

高分辨率超声检测代谢综合征患者血管内皮功能

刘金来, 郝宝顺, 朱承明¹, 张燕玉¹, 王庆慧¹

(中山大学附属第三医院心内科, 1. 超声科, 广东省广州市 510630)

[关键词] 内科学: 代谢综合征患者血管内皮功能障碍; 高分辨率超声; 肱动脉; 反应性充血; 血管内皮依赖性舒张

[摘要] 为了研究代谢综合征患者的血管内皮功能及与心血管危险因素的相关性, 采用高分辨率超声测定 21 例正常对照者、35 例代谢综合征患者的肱动脉反应性充血及含服硝酸甘油后的血管内径和血流量的变化。结果发现, 两组间甘油三酯、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、收缩压、舒张压和体质指数差异有显著性 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而性别、年龄、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇差异均无显著性 ($P > 0.05$)。两组间反应性充血后血管内径变化率、含服硝酸甘油后血管内径变化率和含服硝酸甘油后血流量变化率差异有显著性 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), 而肱动脉基础内径、肱动脉基础血流量、反应性充血后血流量、含服硝酸甘油后血流量、反应性充血后血流量变化率差异无显著性 ($P > 0.05$)。两组反应性充血后血管内径变化率较含服硝酸甘油后血管内径变化率降低 ($P < 0.01$)。反应性充血后血管内径变化率与患者年龄 ($r = -0.29, P < 0.05$)、甘油三酯 ($r = -0.38, P < 0.05$)、收缩压 ($r = -0.71, P < 0.01$)、舒张压 ($r = -0.61, P < 0.01$)、空腹血糖 ($r = -0.62, P < 0.01$)、餐后 2 h 血糖 ($r = -0.66, P < 0.01$) 和体质指数 ($r = -0.47, P < 0.01$) 呈负相关。结果提示, 代谢综合征患者存在血管内皮依赖性舒张和非血管内皮依赖性舒张功能障碍, 且血管内皮依赖性舒张功能障碍较非血管内皮依赖性舒张功能障碍更明显; 血管内皮依赖性舒张与年龄、甘油三酯、血压、血糖和体质指数呈负相关。

[中图分类号] R58

[文献标识码] A

The Study of Endothelial Function in Patients with Metabolic Syndrome by High Resolution Ultrasonography

LIU Jin-Lai, HAO Bao-Shun, ZHU Cheng-Ming, ZHANG Yan-Yu, and WANG Qing-Hui

(Department of Cardiology, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

[KEY WORDS] Brachial Artery; Hyperemia, Reactive; Dilatation, Vascular, Endothelium-dependent; Endothelium, Vascular; Metabolic Syndrome

[ABSTRACT] **Aim** To study vascular endothelial function in patients with metabolic syndrome and relationship between risk factors and endothelial function. **Methods** Brachial artery vascular diameter and blood flow volume were measured after reactive hyperemia and nitroglycerin sublingual nitroglycerin respectively in 35 patients with metabolic syndrome and 21 subjects as normal control by high resolution ultrasonography. **Results** There were significant differences of triglyceride, fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PBG), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and body mass index (BMI) between control group and metabolic syndrome group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There were significant differences of percentage of the brachial artery diameter change of reactive hyperemia, percentage of the diameter change of nitroglycerin sublingual administration and percentage of flow volume change of nitroglycerin sublingual administration ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Endothelium dependent dilatation in patients with metabolic syndrome was significantly negatively related with age ($r = -0.29, P < 0.05$), triglyceride ($r = -0.38, P < 0.05$), SBP ($r = -0.71, P < 0.01$), DBP ($r = -0.61, P < 0.01$), FBG ($r = -0.62, P < 0.01$), PBG ($r = -0.66, P < 0.01$) and BMI ($r = -0.47, P < 0.05$) respectively. **Conclusions** Dysfunction of endothelium dependent and endothelium independent dilatation in patients with metabolic syndrome are apparent. Endothelium dependent dilatation was significantly negatively related with age, triglyceride, blood pressure, blood glucose and body mass index.

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是伴有胰岛素抵抗的一组疾病的总称, 它包括糖尿病 (或糖耐量减低)、高血压、脂质代谢紊乱、中心性肥胖、微量

白蛋白尿等代谢方面的异常。但有关 MS 患者血管内皮功能研究, 尚未见文献报道。本研究采用高分辨率彩色多普勒超声来研究 MS 患者的血管内皮功能损害情况, 为临床早期进行综合干预提供依据。

[收稿日期] 2003-07-27 [修回日期] 2003-12-08

[作者简介] 刘金来, 医学硕士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事冠心病和超声心动图的临床与研究; Tel: 86-20-85516867-2168, E-mail: lj.lai@medmail.com.cn。郝宝顺, 医学硕士, 主治医师, 主要从事冠心病的临床与研究。朱承明, 主管技师, 主要从事超声工作。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象均为我院 2002 年 11 月至 2003 年 3 月的正常健康体检人员和门诊或住院患者。正常对照组 25 例为正常体检人员,男 16 例,女 9 例,年龄 54.0±14.5 岁。体检和实验室检查血压、血脂、血糖(包括空腹和餐后血糖)均正常,无高血压、糖尿病、冠心病病史,无吸烟史。代谢综合征组 35 例,其中男 18 例,女 17 例,年龄 41~73 岁,平均 59.8±8.1 岁。MS 的诊断标准,采用美国国家胆固醇教育计划关于成人高胆固醇血症检测、评估和治疗第 3 次报告(ATP Ⅲ^[1])的标准,即符合以下 3 项或 3 项以上者即可诊断代谢综合征: 肥胖,体重指数(body mass index, BMI) ≥25 kg/m²,和/或男性腰/臀比 > 0.90,女性腰/臀比 > 0.85; ④甘油三酯 ≥1.69 mmol/L; ④高密度脂蛋白胆固醇 < 1.04 mmol/L(男性), < 1.30 mmol/L(女性); 血压 ≥135/85 mm Hg; 空腹血糖 ≥6.1 mmol/L。排除 1 型糖尿病、周围血管疾病、冠心病,血压、血脂、肝、肾功能正常,无吸烟史。在检查前 1 d 停用心血管药物。

1.2 研究方法

采用 Agilent Sonos 5500 彩色多普勒超声显像仪,线阵探头,探头频率 11~3 MHz。参照 2002 年美国血管超声评价肱动脉内皮依赖性舒张功能的应用指南^[2]测定肱动脉内径、平均流速积分和血流量。受试者取仰卧位,右上肢外展 15 度,肘上 2~5 cm 行肱动脉超声显像。在舒张末期测肱动脉的内径,取 3 个心动周期的平均值。肱动脉的血流量根据公式计算得出:血流量(mL/min) = 平均流速积分 × 血管半径的平方 × π × 心率。基础测定:测量患者的血压、心率后,超声测定上述指标。④反应性充血试验:将血压计袖带置于肱动脉远端,充气加压至 250 mmHg,4 min 放气,放气后 60~90 s 内超声测定上述指标。④硝酸甘油试验:休息 10 min,待血管内径恢复至试验前状态后,舌下含服硝酸甘油 0.5 mg,4 min 后再测定上述指标。反应性充血和含服硝酸甘油后血管内径、血流量的变化以基础测量值的百分数表示。

1.3 测定指标

测定指标包括肱动脉基础内径、肱动脉基础血流量、反应性充血后血流量、含服硝酸甘油后血流量、反应性充血后血管内径变化率(%)、反应性充血后血流量变化率(%)、含服硝酸甘油后血管内径变化率(%)和含服硝酸甘油后血流量变化率(%)。

1.4 血脂、血糖测定

清晨空腹抽血,测全血血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇。餐

后 2 h 再测血糖。

1.5 统计学处理

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验。临床指标与血管内皮功能的相关性采用单元线性回归分析,相关系数用 *t* 检验。检验水准 α 为 0.05, $P < 0.05$ 为统计学差异有显著性,由统计软件包 SPSS 10.0 for Windows 进行数据运算。

2 结果

2.1 两组的一般临床资料

两组间甘油三酯、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、收缩压、舒张压、体质指数差异有显著性($P < 0.01$),而性别、年龄、心率、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇差异均无显著性(表 1, Table 1)。

表 1. 两组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparisons of baseline clinical data between 2 groups

指 标	代谢综合征组 (<i>n</i> = 35)	正常对照组 (<i>n</i> = 21)
性别(男/女)	18/17	12/9
年龄(岁)	59.8±8.1	54.0±14.5
总胆固醇(mmol/L)	5.31±1.37	4.74±0.54
甘油三酯(mmol/L)	2.75±3.15 ^a	1.29±0.40
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.37±0.29	1.49±0.40
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.66±0.94	2.65±0.35
收缩压(mm Hg)	150.4±23.8 ^b	110.7±12.1
舒张压(mm Hg)	84.0±13.4 ^b	67.9±6.6
心率(次/min)	80.9±11.1	76.3±6.3
空腹血糖(mmol/L)	9.89±3.32 ^b	4.91±0.36
餐后 2 h 血糖(mmol/L)	14.09±4.96 ^b	6.30±0.38
体质指数(kg/m ²)	24.6±2.8 ^a	22.3±1.7

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与正常对照组比较。1 mm Hg = 0.133 kPa。

2.2 两组肱动脉血管超声测量结果比较

结果显示两组间反应性充血后血管内径变化率、含服硝酸甘油后血管内径变化率、含服硝酸甘油后血流量变化率差异有统计学显著性意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),而肱动脉基础内径、肱动脉基础血流量、反应性充血后血流量、含服硝酸甘油后血流量、反应性充血后血流量变化率差异无统计学显著性意义($P > 0.05$)。两组反应性充血后血管内径变化率较含服硝酸甘油后血管内径变化率均有显著性降低($P < 0.001$)(表 2, Table 2)。

表 2. 两组肱动脉血管超声测量结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparisons of brachial artery ultrasonographic results between 2 groups

指 标	代谢综合征组 (n= 35)	正常对照组 (n= 21)
肱动脉基础内径(mm)	3. 81 ±0. 63	3. 53 ±0. 63
肱动脉基础血流量(mL/min)	106. 3 ±39. 9	105. 2 ±35. 6
反应性充血后血流量(mL/min)	155. 5 ±56. 3	166. 0 ±109. 1
含服硝酸甘油后血流量(mL/min)	134. 8 ±50. 0	157. 8 ±52. 6
反应性充血后血管内径变化率	6. 9% ±3. 1% ^b	15. 5% ±3. 0%
反应性充血后血流量变化率	52. 6% ±46. 8%	52. 6% ±52. 5%
含服硝酸甘油后血管内径变化率	13. 5% ±6. 4% ^b	23. 3% ±3. 5%
含服硝酸甘油后血流量变化率	31. 2% ±38. 6% ^a	55. 1% ±22. 0%

a: $P < 0. 05$, b: $P < 0. 001$, 与正常对照组比较。

2.3 多因素相关分析结果

将代谢综合征患者和正常对照组患者的临床资料和肱动脉超声测量结果合并, 分析反应性充血后血管内径变化率与临床资料间的关系: 单元线性回归分析显示反应性充血后血管内径变化率与患者年龄($r = -0. 29, P < 0. 05$)、甘油三酯($r = -0. 38, P < 0. 05$)、收缩压($r = -0. 71, P < 0. 01$)、舒张压($r = -0. 61, P < 0. 01$)、空腹血糖($r = -0. 62, P < 0. 01$)、餐后 2 h 血糖($r = -0. 66, P < 0. 01$)和体质指数($r = -0. 47, P < 0. 001$)均呈负相关。

3 讨论

血管舒张功能可分为血管内皮依赖性舒张(endothelium-dependent dilation, EDD)和非血管内皮依赖性舒张(endothelium-independent dilation, EID)功能, 前者依赖于结构完整和功能正常的血管内皮, 而后者只与药物剂量和血管平滑肌的功能状态有关。正常情况下, 这两种舒张引起的血管内径的变化程度是相等或相近的, 如果 EDD 小于 EID, 则表明血管内皮功能受损。

本研究结果显示 MS 患者的 EDD 功能和 EID 功能较对照组都有显著性减低(P 均 $< 0. 01$), 且血管 EDD 功能较 EID 功能减低($P < 0. 01$)。MS 患者 EDD 功能与患者年龄、甘油三酯、收缩压、舒张压、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、体质指数呈负相关, 其中与血压和血糖呈强的负相关关系。说明高血压、高

血糖、高血脂和肥胖可能均参与了 MS 患者内皮功能的损伤, 尤其是高血压和高血糖。高血压使血流的切应力及血流搏动过强, 从而导致血管内皮细胞功能受损, 造成一氧化氮的合成释放减少。此外, 它还能促进炎性细胞、血小板等粘附于血管内皮, 使内皮细胞合成一氧化氮的功能减弱或消失; 并导致血管痉挛性收缩, 内皮下层明显增厚, 平滑肌细胞明显肥大、增殖, 甚至纤维化, 使血管平滑肌细胞对一氧化氮的反应降低, EID 功能也减退^[3,4]。而长期高血糖则使血管组织细胞及外周血细胞的二酯酰甘油升高, 后者可抑制一氧化氮合成酶活性, 导致一氧化氮降低, 并能抑制由一氧化氮介导的环磷酸鸟苷生成, 从而引起血管舒缩功能改变^[5]。

胰岛素抵抗是 MS 的主要特征之一。正常水平的胰岛素对维持血管内皮的正常功能起着关键的作用, 它通过促进一氧化氮的产生导致血管舒张。但高浓度胰岛素增强 EDD 作用是短时间的^[6], 实验发现胰岛素促进内皮细胞合成一氧化氮的作用主要在 24 h 内, 以后一氧化氮增加程度明显降低, 说明高浓度胰岛素长期作用后, 内皮细胞对其反应性降低。另外, 高胰岛素血症还可通过促进脂质合成及刺激动脉内膜使平滑肌增殖, 使 EID 功能受损。因此, 高胰岛素血症可能是导致 EDD 功能和 EID 功能受损的主要机制之一。

[参考文献]

- [1] Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel ③). *JAMA*, 2001, **285**: 2486-497
- [2] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 2002, **39**: 257-265
- [3] 桂鸣, 黄峻, 王海燕, 高雨东, 吴爱娟, 杨志健, 等. 非侵入法对高血压早期血管内皮功能障碍的评价. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11**: 242-244
- [4] 李卫萍, 孙明, 周宏研. 高血压患者血管内皮依赖性舒张功能与血清一氧化氮和超氧化物歧化酶的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11**: 155-158
- [5] King GL, Shiba T, Oliver J, Inoguchi T, Bursell SE. Cellular and molecular abnormalities in the vascular endothelium of diabetes mellitus. *Annu Rev Med*, 1994, **45**: 179-188
- [6] 柴伟栋, 陈家伟, 汪承亚, 倪黎, 崔毓桂, 沈捷, 等. 胰岛素介导的内皮依赖性血管舒张功能与高血糖关系的实验研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, **18**: 59-62

(此文编辑 曾学清, 胡必利)