量并计算内膜中层厚度/内径比率。在获得三个心动周期一致的频谱后, 测量最大流速, 并测脉动指数 (pulse index, PI)、阻力指数 (resistent index, RI)。 θ 取 55° 。

$PI = (\text{收缩期峰速度} - \text{舒张期末速度}) / \text{平均血流速度}$

$RI = (\text{收缩期峰速度} - \text{舒张期末速度}) / \text{收缩期峰速度}$

半定量估计斑块的范围及严重程度: 0 级无斑块, 1 级为单侧斑块 ≤ 2 mm, 2 级为单侧斑块 > 2 mm 或双侧均有斑块且其中至少一侧斑块 ≤ 2 mm, 3 级为双侧斑块均 > 2 mm。

1.3 血管内皮依赖性舒张功能的检测

参照 Celermajer 等^[1]介绍的方法进行。采用美国 Acusson 128XP/10C 型彩色多普勒超声心动仪和 7.0 MHz 线性探头。患者仰卧, 右上肢外展 15° , 掌心向上, 探测右臂肘上 2~15 cm 处肱动脉的纵切面, 获得清晰图像后固定探头位置, 测量舒张末期内径, 取三个心动周期的平均值。分别测量每位受试者休息时、反应性充血后肱动脉内径。基础值 (D0) 为患者仰卧休息 10 min 后测得。测定 D0 后进行反

应性充血试验: 将血压计袖带缚于前臂, 充气加压至 300 mm Hg, 持续 4 min 后放气, 放气后 60~90 s 内测肱动脉内径 D1。整个测试过程中, 超声探头始终处于固定位置。血管内径测量每次均取同一部位。

反应性充血后肱动脉血管内径的变化以第一次测量基础值的百分数表示, 即: $\Delta\% = (D1 - D0) / D0 \times 100\%$ 。

1.4 危险因素检查

测定空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。询问吸烟史并测定体重指数 (body mass index, BMI)。

1.5 统计学方法

以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验及方差分析。不同高血压分期的斑块发生率采用 χ^2 检验。因素间相关性采用多元逐步回归分析, 使用 SPSS 9.0 软件包进行分析, $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

2 结果

2.1 一般情况

由表 1 (Table 1) 可知, 四组研究对象的年龄、性别、体重指数、吸烟率、血脂、血糖等因素均无显著性差异, 表明具有可比性。

表 1 4 组研究对象的部分血管危险因素 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Some cardiovascular risk factors of four groups

Groups	n	Age (year)	Sex (M/F)	BMI (kg/m ²)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDLC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	Glu (mmol/L)
Control	20	72.7 \pm 8.29	16/4	22.5 \pm 2.2	5.07 \pm 1.11	1.89 \pm 0.46	1.32 \pm 0.32	2.83 \pm 0.65	4.7 \pm 0.5
Stage iv	20	73.1 \pm 6.35	16/4	22.1 \pm 2.2	4.93 \pm 0.89	1.79 \pm 0.41	1.34 \pm 0.33	2.93 \pm 0.54	4.5 \pm 0.6
Stage ③	22	72.9 \pm 8.04	17/5	23.2 \pm 2.0	5.05 \pm 1.02	1.73 \pm 0.48	1.35 \pm 0.41	2.78 \pm 0.63	4.8 \pm 0.7
Stage ④	21	74.6 \pm 7.31	18/3	22.6 \pm 2.1	4.86 \pm 0.98	1.87 \pm 0.39	1.23 \pm 0.41	3.02 \pm 0.73	4.3 \pm 0.6

2.2 颈动脉内膜中层厚度的比较

由表 2 (Table 2) 可知, 高血压 II 期及 III 期 IMT 值及 IMT 与内径的比率均与对照组有显著性差异, 而高血压 I 期组与对照组无显著性差异。颈总动脉的 IMT 值在高血压各期组间均有显著差异。高血压 III 期组颈内动脉 IMT 及颈总动脉 IMT/内径的比率与高血压 I 期组有显著性差异。

2.3 颈动脉粥样硬化斑块发生率

由表 3 (Table 3) 可知, 随高血压病情加重, 斑块的严重程度增加。由表 4 (Table 4) 可知, 随斑块的

严重程度增加, 内膜中层厚度呈增厚趋势。经线性回归分析发现, 颈总动脉 IMT 与颈动脉斑块发生率呈正相关 ($r = 0.487$, $P < 0.01$)。

2.4 肱动脉内径变化

由表 5 (Table 5) 可知, 反应性充血引起肱动脉内径的变化在高血压组减弱, 与对照组有显著性差异, 肱动脉内径的变化在高血压各期间组无显著性差异。在高血压 I 期, 血管内皮舒张功能已有改变, 早于颈动脉 IMT 增厚。

表 2 颈动脉内膜中层厚度、内膜中层厚度/内径比值的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of intima-media thickness in carotid arteries, IMT/ diameter

Groups	n	CCA		ICA	
		IMT (mm)	IMI/ diameter (%)	IMT (mm)	MT/ diameter (%)
Control	20	0.80 ± 0.14	12.31 ± 1.92	0.70 ± 0.08	14.71 ± 1.88
Stage iv	20	0.83 ± 0.18	12.20 ± 2.77	0.75 ± 0.13	15.07 ± 3.11
Stage ㊸	22	0.95 ± 0.12 ^a	13.62 ± 2.16 ^a	0.81 ± 0.10 ^a	15.71 ± 1.73 ^a
Stage ㊹	21	1.09 ± 0.30 ^{abc}	14.39 ± 5.07 ^{abc}	0.88 ± 0.15 ^{ab}	16.35 ± 3.52 ^{ab}

The CCA and ICA is abbreviation of common carotid arteries and internal carotid arteries, respectively. a: $P < 0.05$, compared with the control group; b: $P < 0.05$, compared with hypertension stage I group; c: $P < 0.05$, compared with hypertension stage II group.

表 3 颈动脉斑块的分级情况($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Prevalence of plaque of carotid arteries

Plaque	Control group n(%)	Hypertension groups		
		Stage I n(%)	Stage II n(%)	Stage III n(%)
0 (no plaque)	13(65.0)	7(35.0)	0(0) ^a	1(4.8) ^{ab}
1 (mild plaque)	4(20.0)	6(30.0)	4(18.2) ^a	1(4.8) ^{ab}
2 (modest plaque)	0(0)	2(10.0)	7(31.8) ^a	2(9.5) ^{ab}
3 (severe plaque)	3(15.0)	5(25.0)	11(50.0) ^a	17(80.9) ^{ab}
Total	20(100)	20(100)	22(100) ^a	21(100) ^{ab}

a: $P < 0.05$, compared with the control group; b: $P < 0.05$, compared with hypertension stage I group.

表 4 斑块严重程度与颈总动脉内膜中层厚度的关系

Table 4 Relation between common carotid arteries (CCA) IMT and plaques ($\bar{x} \pm s$)

Plaque	n	IMT (mm)
0 (no plaque)	21	0.77 ± 0.12
1 (Mild plaque)	15	0.86 ± 0.19
2 (Modest plaque)	11	0.92 ± 0.27 ^a
3 (Severe plaque)	36	1.03 ± 0.24 ^a

a: $P < 0.05$, compared with no plaque group.

表 5 休息时及反应性充血后肱动脉内径变化

Table 5 The diameter of brachial arteries at rest, during re-active hyperaemia($\bar{x} \pm s$)

Groups	Diameter of brachial arteries (mm)		Flow-mediated dilatation (%)
	at rest	reactive hyperaemia	
Control	3.65 ± 0.36	4.04 ± 0.43	10.53 ± 2.67
Stage iv	3.75 ± 0.51	3.96 ± 0.55	6.23 ± 2.51 ^a
Stage ㊸	3.92 ± 0.52	4.14 ± 0.53	5.98 ± 3.73 ^a
Stage ㊹	4.16 ± 0.46	4.31 ± 0.43	3.70 ± 3.02 ^a

a: $P < 0.05$, compared with the control group

2.5 线性回归与相关分析结果

经线性回归分析发现,颈总动脉内膜中层厚度与肱动脉反应性充血的变化呈负相关($r = -0.318$, $P < 0.05$)。最大流速、脉动指数、阻力指数在对照组及高血压各期组均无显著性差异。颈动脉内膜中层厚度的相关性因素分析发现,四组对象合并后行多因素逐步回归分析,内膜中层厚度与年龄、LDLC、总胆固醇、甘油三酯及平均动脉压、吸烟呈正相关,与性别无显著相关性。肱动脉舒张的相关因素分析:4组对象合并后进行多因素逐步回归分析,血流介导的肱动脉舒张与 HDLC 呈正相关($P < 0.05$),与基础内径和 LDLC 呈负相关,与年龄及性别不相关。

3 讨论

颈动脉内膜中层厚度增加是一种早期反映动脉粥样硬化的无创性指标^[2]。Bonithon-Kopp 等^[3]报道,内膜中层厚度异常增厚部位出现斑块的危险性明显增加。内膜中层厚度的改变早于斑块的发生,超声能准确测量动脉内膜中层厚度^[4]。本研究发现,颈总动脉内膜中层厚度增厚不仅与颈动脉斑块有关,且随斑块严重程度而增加。采用颈总动脉内膜中层厚度与内径比值能减少个体间内膜中层厚度和内径指标存在的差异。

本研究中致动脉粥样硬化的其它危险因素均衡可比,高血压 II 期及 III 期患者颈动脉内膜中层厚度较对照组明显增厚,提示该组人群存在早期动脉粥样硬化。老年高血压组斑块检出率明显高于对照组,粥样硬化斑块以硬斑、扁平斑多见。颈总动脉斑块发生部位以膨大处多见,颈内动脉以起始段多见。颈动脉硬化程度能间接反映脑动脉、冠状动脉粥样硬化的程度^[5,6]。O'Leary 等^[7]发现老年高血压患者颈动脉粥样斑块是脑梗死、心肌梗死的危险因素之一。颈动脉内膜中层厚度及复合斑块主要危险因素依次为年龄、高胆固醇、吸烟,次要危险因素为高

血压、糖耐量异常。高血压病程长者比病程短者颈动脉病变更严重^[8]。

血管内皮功能失调也是动脉粥样硬化病理过程的一个早期改变。内皮细胞可生成一些血管扩张物质,主要为氧化氮(nitric oxide, NO)。内皮细胞受损后产生NO能力下降,内皮收缩因子,如内皮素相对地增多,引起舒张功能受损,血管痉挛,促进动脉粥样硬化的发展。内皮依赖性舒张是指内皮细胞在药物或生理性刺激时内皮细胞生成一些舒张物质,引起血管舒张,血流迅速增加。血管内皮结构完整性受损后,此功能减退或丧失。近10年来,肱动脉血流介导的舒张功能成为评价内皮功能的主要生物学指标。原发性高血压患者内皮依赖性舒张功能障碍是早期动脉硬化的一个标志^[9]。本研究观察到高血压I期患者已出现内皮依赖性舒张障碍,而颈动脉内膜中层厚度无明显增厚,提示内皮依赖性舒张功能障碍较颈动脉内膜中层厚度能更早反映动脉粥样硬化。

本研究发现,肱动脉内皮依赖性舒张与高密度脂蛋白胆固醇呈正相关,与低密度脂蛋白胆固醇呈负相关。动物实验及临床研究已证明高密度脂蛋白胆固醇对内皮的完整性有较强的保护作用,低密度脂蛋白胆固醇增高是导致血管内皮功能紊乱的主要因素之一。颈动脉内膜中层厚度和血管内皮功能为早期动脉粥样硬化的指标^[10],对高血压患者进行积极降压降脂治疗可保护的內皮功能,防止或延缓动脉粥样硬化的发生与发展。

参考文献

- [1] Celebmajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, **340**: 1 111- 115
- [2] Heiss G, Sharret AR, Barenas R, et al. Carotid arterosclerosis measured by B mode ultrasound in population: Association with cardiovascular risk factor in the ARIC study [J]. *Am J Epidemic*, 1991, **134**: 250- 257
- [3] Bonithon- Kopp C, Touboul PJ, Berr C, et al. Relation of intima media thickness to atherosclerotic plaque in carotid arteries [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996, **163**: 310- 316
- [4] Wong M, Edelstein J, Wollman J, et al. Ultrasonic pathological comparison of human arterial wall: Verification of intima - media thickness [J]. *arteriosclerosis*, 1993, **13**: 482- 486
- [5] Geroulakos G, Craven TE. The carotid intima- media thickness as a marker of the presence of severe symptomatic coronary artery disease [J]. *Eur Heart J*, 1994, **15**: 781- 786
- [6] Lindgren A, Chinowitz ML. Carotid artery and heart disease in subtypes of cerebral infarction [J]. *Stroke*, 1994, **25**: 2 356- 361
- [7] O' leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 14- 22
- [8] Pauciullo P, Lannuzzi A, Sartorio R. et al. Increased intima- media thickness of common carotid artery in hypercholesterolemic children [J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 1 075- 079
- [9] Liyama K, Nagano M, Nogano N, et al. Impaired endothelial function weith essential hypertension assessed by ultrasonography [J]. *Am Heart J*, 1996, **132**: 779- 782
- [10] Raitakari OT, Adams MR, Celebmajer DS. Effect of lipoprotein on the early functional and structure changes of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19**: 990- 995

(此文 2000- 08- 14 收到, 2000- 11- 16 修回)

(此文编辑 文玉珊, 胡必利)