

[文章编号] 1007-3949(2009)17-10-0929-04

· 临床研究 ·

颈动脉粥样硬化和肱动脉内皮功能与冠状动脉病变的关系

李孟魁¹, 商蓉²

(1 天津中医药大学, 2 天津中医药大学附属第一医院, 天津市 300193)

[关键词] 内膜中膜厚度; 内皮功能; 冠状动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨颈动脉不同部位内膜中膜厚度及斑块积分, 反应性充血后肱动脉血管内径变化与冠状动脉粥样硬化程度的关系, 从而为临床筛查冠状动脉粥样硬化积累新的临床资料与经验。方法 入选对象 31 例, 依冠状动脉积分分为高、中、低三组, 对每组对象行超声检测颈动脉不同部位内膜中膜厚度和肱动脉血流介导的血管舒张功能。结果 颈动脉各部位内膜中膜厚度与冠状动脉粥样硬化病变程度呈正相关, 且分叉处的内膜中膜厚度与冠心病有更强的相关性 ($r=0.679, P<0.01$); 颈动脉粥样斑块积分与冠状动脉粥样硬化病变程度呈正相关, 颈动脉分叉处最易形成斑块 ($P<0.05$); 肱动脉血管内皮舒张功能与冠状动脉粥样硬化病变程度呈负相关 ($r=-0.646, P<0.01$)。硝酸甘油诱导的非内皮依赖性血管舒张功能在三组间虽呈现逐渐减弱的趋势, 但未达到统计学差异 ($P>0.05$)。结论 颈动脉内膜中膜厚度及肱动脉血流介导的血管舒张功能测定可较好地反映冠状动脉硬化程度。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Carotid Atherosclerosis, Brachial Artery Endothelial Function and Coronary Artery Disease

LIM eng-Ku; SHANG Rong

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[KEY WORDS] Carotid Intima-Media Thickness; Endothelium Function; Coronary Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship of carotid artery segments-specific intima-media thickness (MT), plaque summary score, brachial artery flow-mediated dilatation and extent of coronary artery atherosclerosis.

Methods 31 consecutive eligible patients were divided into three groups with low, medium and high score. Intima-media thickness of the right and left carotid artery (the common carotid artery, internal carotid artery, bifurcation) were measured with external vascular ultrasound. The brachial artery flow-mediated dilatation of all subjects was measured non-invasively by the same ultrasound machine.

Results A significant positive correlation between the intima-media thickness of various segments carotid artery and the extent of coronary atherosclerosis was found in all of the subjects, and a better correlation could be got between the intima-media thickness of bifurcation and the extent of coronary atherosclerosis ($r=0.679, P<0.01$). There was a significant positive correlation between plaque Crouse summary score and the extent of coronary atherosclerosis in all of the subjects, and it was easy to form a plaque at the bifurcation ($P<0.05$). A significant negative correlation among percent FMD and the extent of coronary atherosclerosis was found in all of the subjects ($r=-0.646, P<0.01$). Nitroglycerin-induced endothelium-independent vasodilation among the three groups showed the trend of gradually weakening but did not reach statistical significance ($P>0.05$).

Conclusion Carotid MT and brachial artery FMD may be a better reflection of the determination of coronary artery sclerosis.

冠心病多是以冠状动脉粥样硬化为病理基础的, 而动脉粥样硬化是一全身性疾病, 全身各肌性动脉如冠状动脉、颈动脉等常同时发生动脉粥样硬化, 从而相应地引起心脏和颅脑的缺血性改变。冠心病目前诊断的金标准仍是冠状动脉造影术, 但由于其有创且费用较高, 临床迫切需要无创诊断技术的发展, 国内外多集中于单纯进行颈动脉内膜中膜厚度

(MT)或内皮功能障碍与冠状动脉硬化程度的研究, 而将两者结合起来评价冠状动脉病变程度的研究较少, 尤其是同时对颈动脉不同部位 MT与冠状动脉病变程度的相关性分析报道甚少。本研究采用超声测量颈动脉各部位 MT及肱动脉血管内皮功能与冠状动脉粥样硬化程度的关系进行探讨。

1 对象和方法

1.1 对象

所选 31 例连续性病例因心绞痛、心肌梗死、不明原因胸痛入院而拟行冠状动脉造影的患者, 排

[收稿日期] 2009-08-26 [修回日期] 2009-10-05

[作者简介] 李孟魁, 主治医师, 讲师, 研究方向为冠心病的无创检查, E-mail为 lhkx@sohu.com。商蓉, 主治医师, 研究方向为血管多普勒检查。

除有冠状动脉血运重建史者、曾行颈动脉或肱动脉手术者、严重的心理与躯体疾病者及脑血管意外者。入选对象中男 21 例, 女 10 例, 年龄 39~ 81 (59.9 ± 11.4) 岁, 合并糖尿病患者 6 例 (19.35%), 合并高血压患者 17 例 (54.83%), 合并高脂血症患者 15 例 (48.39%)。

1.2 资料收集

详细记录患者的一般病史资料, 包括性别、年龄、生物化学指标等。

1.3 肱动脉及颈动脉彩超检查

所有入选病例于冠状动脉造影前后 48 h 行动脉彩超检查。实验用仪器为美国惠普 HP5500 彩色多普勒超声仪, 由一名经验丰富且不了解患者临床背景包括造影结果的医师操作。行肱动脉超声检查前停用血管活性药物 18 h, 包括钙拮抗剂、β受体阻滞剂、硝酸酯类和血管紧张素转换酶抑制剂, 具体方法参照 Celmajer 法^[1]。超声检测颈总动脉、颈内动脉及分叉处 MT。颈动脉若出现斑块 (突出于表面或厚度大于 1.3 mm 定义为斑块) 可采用 Crouse 氏方法进行计分^[2]。并计算斑块检出率。

1.4 冠状动脉造影

所有研究对象均行选择性冠状动脉造影术 (Judkins 法), 采用飞利浦 V3000 血管造影机, 由两名心脏专业介入医师阅读造影结果, 按 Gensini 标准, 冠状动脉病变程度的最终积分为各分支积分之

和^[3]。按分数分为三组 (< 2 分为低分组; 2~ 24 分为中分组; ≥ 24 分为高分组)。

1.5 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组资料均数的比较用 *t* 检验, 多组资料均数的比较用方差分析; 计数资料以例数和百分数表示, 用卡方检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用 SPSS11.0 统计软件进行统计学处理。

2 结果

2.1 颈动脉内膜中膜厚度与冠状动脉粥样硬化的关系

冠状动脉高积分组和中积分组颈总动脉 MT 明显高于低积分组 ($P < 0.05$), 但中积分组与高积分组间差异无统计学意义; 冠状动脉高积分组颈内动脉 MT 明显高于低积分组 ($P < 0.05$), 但低积分组与中积分组及中积分组与高积分组间差异均无统计学意义; 冠状动脉高积分组颈动脉分叉处 MT 明显高于中积分组和低积分组, 低积分组颈动脉分叉处 MT 亦低于中积分组 ($P < 0.05$; 表 1)。

颈动脉分叉处 MT、颈内动脉 MT 和颈总动脉 MT 与冠状动脉积分均呈正相关 (r 分别为 0.679、0.586 及 0.577, $P < 0.01$; 图 1)。

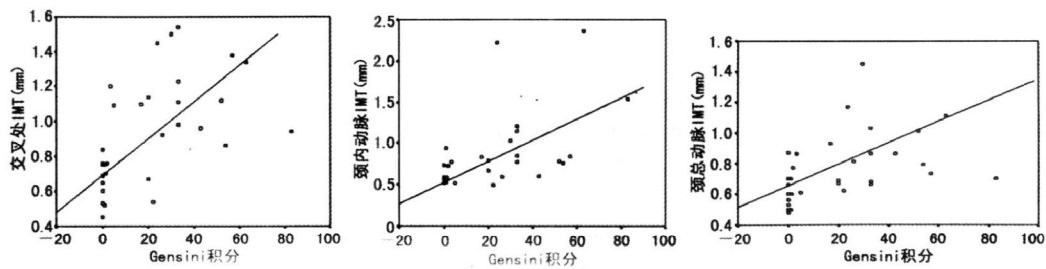


图 1 颈动脉不同部位内膜中膜厚度与冠状动脉 Gensini 积分相关图

表 1 颈动脉不同部位 MT 比较 ($\bar{x} \pm s$, mm)

部 位	低积分组 (n = 11)	中积分组 (n = 7)	高积分组 (n = 13)
颈总动脉	0.61 ± 0.12	0.74 ± 0.12 ^a	0.91 ± 0.23 ^b
颈内动脉	0.61 ± 0.12	0.68 ± 0.13	1.06 ± 0.58 ^a
分叉处	0.66 ± 0.12	0.93 ± 0.26 ^b	1.18 ± 0.24 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与低积分组比较; c 为 $P < 0.05$ 与中积分组比较。

2.2 颈动脉斑块指标与冠状动脉粥样硬化的关系

中积分组和高积分组斑块检出率明显高于低积

分组 ($P < 0.05$), 中积分组与高积分组间无差异统计学意义。冠状动脉高积分组和中积分组斑块 Crouse 积分值明显大于低积分组 ($P < 0.05$), 但中积分组与高积分组间差异无统计学意义 (表 2)。

表 2 斑块检出率、斑块 Crouse 积分值的比较

指 标	低积分组 (n = 11)	中积分组 (n = 7)	高积分组 (n = 13)
斑块检出率 (例)	3 (27.3%)	5 (71.4%) ^a	10 (76.9%) ^a
Crouse 积分	1.23 ± 2.12	3.84 ± 3.01 ^a	6.42 ± 4.63 ^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与低积分组比较。

2.3 肱动脉内皮功能指标的比较

肱动脉基础状态内径值在三组间有逐渐增加的趋势,但无统计学差异;血流介导的内皮舒张反应(FMD)与硝酸甘油诱导的非内皮依赖性血管舒张功能(NID)在三组间均呈现逐渐减弱的趋势,且冠状动脉高积分组 FMD 明显低于中积分组和低积分组,中积分组 FMD 明显低于低积分组($P < 0.05$);虽然高积分组 NID 较其余两组有明显下降,但无统计学差异(表 3)。

2.4 肱动脉内皮功能指标与冠状动脉 Gensini 积分及颈动脉粥样硬化指标的相关性

肱动脉 FMD 与冠状动脉 Gensini 积分、颈动脉各部位 MT 均呈负相关(图 2),而 NID 仅与颈总动脉 MT 呈负相关(表 4)。

表 3 肱动脉内皮功能指标的比较

指 标	低积分组 (n = 11)	中积分组 (n = 7)	高积分组 (n = 13)
基础状态(mm)	3.95 ± 0.77	4.01 ± 0.56	4.47 ± 0.64
FMD	10.86% ± 5.87%	6.03% ± 2.12% ^a	3.86% ± 1.99% ^{bc}
NID	16.49% ± 7.60%	16.27% ± 7.74%	9.03% ± 6.58%

a为 $P < 0.05$ b为 $P < 0.01$ 与低积分组比较; c为 $P < 0.05$ 与中积分组比较。

表 4 肱动脉内皮功能指标与 MT 的相关性

指 标	颈总动脉 MT	颈内动脉 MT	分叉处 MT	冠状动脉 Gensini 积分
FMD	$r = -0.576^b$	$r = -0.399^a$	$r = -0.592^b$	$r = -0.646^b$
NID	$r = -0.412^a$	$r = -0.344$	$r = -0.352$	$r = -0.042$

a为 $P < 0.05$ b为 $P < 0.01$ 。

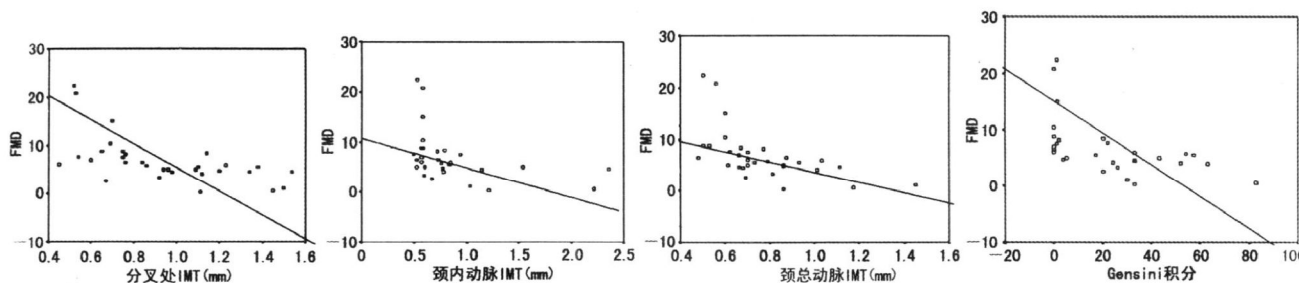


图 2 肱动脉内皮功能与颈动脉各部位内膜中膜厚度、冠状动脉 Gensini 积分的相关性

3 讨论

动脉 MT 是动脉粥样硬化的早期特征, Lorenz 等^[4]认为颈动脉 MT 是未来发生心血管事件的强烈信号, MT 轻微的变化都可以改变心脑血管事件的进展。Kablak-Zimnicka 等^[5]曾对 558 例患者分别行冠状动脉造影与颈动脉彩超检查,分析显示随着冠状动脉病变的加重颈动脉 MT 相应增加, MT 平均值超过 1.15 mm 患冠心病的可能性大概有 94%, 与本研究观测的结果相似。

本研究发现颈动脉不同部位 MT 均随冠状动脉病变程度加重而增厚,其中与冠状动脉病变联系最强的是颈动脉分叉处。关于此现象的解释目前专家多从血流动力学角度阐释,认为分叉处易形成湍流,血液剪切力低是其出现 MT 增厚进而形成斑块的原因。剪切应力是指血液流动时与血管壁内膜面的摩擦力。病理研究证实低密度脂蛋白胆固醇易于沉积和动脉粥样硬化病变发生的部位均为低剪切应力部位,而对高胆固醇喂饲猴的研究发现,高剪切应力能防止粥样病变的发生。Cheng 等^[6]研究证明低剪切应力和振荡剪切力是动脉斑块形成的重要因

素,高剪切力不利于斑块的发展,且低剪切力对不稳定斑块有较大的损害。国内刘冬梅等^[7]研究亦发现血流剪切力与颈动脉 MT 呈负相关,即低剪切力可以导致颈动脉 MT 增厚,进而促进动脉粥样硬化的发生发展。除了血流剪切力原因外,有学者认为颈动脉不同部位壁内压的异常也是颈动脉 MT 厚度及斑块分布不同的原因。壁内压是血压垂直作用于血管壁的应力,从内皮贯穿动脉壁全层。过高的透壁压使血管过度扩张内皮细胞发生损害进而影响血管壁的通透性和物质运输, Baker 等^[8]指出动脉分支部壁内压比直部高 3~7 倍,并使局部牵张增加,动脉粥样硬化常见。

颈动脉 MT 的增加为动脉粥样硬化的早期形态学变化,在此之前血管内皮依赖性舒张功能已出现异常^[9]。血管的舒张主要是通过血管内皮细胞释放血管活性物质实现的,其中最主要的活性物质是一氧化氮(NO),某些生理刺激如血流增加,能刺激血管内皮释放 NO,血流介导性血管舒张实验正是利用这一原理,阻断受试者肱动脉远端血管,放气后由于远端阻力血管舒张,引起肱动脉血流迅速增

加,从而刺激血管内皮依赖性舒张,如果内皮功能受损,内皮细胞释放 NO 减少,血管舒张减弱。硝酸甘油是 NO 前体物,不依赖于内皮细胞直接作用于血管平滑肌细胞引起血管舒张,即使内皮功能受损,血管亦能舒张,从而排除血管内皮依赖性舒张功能受损并非由于血管平滑肌对 NO 的反应性减弱所致。

本研究结果发现, FMD 随着冠状动脉积分的增加逐渐下降,表明 FMD 随着动脉粥样硬化的加重而逐渐衰弱。Yeboah 等^[10]研究认为肱动脉 FMD 可做为未来心血管事件发生的预测信号。国内谭国娟等^[11]研究证明肱动脉内皮功能与冠状动脉内皮功能呈高度相关,可较好预测冠状动脉硬化。冠状动脉中积分组和高积分组有些病例有较小的颈动脉 MT 而肱动脉 FMD 已有明显减弱,这提示在颈动脉 MT 能被体表超声检测之前就已经出现了内皮功能紊乱。进一步证明肱动脉 FMD 可做为早期动脉粥样硬化的窗口。

冠状动脉高积分组 NID 明显下降,考虑可能存在有以下原因:首先冠状动脉高积分组均为冠状动脉病变严重的冠心病患者,该组对象长期使用硝酸酯类药物,普遍存在对硝酸酯类反应差甚至耐药的情况;其次动脉粥样硬化病理改变会出现平滑肌细胞增殖,累计中层结构进而影响硝酸甘油的扩张作用。有学者将血管造影与冠状动脉内超声检查相结合,发现在活体的心外膜动脉中,动脉粥样硬化与硝酸甘油和乙酰胆碱的血管舒张反应损害均有关,认为冠心病患者动脉壁的改变可能不仅限于内皮,还可能同时存在血管平滑肌的功能异常^[12]。基础状态肱动脉内径值由低积分组向高积分组有增大趋

势,不排除中积分组、高积分组存在动脉粥样硬化管壁正性重构代偿性扩张的可能。

[参考文献]

- [1] Celmajer DS, Srensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet* 1992; **340**: 1111-1115.
- [2] Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, et al. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound [J]. *Stroke* 1986; **17**: 270-275.
- [3] Gensini CG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol* 1983; **51** (3): 606-607.
- [4] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness [J]. *Circulation* 2007; **115**: 459-467.
- [5] Kablak-Zimbicka A, Tracz W, Przewlocki T, et al. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease [J]. *Heart* 2004; **90**: 286-290.
- [6] Cheng C, Tempel D, van Haperen R, et al. Atherosclerotic lesion size and vulnerability are determined by patterns of fluid shear stress [J]. *Circulation* 2006; **113**: 744-753.
- [7] 刘冬梅, 何文, 张红霞, 等. 超声评价非对称性颈动脉粥样硬化斑块与血流剪切力的关系 [J]. *中国卒中杂志*, 2009; **4**: 562-565.
- [8] Baker JW, Thubrikar MJ, Parekh JS, et al. Change in endothelial cell morphology at arterial branch sites caused by a reduction of intraluminal stress [J]. *Atherosclerosis* 1991; **89**(2-3): 209-221.
- [9] Hashimoto M, Eto M, Akishita M, et al. Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; **19** (11): 2795-800.
- [10] Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, et al. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults [J]. *Circulation* 2007; **115**: 390-397.
- [11] 谭国娟, 智光. 冠状动脉内皮功能与肱动脉内皮功能的相关性研究 [J]. *中国超声影像学杂志*, 2006; **15**: 190-192.
- [12] Adams MR, Robinson J, McCredie R, et al. Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32** (1): 123-127.

(此文编辑 文玉珊)