

非侵入法对高血压早期血管内皮功能障碍的评价

桂 鸣, 黄 峻, 王海燕, 高甬东¹, 吴爱娟¹, 杨志健, 朱铁兵, 曹克将

(南京医科大学附属第一医院心内科, 1. 老年医学科, 江苏省南京市 210029)

[关键词] 内科学; 超声波检查法评价血管内皮功能; 临床研究; 高血压病人; 肱动脉; 内皮功能

[摘要] 为了评估高血压 1-2 级无心血管危险因素病人是否存在内皮依赖性血管内皮功能的损害, 并探讨高血压对内皮功能的影响, 我们应用非侵入方法研究了高血压病人和正常人各 25 例。用高分辨二维超声方法检测反应性充血前后肱动脉直径和血流, 比较两组的肱动脉直径变化率、血流以及它们与血压之间的关系。结果发现, 高血压病人血流介导的肱动脉舒张明显低于对照组($9.8\% \pm 6.7\%$ 比 $14.7\% \pm 6.8\%$, $P < 0.01$); 血流介导的肱动脉血流亦较对照组明显减少(529 ± 114 mL/min 比 642 ± 160 mL/min, $P < 0.01$); 相关分析发现, 血流介导的肱动脉舒张分别与收缩压($r = -0.473$, $P < 0.01$)、舒张压($r = -0.308$, $P < 0.05$)呈负相关; 血流介导的肱动脉血流与收缩压呈负相关($r = -0.355$, $P < 0.01$), 而与舒张压无关。此结果提示, 高血压病早期虽无明显动脉硬化, 但已存在血管内皮功能的损伤。

[中图分类号] R544

[文献标识码] A

Noninvasive Assessment of Vascular Endothelial Dysfunction with Essential Hypertension

GUI Ming, HUANG Jun, WANG Hai-Yan, GAO Yong-Dong¹, WU Ai-Juan¹, YANG Zhi-Jian, ZHU Tie-Bing, and CAO Ke-Jiang

(Department of Cardiology, 1. Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

[KEY WORDS] Ultrasonography; Hypertension; Brachial Artery; Endothelial Function

[ABSTRACT] **Aim** The purpose of this study was to evaluate whether endothelium dependent (nitric oxide-mediated) dilation of the brachial artery is impaired in patients with grade 1 and 2 essential hypertension, but no other risk factors and the role of hypertension in endothelial function. **Methods** We studied 25 patients with hypertension and 25 control subjects. Flow-mediated dilation (FMD) and hyperemia flow at rest, during reactive hyperemia were assessed in brachial artery by high-resolution, two dimensional ultrasonography. **Results** Brachial artery FMD of hypertensive patients was significantly lower than that of controls ($9.8\% \pm 6.7\%$ vs $14.7\% \pm 6.8\%$, $P < 0.01$). Hyperemia flow of hypertensive patients significantly decreased compared with that of controls (529 ± 114 mL/min vs 642 ± 160 mL/min, $P < 0.01$). FMD was negatively related to systolic blood pressure and diastolic blood pressure, respectively ($r = -0.473$, $P < 0.01$ and $r = -0.308$, $P < 0.05$). Hyperemia flow was negatively related to systolic blood pressure besides diastolic blood pressure. **Conclusions** Impaired endothelial function exists in patients with early hypertension without evidence of overt atherosclerosis.

血管的结构或/和功能的改变往往与原发高血压的发生发展密切相关。文献[1]报道, 动脉壁的病理形态学改变与血压水平及高血压持续时间有关。越来越多的证据表明高血压病人血管内皮功能损伤先于动脉壁形态变化, 是动脉粥样硬化的最早事件^[2]。因此, 评估高血压病人血管内皮功能状态对于动脉粥样硬化早期防治有一定的指导意义。

用高分辨二维超声测定反应性充血时血流介导肱动脉舒张功能(flow-mediated dilation, FMD)来评价

血管内皮功能的方法, 在临床已广泛应用^[2]。这项技术最吸引人的地方在于它是非侵入性方法, 可重复多次检测。本研究目的正是想利用这项技术对高血压 1~2 级无心血管危险因素病人血管内皮功能作一评估, 并探讨高血压对内皮功能的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

入选 50 人, 年龄范围 38~78 岁。正常对照组与高血压组各 25 例。高血压病人为未曾服药的高血压 1~2 级无心血管危险因素病人, 诊断标准根据 1999 年中国高血压防治指南(试行本)。通过病史、体格检查、实验室检查、心电图、二维超声心动图排除继发性高血压、心脏病、脑卒中、高脂血症、糖尿病、肝肾功能不全等疾患及吸烟者。研究对象均来

[收稿日期] 2002-07-09 [修回日期] 2003-04-10

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BJ98031)资助

[作者简介] 桂鸣, 男, 医学博士, 主任医师, 硕士生导师; 主要从事高血压、冠心病、心衰等心血管病的临床和基础研究。黄峻, 男, 教授, 博士研究生导师, 江苏省医学会副会长, 江苏省心血管学会主任委员。王海燕, 男, 教授, 博士研究生导师, 中国高血压联盟江苏分中心副主席。

自我院门诊及住院部。

1.2 肱动脉舒张功能检测

参照 Iiyama 法^[3] 略加修改。受试者空腹 12 h, 于 22℃ 室温内安静平卧 15 min, 取右肘上方 2~5 cm 处标记, 以美国惠普 5500 彩色超声诊断仪 (7.5 MHz) 检测连续 3 个心动周期的肱动脉直径 (取心电图 T 波起始时), 取平均值代表反应性充血前的肱动脉直径 (基线直径) 和峰血流速度。然后, 以充气袖带在前臂加压, 压力为 250 mm Hg, 压力不能耐受者以收缩压 + 50 mm Hg 加压, 计 8 min, 放气 60 ± 15 s 后再次检测肱动脉峰血流速度和直径, 记为反应性充血后的肱动脉直径 (Di)。休息 10~15 min, 使血管恢复到试验前状态后, 予舌下含服硝酸甘油 0.5 mg, 3 min 后再次测定肱动脉直径。

测定过程中, 探头始终处于固定的位置, 肱动脉直径测量每次取同一部位。多普勒血流测定时取样点居血管腔中央, 入射角为 55°。

血流介导的肱动脉舒张功能 (FMD) = (Di - 基线直径) / 基线直径 × 100%; 硝酸甘油介导的肱动脉舒张功能 (nitroglycerin mediated dilation, NMD) = (硝酸甘油介导肱动脉直径 - 基线直径) / 基线直径 × 100%, 它们分别表示内皮依赖和非内皮依赖性的血管舒张功能。肱动脉血流量为肱动脉截面积与峰血流速度的乘积。

1.3 标本收集与检测

受检者于空腹 12 h 后检测日上午 7~8 时, 静坐 15 min 后取肘静脉血。总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和血糖采用 OLYMPUS AU2700 自动生物化学分析仪测定。

1.4 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 统计软件包进行 *t* 检验以及相关分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学显著意义。

2 结果

2.1 研究对象的基本特征

高血压病组除血压非常明显高于对照组 ($P < 0.01$) 外, 两组年龄、性别均无明显差异; 体质指数、TC、TG、LDLC、HDLC 和血糖均在正常范围, 两组比较无差异 ($P < 0.05$, 表 1, Table 1)。

表 1. 对照组与高血压病组临床及生物化学指标 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Clinical and biochemical data of patients with essential hypertension (EH) and controls

指 标	对照组	高血压组
样本数	25	25
年龄 (岁)	61.5 ± 10.4	59.9 ± 13.6
性别 (男/女)	18/7	21/4
BMI (kg/m ²)	21.6 ± 1.7	22.2 ± 1.9
TC (mmol/L)	4.20 ± 0.93	4.29 ± 0.87
TG (mmol/L)	1.46 ± 0.67	1.33 ± 0.75
LDLC (mmol/L)	2.47 ± 0.76	2.33 ± 0.62
HDLC (mmol/L)	1.07 ± 0.29	1.08 ± 0.28
葡萄糖 (mmol/L)	5.03 ± 0.63	5.41 ± 0.81
收缩压 (mm Hg)	120 ± 12	144 ± 11 ^a
舒张压 (mm Hg)	76 ± 9	92 ± 11 ^a

a: $P < 0.01$, 与对照组比较。1 mm Hg = 0.133 kPa。BMI: 体质指数 (body mass index)。

2.2 两组肱动脉直径和扩张功能比较

与对照组比较, 高血压病人反应性充血前肱动脉直径宽, 反应性充血后肱动脉直径也较反应性充血前有所增加, 但无统计学差异 ($P < 0.05$), 但充血后肱动脉血流明显减少 ($P < 0.01$)。高血压病人 FMD 明显低于对照组 ($P < 0.01$), NMD 在两组未见差异 (表 2, Table 2)。

表 2. 高血压病人与正常人肱动脉直径和舒张功能比较

Table 2. Blood flow and brachial artery diameter values at rest and during reactive hyperaemia in patients with essential hypertension (EH) and controls ($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组	高血压组
样本数	25	25
基线直径 (mm)	4.0 ± 0.6	4.3 ± 0.6
基线血流量 (mL/min)	578 ± 166	499 ± 106
充血后直径 (mm)	4.3 ± 0.5	4.5 ± 0.5
充血后血流量 (mL/min)	642 ± 160	529 ± 114 ^a
FMD	14.7% ± 6.8%	9.8% ± 6.7% ^a
NMD	16.2% ± 5.8%	15.4% ± 5.5%

a: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.3 多因素相关分析结果

相关分析发现, FMD 分别与收缩压 ($r = -0.473$, $P < 0.01$) 和舒张压 ($r = -0.308$, $P < 0.05$) 呈负相关, 而 NMD 与收缩压和舒张压无关。血流介导的肱动脉血流与收缩压呈负相关 ($r = -0.355$, $P <$

0.01),而与舒张压无关。

3 讨论

在过去的10余年中,研究人员对动脉内皮功能的评估做了不少研究,如采用动脉内注射乙酰胆碱或NG-甲基-L-精氨酸(NO合成抑制物),观察动脉舒张反应。这种方法的缺点是需要动脉插管,属侵入性检查,不便于重复。

本研究用超声测量肱动脉和股动脉直径来评价血管舒缩功能。通过加压的充气袖带阻断前臂血流,然后放气引起血流增加,于袖带放气后60s超声检测肱动脉直径,以肱动脉直径在前臂加压前后的变化率代表肱动脉扩张功能。其检查原理是加压充血刺激引起血管内皮释放NO,NO导致肱动脉舒张。因而血流介导的血管扩张作用被认为是内皮依赖性的^[4,5],它依赖于结构完整和功能正常的血管内皮。不少作者用这种方法来评价有心血管病危险因素而无症状的早期动脉硬化者血管内皮功能是否受损^[3,6],或用于评价某些药物对受损的血管内皮功能修复作用^[7],其精确性和可重复性已得到证实^[4]。本方法为非创伤性检查,不需要插导管,操作简单并可反复多次进行,临床实用性强。

本研究观察到高血压病人肱动脉直径较对照组增宽,且反应性充血后肱动脉直径也较反应性充血前有所增加。虽然这种增加并不明显($P > 0.05$),但充血后肱动脉的血流却明显减少($P < 0.01$),而且FMD也明显低于对照组($P < 0.01$),这与文献[3,6]报道一致。我们以为肱动脉管径增加可能是一种代偿机制,是血管壁对血压升高的一种适应性反应。至于本研究中未能发现高血压病人和正常血压者肱动脉直径明显差异的原因,很可能与高血压的病程长短不一有关,推测高血压早期肱动脉直径增加可能是有限的。虽然如此,高血压病人肱动脉扩张功能却已明显下降,表明内皮功能损伤先于动脉壁形态变化。因此,笔者以为FMD可能是反映高血压病人早期血管内皮功能的良好指标之一。Zizek等^[6]的研究证明具有高血压家族史的正常血压者较正常人肱动脉扩张反应差,并指出内皮功能紊乱先于血压升高,他们的这一结果也为我们的推测提供了有力的佐证。

在我们的研究中还发现FMD分别与收缩压、舒张压呈负相关,即血压愈高,肱动脉扩张功能下降就愈明显,血管内皮功能受损愈明显。同时我们还观察到高血压病人充血后肱动脉血流与收缩压呈负相

关($P < 0.01$),而与舒张压无关,提示收缩压对血管内皮功能的损伤更为明显。这些结果与其他作者以及我们以前的报道是一致的^[6,8],其机理不十分清楚。多数认为血管长期暴露在高血压状态下,氧化应力增加,超氧阴离子促使过多的LDL氧化生成ox-LDL,损伤内皮细胞。ox-LDL一方面通过减少L-精氨酸摄取、下调NO合成酶表达、降低NO合成酶的活性,抑制NO的产生^[9];此外在动脉壁,ox-LDL引起氧自由基增加,后者导致NO失活,其结果是在体内,NO进入邻近平滑肌细胞减少,鸟苷酸环化酶活性下降,cGMP产生减少,不能更有效地激活cGMP依赖的蛋白酶,使肌球蛋白轻链去磷酸化,不能降低细胞内游离钙水平,增加了收缩蛋白与钙离子结合能力,导致血管收缩和动脉在静息时张力增加,最终使血管扩张能力下降。另一方面,ox-LDL还可以引起血管内皮内皮素1的释放及其mRNA的表达增加^[10]。内皮素1作为血管收缩因子,致使血管强烈而持久地收缩,动脉扩张能力下降。

在本研究中未见NMD与收缩压、舒张压相关。其可能的解释是硝酸甘油引起的血管舒张为非内皮依赖性的,它直接作用于动脉血管平滑肌使血管扩张。高血压早期由于没有损伤血管平滑肌,故这种非内皮依赖性的血管舒张功能不受累及。

[参考文献]

- [1] Salonen R, Salonen JT. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure: KUOPIO ischaemic heart disease risk factor study. *Ann Med*, 1991, **23** (1): 23-27
- [2] Celermajer 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 Am Coll Cardiol*, 1994, **24** (6): 1468-474
- [3] Iiyama K, Nagono M, Yo Y, et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography. *Am Heart J*, 1996, **132** (4): 779-782
- [4] Sorenson KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measure of human endothelium-dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*, 1995, **74** (3): 247-253
- [5] Dakak N, Husain S, Mulcahy D, et al. Contribution of nitric oxide to reactive hyperemia. Impact of endothelial dysfunction. *Hypertension*, 1998, **32** (1): 9-15
- [6] Zizek B, Poredos P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med*, 2001, **249** (2): 189-197
- [7] 桂鸣,周秀娟,陈忠,穆庆霞,吴爱娟,程蕴琳.利尿剂联用维生素C、E对高血压病人血管内皮功能的影响. *江苏医药*, 2000, **26** (7): 533-534
- [8] 桂鸣,万文辉,吴爱娟.培哚普利对老年高血压病患者血浆内皮素、一氧化氮的作用. *南京医科大学学报*, 1998, **18** (5): 393-395
- [9] Chen LY, Mehta P, Mehta JL. Ox-LDL decrease L-arginine uptake and nitric oxide synthase protein expression in human platelets. *Circulation*, 1996, **93** (9): 1740-746
- [10] Tan Mianshin, Lee Yanjiunn, Shin Shyijiang, et al. Oxidized low-density lipoprotein stimulates endothelin-1 release and mRNA expression from rat mesangial cell. *J Lab Clin Med*, 1997, **129** (2): 224-230

(此文编辑 胡必利)