

[文章编号] 1007-3949(2007)15-04-0307-04

•临床研究•

内皮依赖血管舒张功能和动脉弹性在冠状动脉病变不同程度患者中的差异

黄冰生¹, 程颖¹, 解强¹, 林桂雄¹, 吴钰燕¹, 冯燕玲¹, 李劲草¹, 涂昌²

(1. 广东省番禺何贤纪念医院心内科, 广东省广州市 511400; 2. 中山大学附属第一医院心内科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 内科学; 冠状动脉疾病; 内皮; 血管; 血管舒张; 动脉弹性; Gensini 评分

[摘要] 目的 探讨内皮依赖血管舒张功能和动脉弹性在冠状动脉病变不同程度患者中的差异。方法 对心内科 96 例住院患者进行冠状动脉造影, 并通过 Gensini 评分系统对冠心病患者冠状动脉病变进行评分, 根据冠状动脉病变程度的不同, 将患者分为冠状动脉正常组 22 例、冠状动脉早期病变组 20 例、冠心病轻度病变组 19 例、冠心病重度病变组 35 例; 并采用高分辨率血管超声法检测患者肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能; 应用动脉弹性功能检测仪测定受试者的大动脉弹性指数和小动脉弹性指数。结果 冠状动脉正常组、冠状动脉早期病变组、冠心病轻度病变组、冠心病重度病变组内皮依赖性血管舒张功能分别为 $9.79\% \pm 4.33\%$ 、 $8.21\% \pm 4.38\%$ 、 $5.34\% \pm 3.67\%$ 和 $4.59\% \pm 2.20\%$, 大动脉弹性指数分别为 917.3 ± 315.8 、 870.7 ± 266.9 、 849.8 ± 346.7 、 795.6 ± 134.6 mL/Pa, 小动脉弹性指数分别为 5.05 ± 2.01 、 4.68 ± 1.43 、 4.02 ± 2.10 、 3.23 ± 1.81 mL/Pa。内皮依赖性血管舒张功能及小动脉弹性指数在 4 组间比较, 差异有显著性 ($P < 0.05$); 大动脉弹性指数 4 组间比较, 差异无统计学意义。结论 随着冠状动脉病变的逐渐加重, 患者小动脉弹性指数和血管内皮依赖的血管舒张功能, 即患者的内皮功能亦逐渐加重, 提示小动脉弹性指数和血管内皮依赖的血管舒张功能可作为一种评价冠状动脉病变程度的新指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Difference of Endothelium-dependent Vasodilation or Arterial Elasticity in Patients with Different Grade of Coronary Artery Pathologic Change

HUANG Bing-Sheng¹, CHENG Ying¹, XIE Qiang¹, LIN Gui-Xiong¹, WU Yu-Yan¹, FENG Yan-Lin¹, LI Jing-Cao¹, and TU Chang²

(1. Department of Cardiology, the He Xian Memorial Hospital of Panyu District, Guangzhou 511400; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 511400, China)

[KEY WORDS] Cardiology; Coronary Heart Disease; Endothelium; Vascular; Vasodilation; Arterial Elasticity; Gensini Score

[ABSTRACT] **Aim** To investigate difference of endothelium-dependent vasodilation or arterial elasticity in patients with different grade of coronary artery pathologic change. **Methods** Ninety six subjects were divided into four groups by results of coronary angiography: 22 cases of normal coronary artery, 20 cases of early coronary artery lesions, 54 cases of coronary heart disease; coronary heart disease group was divided into two groups by the Gensini scoring: 19 cases of gentle coronary artery lesions (Gensini score < 20), 35 cases of severe coronary artery lesions (Gensini score ≥ 20). Flow-mediated dilation in the brachial artery was evaluated by ultrasound Doppler flow method. They were also underwent a noninvasive assessment of large artery and small artery elasticity index by using pulse wave analysis. **Results** The flow-mediated dilation of normal coronary artery, early coronary artery lesions, gentle coronary artery lesions, severe coronary artery lesions were $9.79\% \pm 4.33\%$, $8.21\% \pm 4.38\%$, $5.34\% \pm 3.67\%$ and $4.59\% \pm 2.20\%$ respectively. The large artery elasticity index of the four groups were 917.3 ± 315.8 , 870.7 ± 266.9 , 849.8 ± 346.7 , 795.6 ± 134.6 mL/Pa, respectively. The small artery elasticity index of the four groups were 5.05 ± 2.01 , 4.68 ± 1.43 , 4.02 ± 2.10 , 3.23 ± 1.81 mL/Pa respectively. The difference among the four groups was significant on flow-mediated dilation and small artery elasticity index ($P < 0.05$). However, there was no significant difference among the four groups on large artery elasticity index. **Conclusions** Following the increase of grade of coronary artery pathologic change, the impaired endothelium-dependent vasodilation and reduced small artery elasticity index were worsened. The present study suggested that the measurement of flow-mediated dilation or small artery elasticity index might be used as a novel index for the determination of the pathological change grade of coronary artery.

[收稿日期] 2006-10-08

[修回日期] 2007-03-08

[作者简介] 黄冰生, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病, 联系电话为 13724088781, 020-84629993-3261, E-mail 为 hbs8311@163.com。程颖, 硕士, 副主任医师, 研究方向为冠心病, 联系电话为 13711335577, E-mail 为 pycy@21cn.com。解强, 学士, 副主任医师, 研究方向为冠心病, 联系电话为 13318895976。

动脉粥样硬化始发于内皮功能紊乱, 研究显示, 内皮功能紊乱特别是内皮依赖性血管舒张功能的异常, 不但累及冠状动脉, 而且也累及周围动脉, 肱动脉的内皮功能变化能间接反映冠状动脉的内皮功能情况^[1]。动脉弹性功能检测是近年来发展起来的一种新技术, 它通过对桡动脉脉搏波的检测来反映中心大动脉弹性与周围小动脉弹性功能。动脉弹性与血管的结构和功能变化有关^[2]。研究显示冠心病患者血管内皮功能障碍与动脉弹性存在相关性^[3], 且随着冠状动脉病变程度的加重, 患者血管内皮功能障碍亦加重, 且差异有显著性^[4]。Gensini 评分对于冠状动脉严重程度是一项非常有意义的评估方法^[5]。本研究采用高分辨率超声技术和动脉弹性检测仪测定冠心病患者反应性充血后肱动脉内皮依赖性血管舒张和动脉弹性功能的改变, 并对患者进行冠状动脉造影 Gensini 评分, 根据冠状动脉造影和 Gensini 评分情况对患者进行冠状动脉病变程度分级, 以探讨冠心病患者血管内皮功能障碍及动脉弹性在冠状动脉病变不同程度患者中的差异。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2003 年 9 月至 2003 年 12 月在本院心内科住院并行冠状动脉造影的患者 96 例, 其中男 55 例, 女 41 例, 年龄 38~78 岁, 平均 61 ± 9 岁。根据冠状动脉造影结果分为: 冠状动脉正常组 22 例, 男 13 例, 女 9 例, 年龄 61 ± 10 岁; 冠状动脉早期病变组 20 例, 男 12 例, 女 8 例, 年龄 61 ± 5 岁; 冠心病轻度病变组 19 例, 男 11 例, 女 8 例, 年龄 62 ± 12 岁; 冠心病重度病变组 35 例, 男 20 例, 女 15 例, 年龄 61 ± 8 岁。各组之间的年龄及性别构成差异无统计学意义。

1.2 动脉弹性功能的测定

受试者于检查前禁用酒精、咖啡和禁烟 12 h, 测定前停用血管活性药物 24 h, 包括钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类和血管紧张素转化酶抑制剂。试验过程中室温保持在 22~25 °C, 采用美国 HDI 公司生产的 CVProfilouDo-2020 型动脉弹性功能测定仪记录桡动脉脉搏波舒张压力曲线。受试者取仰卧位, 固定左前臂及腕部, 选用合适的袖套置于受试者左上臂测血压, 将带有支架的探头置于右侧桡动脉搏动最强处, 获取理想波形和最大的信号强度, 以每秒采集 200 个数据的速度 30 s 桡动脉搏动波形。根据修正的人体 Windkessel 循环模型以及舒张期压力和脉搏波形的理论公式 $P(t) = A_1 e^{-A_2 t} + A_3 e^{-A_4 t} \cos(A_5$

+ A_6) 分析大动脉弹性指数 (large artery elasticity index, C_1) 和小动脉弹性指数 (small artery elasticity index, C_2)。

1.3 肱动脉内皮依赖血管舒张功能测定

受试者在动脉弹性功能测定后卧位休息 15 min, 然后检测受试者肱动脉对反应性充血的内皮依赖血管扩张反应 (flow-mediated dilation, FMD)。受试者取仰卧位, 左上臂充分暴露, 测量血压和心率。将 7.5 MHz 的超声探头 (HPsonos2500 超声心动图仪) 置于肘窝上方 3~7 cm 处, 显示肱动脉长轴二维图像, 取得最大的肱动脉内径和最佳的直线状动脉壁血液界面。在随后的检查过程中, 仪器条件保持不变。脉冲多普勒取样点门距 1.5 mm, 置于血管腔中央; 入射角保持 60°, 探取最大层流频谱图像。记录基础肱动脉二维图像及其多普勒血流频谱, 然后给袖带充气至 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 完全阻断血流 5 min 后迅速放气, 记录放气后即刻血流频谱及 1 min 内肱动脉二维图像。血管内皮依赖舒张功能以血流介导的血管舒张功能百分率表示, 即: 内皮依赖的舒张功能 = (充血后内径 - 基础内径) / 基础内径 $\times 100\%$ 。

1.4 冠状动脉造影方法及判断标准

采用 Judkins 法, 常规投照体位行左、右冠状动脉造影, 并由造影机图像处理系统对冠状动脉狭窄定量分析。左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉 4 根血管中任何一支狭窄 $\geq 50\%$ 的患者诊断为冠心病; 冠状动脉 4 根血管及其分支狭窄 $< 50\%$ 为冠状动脉早期病变组; 冠状动脉无狭窄为冠状动脉正常组。采用 Gensini 冠状动脉评分系统将 CHD 患者分为冠状动脉轻度病变组 (< 20 分) 和冠状动脉重度病变组 (≥ 20 分)。Gensini 冠状动脉评分的方法^[5] (表 1)。每处病变的积分为狭窄程度评分乘以病变部位评分, 每位患者的积分为所有病变积分的总和。

表 1. Gensini 评分的方法

狭窄程度	评分	病变部位	评分
1% ~ 25%	1.0	左主干	5.0
26% ~ 50%	2.0	左前降支或回旋支近段	2.5
51% ~ 75%	4.0	左前降支中段	1.5
76% ~ 90%	8.0	左前降支远段	1.0
91% ~ 99%	16.0	左回旋支中、远段	1.0
全闭	32.0	右冠状动脉	1.0
小分支	0.5		

1.5 统计学分析

资料采用 SPSS 11.0 软件包进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料组间比较采用单因素方差分析, 组间比较采用两两比较的 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般情况的比较

各组患者高血压、糖尿病或糖耐量受损、吸烟、血脂、尿酸、体质指数, 各组间比较差异无统计学意义, 具有可比性(表 2)。

2.2 各组肱动脉内皮依赖血管舒张功能和动脉弹性的比较

各组肱动脉内皮依赖血管舒张功能和动脉弹性的比较见表 3。FMD 及 C_2 在 4 组间比较, 差异有显

著性($P < 0.05$); FMD 及 C_2 在冠状动脉早期病变组、冠状动脉轻度病变组及冠状动脉重度病变组分别与冠状动脉正常组比较中, 冠状动脉早期病变组与冠状动脉正常组间比较差异无统计学意义; 而冠状动脉轻度病变组及冠状动脉重度病变组与冠状动脉正常组比较, 差异有显著性($P < 0.05$)。FMD 在冠状动脉轻度病变组及冠状动脉重度病变组分别与冠状动脉早期病变组比较, 差异有显著性($P < 0.05$), 但在冠状动脉轻度病变组及冠状动脉重度病变组两组间比较差异无统计学意义。 C_2 在冠状动脉轻度病变组、冠状动脉重度病变组及冠状动脉早期病变组 3 组间比较, 只有冠状动脉重度病变组与冠状动脉早期病变组间差异有显著性($P < 0.05$)。硝酸甘油介导舒张功能及 C_1 在 4 组间比较, 差异无统计学意义。

表 2. 各组一般情况比较

项 目	冠状动脉正常组	冠状动脉早期病变组	冠心病患者	
			轻度病变组	重度病变组
高血压患者数	13	14	11	27
糖尿病或糖耐量受损患者数	5	4	4	10
吸烟	2	3	2	6
总胆固醇 (mmol/L)	5.18 ± 0.98	5.05 ± 0.93	4.34 ± 0.84	4.74 ± 0.70
甘油三酯 (mmol/L)	1.99 ± 1.06	1.81 ± 0.54	1.51 ± 1.02	1.49 ± 0.70
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.08 ± 0.84	2.49 ± 0.61	2.43 ± 0.44	2.64 ± 0.67
高密度脂蛋白 (mmol/L)	1.00 ± 0.22	1.15 ± 0.19	0.98 ± 0.37	0.97 ± 0.19
尿酸 (mmol/L)	371.48 ± 129.48	416.50 ± 196.45	287.00 ± 108.31	345.50 ± 112.74
体质指数 (kg/m ²)	23.77 ± 2.75	24.70 ± 1.92	22.99 ± 2.24	22.94 ± 2.24

表 3. 各组肱动脉超声和动脉弹性比较

项 目	冠状动脉正常组	冠状动脉早期病变组	冠心病患者	
			轻度病变组	重度病变组
FMD	9.79% ± 4.33%	8.21% ± 4.38% ^a	5.34% ± 3.67% ^{ab}	4.59% ± 2.20% ^{ab}
硝酸甘油介导舒张功能	16.23% ± 8.36%	15.76% ± 5.81%	13.38% ± 4.02%	12.00% ± 6.93%
C_1 (μL/Pa)	917.3 ± 315.8	870.7 ± 266.9	849.8 ± 346.7	795.6 ± 134.6
C_2 (mL/Pa)	5.05 ± 2.01	4.68 ± 1.43 ^a	4.02 ± 2.10 ^{ab}	3.23 ± 1.81 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 4 组间比较; b 为 $P < 0.05$, 与冠状动脉正常组比较。

3 讨论

内皮细胞通过合成和释放多种生物活性物质维持血管舒张和收缩功能, 抑制血小板的黏附和聚集, 防止平滑肌增殖和成纤维细胞的增生^[6]。内皮功能

不全能引起冠状动脉血管张力调节机能受损, 加速冠状动脉血管壁重塑过程, 促进血小板活化和聚集, 并促进单核细胞和中性粒细胞活化和向内皮细胞黏附从而引起冠状动脉粥样硬化的发生和发展。内皮依赖性血管舒张是通过血管活性物质一氧化氮(ni-

tric oxide, NO) 的释放来调节的, 测定动脉对于血流增加时内皮依赖血管舒张能力, 是传统无创性评价内皮功能的方法。短时阻断动脉血流后反应性充血时, 内皮功能正常的动脉在血流增加时, 在来自于血流引起的剪切应力的物理刺激下, 激活内皮型一氧化氮合酶, 使内皮细胞释放 NO, 增加环磷酸鸟苷浓度从而引起平滑肌细胞的松弛, 而内皮功能异常的动脉在血流增加时, 这种反应降低^[7]。内皮功能是一种弥漫性疾病, 它们可累及肱动脉、股动脉、颈动脉和冠状动脉循环。已证实肱动脉与冠状动脉循环之间的内皮功能异常有良好的相关性。肱动脉极少发生动脉粥样硬化, 但可有内皮功能紊乱, 可作为冠状动脉病变的检测窗口^[8]。通过测定肱动脉 FMD 可间接反映冠状动脉的内皮功能。高分辨率超声通过肱动脉 FMD 来评价血管内皮功能不仅有无创、简单的特点, 而且具有良好的精确性和可重复性。

动脉弹性功能检测仪是近年发展的一种反映血管功能的方法, 主要有两项指标, 即 C_1 和 C_2 。 C_1 又称容量顺应性、大动脉顺应性, 是指在舒张期压力呈指数样衰减期间, 血流体积下降与动脉血流中压力下降的比值, 它对随着年龄增大的血管结构变化特别敏感。 C_2 又称振荡顺应性、小动脉顺应性, 是指在舒张期压力呈指数衰减期间, 血流振荡体积变化与振荡压力变化的比值, 它对血管内皮细胞功能的变化特别敏感, 是评价心血管危险分层和判断临床预后的有效指标^[2, 8]。冠心病患者的动脉血管结构和功能损伤, NO 的产生减少, 血管顺应性降低, 主要表现在 C_2 降低。新近的研究发现随着年龄增大将导致动脉弹性降低和血管内皮功能受损, 并且动脉弹性降低和血管内皮功能障碍有关^[9, 10]。因此, 小动脉弹性功能检测可作为评估内皮细胞功能的有效方法。

冠状动脉造影 Gensini 评分对冠状动脉病变程度的评估是一种非常有效的方法^[5], 冠状动脉病变越严重, Gensini 评分越高, 因此冠状动脉病变积分显示了冠状动脉病变的弥散程度。而冠状动脉病变范围越弥散, 冠状动脉病变越严重, 内皮功能损伤越严重。

本研究显示, 在血流介导的肱动脉舒张反应及 C_2 方面, 冠状动脉正常组、冠状动脉早期病变组、冠

心病冠状动脉轻度病变组及冠心病冠状动脉重度病变组 4 组组间比较, 差异有统计学意义, 并且随着冠状动脉 Gensini 评分升高, 由血流介导的肱动脉舒张反应及小动脉顺应性障碍加重, 提示由血流介导的肱动脉舒张反应及小动脉顺应性越好, 即内皮功能不全越轻微, 冠状动脉病变越轻; 而由血流介导的肱动脉舒张反应及小动脉顺应性越差, 即内皮功能不全越严重, 冠状动脉病变越严重。但在硝酸甘油介导的血管舒张功能和 C_1 方面, 动脉弹性功能检测同肱动脉血流介导的血管舒张反应都可以对冠状动脉病变患者的内皮功能不全的程度作出评估^[3], 而 C_2 检测设备简单, 价格便宜, 易于操作, 能反复在临床上应用, 尤其适合大样本群体的研究和流行病学调查, 进而对冠状动脉病变程度作出评估。

总之, 本研究结果显示, 随着冠状动脉病变的逐渐加重, 患者小动脉弹性指数和血管内皮依赖的血管舒张功能, 即患者的内皮功能亦逐渐加重, 提示小动脉弹性指数和血管内皮依赖的血管舒张功能可作为一种评价冠状动脉病变程度的新指标。

[参考文献]

- [1] 吴健, 陈倩. 阿托伐他汀对不稳定型心绞痛患者血管内皮舒张功能的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (3): 367-369.
- [2] Grey E, Bratteli C, Glasser SP, Alinder C, Finkelstein SM, Lindgren BR, et al. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events [J]. *Am J Hypertens*, 2003, 16 (4): 265-269.
- [3] 陶军, 涂昌, 王妍, 杨震, 刘东红, 徐明国, 等. 冠心病患者血管内皮功能障碍与动脉弹性关系的研究[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33 (2): 150-152.
- [4] 李雷, 夏勇, 杨煜, 史春志, 田乃亮, 蒋文龙, 等. 肱动脉血流介导的舒张功能与冠状动脉病变的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2006, 22 (5): 288-290.
- [5] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51 (3): 606-610.
- [6] 邹燕. 内源性一氧化氮合酶抑制剂与血管内皮功能[J]. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (2): 178-180.
- [7] Jin ZG, Ueba H, Tanimoto T, Lungu AO, Frame MD, Berk BC. Ligand-Independent activation of vascular endothelial growth factor receptor 2 by fluid shear stress regulates activation of endothelial nitric oxide synthase [J]. *Circ Res*, 2003, 93: 354-365.
- [8] Cohn JN. Vascular compliance and cardiovascular implications [J]. *Heart Dis*, 2002, 2 (2): S2-S6.
- [9] 陶军, 靳亚非, 王礼春, 刘磊, 廖新学, 高修仁, 等. 年龄对血管弹性和内皮细胞功能的影响[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31 (4): 250-254.
- [10] Tao J, Jin YF, Yang Z, Wang LC, Gao XR, Liu L, et al. Reduced arterial elasticity is associated with endothelial dysfunction in persons of advancing age: comparative study of non-invasive pulse wave analysis and laser doppler blood flow measurement [J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17 (8): 654-659.

(此文编辑 李小玲)