

高血压前期体检人群血管内皮功能及其与脉搏波传导速度的关系

杨娉婷<sup>1</sup>, 袁 洪<sup>2</sup>, 王雅琴<sup>1</sup>, 曹 霞<sup>1</sup>, 陈志恒<sup>1</sup>

(中南大学湘雅三医院 1. 健康管理科, 2. 临床药理中心, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 高血压前期; 动脉硬化; 血管内皮功能; 臂踝脉搏波传导速度

[摘 要] 目的 探讨高血压前期体检人群血管内皮功能情况及与高血压和正常人群的差别,并分析其与动脉硬化的相关性。方法 随机选取 810 例年龄 43.06±8.54 岁的体检人群作为研究对象,分为三组:高血压组、高血压前期组、正常组。以臂踝脉搏波传导速度(baPWV)和肱动脉血流介导的舒张功能(FMD)作为评估动脉硬化和内皮功能的指标。结果 高血压前期组 baPWV 比高血压组低(1419.98±209.18 cm/s 比 1487.92±316.99 cm/s,  $P<0.001$ ),FMD 比高血压组高(6.84%±2.64% 比 6.45%±2.46%,  $P<0.001$ ),与正常组相比差异有统计学意义(分别为 1243.33±170.52 cm/s 和 8.01%±2.78%)。在全人群、高血压组和高血压前期组中 FMD 与 baPWV 存在负相关( $r$  分别为 -0.316、-0.354、-0.266,  $P<0.001$ ),但在正常组中两者无明显相关性( $r=-0.104$ ,  $P=0.097$ )。在高血压前期组中对影响 baPWV 的因素进行多元线性逐步回归分析,FMD 进入回归方程。结论 在高血压前期人群中,血管内皮功能障碍已经开始,因此在高血压前期人群中开展血管内皮功能的检测和干预可以避免动脉硬化的进展和恶化。

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Relationship Between Vascular Endothelial Function and Pulse Wave Velocity in Pre-hypertension

YANG Ping-Ting<sup>1</sup>, YUAN Hong<sup>2</sup>, WNAG Ya-Qin<sup>1</sup>, CAO Xia<sup>1</sup>, and CHEN Zhi-Heng<sup>1</sup>

(1. Department of Health Management, 2. Center of Clinical Pharmacology, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

[KEY WORDS] Prehypertension; Arteriosclerosis; Vascular Endothelial Function; Brachial-ankle Pulse Wave Velocity

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between vascular endothelial function and arteriosclerosis in prehypertensive, hypertensive and healthy subjects. **Methods** 810 consecutive subjects were divided into three groups: hypertension group, prehypertension group and control group. Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) and flow-mediated brachial artery dilation (FMD) were used to evaluate the artery vascular stiffness and endothelial function respectively. **Results** Prehypertension group had lower baPWV values and higher FMD values than those in hypertension group (1419.98±209.18 cm/s vs 1487.92±316.99 cm/s and 6.84%±2.64% vs 6.45%±2.46%,  $P<0.001$ ). And there were significant differences between prehypertension group and normal group (1243.33±170.52 cm/s and 8.01%±2.78%). Furthermore, FMD was significantly and negatively correlated to baPWV in overall population ( $r=-0.316$ ,  $P<0.001$ ), hypertension ( $r=-0.354$ ,  $P<0.001$ ) and prehypertension( $r=-0.266$ ,  $P<0.001$ ) group but not in normal group ( $r=-0.104$ ,  $P=0.097$ ). Stepwise multiple linear regression analysis showed that FMD was significantly correlated to baPWV in prehypertension group. **Conclusions** Vascular endothelial dysfunction is initiated in prehypertensive subjects. Therefore, it is necessary to detect FMD in prehypertensive subjects to avoid the progress of arteriosclerosis.

动脉硬化已被普遍认为是一种血管壁结构改变的结果,通过对其机制研究发现,某些内皮释放的功能物质如一氧化氮<sup>[1]</sup>、内皮素 1、脂联素等<sup>[2]</sup>是健康人群动脉硬度的生理调节剂。因此,内皮功能

和结构的损伤加重动脉硬化的发生<sup>[3]</sup>。血管内皮功能障碍和动脉硬化程度之间的负相关已在单纯收缩期高血压<sup>[4]</sup>、2 型糖尿病<sup>[5]</sup>、代谢综合征<sup>[6]</sup>、冠心病<sup>[7]</sup>人群中得到证实。而高血压前期作为正常血压到确诊高血压的过渡阶段,其发生各类心血管事件的风险远高于正常人群,并且高血压前期者在尚未确诊高血压前也已有潜在的靶器官损害如血管内皮功能障碍<sup>[8]</sup>、大动脉僵硬度增加<sup>[9]</sup>等。但在高血压前期人群中内皮功能情况及其与血管硬化之间的关系还不明确,本研究以测量肱动脉血流介导的内皮舒张功能(flow mediated dilation, FMD)<sup>[10]</sup>来评估内皮功能障碍,以测量动脉顺应性、动脉扩张性等因素的臂踝脉搏波传导速度(brachial-ankle artery pulse wave velocity, baPWV)<sup>[11]</sup>来反应动脉硬化情况,探讨高血压前期人群中血管内皮功能情况及其与高血压和正常人群的差别,并分析其与动脉硬化的相关性。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

入选 2013 年 4 月 1 日至 2013 年 7 月 30 日在中南大学湘雅三医院健康管理科完成体检的体检者 810 例,年龄 20 ~ 80 岁,分为三组:正常组 254 人,男性 174 人,年龄  $43.06 \pm 8.54$  岁;高血压前期组 304 人,男性 265 人,年龄  $46.79 \pm 9.23$  岁;高血压组 252 人,男性 201 人,年龄  $48.38 \pm 9.10$  岁。高血压和高血压前期按照 JNC7 指南的标准<sup>[12]</sup>:高血压(收缩压  $\geq 140$  mmHg 和/或舒张压  $\geq 90$  mmHg),高血压前期(收缩压 120 ~ 139 mmHg 和/或舒张压 80 ~ 89 mmHg)。入选者都满足:①完成血生化、动脉硬化检测、血管内皮功能检测及常规项目;②排除感染、急性心脑血管疾病、严重肾病等应激状态。

### 1.2 调查问卷

问卷调查由经过专门培训的医护人员指导填写,收集基本信息包括年龄、性别、吸烟、饮酒情况、既往病史等。体格检查获取血压、身高、体重、腰围等资料,计算体质指数(body mass index, BMI)。

### 1.3 生化指标检测

实验室检查包括禁食 12 h 清晨空腹所测得的静脉血总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、血肌酐、血尿酸、空腹血糖。

### 1.4 FMD 测定

采用一种新型的高分辨率超声仪器 UNEX-

EF18G(Unex Co. Ltd., Japan)血管内皮功能检测仪来测量 FMD<sup>[13]</sup>。由经过培训的专人负责操作,嘱受检者于检查前 24 h 停用可干预血管功能的药物,检查当天禁止饮用咖啡、浓茶和吸烟,且空腹。
$$FMD = (\text{动脉反应性充血后内径} - \text{动脉基础内径}) / \text{动脉基础内径} \times 100\%$$

### 1.5 baPWV 测定

应用全自动动脉硬化检测仪(型号 BP-203RPE III,欧姆龙,日本)行双侧 baPWV 检测,由经过培训的专人负责操作,检测前患者至少平卧休息 5 min,取双侧平均值进行统计学分析。

### 1.6 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,正态分布的多组间计量资料比较采用方差分析,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,baPWV 与 FMD 的相关性采用 Pearson 相关分析,baPWV 与相关危险因素分析采用多元线性逐步回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组间临床生化指标比较

高血压前期组和高血压组 BMI、收缩压、舒张压、腰围、血糖、尿酸、甘油三酯与正常组相比均增高,高密度脂蛋白降低( $P < 0.05$ ),而这些指标在高血压前期组和高血压组间差异无统计学意义。年龄、总胆固醇在三组间均存在差异( $P < 0.05$ ;表 1)。高血压前期组 baPWV 高于正常组,但低于高血压组。FMD 则相反,在正常组中最高,高血压前期组次之,高血压组中最低(表 1)。

### 2.2 FMD 和 baPWV 的相关性

用 Pearson 相关性分析探讨心血管危险因素及 FMD 与 baPWV 之间的相关性发现,在全人群中 baPWV 与 FMD 存在显著负相关( $r = -0.316, P < 0.001$ ),baPWV 还与年龄、BMI、收缩压、舒张压、腰围、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯相关。亚组分析显示,在正常组 baPWV 与 FMD 无明显相关( $r = -0.104, P = 0.097$ );在高血压组中两者的相关性大于高血压前期组( $r = -0.354, P < 0.001$ 比  $r = -0.266, P < 0.001$ ;图 1)。正常组中 baPWV 与年龄、收缩压、舒张压、腰围、空腹血糖、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白相关;高血压前期组中 baPWV 与年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、FMD 相关;高血压组中 baPWV 与年龄、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖、肌酐、总胆固醇、低密度脂蛋白、FMD 相关(表 2)。

表 1. 三组间临床生化指标比较

Table 1. Clinical and vascular variables in hypertensive patients,prehypertensive patients and healthy subjects

项 目	正常组( <i>n</i> = 254)	高血压前期组( <i>n</i> = 304)	高血压组( <i>n</i> = 252)
年龄(岁)	43.06 ± 8.54	46.79 ± 9.23 <sup>ab</sup>	48.38 ± 9.10 <sup>a</sup>
男性(人)	174(68.50%)	265(87.17%) <sup>ab</sup>	201(79.76%) <sup>a</sup>
吸烟(人)	75(29.52%)	103(33.88%) <sup>a</sup>	82(32.54%) <sup>a</sup>
饮酒(人)	37(14.57%)	58(19.08%) <sup>ab</sup>	58(23.01%) <sup>a</sup>
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.47 ± 3.01	25.51 ± 3.00 <sup>a</sup>	25.39 ± 3.03 <sup>a</sup>
收缩压(mmHg)	110.13 ± 7.39	130.37 ± 7.45 <sup>a</sup>	132.08 ± 20.29 <sup>a</sup>
舒张压(mmHg)	70.13 ± 6.39	83.28 ± 7.56 <sup>a</sup>	84.24 ± 14.34 <sup>a</sup>
腰围(cm)	81.59 ± 8.90	87.46 ± 8.67 <sup>a</sup>	86.63 ± 8.53 <sup>a</sup>
空腹血糖(mmol/L)	5.02 ± 1.41	5.26 ± 1.16 <sup>a</sup>	5.40 ± 1.44 <sup>a</sup>
尿素氮(mmol/L)	4.66 ± 1.16	4.92 ± 1.24 <sup>a</sup>	4.86 ± 1.24
肌酐(mmol/L)	72.44 ± 14.97	76.96 ± 16.44 <sup>a</sup>	75.04 ± 16.08
尿酸(mmol/L)	300.35 ± 86.26	337.13 ± 88.64 <sup>a</sup>	337.76 ± 89.59 <sup>a</sup>
总胆固醇(mmol/L)	4.78 ± 0.86	4.88 ± 0.91 <sup>ab</sup>	4.91 ± 0.92 <sup>a</sup>
甘油三酯(mmol/L)	1.72 ± 1.47	2.36 ± 2.30 <sup>a</sup>	2.09 ± 1.36 <sup>a</sup>
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.49 ± 0.75	2.45 ± 0.79	2.52 ± 0.81
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.52 ± 0.38	1.43 ± 0.36 <sup>a</sup>	1.45 ± 0.37 <sup>a</sup>
baPWV(cm/s)	1243.33 ± 170.52	1419.98 ± 209.18 <sup>ab</sup>	1487.92 ± 316.99 <sup>a</sup>
FMD	8.01% ± 2.78%	6.84% ± 2.64% <sup>ab</sup>	6.45% ± 2.46% <sup>a</sup>

a 为 *P* < 0.05,与正常组比较;b 为 *P* < 0.05,与高血压组比较。

表 2. 全人群和亚组间 baPWV 与临床生化指标相关性分析

Table 2. Univariate correlations between baPWV and clinical and vascular variables in the overall population and in different subgroups

变 量	全人群( <i>n</i> = 810)		正常组( <i>n</i> = 254)		高血压前期组( <i>n</i> = 304)		高血压组( <i>n</i> = 252)	
	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值
年龄	0.522	<0.001	0.507	<0.001	0.424	<0.001	0.547	<0.001
BMI	0.173	<0.001	0.104	0.098	-0.016	0.78	0.136	0.031
收缩压	0.633	<0.001	0.231	<0.001	0.365	<0.001	0.691	<0.001
舒张压	0.499	<0.001	0.248	<0.001	0.243	<0.001	0.474	<0.001
腰围	0.174	<0.001	0.205	0.001	0.066	0.25	0.035	0.586
空腹血糖	0.198	<0.001	0.161	0.01	0.189	0.001	0.169	0.007
肌酐	0.063	0.073	0.178	0.004	0.05	0.39	0.125	0.048
总胆固醇	0.133	<0.001	0.155	0.013	0.019	0.744	0.186	0.003
甘油三酯	0.104	0.003	0.268	<0.001	0.043	0.456	0.000	0.995
低密度脂蛋白	0.063	0.071	0.067	0.385	-0.071	0.216	0.182	0.004
高密度脂蛋白	-0.042	0.232	-0.204	0.001	0.053	0.361	0.063	0.319
FMD	-0.316	<0.001	-0.104	0.097	-0.266	<0.001	-0.354	<0.001

2.3 高血压前期组中 baPWV 的多因素分析

建立多元线性逐步回归模型,在高血压前期组中设应变量 Y 为 baPWV,自变量 X 包括性别、年龄、饮酒史、吸烟史、BMI、收缩压、舒张压、腰围、血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、FMD。对所有研究对象进行回归分析,进入回归方程有年龄(β = 0.4590, *P* < 0.001)、腰围(β = 0.256, *P* = 0.021)、BMI(β = -0.395, *P* < 0.001)、

收缩压(β = 0.276, *P* < 0.001)、舒张压(β = 0.178, *P* = 0.002)、血糖(β = 0.160, *P* = 0.007)、总胆固醇(β = 0.315, *P* = 0.026)、低密度脂蛋白(β = -0.280, *P* = 0.025)、FMD(β = 0.178, *P* = 0.002)。FMD 进入回归方程,说明其与年龄、腰围、BMI、收缩压、舒张压、血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白一样,均作为高血压前期人群动脉硬化情况的独立危险因素。

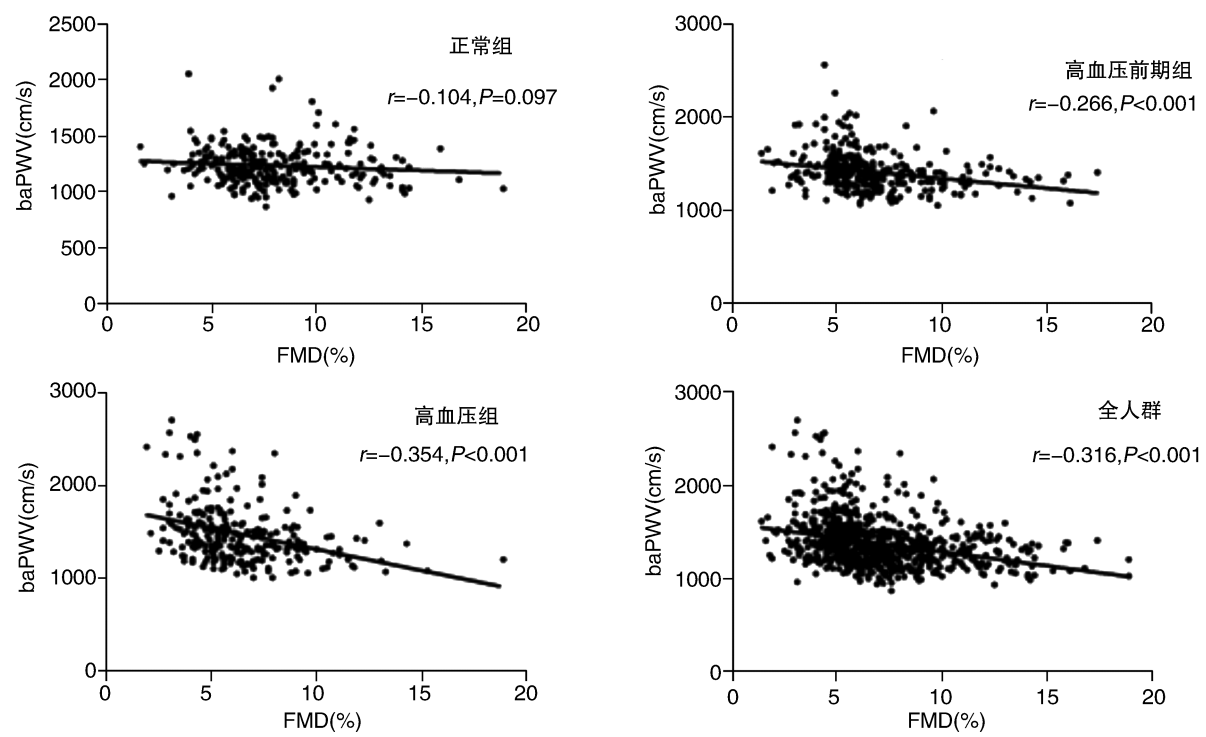


图 1. baPWV 和 FMD 相关性的组间分析  
Figure 1. Scatter plots showing correlations between baPWV and FMD in the overall population and in different subgroups

### 3 讨论

血管内皮是体内最大的内分泌器官,通过分泌一氧化氮等因子维持血管正常舒缩状态,当血管内皮分泌一氧化氮下降,血管内皮功能就表现为内皮依赖性血管舒张功能障碍,可以通过检查血管舒张功能的变化反应一氧化氮释放情况,即 FMD 值来反应内皮功能障碍<sup>[14]</sup>。血管内皮功能失调是动脉粥样硬化过程中的早期改变,是动脉硬化的最初步骤,也是早期动脉硬化的重要标志。通过测定 FMD 的变化,来预测动脉硬化的早期改变,能够预防由动脉硬化导致的心血管疾病<sup>[15]</sup>。

高血压和内皮细胞功能障碍之间密切相关,血压升高是内皮损伤的始动因素之一,动脉内皮功能损害导致动脉壁结构和舒缩功能的变化是引起动脉弹性下降的主要原因。内皮损伤程度也可反映高血压患者病情严重程度。本研究将人群分为正常组、高血压前期组和高血压组,比较基本临床、生化和血管指标发现,吸烟、BMI、血压、腰围、血糖、尿酸、甘油三酯、高密度脂蛋白在高血压前期组和高血压组间无差异,但在这两组与正常组的比较中均存在显著差异。而年龄、性别、饮酒、总胆固醇、平均 baPWV、FMD 在三组间均存在显著差异。可见随

着血压的升高,动脉硬化情况逐步加重,血管内皮功能逐渐出现障碍。这与 Ghiadoni 等<sup>[16]</sup>的研究结果一致,认为高血压人群中,血管内皮功能障碍和动脉硬化程度比正常人群严重。

对所有研究对象及三组间分别进行 Pearson 相关分析,研究 baPWV 的相关因素,发现 baPWV 与 FMD 在正常组中无明显相关性。这之前 Horvath 等<sup>[17]</sup>的研究结果相同,他对 71 名健康年轻男性的研究中发现 FMD 与 PWV 无关,认为在无心血管危险因素并有良好生活习惯的年轻人群中,血管内皮功能与血管硬化情况无关,这可能与这个阶段内皮功能良好,无动脉硬化趋势有关。本研究在高血压前期组和高血压组中均发现 baPWV 与 FMD 呈负性相关,仅从相关性上看,高血压前期组的 r 值小于高血压组,表示高血压组中 FMD 与 baPWV 的相关性强于高血压前期组。这与 Figueiredo 等<sup>[18]</sup>的研究观点相似,他分别对血压控制不佳的高血压患者、血压控制达标的高血压患者和正常人群进行研究,发现在高血压患者间血压水平与内皮功能和血管僵硬程度密切相关,特别是血压控制不佳者比血压达标者的 FMD 更低、PWV 更高且两者更相关。

在高血压前期组中,以 baPWV 为应变量进行多元线性逐步回归,控制性别、年龄、饮酒史、吸烟史、BMI、收缩压、舒张压、腰围、血糖、总胆固醇、甘油三

酯等因素后,FMD 进入最后的回归方程,表明 FMD 是 baPWV 的危险因素。

内皮功能障碍时,舒血管物质减少,缩血管物质增多,血管张力增高。长时间的血管张力增高引起高血压早期血管管壁增厚,管腔扩张,动脉壁弹性减退,动脉僵硬增加<sup>[19]</sup>。Rekhviashvili 等<sup>[20]</sup>研究已证实,持续动脉压力增高是导致内皮功能障碍的主要因素。由此,在高血压前期,血压的升高已经引起血管内皮功能改变,内皮功能障碍进而促使动脉硬化形成。

综上所述,对高血压人群血管功能的检测和治疗干预需要提前,因为在高血压前期人群中,血管内皮功能已经开始下降,动脉硬化程度高于正常人群,因此在高血压前期人群中进行血管内皮功能检查,不仅可以了解血管舒张功能,还能预测动脉硬化的发生情况,所以建议在高血压前期人群中开展血管内皮功能检测和干预可有效避免动脉硬化的进展和恶化。

[参考文献]

[1] Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology [J]. Hypertension, 2004, 44 (2): 112-116.

[2] 熊晓清, 冉建民, 刘 薇, 等. 2 型糖尿病合并糖尿病肾病脂联素水平变化及与血管内皮功能的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20 (3): 247-251.

[3] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55 (13): 1 318-327.

[4] Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction[J]. Hypertension, 2007, 50 (1): 228-233.

[5] Naka KK, Papathanassiou K, Bechlioulis A, et al. Determinants of vascular function in patients with type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11: 127.

[6] Lilitkarntakul P, Dhaun N, Melville V, et al. Risk factors for metabolic syndrome independently predict arterial stiffness and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease and minimal comorbidity[J]. Diabetes Care, 2012, 35 (8): 1 774-780.

[7] Kopeck G, Podolec P, Podolec J, et al. Atherosclerosis progression affects the relationship between endothelial function and aortic stiffness[J]. Atherosclerosis, 2009, 204 (1): 250-254.

[8] Giannotti G, Doerries C, Mocharla PS, et al. Impaired endothelial

repair capacity of early endothelial progenitor cells in prehypertension: relation to endothelial dysfunction[J]. Hypertension, 2010, 55 (6): 1 389-397.

[9] Tomiyama H, Matsumoto C, Yamada J, et al. Predictors of progression from prehypertension to hypertension in Japanese men[J]. Am J Hypertens, 2009, 22 (6): 630-636.

[10] Liye H, Lvjun Z, Guangyao S, et al. Investigation of early change of endothelial function and related factors in individuals with hyperglycemia[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 92 (2): 194-197.

[11] Vyssoulis G, Pietri P, Vlachopoulos C, et al. Early adverse effect of abnormal glucose metabolism on arterial stiffness in drug naive hypertensive patients [J]. Diab Vasc Dis Res, 2012, 9 (1): 18-24.

[12] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report[J]. JAMA, 2003, 289 (19): 2 560-572.

[13] Kawano N, Emoto M, Mori K, et al. Association of endothelial and vascular smooth muscle dysfunction with cardiovascular risk factors, vascular complications, and subclinical carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients[J]. J Atheroscler Thromb, 2012, 19 (3): 276-284.

[14] Tomiyama H, Kohro T, Higashi Y, et al. A multicenter study design to assess the clinical usefulness of semi-automatic measurement of flow-mediated vasodilatation of the brachial artery[J]. Int Heart J, 2012, 53 (3): 170-175.

[15] Ogata Y, Taniguchi N. Vascular function tests and new technology in the early phase of atherosclerosis[J]. Rinsho Byori, 2012, 60 (9): 887-894.

[16] Ghiadoni L, Bruno RM, Stea F, et al. Central blood pressure, arterial stiffness, and wave reflection: new targets of treatment in essential hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2009, 11 (3): 190-196.

[17] Horvath T, Pinter A, Kollai M. Carotid artery stiffness is not related to endothelial function in young healthy subjects[J]. Auton Neurosci, 2012, 166 (1-2): 85-88.

[18] Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure[J]. Blood Press, 2012, 21 (1): 31-38.

[19] Bruno RM, Penno G, Daniele G, et al. Type 2 diabetes mellitus worsens arterial stiffness in hypertensive patients through endothelial dysfunction[J]. Diabetologia, 2012, 55 (6): 1 847-855.

[20] Rekhviashvili A, Abashidze R. The relationship between endothelial dysfunction and 24-hour blood pressure rhythm in patients with arterial hypertension [J]. Georgian Med News, 2008, 155: 13-17.

(此文编辑 文玉珊)