

颈动脉超声技术与儿童临床前动脉粥样硬化危险因素

刘颖^{1,2}, 张玉林³, 王峥嵘³, 唐朝枢², 杜军保^{1,2}

(1. 北京大学第一医院儿科, 北京市 100034; 2. 国家教育部分子心血管病重点实验室, 北京市 100034;

3. 首都儿科研究所附属儿童医院 B 超科, 北京市 100020)

[关键词] 病理学与病理生理学; 颈动脉内膜中膜厚度; 儿童; 动脉粥样硬化; 血脂紊乱; B 型超声; 肥胖; 高血压

[摘要] 目的 应用双功能彩色多普勒超声诊断仪检测儿童颈动脉内膜中膜厚度, 找寻与临床前动脉粥样硬化发病相关的危险因素。方法 选择 5~17 岁儿童 79 例, 利用超声技术定量评价其颈动脉内膜中膜厚度及心脏结构和功能, 应用日立 7060 型全自动生物化学分析仪检测其空腹血浆总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白含量, 计算动脉粥样硬化指数。对其进行体格检查并测量身高、体重及血压, 计算体质指数以反映身体肥胖程度; 详细询问高血压、冠心病、肥胖及血脂紊乱家族史。通过 Logistic 回归分析进一步分析这些指标与颈动脉内膜中膜厚度的相关性。结果 具有高血压、肥胖及血脂紊乱阳性家族史的儿童颈动脉内膜中膜厚度较阴性家族史儿童明显增厚 ($\chi^2 = 4.364, P < 0.05$); 多元 Logistic 回归方程表明, 颈动脉内膜中膜厚度与舒张压及动脉粥样硬化指数存在一定的定量关系。结论 对于动脉粥样硬化高危儿童应定期 B 超监测颈动脉内膜中膜厚度, 并针对相对危险因素予以预防。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Carotid Ultrasound Technique and the Risk Factors for Pre-clinical Atherosclerosis in Children

LIU Ying^{1,2}, ZHANG Yu-Lin³, WANG Zheng-Rong³, TANG Chao-Shu², and DU Jun-Bao^{1,2}

(1. Department of Pediatrics, First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China; 2. Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences, Ministry of Education, Beijing 100034, China; 3. Department of Epidemiology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China)

[KEY WORDS] Carotid Intima-Media Thickness; Children; Atherosclerosis; Dyslipidemia; B-Mode Ultrasound; Obesity; Hypertension

[ABSTRACT] **Aim** To discuss carotid intima-media thickness in children using B-mode ultrasound and look for the risk factors of pre-clinical atherosclerosis. **Methods** Carotid intima-media thickness was detected in seventy-nine children aged from 5 to 17 years old by using B-mode ultrasound. And cardiac structure and function were measured by color Doppler ultrasound. Total plasma cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol and low density lipoprotein cholesterol were detected by HITACHI 7600 automatic biochemical analyzer. Atherogenic index was calculated as LDLC/HDL. Physical examination was carried on. Blood pressure was measured. Body mass index was calculated according to body height and weight.

Familial history of hypertension, coronary heart disease, obesity and dyslipidemia were investigated. The relationship between carotid intima-media thickness and indexes above was analyzed by Logistic regression. **Results** There was a difference between the measurements of carotid intima-media thickness on children with positive and negative histories of obesity, dyslipidemia and hypertension ($\chi^2 = 4.364, P < 0.05$). The multiple Logistic regression equation indicated that there were quantitative relationship between carotid intima-media thickness and diastolic blood pressure and atherogenic index. **Conclusions** Carotid intima-media thickness monitoring should be carried on if children had high risk factors of atherosclerosis for better prevention and intervention.

[收稿日期] 2006-08-29

[修回日期] 2006-12-01

[基金项目] 北京市科技计划项目(H030930030530, H030930030031)

[作者简介] 刘颖, 从事小儿心血管病的研究, 联系电话为 010-89137725, E-mail 为 bd_yaya@126.com。通讯作者杜军保, 教授, 博士研究生导师, 从事气体信号分子与血管损伤性疾病发病机理的研究, 联系电话为 010-66551122-3238, E-mail 为 junbaodul@126.com。唐朝枢, 教授, 博士研究生导师, 长期从事心血管生理及病理机制研究, E-mail 为 tangchaoshu@263.net.cn。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)性心脑血管疾病已成为当今社会成人死亡的首要原因, 大量病理学研究证实 As 病变起始于儿童、婴幼儿甚至胎儿时期^[1-3]。用高频探头 B 型超声检测颈动脉被公认是目前判定早期动脉硬化程度最可靠的指标, 病例对照研究证明 B 型超声测定的动脉壁厚度远较多普勒超声或血管造影准确^[4]。本文拟通过对儿童颈

动脉内膜中膜厚度(intimal-media thickness, IMT) 的测量,寻找临床前动脉粥样硬化的高危因素以期尽早采取有效措施进行干预,逆转病变并降低成年后As相关性疾病的发病率。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择自2005年1月至2006年2月于本院儿心血管门诊就诊病人79例(部分为“北京2004年儿童代谢综合征研究”人群中血脂紊乱随访病例),询问病史,体检,排除有服用糖皮质激素、抗癫痫药和噻嗪类利尿药历史者,排除有内分泌和代谢性疾病以及肾病综合征病史者。根据文献[5]按年龄将受试者分为2组:5~9岁组42例和10~17岁组37例,再根据其有无颈动脉内膜中膜厚度增厚分亚组。

1.2 血压测量及其它体格检查

受测者在安静状态下接受血压的测量。选择接近上臂宽度2/3的袖带,Korotkoff第一音的出现记为收缩压,Korotkoff音消失记为舒张压。对每个研究对象血压测量各3次,差异在4 mmHg以内者,取平均值。对受试者心、肺、腹进行内科体检,并测量其身高(m)、体重(kg),计算体质指数(body mass index, BMI),以评价身体肥胖程度;详细询问高血压、肥胖及血脂紊乱家族史。

1.3 血脂测定

清晨抽空腹12 h静脉血2 mL,1% EDTA(质量/体积,10 g/L)抗凝,立即4℃离心(3 000 r/min,20 min)后冰冻保存,1 h内送往实验室检查。应用日立7600型全自动生物化学分析仪,采用酶法检测血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG);采用清除法检测高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC),并计算动脉粥样硬化指数(atherogenic index, AI)。

1.4 彩色多普勒超声测量颈动脉内膜中膜厚度

应用PHILIPS HDI 5000型SonoCT双功能彩色多普勒超声诊断仪,选用频率5~12 MHz的线阵探头。受检儿童在安静状态下取仰卧位,颈部伸展,检查由颈总动脉近心端开始向远端自下而上至颈内、颈外动脉分叉处,纵断面连续扫查;左侧颈部探头顺时针、右侧颈部探头逆时针转动90°,同样自下而上连续显示血管腔的横断面结构,观察颈总动脉管壁结构、分层、回声及其连续性,测量颈总动脉的内膜

中膜厚度,测量位置为颈内、外动脉分叉水平下方1.0~1.5 cm范围内的颈总动脉。

参考本院^[5]2004年建立的3~18岁健康儿童颈动脉内膜中膜厚度正常参考值来判断颈动脉内膜中膜厚度异常情况。以<10岁儿童的颈动脉IMT \geq 0.45 mm,以及 \geq 10岁、不足18岁儿童的颈动脉IMT \geq 0.55 mm为颈动脉异常增厚。5~9岁组42例中颈动脉IMT正常24例,增厚18例;10~17岁组37例中颈动脉IMT正常21例,增厚16例。

1.5 统计学处理

应用SPSS 10.0统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例数、百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;进行Logistic回归分析其相关性。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

79例受试者查体无心、肺、腹阳性体征;均未见皮肤黄色瘤。皮肤紫纹者占5.5%(4/79),其BMI($34.89 \pm 3.50 \text{ kg/m}^2$)与75例无皮肤紫纹者比较($19.37 \pm 5.08 \text{ kg/m}^2$),差异有统计学意义($P < 0.01$)。79例儿童心脏彩色超声心动图检查均无异常;具高血压、肥胖及血脂紊乱阳性家族史的受检儿童共23例,其中17例为颈动脉IMT增厚者,明显高于无此类病史儿童中颈动脉IMT增厚者人数($\chi^2 = 4.364, P < 0.05$)。

2.2 左、右颈总动脉内膜中膜厚度的比较

将受试者左颈动脉与右颈总动脉IMT值进行配对 t 检验, t 值为-1.319, $P > 0.05$,相关系数 $r = 0.983$,两组数据相关良好,差异无显著性,故可合并予以分析。

2.3 各亚组血压、血脂和体质指数的比较

6~9岁组cIMT增厚亚组的血浆TC、TG、LDLC及AI较正常组明显增高($P < 0.05, P < 0.01$);10~17岁组颈动脉IMT增厚亚组的BMI、血浆TC、LDLC、AI及SBP、DBP较正常组明显增高($P < 0.05, P < 0.01$)(表1)。

2.4 血压、血脂、体质指数与颈动脉内膜中膜厚度的相关分析

分别将收缩压、舒张压、BMI、AI以及血脂4项等8项(设收缩压为 X_1 、舒张压为 X_2 、BMI为 X_3 、TC为 X_4 、TG为 X_5 、HDLC为 X_6 、LDLC为 X_7 、AI为 X_8)与颈动脉IMT是否增厚($Y, 1$ 或 0)进行多元回归分

析。在 6~9 岁组 $Y_1 = -18.208 + 0.171X_2 + 3.615X_8$, 根据模型, 舒张压及动脉粥样硬化指数是颈动脉 IMT 增厚的危险因素, 其中舒张压的 $OR = 1.187$, 95% 可信区间为 (1.012, 1.391), P 值为 0.035; AI 的 $OR = 37.165$, 95% 可信区间为 (4.025, 343.133), P 值为 0.001。在 10~17 岁组 $Y_2 = -32.454 + 0.$

$316X_2 + 3.425X_8$, 根据模型, 10~17 岁儿童舒张压及动脉粥样硬化指数是颈动脉 IMT 增厚的危险因素, 其中舒张压的 $OR = 1.371$, 95% 可信区间为 (1.083, 1.736), P 值为 0.009; AI 的 $OR = 30.724$, 95% 可信区间为 (1.933, 448.4), P 值为 0.015。

表 1. 各年龄段儿童按颈动脉内膜中膜厚度分组后血压、血脂和体质指数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	6~9 岁组		10~17 岁组	
	IMT 正常	IMT 增厚	IMT 正常	IMT 增厚
n	24	18	21	16
SBP (mmHg)	94.5 ± 7.4	97.8 ± 10.9	103.5 ± 9	116.9 ± 14.4 ^b
DBP (mmHg)	61.5 ± 6	65.3 ± 7.8	68.5 ± 6.8	77.4 ± 8.1 ^b
BMI (kg/m ²)	17.6 ± 3.9	19.3 ± 5.5	20.1 ± 6	25.1 ± 7 ^a
TC (mmol/L)	3.80 ± 0.8	44.54 ± 1.43 ^a	4.24 ± 0.98	5.43 ± 1.35 ^b
TG (mmol/L)	0.80 ± 0.28	1.07 ± 0.48 ^a	1.11 ± 0.62	1.28 ± 0.51
HDLC (mmol/L)	1.41 ± 0.47	1.16 ± 0.41	1.27 ± 0.48	1.15 ± 0.22
LDLC (mmol/L)	2.02 ± 0.59	2.98 ± 1.27 ^b	2.35 ± 0.79	3.77 ± 1.18 ^b
AI	1.53 ± 0.52	2.75 ± 1.25 ^b	1.96 ± 0.67	3.38 ± 1.19 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与同组 cIMT 正常者比较。

3 讨论

众所周知, 动脉粥样硬化的病理改变主要累及主动脉、冠状动脉、颈动脉等大中型弹性动脉和肌性动脉, 引起管壁增厚、变硬和管腔狭窄, 导致缺血性心、脑血管疾病的发生。早在 1986 年, Pignoli 等^[6]研究表明, 用超声所测得颈动脉内膜中膜厚度与用病理组织学方法所得结果比较, 差异无显著性, 应用超声技术评价动脉硬化程度是对亚临床期 As 的一种可靠的无创性检查方法。国内曾有研究通过对成人颈动脉内膜中膜厚度的测量来评价其与动脉粥样硬化高危因素的关系^[7], 鲜有对儿童的相关报道。本文从高分辨度 B 超结果验证颈动脉粥样硬化形成的角度, 找寻并探究儿童时期导致 As 的高危因素, 以期尽早预防。

动脉粥样硬化的病变主要发生在内皮细胞下, 形成扁平的黄斑或突起的椭圆形斑丘, 引起动脉管壁的不规则增厚和局部隆起, 表现在超声显像上即为内膜中膜增厚。正常 IMT 受多种因素影响, 除所使用的 B 超诊断仪和操作人员主观性的影响外, 不同人种和地域其 IMT 也有差异, 研究报道美国黑人中男性颈总动脉和球部 IMT 较白人厚^[8]; 而东欧男性较西欧男性厚^[9]。国外也有对 10~18 岁儿童正常颈动脉 IMT 的报道^[10], 与近期发表的北京市小儿

颈动脉 IMT 的正常参考值^[5]稍有不同, 考虑与同年龄、性别组的身高、体重、内分泌等因素有关, 故本实验采用了后者做为颈动脉 IMT 增厚的诊断标准。

动脉粥样硬化的危险因素如高脂血症、肥胖、高血压、糖尿病、胰岛素抵抗等已被既往的研究所证实。美国的青年人动脉粥样硬化病理决定因素研究组 (pathobiological determinants of atherosclerosis in youth, PDAY) 对 2,876 名死于意外事故的 15~34 岁青壮年尸体的主动脉标本进行研究, 发现主动脉脂质条纹 (fatty streak, FS) 的严重程度与其 LDLC 及极低密度脂蛋白胆固醇 (very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC) 水平呈显著的正相关, 而与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平呈负相关^[11-13]; 麻省弗拉明汉长达 26 年的队列研究所得数据表明, 男、女性肥胖是导致动脉粥样硬化的形成加速的独立危险因素^[14]。As 高危儿童也被定义为肥胖、糖尿病、高血压以及具有心血管病家族史 (尤其是具有早发性心血管病家族史) 的儿童^[15]。本实验结果发现, 颈动脉 IMT 的增厚与肥胖、脂质代谢异常、高血压及上述疾病的阳性家族史密切相关, 多元 Logistic 回归方程表明, 颈动脉内膜中膜厚度与舒张压及动脉粥样硬化指数存在一定的定量关系, 舒张压及动脉粥样硬化指数是颈动脉 IMT 增厚的危险因素。此结论与既往大量研究所得

出的动脉粥样硬化的传统危险因素相符合,再次确认了上述高危因素的存在对儿童成年后心、脑血管疾病的发病具有明确的不良影响,因此宜及早加以避免及预防,对高危儿童进行定期的颈动脉 IMT 的监测,动态掌握患儿血管病变的发展速度与程度。

在本研究中之所以将研究对象分为两个年龄组,是依据 2004 年的相关研究的提示^[5],即在年龄 < 10 岁的儿童与年龄 ≥10 岁但小于 18 岁儿童中,其颈动脉 IMT 存在差异。上述分组方法有利于比较不同组别之间的颈动脉 IMT 结果。当然上述分组的年龄跨度较大,今后还需进一步扩大样本例数,对颈动脉 IMT 的意义进行深入研究。

[参考文献]

- [1] Matturri L, Ottaviani G, Lavezzi AM, Rossi L. Early atherosclerotic lesions of the cardiac conduction system arteries in infants [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2004, **13**: 276-281
- [2] Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harner JA, Celestine DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction [J]. *Lancet*, 2005, **365**: 1484-486
- [3] McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, **72**: 1307S-315S
- [4] de Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2004, **109** (23 Suppl 1): 33-38
- [5] 艾乙,夏青. 正常儿童颈动脉双功能彩色多普勒检测值研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2004, **12**: 20-22
- [6] Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging [J]. *Circulation*, 1986, **74** (6): 1399-406
- [7] 王茜,张运,张薇,朱式娟,张梅. 颈动脉粥样硬化的超声检测及与危险因素的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, **12** (4): 449-451
- [8] Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study [J]. *Am J Cardiol*, 2002, **90** (10C): 3L-7L
- [9] Kristenson M, Lassvik C, Bergdahl B, Kucinskiene Z, Aizieniene L, Bo Z, et al. Ultrasound determined carotid and femoral atherosclerosis in Lithuanian and Swedish men: the LiVidordia study [J]. *Atherosclerosis*, 2000, **151** (2): 501-508
- [10] Sass C, Herbeth B, Chapet O, Siest G, Visvikis S, Zannad F. Intima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort: effect of age, sex, anthropometry and blood pressure [J]. *J Hypertens*, 1998, **16**: 1593-602
- [11] McGill HC Jr, McMahan CA, PDAY Research Group. Determinants of atherosclerosis in the young [J]. *Am J Cardiol*, 1998, **82** (10): 301-361
- [12] McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Sloop CD, Walcott JV, Troxclair DA, et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PDAY) research group [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (8): 1998-004
- [13] McGill HC Jr, McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17** (1): 95-106
- [14] Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study [J]. *Circulation*, 1983, **67** (5): 968-977
- [15] Romaldini CC, Issler H, Cardoso AL, Diamant J, Forti N. Risk factors for atherosclerosis in children and adolescents with family history of premature coronary artery disease [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2004, **80** (2): 135-140

(此文编辑 朱雯霞,李小玲)

•读者•作者•编者•

关于 E-mail 投稿的要求及注意事项

本刊编辑部

由于网络的发展, E-mail 投稿已成为越来越多的期刊编辑部采用, 本刊也不例外。与传统信函邮寄投稿相比较, E-mail 投稿具有快捷、方便、直观等特点, 且费用低廉。然而, 在接受 E-mail 投稿过程中我们发现, 稿件文本不一, 格式各异。有些甚至直接将文章放在书写窗口内, 经过传输, 文章早已面目全非, 又没有纸打印稿作对照, 不知文章里写了些什么, 尤其是当今计算机病毒肆虐, 新的病毒层出不穷, 一不小心染上病毒, 整个文件就要被删除。为规范 E-mail 投稿, 确保其安全性, 本刊特作如下规定:

1、E-mail 投稿时, 必须把文章作为附件发送, 严禁将文章放在 E-mail 书写窗口内。

2、附件中的文章应为 Word 格式。书写时, 进入 Word 界面后, 应首先进入页面设置窗口设置页面, 参数如下: 纸型为 A4; ④页边距上为 2.0 mm, 下为 2.0 mm, 左为 2.2 mm, 右为 2.0 mm; ④文档网格为每行 45 个汉字, 每页 40 行; 字体为中文宋体、常规、五号。然后点击选择其它参数, 如“单倍行距”、“两端对齐”、“页面显示”等。

3、插图粘贴于正文相应位置中, 表格直接在正文中绘制; 标题与注释直接写于正文相应位置, 严禁以文本框形式插入。

4、E-mail 投稿时, 科研基金资助项目批准书的复印件和单位介绍信这两件不要扫描放入 E-mail 内, 请另用信函形式邮寄编辑部, 以方便存档。

5、请在 E-mail 附件内写明联系方式。