

[文章编号] 1007-3949(2008)16-02-0145-04

•临床研究•

## 糖尿病肢体动脉闭塞症患者血管内皮功能和颈动脉内膜中膜厚度的变化

孙连庆<sup>1</sup>, 孙扬<sup>2</sup>, 郑伟<sup>1</sup>

(1. 山东中医药大学附属医院周围血管科, 山东省济南市 250011; 2. 山东中医药大学图书馆, 山东省济南市 250014)

[关键词] 内科学; 糖尿病肢体动脉闭塞症; 血管内皮功能; 颈动脉; 内膜中膜厚度

[摘要] 目的 探讨糖尿病肢体动脉闭塞症患者血管内皮功能和颈动脉内膜中膜厚度的变化。方法 60 例糖尿病肢体动脉闭塞症患者为观察组, 正常健康者 20 例为对照组。所有受检者均通过高频超声进行内皮依赖性舒张功能、非内皮依赖性舒张功能和颈动脉内膜中膜厚度检测, 并测定内皮素 1、血栓素 B<sub>2</sub>、6-酮-前列腺素 F<sub>1α</sub> 和一氧化氮浓度。结果 一、二及三期糖尿病肢体动脉闭塞症患者内皮依赖性舒张功能较健康对照组明显降低(8.39% ± 1.62%、6.22% ± 1.27% 和 4.02% ± 2.35% 比 10.58% ± 2.92%,  $P < 0.01$ ), 三期糖尿病肢体动脉闭塞症患者非内皮依赖性舒张功能也明显下降(9.07% ± 6.36% 比 15.17 ± 2.71%,  $P < 0.01$ ), 二期和三期糖尿病肢体动脉闭塞症患者颈动脉内膜中膜厚度明显高于健康对照组(1.06 ± 0.06 mm 和 1.12 ± 0.04 mm 比 0.87 ± 0.04 mm,  $P < 0.01$ )。糖尿病肢体动脉闭塞症患者内皮素 1 和血栓素 B<sub>2</sub> 水平明显高于健康对照组( $P < 0.01$ ), 一氧化氮、6-酮-前列腺素 F<sub>1α</sub> 水平明显低于健康对照组( $P < 0.01$ )。结论 血管内皮功能障碍在糖尿病肢体动脉闭塞症的发病中起着重要作用, 血管内皮功能和颈动脉内膜中膜厚度可作为监测和评估病情变化的指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Changes of Vascular Endothelial Function and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Patients with Diabetic Arterial Occlusion of Lower Extremities

SUN Lian-Qing, SUN Yang, and ZHENG Wei

(Department of Peripheral Vascular, Affiliated Hospital of Shandong TCM University, Jinan 250011, China)

[KEY WORDS] Diabetic Arterial Occlusion of Lower Extremities; Vascular Endothelial Function; Carotid Artery; Intima-Media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the changes of vascular endothelial function and carotid artery intima-media thickness (IMT) in patients with diabetic arterial occlusion of lower extremities (DAO). **Methods** Using high resolution ultrasound, endothelium dependent dilation (EDD), endothelium independent dilation (EID) and IMT were measured in 60 patients with DAO (20 of 1st stage, 20 of 2nd stage and 20 of 3rd stage). 20 healthy people were respectively observed as the control group. Changes of vascular tension factors as endothelin 1 (ET-1), thromboxane B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>), nitric oxide (NO) and 6-keto prostaglandin F<sub>1α</sub>(6-Keto-PGF<sub>1α</sub>) were also be studied. **Results** The results show that EDD of the branchial artery in patients with DAO was reduced significantly compared with those healthy control and EDD has significantly characteristic changes in different stage (8.39% ± 1.62%, 6.22% ± 1.27%, and 4.02% ± 2.35% vs 10.58% ± 2.92%,  $P < 0.01$ ). EID of the branchial artery in patients of 3rd stage was also lower than those control (9.07% ± 6.36% vs 15.17% ± 2.71%,  $P < 0.01$ ). IMT of patients of 2nd and 3rd stage were significantly higher than those of healthy control group (1.06 ± 0.06 mm and 1.12 ± 0.04 mm vs 0.87 ± 0.04 mm,  $P < 0.01$ ). Vascular contractile factors as ET-1 and TXB<sub>2</sub> levels were higher than those in healthy control ( $P < 0.01$ ), while vascular dilatory factors as NO and 6-Keto-PGF<sub>1α</sub> were declined significantly than those in healthy control ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Vascular endothelial dysfunction may play an important role in the pathogenesis of DAO. Vascular endothelial function and IMT can be used to monitor patients condition.

糖尿病肢体动脉闭塞症是糖尿病的严重并发症之一, 据国外报道 70% 以上的患者需行外科手术治疗, 其中 40% 以上施行趾或肢截除术<sup>[1]</sup>。近年来

研究发现血管内皮功能障碍在糖尿病肢体动脉闭塞症的发病中起着重要作用, 并能加速疾病的进程。本研究通过高频超声对糖尿病肢体动脉闭塞症患者内皮依赖性舒张功能(endothelium dependent dilation, EDD) 和非内皮依赖性舒张功能(endothelium independent dilation, EID) 进行了研究, 并通过对颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT) 及血管张力因素的分析, 探讨糖尿病肢体动脉闭塞症患者血

[收稿日期] 2007-09-11 [修回日期] 2008-02-03

[作者简介] 孙连庆, 博士研究生, 主治医师, 主要从事糖尿病及其并发症中西医结合治疗的研究, E-mail 为 sunlianqing1@163.com。孙扬, 主要从事计算机网络管理工作。郑伟, 主要从事老年疾病中西医结合护理工作。

管内皮功能及颈动脉内膜中膜厚度的变化,为临床诊断和治疗提供客观依据。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

60例糖尿病肢体动脉闭塞症患者,符合中国中西医结合周围血管疾病专业委员会对糖尿病肢体动脉闭塞症的诊断标准<sup>[2]</sup>,排除严重心脑血管、肝、肾及视网膜等并发症和其它原发性疾病及精神病,排除糖尿病坏疽严重感染及脓毒血症。分为局部缺血期(一期组)20例,男14例,女6例,年龄 $66.80 \pm 9.96$ 岁;营养障碍期(二期组)20例,男13例,女7例,年龄 $67.05 \pm 8.34$ 岁;坏死期(三期组)20例,男15例,女5例,年龄 $65.10 \pm 9.47$ 岁。健康对照者20例,男14例,女6例,年龄 $64.10 \pm 8.96$ 岁。

### 1.2 临床资料收集

记录各组年龄、性别构成、病程及吸烟情况,测定血压、血脂及空腹血糖,计算体质指数。

### 1.3 血管舒张功能的检测

参照 Celemajer 等<sup>[3]</sup>介绍的方法,使用 GE-LOGIQ700 彩色超声诊断仪和 7.5 MHz 线阵探头。受试者仰卧位,右上肢轻度外展  $15^\circ$ ,同步记录心电图,选定肘关节上 2~15 cm 范围内的肱动脉为靶动脉,取其纵切面,调节探查深度和增益至满意识别管腔与管壁的分界为止。在血管舒张末期(同步心电图显示 R 波)测定肱动脉前后内膜之间的距离,每次测 3 个心动周期,取其平均值。调节超声束与血流方向平行,校正角度  $< 60^\circ$ ,取样框为 1 mm 于管腔中心,待多普勒血流频谱显示清晰时,测血流速度和血流量。测试前每位受试者在肘关节缚一血压计,并静卧 10 min。首先测定静息状态下肱动脉内径( $D_1$ )、血流量( $F_1$ ),然后血压计加压至 280 mmHg,维持 4~5 min,放气后 15 s 测血流量( $F_2$ ),60 s 测反应性充血后内径( $D_2$ )。休息 15 min,待肱动脉内径恢复后,舌下含服硝酸甘油 0.6 mg,3~4 min 后测量内径( $D_3$ )和血流量( $F_3$ )。测试过程中,超声探头始终

处于同一位置,内径测量取同一部位,仪器技术参数对所有测试者相同。血管内径的变化以第一次测量基础值的百分数表示。 $EDD = [(D_2 - D_1) \div D_1] \times 100\%$ ;  $EID = [(D_3 - D_1) \div D_1] \times 100\%$ 。

### 1.4 颈动脉内膜中膜厚度测量

使用仪器同上,探头频率为 7.5 MHz,患者取去枕仰卧位,头偏向对侧,充分暴露受检血管,探查时动脉后壁纵向超声显像为相对较低回声分隔的两条平行亮线,内线与外线的间距即为内膜中膜厚度。测量部位包括左右颈动脉球部近端 1 cm 处(颈总动脉段)、颈动脉分叉部和球部远端 1 cm 处(颈内动脉段后壁),测量时每一侧的每点各测量 3 次,最后取其总的平均值。

### 1.5 血管张力因素指标的检测

内皮素 1(endothelin-1, ET-1)的检测采用非平衡放射免疫法,血栓素  $B_2$ (thromboxane  $B_2$ ,  $TXB_2$ )和  $\alpha$ -酮前列腺素  $F_{1\alpha}$ ( $\alpha$ -keto-prostaglandin  $F_{1\alpha}$ ,  $\alpha$ -Keto- $PGF_{1\alpha}$ )的检测采用固相平衡饱和竞争放射免疫法,试剂由天津九鼎医学生物工程有限公司提供;一氧化氮(nitric oxide, NO)的检测采用硝酸还原酶法,试剂由南京建成生物工程研究所提供。

### 1.6 统计学分析

采用 SAS 8.0 统计学软件,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较用  $q$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床资料比较

糖尿病肢体动脉闭塞症组年龄、性别构成、病程、体质指数及吸烟率与健康对照组差异无显著性。糖尿病肢体动脉闭塞症各组收缩压、舒张压及空腹血糖水平明显高于健康对照组( $P < 0.01$ ),总胆固醇水平也明显高于健康对照组( $P < 0.05$ );而糖尿病肢体动脉闭塞症各组间血压、血脂及空腹血糖水平差异无显著性(表 1)。

表 1. 各组血压、血糖及血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 20$ )

分 组	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)
健康对照组	122.04 $\pm$ 11.37	74.89 $\pm$ 5.28	4.72 $\pm$ 0.76	1.36 $\pm$ 0.56	4.67 $\pm$ 0.76
一期组	143.53 $\pm$ 11.41 <sup>b</sup>	91.38 $\pm$ 8.63 <sup>b</sup>	5.29 $\pm$ 0.87 <sup>a</sup>	1.37 $\pm$ 0.71	7.86 $\pm$ 2.97 <sup>b</sup>
二期组	148.31 $\pm$ 12.72 <sup>b</sup>	95.12 $\pm$ 6.49 <sup>b</sup>	5.31 $\pm$ 0.92 <sup>a</sup>	1.44 $\pm$ 0.53	8.59 $\pm$ 3.26 <sup>b</sup>
三期组	154.14 $\pm$ 9.63 <sup>b</sup>	96.73 $\pm$ 7.21 <sup>b</sup>	5.58 $\pm$ 1.23 <sup>a</sup>	1.53 $\pm$ 0.67	8.67 $\pm$ 4.32 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与健康对照组比较。

## 2.2 血管张力因素指标的变化

糖尿病肢体动脉闭塞症各组内皮素 1 和血栓素 B<sub>2</sub> 水平显著高于健康对照组 ( $P < 0.01$ ), 且其水平在三期组 > 二期组 > 一期组 ( $P < 0.05$  或  $P <$

0.01); 糖尿病肢体动脉闭塞症各组 6-酮-前列腺素 F<sub>1 $\alpha$</sub>  和一氧化氮水平明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 且其水平在二期组和三期组均低于一期组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ; 表 2)。

表 2. 各组血管张力因素指标的变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 20$ )

分 组	ET-1 (ng/L)	NO ( $\mu$ mol/L)	TXB <sub>2</sub> (ng/L)	6-Keto-PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub> (ng/L)
健康对照组	53.93 $\pm$ 8.34	74.91 $\pm$ 6.69	76.71 $\pm$ 9.11	77.24 $\pm$ 6.27
一期组	66.65 $\pm$ 10.13 <sup>a</sup>	68.82 $\pm$ 7.16 <sup>a</sup>	85.26 $\pm$ 11.79 <sup>a</sup>	70.14 $\pm$ 6.37 <sup>a</sup>
二期组	74.10 $\pm$ 11.49 <sup>ab</sup>	62.89 $\pm$ 10.54 <sup>ab</sup>	94.54 $\pm$ 10.93 <sup>ac</sup>	63.21 $\pm$ 5.76 <sup>ac</sup>
三期组	88.27 $\pm$ 14.79 <sup>acd</sup>	61.54 $\pm$ 9.35 <sup>ac</sup>	103.19 $\pm$ 14.46 <sup>acd</sup>	59.52 $\pm$ 7.72 <sup>ac</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与健康对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , c 为  $P < 0.01$ , 与一期组比较; d 为  $P < 0.01$ , 与二期组比较。

## 2.3 内皮依赖性和非内皮依赖性血管舒张功能的变化

各组肱动脉基础内径差异无显著性。内皮依赖性舒张功能在三期组 < 二期组 < 一期组 < 健康对照组 ( $P < 0.01$ ), 三期组非内皮依赖性舒张功能明显低于另外三组 ( $P < 0.01$ ), 一期组和二期组非内皮依赖性舒张功能虽较健康对照组降低, 但差异无统

计学意义(表 3)。

## 2.4 颈动脉内膜中膜厚度的变化

二期组和三期组内膜中膜厚度明显高于健康对照组 ( $P < 0.01$ ), 一期组虽高于健康对照组, 但差异无统计学意义。内膜中膜厚度在一期组 < 二期组 < 三期组 ( $P < 0.01$ ; 表 3)。

表 3. 各组血管舒张功能和颈动脉内膜中膜厚度的变化 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 20$ )

分 组	基础内径 (mm)	EDD	EID	IMT (mm)
健康对照组	4.01 $\pm$ 0.35	10.58% $\pm$ 2.92%	15.17% $\pm$ 2.71%	0.87 $\pm$ 0.04
一期组	3.98 $\pm$ 0.42	8.39% $\pm$ 1.62% <sup>a</sup>	14.74% $\pm$ 1.86%	0.90 $\pm$ 0.05
二期组	4.04 $\pm$ 0.39	6.22% $\pm$ 1.27% <sup>ab</sup>	12.85% $\pm$ 1.19%	1.06 $\pm$ 0.06 <sup>ab</sup>
三期组	4.02 $\pm$ 0.41	4.02% $\pm$ 2.35% <sup>abc</sup>	9.07% $\pm$ 6.36% <sup>abc</sup>	1.12 $\pm$ 0.04 <sup>abc</sup>

a 为  $P < 0.01$ , 与健康对照组比较; b 为  $P < 0.01$ , 与一期组比较; c 为  $P < 0.01$ , 与二期组比较。

## 3 讨论

血管舒张有两种形式<sup>[4]</sup>, 内皮依赖性舒张功能是指血管内皮细胞在生理性刺激(如反应性充血)或药物(如乙酰胆碱)的作用下释放内皮舒张因子作用于血管平滑肌, 从而引起血管舒张, 它依赖于结构完整功能正常的血管内皮; 非内皮依赖性舒张功能是指硝普钠、硝酸甘油等一氧化氮供体药物不依赖于血管内皮, 而是在体内直接释放出一氧化氮作用于血管平滑肌引起的血管舒张, 这一反应的完成不需要血管内皮的参与, 只与药物剂量及血管平滑肌的功能状态有关。高分辨率超声通过测量反应性充血及含服硝酸甘油前后肱动脉内径变化的百分率来反映血管舒张功能。此方法不仅无创, 而且有良好的精确度及可重复性, 能反映血管内皮细胞功能变化及血管平滑肌的功能状态, 成为目前测定血管舒张

功能的重要方法<sup>[5]</sup>。

本研究利用高频超声对血管舒张功能进行检测, 并测定了血管张力指标的变化, 发现糖尿病肢体动脉闭塞症患者存在着明显的内皮功能紊乱, 血管张力平衡被破坏, 血管收缩因子内皮素 1 和血栓素 B<sub>2</sub> 水平增高, 舒张因子一氧化氮和 6-酮-前列腺素 F<sub>1 $\alpha$</sub>  水平下降, 代表血管舒张功能的内皮依赖性舒张功能也显著下降, 且随着病情的加重下降程度逐渐增加。这说明糖尿病肢体动脉闭塞症患者存在着明显的内皮细胞损伤, 血管张力平衡被破坏, 血管收缩因素明显强于血管舒张因素。尤其值得注意的是糖尿病肢体动脉闭塞症一、二期患者非内皮依赖性舒张功能与对照组比较差异无显著性, 说明这两期患者血管平滑肌的功能是正常的, 对舒血管物质反应正常, 其血管舒张功能障碍主要是由于内皮细胞受损, 使得内皮舒张因子的生成减少或灭活增加引起

的。随着病情的进一步发展,患者血管的异常改变不仅限于血管内皮,也出现了血管平滑肌的功能障碍,三期患者非内皮依赖性舒张功能的显著下降就说明了这一点。至于非内皮依赖性舒张功能受损的原因,可能与患者长期处于缺血状态及高血糖刺激,使血管出现功能性重塑,血管平滑肌细胞增殖、纤维化、血管壁增厚、僵硬及功能异常,导致对舒血管物质的反应性降低所致。

颈动脉内膜中膜厚度作为早期血管病变的检测项目,可以很好的反映大动脉的形态学变化<sup>[6]</sup>。采用高分辨率超声能无创、重复地检测颈动脉内膜中膜厚度,并且超声检测的颈动脉内膜中膜厚度与组织病理检查有很好的一致性<sup>[7]</sup>。我们在研究中也发现糖尿病肢体动脉闭塞症患者颈动脉内膜中膜厚度与病情的变化是一致的,随着病情加重逐渐增厚。由于糖尿病肢体血管病变是一种形态、功能损害共存的病变,功能损害往往出现于形态异常之前,主要表现为血管舒张功能障碍。本研究中一期患者内皮依赖性舒张功能较健康对照组明显降低,而内膜中膜厚度虽降低,但与健康组相比差异无显著性,这表明内皮依赖性舒张功能降低出现于内膜中膜厚度值增高前,符合先功能、后形态的病变程序<sup>[8]</sup>。

血管内皮功能障碍在糖尿病肢体动脉闭塞症的发生发展过程中起着重要的作用,且在病变的不同

时期有着不同的改变。颈动脉内膜中膜厚度的增厚虽然晚于内皮依赖性舒张功能的降低,但也可以反映疾病的进程和变化。将颈动脉超声检查和血管内皮功能检查二者有机结合起来可以预测糖尿病肢体动脉闭塞症的发生及发展情况,并可以作为监测和评估病情变化的指标,在临床上有着重要的应用价值。

#### [参考文献]

- [1] Marvin E, Levin MD. Foot lesions in patient with diabetes mellitus [J]. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1996, **25** (2): 447.
- [2] 中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会. 糖尿病肢体动脉闭塞症诊断及疗效标准[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2003, **9** (6): 217.
- [3] Celemajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, **340** (8828): 1111-1115.
- [4] 李江, 赵水平, 李向平, 等. 辛伐他汀降脂治疗对血管内皮依赖性舒张功能的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 1998, **26** (4): 278-281.
- [5] 徐正林. 血管弹性功能指标在老年动脉硬化诊断中的意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (4): 232-234.
- [6] 罗明, 俞文萍, 宋浩明. 合并糖尿病的冠心病患者冠状动脉粥样硬化与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, **13** (2): 221-222.
- [7] Hashimoto M, Eto M, Akishita M, et al. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, **19** (11): 2795-800.
- [8] Wang M, Edelstein J, Wollman J, et al. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1993, **13** (4): 482-486.

(此文编辑 文玉珊)