

# 老年周围动脉闭塞性疾病内皮和非内皮 依赖性舒张功能的无创研究

曹剑<sup>1</sup>, 李小鹰<sup>1</sup>, 赵沙沙<sup>2</sup>, 刘涛<sup>1</sup>

(1. 解放军总医院老年心内科, 北京 100853; 2. 总参兵种部第七干休所医务室, 北京 100857)

**摘要:**目的 探讨老年周围动脉闭塞性疾病(peripheral arterial occlusive disease, PAOD)内皮依赖性舒张功能,即血流介导的血管扩张功能(flow mediated dilation, FMD)和硝酸甘油介导的非内皮依赖性舒张功能(nitroglycerin mediated dilation, NMD)状况及其相关因素。方法 采用超声多普勒检测 33 例已确诊为 PAOD 的老年患者肱动脉 FMD 及 NMD,并分别与 40 例健康老年人及 30 例具有心血管危险因素老年非 PAOD 患者进行对照研究。结果 老年 PAOD 患者 FMD 及 NMD 均显著低于对照组;肱动脉基础内径、收缩压、低密度脂蛋白胆固醇与 FMD 呈负相关;FMD 与 NMD 呈正相关,肱动脉基础内径与 NMD 呈负相关。结论 老年 PAOD 患者 FMD 及 NMD 均受损;肱动脉基础内径、收缩压、低密度脂蛋白胆固醇可能是 FMD 独立的预测因子;而 FMD 及肱动脉基础内径与 NMD 密切相关。

**关键词:**内皮;动脉硬化,闭塞性;血管舒张

中图分类号:R543.5

文献标识码:A

文章编号:1009-0126(2003)04-0230-03

## Non invasive investigation on vasodilation in peripheral arterial occlusive disease of the elderly

CAO Jian, LI Xiaoying, ZHAO Shasha, et al

(Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the endothelium dependent (i. e. flow-mediated dilation, FMD) and endothelium independent vasodilation (i. e. nitroglycerin mediated dilation, NMD) in peripheral arterial occlusive disease (PAOD) of the elderly and to investigate the factors associated with FMD and NMD respectively. **Methods**

Both FMD and NMD of the brachial artery in 33 old PAOD patients were examined by the color Doppler ultrasonograph and compared with 40 old healthy controls and 30 old non-PAOD patients with cardiovascular risk factors respectively. **Results** Both FMD and NMD of the brachial artery in 33 old PAOD patients were significantly weaker than those in 40 old healthy controls and 30 old non-PAOD patients with cardiovascular risk factors. The basic diameter of brachial artery, systolic blood pressure and the concentration of LDL-C correlated negatively with brachial FMD. FMD correlated positively with NMD, while the basic diameter of brachial artery had negative correlation with NMD. **Conclusions** Both FMD and NMD of the old PAOD patients are impaired. The basic vascular diameter, systolic blood pressure and the concentration of LDL-C may be the independent predictors of brachial FMD.

**Key words:** endothelium; arteriosclerosis obliterans; vasodilation

周围动脉闭塞性疾病(peripheral arterial occlusive disease, PAOD)是动脉粥样硬化(AS)的临床表现之一。随着老龄化的到来,PAOD的发病率不断上升,将严重影响该人群的生活质量。对于本病的发病机制仍不十分明确,越来越多的研究认为内皮功能失

调是发生AS的最初事件即“启动子”。目前,对于老年PAOD患者的内皮功能状况及其影响因素国内报道较少。我们采用高分辨率超声诊断技术检测了103例老年人的内皮依赖性舒张功能,即血流介导的血管扩张功能(flow mediated dilation, FMD)和硝酸甘油介导的非内皮依赖性舒张功能(nitroglycerin mediated dilation, NMD),并分析二者的影响因素,有助于了解老年PAOD患者的内皮功能状况,加深对病

收稿日期:2003-01-13

作者简介:曹剑,男,1972年7月生,湖南省益阳市人,主治医师,硕士,从事老年心血管内科专业。

情的评估和该病防治的认识。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 从 2000 年 10 月~ 2002 年 5 月期间我院住院患者及在门诊进行健康体检的离退休干部(男女不限)中选择,分别符合以下入选标准及排除标准的老年人(年龄 ≥60 岁)共 103 例(表 1)。

入选标准: PAOD 组 33 例,经超声多普勒检查发现 1 处以上动脉硬化斑块凸起及管腔狭窄 ≥50% 者;对照组 I 40 例,符合中华医学会老年医学学会 1995 年对健康老人标准的建议者;对照组 II 30 例,排除了 PAOD,但具有冠心病及其危险因素(其中男性和高龄因素除外),如高血压病、糖尿病、血脂异常、吸烟等的老年人。排除标准参照文献[1]。

### 1.2 方法

**1.2.1 基本资料收集** 包括年龄、过去史、个人史、体格检查[包括体重指数(body mass index, BMI)、血压、踝动脉压力指数(ankle arm index, AAI)等]。其中 AAI 的测量参照朱平等<sup>[1]</sup>介绍的方法。

**1.2.2 实验室检查** 空腹血糖(Glu),血脂(检测前停用调脂药物 2 周以上): 总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

**1.2.3 FMD 及 NMD 的检测** 仪器使用美国通用电器公司(GE)生产的 logiq 500 型高分辨率彩色多普勒超声诊断系统,探头频率为 7.5 MHz。参照 Celermajer 等<sup>[2]</sup>介绍的方法,具体步骤: 检查前停用血管扩张剂(如钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、硝酸酯类等) 24 h; 心电监护; 受试者平躺 10 min 后,用二维超声检测受试者右上肢肘上 2~ 5 cm 处的肱动脉内径,取其纵切面,当动脉的前后壁内膜显示清楚时,调节增益至能满意识别管腔的界面时为止,然后将图像放大,在血管舒张末期测量肱动脉内径并采集图像,最后在心电图示 R 波对应处测量肱动脉内径,分析 4 个心动周期并平均之而获得 D<sub>1</sub>; D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub> 的测定方法同 D<sub>1</sub>。在检查部位上方用血压计袖带裹住并充气至 300 mm Hg(1 mm Hg= 0.133 kPa) 达 5 min 以阻断肱动脉血流,在袖带放气后 90 s 内获取二维图像测肱动脉内径 D<sub>2</sub>; 休息 10~ 15 min 使血管恢复,测恢复后的肱动脉内径 D<sub>3</sub>; 舌下含服硝酸甘油 0.6 mg, 4 min 后测肱动脉内径 D<sub>4</sub>。

**1.3 统计学方法** 应用 SPATA 7.0 统计软件对所得数据进行非配对 t 检验、χ<sup>2</sup> 检验、多因素线性逐步回归。

## 2 结果

**2.1 3 组基本资料的比较** PAOD 组的年龄略大于对照组 I, PAOD 组收缩压、TC、LDL-C 显著高于对照组 I 和对照组 II, PAOD 组 AAI 值显著低于对照组 I 和对照组 II, PAOD 组与对照组 II 各种心血管危险因素构成比显著高于对照组 I, PAOD 组 HDL-C 显著低于对照组 I, TG 各组间差异无显著性意义, Glu 水平 PAOD 组高于对照组 I (表 1)。

**2.2 3 组中 FMD 与 NMD 的变化** PAOD 组的 FMD、NMD 显著低于对照组 I 和对照组 II, 对照组 II 的 FMD 显著低于对照组 I (表 2)。

表 1 3 组研究对象基本资料的比较

项目	PAOD 组 (n= 33)	对照组 I (n= 40)	对照组 II (n= 30)
年龄(岁)	78.89±5.73	75.78±6.59*	77.56±4.97
性别(男女)	27/6	29/11	25/5
AAI	0.68±0.34	1.04±0.29*	0.97±0.25* <sup>△</sup>
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.32±2.81	24.12±2.53	24.95±2.29
收缩压(mm Hg)	151±18	126±13*	139±15*
舒张压(mm Hg)	64±5	69±9*	66±8
冠心病史(%)	66.66	0*	70.00 <sup>△</sup>
高血压病史(%)	84.84	0*	76.61 <sup>△</sup>
糖尿病史(%)	30.30	0*	26.67 <sup>△</sup>
血脂异常(%)	39.39	0*	30.00 <sup>△</sup>
吸烟史(%)	84.84	0*	76.67 <sup>△</sup>
现吸烟者(%)	0	0	0
吸烟指数	695.7±592.7	0	472.7±485.3
TC(mmol/L)	5.78±1.13	4.70±0.76*	5.10±0.92*
HDL-C(mmol/L)	1.14±0.35	1.30±0.32*	1.16±0.28
LDL-C(mmol/L)	3.96±0.80	3.10±0.73*	3.40±0.75*
TG(mmol/L)	1.52±0.66	1.35±0.57	1.44±0.53
Glu(mmol/L)	5.26±0.93	4.86±0.54*	5.01±0.72

注: 与 PAOD 组比较, \* P < 0.05; 与对照组 I 比较, <sup>△</sup> P < 0.05

表 2 3 组研究对象肱动脉超声检测指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	PAOD 组 (n= 33)	对照组 I (n= 40)	对照组 II (n= 30)
D <sub>1</sub> (mm)	4.39±0.55	4.15±0.53	4.24±0.38
D <sub>2</sub> -D <sub>1</sub> (mm)	0.16±0.08	0.48±0.15*	0.37±0.06* <sup>△</sup>
FMD(%)	3.56±1.92	10.55±4.70*	8.07±1.85* <sup>△</sup>
D <sub>4</sub> -D <sub>3</sub> (mm)	0.36±0.18	0.83±0.16*	0.47±0.21* <sup>△</sup>
NMD(%)	8.54±4.72	13.40±3.75*	11.32±5.15*

注: 与 PAOD 组比较, \* P < 0.05; 与对照组 I 比较, <sup>△</sup> P < 0.05

**2.3 相关性分析** 以表 1 所列指标及肱动脉基础血管内径为自变量, FMD 为因变量进行多因素线性逐步回归发现: 肱动脉基础内径、收缩压、LDL-C 与 FMD 呈负相关; 再以 FMD、肱动脉基础血管内径及表 1 指标为自变量, NMD 为因变量进行多因素线性逐步回归, 结果显示, FMD 与 NMD 呈正相关, 肱动脉基础内径与 NMD 呈负相关。

### 3 讨论

国内外研究已证实, 超声检测肱动脉的内皮依赖性舒张功能可以作为反映全身血管内皮功能的“窗口”。Harris 等<sup>[3]</sup>较早地采用高分辨率超声诊断系统, 检测了 14 例 PAOD 患者(平均年龄 64.31 岁)肱动脉的 FMD, 并与 15 例青年健康志愿者(平均年龄 30.67 岁)及 11 例老年、非 PAOD 志愿者(平均年龄 70.36 岁)相比较, 发现前者的 FMD 明显低于后两者, 说明 PAOD 患者的血管反应性减退, 提示存在血管内皮功能失调。Yataco 等<sup>[4]</sup>亦采用高分辨率超声诊断系统, 检测了 50 例有间歇性跛行症状的老年 PAOD 患者(平均年龄 69 岁)肱动脉的 FMD, 并与 50 例年龄相匹配、具有心血管危险因素的非 PAOD 老年人相比较, 前者 FMD 亦显著低于后者, 同样说明了老年 PAOD 患者血管内皮功能失调。本研究同样利用超声检测这一无创方法检测了老年 PAOD 患者的 FMD 及 NMD, 结果显示, 老年 PAOD 患者的 FMD 及 NMD 均显著降低, 表明老年 PAOD 患者不仅内皮依赖性舒张功能受损, 非内皮依赖性舒张功能亦受损。值得注意的是与健康老年对照组比较, 具有心血管危险因素的非 PAOD 患者内皮依赖性舒张功能也受损, 表明这部分人群同样要引起重视, 需积极的控制心血管危险因素, 减少心血管事件的发生。

在老年 PAOD 患者中, 由外源性一氧化氮直接作用于血管平滑肌引起的非内皮依赖性舒张功能是否受损, 目前国内外鲜见报道。本研究发现 PAOD 患者不仅 FMD 受损, NMD 亦明显受损, 提示 PAOD 患者动脉壁的改变不仅累及内皮, 还可能存在着平滑肌功能的异常改变。目前 NMD 受损的机制不甚明确, 可能与下列因素有关: (1) PAOD 患者血管壁中层平滑肌萎缩, 从而继发血管壁舒缩功能的障碍, 管壁的僵硬和功能重塑, 如硬化的血管中出现以血管段代偿性扩张等, 导致对血管活性物质刺激的低反应性<sup>[5]</sup>。(2) 血管平滑肌可能存在对硝酸甘油反应性改变的功能异常, 如细胞内鸟苷酸环化酶、环磷酸鸟苷或钙依赖性舒张活性降低等<sup>[6]</sup>。(3) 自由基

可削弱血管对硝酸甘油的反应性。(4) 可能存在对硝酸酯类药物的耐受, 从而导致 NMD 的下降。而本研究所涉及的患者虽然大部分服用过硝酸酯类药物, 但平时治疗均采用“偏心”疗法, 并且检查前已停药 24 h, 故耐药性因素影响不大, 究其原因更多的倾向于老年 PAOD 患者平滑肌结构(包括超微结构)及功能的异常。

本研究对肱动脉内皮及非内皮依赖性舒张功能进行多因素线性逐步回归发现: 肱动脉基础内径、收缩压、LDL-C 与 FMD 呈负相关, 与 Yataco 等<sup>[4]</sup>的研究结论基本一致; FMD 与 NMD 呈正相关, 肱动脉基础内径与 NMD 呈负相关。肱动脉基础内径影响 FMD 及 NMD 的机制尚不清楚, 可能与超声检测方法本身的局限性有关<sup>[2]</sup>。动脉收缩压影响内皮依赖性舒张功能可能与血压增高所致的 L-精氨酸-一氧化氮通路障碍有关。LDL-C 与 FMD 呈负相关, 可能与氧化型 LDL-C、内源性一氧化氮合酶抑制物的产生有关<sup>[7]</sup>。有研究证实, 经过调脂治疗后内皮功能可以得到改善, LDL-C 降低越多, FMD 改善越明显。故积极的降压、全面的调脂治疗十分必要。

超声的定量评估有助于 PAOD 的早期发现、早期干预以及长期的疗效随访。PAOD 可视为冠心病的等危症, 血管内皮功能失调与其发病关系密切, 有效的控制心血管危险因素、改善血管内皮功能是内科治疗 PAOD 的核心。

#### 参考文献:

- [1] 朱平, 樊瑾, 李小鹰. 踝动脉压力指数对老年高血压下肢动脉硬化患者的诊断价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2000, 2: 307-309.
- [2] Celebmajer 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: 1111-1115.
- [3] Harris LM, Faggioli GL, Shah R, et al. Vascular reactivity in patients with peripheral vascular disease[J]. Am J Cardiol, 1995, 76: 207-212.
- [4] Yataco AR, Corretti MC, Gardner AW, et al. Endothelial reactivity and cardiac risk factors in older patients with peripheral artery disease[J]. Am J Cardiol, 1999, 83: 754-758.
- [5] Gibbon GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling[J]. New Engl J Med, 1994, 330: 1431-1438.
- [6] Mugge A, Elwell JH, Peterson TE, et al. Chronic treatment with polyethylene glycolated superoxide dismutase partially restores endothelium-dependent vascular relaxations in cholesterol fed rabbits[J]. Cir Res, 1991, 69: 1293-1300.
- [7] Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, et al. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase[J]. Circulation, 1999, 99: 3092-3095.