

外周血管内皮功能、炎症因子与冠状动脉粥样硬化性心脏病的关系

李康妮, 韩明华

(昆明医科大学第一附属医院心内科, 昆明 650032)

摘要:目的 研讨外周血管内皮功能、炎症因子与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的相关性。方法 纳入疑似冠心病受试者 95 例,经冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)分为冠心病组($n=51$)即 CAG 阳性及对照组($n=44$)即 CAG 阴性,对入选患者进行肱动脉血流介导的血管舒张功能(flow-mediated dilatation, FMD)及硝酸甘油依赖的血管扩张(nitroglycerin-mediated dilatation, NMD)检测。并检测血液中炎症因子指标:超敏 C-反应蛋白、白细胞介素-2、白细胞介素-4、白细胞介素-6、白细胞介素-10 及肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 。结果 (1)冠心病组 FMD 明显低于对照组,差异有统计学意义($4.13\% \pm 3.67\%$ vs. $6.52\% \pm 4.58\%$, $P=0.006$);两组 NMD 比较,差异无统计学意义($17.7\% \pm 0.76\%$ vs. $16.9\% \pm 6.61\%$, $P=0.59$)。 (2)两变量关联性分析示 FMD 与吸烟($r=-0.2860$, $P=0.002$)、原发性高血压($r=-0.177$, $P=0.043$)、尿酸($r=-2.2$, $P=0.016$)、冠状动脉病变($r=-0.31$, $P=0.001$)呈负相关性;与性别($r=0.193$, $P=0.03$)、高密度脂蛋白($r=0.175$, $P=0.045$)呈正相关性。 (3)多重线性回归分析示冠状动脉病变与 FMD 呈负相关性($\beta=-1.011$, $P=0.001$, $t=-3.277$)。冠心病组白细胞介素-2 浓度高于对照组,差异有统计学意义[(4.15 ± 0.34) pg/mL vs. (3.98 ± 0.42) pg/mL, $P=0.03$]。结论 肱动脉 FMD 在冠心病预测、诊断上有一定临床应用价值,在反映冠状动脉病变上有一定的参考价值。

关键词:冠状动脉疾病;血流介导的血管舒张功能;炎症因子;血管内皮功能

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1007-9688(2015)01-0024-04

Relationship of peripheral vascular endothelial function, inflammatory factors and coronary heart disease

LI Kang-ni, HAN Ming-hua

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

Abstract: Objectives To study the relationship of peripheral vascular endothelial function, inflammatory factors and coronary heart disease. **Methods** Ninety-five patients who underwent diagnostic coronary angiography (CAG) were divided into two groups: coronary artery disease (CAD) group ($n=51$) (positive CAG result) and control group ($n=44$) (negative CAG result). Flow-mediated dilatation (FMD) and nitroglycerin-mediated dilatation (NMD) were measured in all the patients. Blood samples including blood biochemical parameters and inflammatory factors were collected. Inflammatory factors included high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interferon- γ (IFN- γ). **Results** (1) FMD in CAD group was significantly lower than that in control group ($4.13\% \pm 3.67\%$ vs. $6.52\% \pm 4.58\%$, $P=0.006$), while NMD of the two groups had no significant difference ($17.7\% \pm 0.76\%$ vs. $16.9\% \pm 6.61\%$, $P=0.59$). (2) Correlation analysis between two variations showed that brachial artery FMD had negative correlations with smoking ($r=-0.2860$, $P=0.002$), history of hypertension ($r=-0.177$, $P=0.043$), uric acid ($r=-2.2$, $P=0.016$) and coronary lesions ($r=-0.31$, $P=0.001$), while having positive correlations with high-density lipoprotein ($r=0.175$, $P=0.045$) and gender ($r=0.193$, $P=0.03$). (3) Multiple linear regression analysis indicated that coronary lesions had negative correlations with FMD ($\beta=-1.011$, $P=0.001$, $t=-3.277$). Concentration of IL-2 in CAD group was significantly higher than that in control group [(4.15 ± 0.34) pg/mL vs. (3.98 ± 0.42) pg/mL, $P=0.03$]. **Conclusions** Brachial artery FMD not only is a predictor for CAD in early screening, but also has certain clinical value in the diagnosis of CAD.

Key words: coronary artery disease; flow-mediated dilatation; inflammatory factor; vascular endothelial function

中国冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)发病率正在以每 10 年 3% 的增幅持续性上升^[1],对心血管疾病的早期诊断已经成为被关注的问题。动脉粥样硬化最早期的病理改变为血管内皮细胞的功能障碍,同时动脉硬化是一个血管内皮激活后的炎症反应过程。近几年,随着体外无创检测技术的迅速发展,对血管内皮功能的无创性检测已开始应用于临床。本研究通过检测肱动脉血流介导的血管舒张功能(flow-mediated dilation, FMD)结合检测血液中相关炎症因子,研讨外周血管内皮功能、炎症因子与冠心病的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 4 月至 2014 年 4 月疑似冠心病受试者 95 例,其中男 58 例,女 37 例,年龄(57±10)岁。根据冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)阳性与否分为冠心病组即 CAG 阳性及对照组即 CAG 阴性。冠心病组 51 例,男 36 例、女 15 例、年龄(57±9)岁;对照组 44 例,男 22 例、女 22 例,年龄(58±11)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P=0.057$, $P=0.167$)。排除标准:(1)充血性心力衰竭(纽约心脏协会心功能分级≥Ⅲ级);(2)心脏瓣膜病;(3)严重低血压;(4)恶性肿瘤;(5)急慢性感染;(6)自身免疫性疾病;(7)肝和肾疾病、肝功能严重异常、肾功能不全(肌酐清除率≤30 mL/min)。

1.2 研究方法

1.2.1 受试者基本信息 记录各组患者的姓名、性别、年龄、体质量指数、用药情况(如是否正在服用钙拮抗剂、 β 受体阻断药、血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体阻断药(ACEI 或 ARB)、硝酸类和降脂类药物)^[2]。

1.2.2 受试者既往史 原发性高血压(高血压)病史:排除继发性高血压且非同日两次静息状态下收缩压≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)或(和)舒张压≥90 mm Hg,或接受降压治疗的患者;糖尿病:主要指 2 型糖尿病,空腹血糖≥7.0 mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 11.1 mmol/L,或正在接受降糖治疗的患者;吸烟:每天吸烟≥1 支,吸烟史≥1 年;冠心病家族史:一级亲属中男在 55 岁以下,女在 65 岁以下被诊断为冠心病;脑卒中病史:既往发生过脑梗死、脑出血或蛛网膜下

腔出血。

1.2.3 血液标本采集 于第 2 天清晨空腹取肘中静脉血 5 mL 送本院实验室进行肝和肾功能、空腹血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B、尿酸;再抽血 3 mL 送检超敏 C-反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 。

1.2.4 血流介导的血管舒张功能测定 在 CAG 前 24 h 内对受试者进行 FMD 及硝酸甘油依赖的血管扩张(nitroglycerin-mediated dilation, NMD)检测,具体方法:室温保持在 23℃~26℃,患者取仰卧位,将其被测手臂放在手台上,在前臂安装驱血用袖带,使用 H 型超声探头探查肱动脉的图像,获取基准静止图像即基础直径 D_0 。而后给驱血带充气,使得上肢动脉形成缺血状态,充气 5 min 后袖带快速放气,诱导肱动脉产生一个高血流量;高血流量形成的剪切力会导致肱动脉扩张,上肢动脉重新充血。该过程中记录袖带放气后时间最大限定为 2 min。血流介导的血管舒张即最大扩张直径 V_0 , $FMD(\%)=(\text{反应后管腔内径 } V_0 - \text{管腔基础内径 } D_0) / \text{管腔基础内径 } D_0 \times 100\%$ 。另外同时评估 NMD(指硝酸甘油等不依赖血管内皮功能直接释放一氧化氮引起的血管舒张)。患者在行 FMD 后休息 15 min,再次测量一次基础直径 D_1 ,予舌下含服硝酸甘油 0.3 mg,在硝酸甘油诱导下 3~5 min 后将出现血管舒张高峰,硝酸甘油诱导下最大扩张直径为 V_1 , $NMD(\%)=(\text{用药后最大血管直径 } V_1 - \text{稳定时血管直径 } D_1) / \text{稳定时血管直径 } D_1 \times 100\%$ ^[2]。

1.2.5 冠状动脉造影检查 入组者均采取 Judkins 选择性冠状动脉造影法,结果左主干、前降支、回旋支或右冠状动脉中任意一支管腔内径狭窄>50%诊断为冠状动脉病变,视为冠心病,列为冠心病组即 CAG 阳性组。未达以上标准的列为对照组即 CAG 阴性组。按冠状动脉病变受累情况归为单支病变、双支病变、三支病变。其中左主干管腔狭窄>50%归为双支病变。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 17.0 软件进行分析,计量资料比较采用 t 检验,以($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料采用卡方检验,以百分数或率表示。FMD 与冠心病各影响因素统计采用两变量关联性或多重线性回归分析。

以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组高血压、糖尿病、脑血管病史和吸烟史、用药情况等比较,详见表 1;两组血脂、血糖、尿酸、体质量指数等比较,详见表 2。

表 1 两组高血压、糖尿病、脑血管病史和吸烟史、用药情况等比较 [n(%)]

指 标	冠心病组	对照组	P 值
n	51	44	
吸烟	39(76.47)	13(29.55)	<0.05
高血压病史	35(68.63)	27(61.36)	0.52
糖尿病病史	12(23.53)	6(13.64)	0.27
冠心病家族史	5(9.80)	5(11.36)	0.618
脑血管病史	4(7.84)	1(2.27)	0.165
用药情况			
钙拮抗剂	14(36.84)	31(65.96)	>0.05
β 受体阻断药	17(44.74)	31(65.96)	>0.05
血管紧张素转化酶抑制剂 或血管紧张素 II 受体阻断剂	17(44.74)	31(65.96)	>0.05
硝酸类药物	1(2.63)	10(21.27)	<0.05
降脂药	21(55.26)	28(57.57)	>0.05

表 2 两组血脂、血糖、尿酸、体质量指数等比较 [$\bar{x} \pm s$]

指 标	冠心病组	对照组	P 值
n	51	44	
体质量指数/kg·m ⁻²	24.3±2.50	26.85±9.17	0.068
总胆固醇/mmol·L ⁻¹	4.44±1.15	4.37±0.92	0.741
游离胆固醇 L/mmol·L ⁻¹	1.41±0.64	1.32±0.31	0.405
三酰甘油/mmol·L ⁻¹	1.96±0.98	1.68±0.76	0.164
高密度脂蛋白胆固醇/mmol·L ⁻¹	0.87±0.18	1.06±0.30	<0.05
低密度脂蛋白胆固醇/mmol·L ⁻¹	2.98±0.99	2.70±0.71	0.233
载脂蛋白 A1/g·L ⁻¹	1.85±0.16	1.18±0.27	0.472
载脂蛋白 B/g·L ⁻¹	6.84±4.18	0.89±0.28	0.349
空腹血糖/mmol·L ⁻¹	5.83±1.21	5.02±0.92	0.104
尿酸/ μ mol·L ⁻¹	383.79±112.21	330.72±92.51	0.013

2.2 两组血流介导的血管舒张功能及硝酸甘油依赖的血管扩张测定指标比较

冠心病组 FMD 明显低于对照组,差异有统计学意义($P=0.006$);两组 NMD 比较,差异无统计学意义($P=0.59$),详见表 3。

2.3 两组炎症因子浓度比较

两组 IL-2 浓度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组 hs-CRP、IL-4、IL-6、IL-10 及肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ 浓度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表 4。

表 3 两组 FMD、NMD 测定指标比较 [$\bar{x} \pm s$]

指 标	冠心病组	对照组	P 值
n	51	44	
D ₀	4.49±0.8	4.46±0.76	0.89
V ₀	4.66±1.01	4.73±0.81	0.8
FMD/%	4.13±3.67	6.52±4.58	0.006
D ₁	4.42±0.79	4.32±0.82	0.51
V ₁	5.16±0.79	5.10±0.74	0.71
NMD/%	17.70±0.76	16.90±6.61	0.59

表 4 两组炎症因子浓度比较 [$\bar{x} \pm s$]

炎症因子	冠心病组	对照组	P 值
n	51	44	
hs-CRP	7.09±5.37	3.32±0.28	0.06
IL-2	4.15±0.34	3.98±0.42	0.03
IL-4	2.18±0.63	6.70±1.13	0.325
IL-6	2.05±2.00	2.00±1.15	0.96
IL-10	3.30±0.77	3.02±0.58	0.053
肿瘤坏死因子- α	1.40±0.73	1.60±1.60	0.557
干扰素- γ	15.35±9.95	13.4±3.64	0.223

2.4 相关分析结果

FMD 与冠心病各危险因素分别做相关性风险分析(使用两变量关联性分析),结果显示吸烟、高血压病史、尿酸与 FMD 有负相关性;性别、高密度脂蛋白胆固醇与 FMD 存在正相关。冠状动脉病变在两变量关联性分析中与 FMD 呈负相关;多重线性分析显示冠状动脉病变仍与 FMD 存在负相关性,详见表 5。

表 5 FMD 与冠心病危险因素、冠状动脉病变程度、细胞因子的相关性分析结果

变量	单变量分析		多变量分析 $r^2=0.105$		
	r 值	P 值	β 值	t 值	P 值
性别	0.193	0.03	0.157	1.582	0.117
冠状动脉病变	-0.31	0.001	-1.011	-3.277	0.001*
吸烟	-0.286	0.002	-0.207	-1.967	0.052
高血压病史	-0.177	0.043	-0.115	-1.151	0.253
高密度脂蛋白胆固醇	0.175	0.045	0.089	0.862	0.391
尿酸	-2.2	0.016	-0.143	-1.408	0.163
IL-2	-0.046	0.329	0.400	0.694	0.395
hs-CRP	-0.025	0.404	0.048	0.640	0.470

3 讨论

血管扩张功能下降可能由血管内皮功能障碍,也可能由非血管内皮功能,如血管平滑肌障碍或血管壁结构改变所致,若需要区别,则在行 FMD 的同时行 NMD 检测。当 FMD 有下降而 NMD

无变化时,说明血管舒张功能下降与血管内皮功能障碍有关^[3]。本研究中冠心病组 FMD 明显小于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);而两组 NMD 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),说明冠心病受试患者中存在血管内皮功能障碍。相关研究显示,冠状动脉内皮功能与肱动脉 FMD 有明显相关性^[5],本研究中两变量关联性、多重线性回归分析显示冠状动脉病变程度均与 FMD 存在负相关性,说明通过检测肱动脉 FMD 可间接了解冠状动脉病变情况。冠状动脉粥样硬化最早期的病理改变为血管内皮细胞的功能障碍,同时血管内皮功能障碍还参与了后续的病理生理过程。本研究结果显示在冠状动脉已经出现明显狭窄导致心肌供血障碍的情况下仍然存在血管内皮功能障碍,与以上结论相符^[4,5]。

Celermajer 等^[6]研究表明,在健康受试者中,年龄、性别和吸烟都是与 FMD 有关的独立影响因素。无心血管疾病的日本受试者中,心血管疾病危险因素与血流介导舒张之间的关系研究中显示,冠心病多个危险因素(年龄、性别、体质量指数、吸烟、高血压、高密度脂蛋白、三酰甘油、空腹血糖)与 FMD 存在显著相关性^[7]。本研究用传统冠心病危险因素分别与 FMD 进行比较显示,吸烟、高血压与 FMD 呈负相关,性别、高密度脂蛋白与 FMD 呈正相关,与上述相关研究结论相似。在本研究中,FMD 与尿酸进行相关性分析显示,两者呈现负相关性。有研究发现冠心病患者的尿酸浓度较高,认为尿酸可能是冠心病的危险因素之一^[8]。尿酸对冠心病患者血管内皮功能影响分析研究结果显示,尿酸和血管内皮功能存在负线性相关^[9]。尿酸作为新的冠心病被认识的危险因素,也对血管内皮产生影响,FMD 值下降。在本研究中,无论是冠心病传统危险因素(吸烟、高密度脂蛋白等)还是新被认为的危险因素(尿酸)都对 FMD 产生了影响。

有证据表明炎症反应在动脉硬化发生、发展中起到至关重要的作用^[10,11]。动脉硬化是一个血管内皮激活后的炎症反应过程,主要是 CD4⁺T 淋巴细胞参与作用^[12],根据产生细胞因子类型的不同分为辅助性 T 细胞(help T cell, Th)即 Th1 及 Th2、Th3 亚型。Th1 对动脉硬化进程起加速作用, Th2 对其起保护作用。Th1 分泌的细胞因子包括干扰素- γ 、IL-2、IL-12、IL-18、肿瘤坏死因子- α , Th2 分泌的为 IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10 等^[13,14]。同

时 C-反应蛋白被认为是冠心病事件的独立预测因子^[15,16]。基于以上理论,我们对 hs-CRP、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α 及干扰素- γ 进行检测,发现 IL-2 浓度在冠心病组及对照组中比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。冠心病组 IL-2 浓度高于对照组,提示 IL-2 为动脉硬化损伤性细胞因子,与以上研究相似。但由于本次研究样本量较小,故仅观察到 IL-2 有统计学变化,FMD 与细胞因子相关性分析中尚未发现关联。

总之,冠心病患者外周 FMD 下降,外周血炎症因子观察到变化,说明冠心病不仅是冠状动脉局部病变,而是全身血管系统性病变。从冠心病危险因素、冠状动脉病变程度对 FMD 的影响来看,肱动脉 FMD 在冠心病预测、诊断上有一定临床应用价值,在反映冠状动脉病变上有一定参考价值。

参考文献:

- [1] MORAN A, ZHAO D, GU D F, et al. The future impact of population growth and aging on coronary heart disease in China: projections from the Coronary Heart Disease Policy Model-China[J]. BMC Public Health, 2008, 8(1): 1-4.
- [2] MARY C, TODD J, ANDERSON M. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery[J]. ACC, 2002, 39(2): 258-264.
- [3] INOUE T, MATSUOKA H, HIGASHI Y, et al. Flow-mediated vasodilation as a diagnostic modality for vascular failure[J]. Hypertens, 2008, 31(12): 2105-2113.
- [4] BISSINGER A, GRYCEWICZ T, GRABOWICZ W, et al. Endothelial function and left ventricular remodeling in diabetic and non-diabetic patients after acute coronary syndrome[J]. Med Sci Moni, 2011, 17(2): CR73-CR77.
- [5] 陈爱华,王慧群,龚焱. 肱动脉血管内皮功能检测预测冠心病的临床评价[J]. 昆明医学院学报, 2010, 31(12): 76-81.
- [6] CELERMAJER D S, SORENSEN K E, SPIEGELHALTER D J. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men year before the age-related decline in women[J]. Am coll cardiol, 1994, 24(2): 471-476.
- [7] TOMIYAMA H, MATSUMOTO C, YAMADA J, et al. The relationships of cardiovascular disease risk factors to flow-mediated dilatation in Japanese subjects free of cardiovascular disease[J]. Hypertens, 2008, 31(11): 2019-2025.
- [8] 钱九光. 高尿酸血症与冠心病严重程度的相关性研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(24): 3916-3918.
- [9] 王审,陈云鹏,董志兵,等. 血尿酸对冠心病患者血管内皮功能影响的临床研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(13): 1431-1433.

(下转第 69 页)