

## •临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2001)-02-0140-03

## 高血压患者颈动脉病变与血管活性物质相关性探讨

陈琦玲, 邓爱玲, 孙宁玲, 马济顺, 于晓红

(北京大学人民医院内科高血压病房, 北京 100034)

[主题词] 高血压; 颈动脉斑块; 血管活性物质; 颈动脉超声

[摘要] 为探讨高血压患者颈动脉病变与血管活性物质的关系, 对 105 例高血压患者行颈动脉超声检查, 根据病变的不同情况分为正常组(30 例)、增厚组(30 例)、硬斑块组(30 例)和软斑块组(15 例), 对上述患者测定血清中一氧化氮、内皮素、神经肽-Y、低密度脂蛋白及纤维蛋白原水平。结果发现, 颈动脉软斑块组与正常组比较, 神经肽-Y、低密度脂蛋白和纤维蛋白原生成增加, 一氧化氮生成减少( $P < 0.05$ )。颈动脉硬斑块组与正常组比较上述指标也有差异( $P < 0.05$ )。提示颈动脉斑块的形成与高血压引起的内皮损伤、脂质代谢异常有明显关系。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

## Association of Carotid Lesions with Vasoactivators in Hypertensive Patients

CHEN Qi- Ling, DENG Ai- Ling, SUN Ning- Ling, MA Ji- Shun, and YU Xiao- Hong

(Hypertensive Department, People's Hospital, Peking's University, Beijing 100034, China)

**MeSH** Hypertension; Carotid Atherosclerotic Plaque; Vasoactivator; Carotid Arterial Sonography**ABSTRACT** **Aim** To access the relationship between carotid lesions and some vasoactivators in patients with hypertension.

**Methods** 105 hypertensive patients were divided into four groups based on the result of carotid arterial sonography: normal group(30 cases), endothelial thickness group(30 cases), hard plaque group(30 cases) and soft plaque group(15 cases). Several vasoactivators were determined in these patients, including nitrogen monoxide(NO), endothelin(ET), neuropeptide Y(NPY), fibrinogen(FIB), low density lipoprotein(LDL) and total cholesterol(TC). **Results** Compared with non-plaque group, soft plaque group had higher levels of LDLC, NPY, FIB and lower levels of NO. The difference was significant( $P < 0.05$ ).

Hard plaque group had also different levels of above vasoactivator parameters from that of normal group( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There was a significant association between the formation of carotid atherosclerotic lesions and the hypertensive injury and disorders of lipids metabolism.

近 10 年来随着对斑块生物学和触发斑块破裂病因的了解加深, 认识到多数急性冠状动脉事件系由于狭窄不十分严重部位的斑块破裂所致。因此, 如何减缓斑块的形成, 稳定易破斑块及斑块破裂后减少血栓形成是目前研究的方向。大量文献报道, 通过颈动脉超声检查可以了解颈动脉增厚的程度及斑块形成的情况, 根据其软硬度作为观察冠状动脉及全身动脉粥样硬化的一个“窗口”, 预测心血管事件发生的可能性。本研究试图观察及探讨一些血管活性物质如一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素(endothelin, ET)、神经肽-Y(neuropeptide Y, NPY)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)以及血总胆固醇(total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)在高血压患者颈动脉病变过程中的相关

性及其可能的临床意义。

## 1 材料与方法

## 1.1 病例选择

根据 1999 年世界卫生组织(WHO)高血压防治指南中高血压诊断标准, 血压(BP)  $\geq 140/90$  mmHg 即为高血压, 从门诊及病房选择原发性高血压病人 105 例, 进行颈动脉超声检查, 根据超声结果分为:

正常组, 共 30 例, 其中男性 8 例, 女性 22 例, 平均年龄 56 岁; ④颈动脉增厚组, 共 30 例, 其中男性 16 例, 女性 14 例, 平均年龄 59.93 岁; ④颈动脉硬斑块组, 共 15 例, 其中男性 13 例, 女性 17 例, 平均年龄 67.87 岁; 颈动脉软斑块组, 共 15 例, 其中男性 7 例, 女性 8 例, 平均年龄 62.08 岁。各组患者的一般情况具可比性。

## 1.2 颈动脉超声检测

[作者简介] 陈琦玲, 女 1958 年出生, 重庆人, 医学学士, 主治医师。邓爱玲, 女, 主治医师, 从事高血压病工作。孙宁玲, 女, 北京大学人民医院心血管病研究所主任, 高血压病房主任, 研究生导师。

使用美国 ACUSON 512 彩色多普勒显像仪, 行两侧颈动脉检查, 由专人测定, 探头频率 7.0~ 8.0 MHz。患者仰卧位, 先从锁骨的内侧端横向扫查颈总动脉, 然后将探头沿其走行方向向头侧移位, 跨过分叉部, 检查颈动脉内膜中层厚度, 以及有无斑块形成及斑块形态、大小、范围、软硬度。内膜中层厚度  $\geq 1.0$  mm 即为增厚。斑块突出于管腔内, 呈现不同强度的等回声或混合回声为软斑块, 强回声伴有声影为硬斑块。

### 1.3 血管活性肽的测定

抽血 3 mL, 注入含 7.5% EDTA 二钠 40 和抑肽酶 40  $\mu$ L 的试管中, 混匀。立即放入 4℃ 冰箱内 3 000 rpm 离心 10 min, 分离血清, 分装 2 份置于 -20℃ 冰箱内保存, 一并待测。用放射免疫法测定 NPY 和 ET 水平。

采用比色法测定 NO, 空腹取静脉血 2 mL, 立即 3 000 rpm 离心 10 min, 分离血清, 用南京聚力生物医学工程研究所提供的试剂测定 NO。

### 1.4 血脂的测定

采血前 24 h 禁食高脂饮食及饮酒, 空腹取静脉血, 分离血清, 采用酶偶联比色法测定 TC、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。

### 1.5 纤维蛋白原的测定

用肝素抗凝管取静脉血 2 mL, 用美国 SL- 3000 仪器凝固法测定 FIB 水平。上述试验的批内变异 < 5%, 批间变异 < 10%。

### 1.6 统计学处理

数值以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用美国 SPSS 进行统计学分析, 组间比较用  $t$  检验, 显著性水平为 0.05。

## 2 结果

从表 1 (Table 1) 可见, 高血压合并颈动脉硬化斑块组及软斑块组与正常组比较, NO 浓度均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 而 ET 明显增高 ( $P < 0.05$ )。NPY 升高在软斑块组更为明显 ( $P < 0.05$ )。

从表 2 (Table 2) 可见, 高血压合并颈动脉软斑块组总胆固醇、低密度脂蛋白、纤维蛋白原与正常组比较明显增高 ( $P < 0.05$ )。TC 增高 11.96%, LDLC 增高 12.52%, FIB 增高 12.42%。而软斑块组与硬斑块组及增厚组比较, TC、LDLC 和 FIB 均无明显变化 ( $P > 0.05$ )。

表 1. 高血压颈动脉病变与血管活性物质的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. The relationship between carotid lesions and some vasoactivators in patients with hypertension

Groups	<i>n</i>	NO ( $\mu$ mol/L)	ET- 1 (nmol/L)	NPY (nmol/L)
normal	30	51.9 $\pm$ 6.42	21.1 $\pm$ 4.63	113.6 $\pm$ 19.1
endothelia thickness	30	51.1 $\pm$ 7.6	30.6 $\pm$ 4.9	114.3 $\pm$ 27.5
hard plaque	30	19.1 $\pm$ 2.3 <sup>b</sup>	34.9 $\pm$ 4.7 <sup>a</sup>	143.8 $\pm$ 20.2 <sup>a</sup>
soft plaque	15	30.7 $\pm$ 5.7 <sup>ac</sup>	28.1 $\pm$ 7.7	172.7 $\pm$ 27.7 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , compared with normal group, c:  $P < 0.05$ , compared with hard plaque group.

表 2. 高血压颈动脉病变与血脂及纤维蛋白原的关系

Table 2. Association of carotid lesions with serum lipid and fibrinogen in hypertension ( $\bar{x} \pm s$ )

Groups	<i>n</i>	TC (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	FIB (mg/L)
normal	30	4.9 $\pm$ 0.2	2.7 $\pm$ 0.1	38.4 $\pm$ 1.5
endothelia thickness	30	5.0 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.2	41.9 $\pm$ 2.4
hard plaque	30	5.1 $\pm$ 0.1 <sup>b</sup>	3.1 $\pm$ 0.8 <sup>a</sup>	40.8 $\pm$ 1.8 <sup>c</sup>
soft plaque	15	5.5 $\pm$ 0.4	3.3 $\pm$ 0.2 <sup>b</sup>	47.7 $\pm$ 3.2 <sup>b</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , compared with normal group, c:  $P < 0.05$ , compared with hard plaque.

## 3 讨论

高血压病是损害动脉内皮功能的重要因素之一, 而动脉内皮损伤与动脉粥样硬化的发生发展有密切关系。动脉壁分泌的血管活性物质如 NO、ET 和 NPY 等在动脉粥样硬化的发生发展中起着重要调节作用。

高血压常合并脂质代谢异常, 在内皮损伤的基础上, 大量脂质沉积于损伤的血管壁, 逐渐形成动脉粥样硬化。成熟的粥样斑块主要由两种成分组成: 一种是富含脂质的柔软的粥样物质 (脂质坏死核心), 另一种是纤维帽。在脂质代谢紊乱时, 正常体温下粥样物质中的脂质以胆固醇酯形式存在, 呈液状易流动, 粥样物质变软, 重新分配到纤维帽上的力增多, 粥样斑块变软易破裂, 称之为软斑块。当以胆固醇结晶形式存在时, 正常体温下呈胶状, 不易破裂, 纤维帽增厚, 称之为硬斑块。软斑块易造成心血管突发事件, 硬斑块易造成血管腔狭窄, 导致组织的缺氧和缺血<sup>[1]</sup>。

血清中纤维蛋白原的作用是促进凝血、血小板聚集、纤维斑块的沉积<sup>[1]</sup>及血管平滑肌细胞的增殖, 增加了血管的通透性, 并与低密度脂蛋白结合, 还可

引起炎症细胞的浸润,促进成纤维细胞的增殖和向内膜下迁移,从而促进了动脉粥样斑块的形成。因此血清中纤维蛋白原水平升高是冠状动脉疾病的独立危险因素<sup>[2]</sup>。本研究中发现颈动脉软斑块组血TC、LDLC及FIB的浓度高于正常组,但与硬斑块组无差别,说明了脂质紊乱在斑块形成中可能起到一定的作用。

在生理状态下,内皮细胞具有内皮屏障作用和抗粘附性,阻止血细胞在血管壁上的粘附、聚集,保持血流呈层流状态,并分泌多种血管活性物质如NO,它通过激活平滑肌细胞鸟苷酸环化酶使cGMP产生增加,调节血管收缩与舒张使血管处在舒张状态<sup>[3,4]</sup>。NO的作用还包括抑制血小板的粘附和聚集,与前列环素协同作用,阻止单核细胞在内皮细胞上的粘附,抑制脂质过氧化反应,抑制成纤维细胞和平滑肌细胞增殖<sup>[5,6]</sup>。本研究发现在高血压患者,颈动脉有斑块组与正常组比较,NO生成的减少更为明显( $P < 0.05$ ),这可能与内皮损伤的程度有关。

内皮素由血管内皮细胞合成和分泌,是目前所知最强的缩血管物质<sup>[7]</sup>,可促进平滑肌细胞增殖和成纤维细胞的有丝分裂反应。本研究发现NO下降越明显,ET的升高越明显,这可能提示内皮损伤程度与ET-1生成呈正比,与NO的生成呈反比。

神经肽-Y通过受体介导直接缩血管,增强缩血管物质的释放及减弱舒血管物质的释放,从而促进了血管平滑肌的增殖<sup>[8]</sup>。在颈动脉有斑块组中,NPY水平在软斑块组较硬斑块组增高,硬斑块组较增厚组增高。因此NPY在动脉粥样硬化及其严重程度中起一定的作用。

在高血压时血管壁应力和剪切力增加,交感神经兴奋性增高,去甲肾上腺素、血管紧张素II增多,从而使血管内皮受损,NO释放减少,ET-1和NPY

释放增多,并产生许多特异性的表面粘附分子,使白细胞粘附在血管壁,导致单核细胞迁移进入血管壁内,血小板集合释放活性物质,抗血栓形成的能力减弱。

高血压颈动脉损伤患者上述血的管活性物质的变化,说明了高血压、高血脂是导致动脉内皮损伤的重要原因。血管活性物质的激活及血脂的紊乱参与斑块形成过程。有效降低血压、控制脂质的异常升高,将对血管的保护起到重要作用。

#### 参考文献

- [1] Fourcelot L, Tranquart F, Bray JM. Ultrasound characterization and quantification of carotid atherosclerosis lesions [J]. *Minerva Cardiol*, 1999, **47**(1): 15- 24
- [2] Hamsten A. The hemostatic system and coronary heart disease [J]. *Thromb Res*, 1993, **70**: 31- 38
- [3] Heinich J, Balleisen L, Schulte H. Fibrinogen and factor (II) in the prediction of coronary risk: result from the PROCAM study in healthy men [J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, **14**: 54- 59
- [4] Ress DD, Palmer RM, Moncade S. Role of endothelium - derived nitric oxide in the regulation of blood pressure [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86**: 3 375- 378
- [5] Barrett MI, Wills AI, Vane JR. Inhibition of platelet - derived mitogen release by nitric oxide (EDRF) [J]. *Agents Actions*, 1989, **27**: 488- 491
- [6] Britten M, Schachinger V. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerosis [J]. *Herz*, 1998, **23** (2): 97- 105
- [7] Britten MB, Zeiber AM, Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options [J]. *J Intern Med*, 1999, **245**(4): 315- 327
- [8] Zukowska GZ, Pruszczyk P, Colton C, et al. Mitogenic Effects of neuropeptide Y in rat vascular smooth muscle cell [J]. *Peptides*, 1993, **14**: 263- 268

(此文 2000- 09- 19 收到, 2001- 03- 26 修回)

(此文编辑 朱雯霞)