

糖尿病患者血管内皮舒张功能的超声检测

马红 综述 邓又斌 审核

【中图分类号】R445.1; R587.1 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2004)06-0456-02

目前,已知血管内皮功能异常是动脉粥样硬化的早期变化。糖尿病(diabetes mellitus, DM)能加速动脉粥样硬化,其致残率和病死率极高,主要由微血管和大血管病变的合并症引起。无论是胰岛素依赖型糖尿病(insulin-dependent mellitus, IDDM),还是非胰岛素依赖型糖尿病(non-insulin-dependent diabetes mellitus, NIDDM)都可出现糖尿病肾病、视网膜病变、心肌梗死和卒中等疾病。DM患者血管内皮功能受损已得到广泛的研究且已证实^[1-4]。在解剖上出现动脉粥样硬化之前,无明显临床症状的DM患者的内皮依赖性血管舒张功能已经下降,甚至有人报道即使暂时的血糖升高亦能使正常血管内皮功能受损^[5,6]。

血管内皮不只是血流与血管床之间一个简单的屏障,还是体内最大的内分泌、旁分泌和自分泌组织。它分泌的活性物质主要有—氧化氮(NO)、前列环素(PGI₂)、内皮素(ET)、血管紧张素II、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)、纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)、血管性假血友病因子(vWF)、粘附分子和细胞因子等。当血管内膜受到损伤时,上述活性物质发生改变,从而导致血管收缩痉挛、白细胞渗透性增加、血小板激活、平滑肌细胞增生,使血管重塑和细胞外基质(extracellular matrix)积聚、组织内纤维蛋白沉积,加剧肾小球内皮细胞和系膜细胞增殖。现在还没有检测人体血管内皮功能的直接方法,只能通过各种间接方法评估内皮功能损伤,如测量内皮依赖性血管扩张^[1-4]或内源性内皮调节蛋白的血浆水平^[7,8]。

以往对血管内皮依赖性舒张功能的研究常采用冠状动脉内直接输注乙酰胆碱和 DSA 的方法。尽管量化冠状动脉造影或冠状动脉内超声技术结合冠状动脉激发试验,对临床诊断冠状动脉内皮功能受损具有重要意义,但因其为有创性,既不适合疾病的早期阶段研究,也不适于危险因素去除后或药物治疗后的效果评价。近年来研究表明,冠心病患者冠状动脉乙酰胆碱介导性内皮依赖性舒张反应与肱动脉血流介导性舒张之间有密切关系,这似乎表明血管内皮舒张功能受损是全身过程。外围血管内皮功能测定对反映心脏冠状动脉内皮功能的“窗口”作用受到重视并得到一些临床研究的初步肯定。1989年 Anderson等^[9]首次采用脉冲式多普勒测定外围大血管的血流宽度来代表血管直径,测定血流介导的内皮依赖性血管舒张反应对血管内皮功能进行无创性评价。但因分辨率低,得出的结果误差较大。随着超声诊断技术的进步,尤其是分辨率的提高,1992年 Celermajer等^[2]应用高分辨率超声探头对肱动脉血流介导的内皮依赖性舒张功能(endothelium-dependent flow-me-

diated dilation, FMD)的测定。此方法不仅无创,而且有良好的精确性及可重复性,成为目前替代血管内皮舒张功能有创性测定的重要方法。

超声检测血管内皮功能主要依据血管舒张的两种形式实现。一种是内皮依赖性舒张,即内皮细胞在药物(如乙酰胆碱)或生理性刺激(如反应性充血)的作用下,内皮细胞释放 NO,而引起血管舒张。反应性充血时,由于血流速度的加快或每搏量的增加引起血管内皮细胞膜的超极化和内向整流钾通道的开放,使钙内流增加,从而触发 NO 的合成和释放,它依赖于结构完整和功能正常的血管内皮。另一种是硝普钠、硝酸甘油等药物通过平滑肌细胞鸟苷酸环化酶的激活而提供 NO,引起血管非内皮依赖性扩张。

Celermajer等^[2]设计的无创性超声检测血管内皮功能的方法是:患者在室温保持在 20~25℃ 房间内至少平卧 10 min,在右臂肘横纹上方 2~15 cm 处探测肱动脉,取其纵切面图像,调节探查深度和增益直至满意识别管腔与管壁的分界为止,同时记录肢体导联心电图。调节超声声束与血流方向平行,取样框为 1.5 mm 于血管腔中心,待多普勒血流频谱显示清晰时,测定血流流速。以上为基础测值作为对照。静息状态下测量后,进行反应性充血试验:将血压计的袖带缚于前臂,袖带充气至 250~300 mmHg 处,5 min 时放气引起反应性充血,放气前 30 s 至放气后 90 s 记录肱动脉图像。测量放气后前 15 s 的血流流速和 50~60 s 时肱动脉内径。休息 15 min,待血管恢复试验前状态后,舌下含服硝酸甘油 0.3 mg,5 min 再次测肱动脉内径和血流流速。整个试验过程中超声探头始终处于固定位置,肱动脉内径每次均取同一部位、心电图 R 波时测量。肱动脉基础内径、反应性充血和含服硝酸甘油后血管内径取 3 次测量值的平均值。反应性充血后肱动脉内径相对基础内径的变化百分率,反映血管内皮依赖性血管舒张情况。含服硝酸甘油后肱动脉内径相对基础内径的变化百分率反映非内皮依赖性血管舒张情况。然后计算反应性充血后及含服硝酸甘油后肱动脉血流量相对基础血流量的变化百分率。后来许多学者采用的方法大多与此类似。文献报道^[9]在远端结扎和反应性充血的整个过程中,动脉内压力曲线显示局部血管跨壁压的改变是极轻微的,持续时间短暂且与血管直径的变化不一致,动态监测被检查者心率、血压和对侧肱动脉直径均无明显变化, α -和 β -肾上腺素能受体阻断剂及神经节阻滞剂对实验结果无任何影响,故可排除全身及局部神经反射在其中所起的作用。根据 Lesson等^[10]进行精细研究后得出阻断 4~5 min 是最佳时间。在反应性充血的 50~60 s 时,血流介导的血管扩张变化率最大,90 s 时又恢复到开始状态。反应性充血 15 s 时,血管血流量的变化最大,可作为充血反应(hyperaemia, RH)的代表。7.0 MHz 超声理

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院超声科(马红现在 450050 郑州,武警河南总队医院特检科)

作者简介:马红(1965-),女,河南郑州人,副主任医师,主要从事临床心血管超声工作。

论上其轴向分辨率为 $0.1 \sim 0.2 \text{ mm}^{[11]}$, 声束轴向上 $\geq 0.1 \text{ mm}$ 的变化即能被精确分辨及测量。

研究发现, 给糖耐量正常的健康人口服 75 g 葡萄糖进行糖负荷试验, 高频超声检测肱动脉 FMD 于 2 h 时明显减低, 至 4 h 时才能恢复到初始水平。当口服葡萄糖同时加用维生素 C 和维生素 E 时, FMD 前后无明显变化。对于 NTG 介导的血管舒张, 糖负荷试验肱动脉 FMD 无明显变化。这说明在糖耐量正常的健康人, 短暂的血糖增多可以引起急性血管内皮功能损伤, 这种内皮功能受损能被抗氧化剂维生素 C、维生素 E 阻止^[12]。在不伴有外周血管病变的 DM 患者, 高频超声检测肱动脉 FMD 比对照组明显减低; 伴有外周血管病变的患者, 其肱动脉 FMD 不仅较正常对照组明显减低, 而且较无外周血管病变的 DM 患者 FMD 减低。这说明 DM 内皮功能受损是一个进行性发展过程。有人认为, 当 DM 合并高血压时, 肱动脉 FMD 较单纯 DM 减低, 而 NTG 介导的血管舒张功能也较正常人减低, 说明存在非内皮依赖性血管舒张功能受损^[13]。有氧锻炼可以提高 DM 患者的心肺适应力及糖耐量, 增加血流量和剪切应力, 平均流速加快和每搏量增加, 刺激内皮细胞合成和释放 NO 增高, 内皮一氧化氮合酶 (NOS) 持续增加, 从而使肱动脉 FMD 增加, 内皮依赖性舒张功能改善, 并使阻力血管舒张。另外, 肾素血管紧张素转换酶抑制剂依那普利 (enalapril) 可以使肱动脉 FMD 增加, 同时减低 NO 合成抑制剂左旋精氨酸类似物所致的血管缩小, 从而改善 DM 患者血管内皮舒张功能。

超声对冠状动脉内皮功能的检测有多种方法, 如用乙酰胆碱观测冠状动脉舒张情况, 小剂量乙酰胆碱可以激动内皮细胞的 M 受体使内皮细胞释放 NO, 引起内皮依赖性血管舒张; 剂量稍大时, 乙酰胆碱也可兴奋 N 受体使血管收缩。因此, 冠状动脉舒张与否取决于两者的相互作用结果。另有研究表明, 冷加压试验使肾上腺素能交感神经兴奋, 引起心率增快, 血压升高, 需氧量增加, 这些心肌代谢的增加导致冠脉血流量的增加, 并产生血流介导的心外膜冠状动脉扩张。血流介导的血管扩张为内皮依赖性血管扩张。另外, 冷加压试验中交感神经通过 α 肾上腺素能受体作用于血管平滑肌产生心外膜冠状动脉收缩。因此冷加压试验时冠状动脉的反应取决于血流介导的血管扩张与 α 受体介导的血管收缩两者间的平衡。Sanderson 等^[14]用冷加压实验对冠状动脉造影显示正常的 DM 患者的研究发现, 冠状动脉直径减低, 血管阻力增加, 表明 DM 患者冠状动脉内皮功能受损, 冠状动脉血流储备能力下降。

DM 患者血管内皮功能受损的机制尚不清楚, 可能和以下因素有关。高血糖可使蛋白质发生非酶糖化 (non-enzymatic glycation), 使晚期糖化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 增多; 高血糖使细胞内 NADH/NAD⁺ 的比率增多, 二酰甘油 (DAG) 合成增加, 蛋白激酶 C (PKC) 活化。增多的 AGEs 和 DAG-PKC 过度活化使糖尿病患者体内活性氧产生增多, 抗氧化酶活性降低。内皮细胞生成的超氧阴离子 (O_2^-) 和羟自由基 (OH^-) 增加, 使 NO 灭活加速。同时, 内皮细胞合成和释放 NO 减少, 血管平滑肌对内皮源性 NO 反应性降低。

超声无创伤检测 DM 患者血管内皮舒张功能对仪器性能

和操作医师的技术要求较高, 目前此种方法还未列入临床常规检查项目。但各种资料表明, 血管内皮舒张功能受损发生在 DM 微血管及大血管病变出现之前, 高分辨率超声作为一种无创性检查手段, 可以通过检测血管内皮舒张功能, 结合生化指标及其它检查, 预测 DM 患者内皮舒张功能受损程度, 对积极治疗、防止并发症的出现和评价疗效有着广泛的应用前途。

参考文献:

- [1] Kimura Y, Matsumoto M, Miyachi E, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in elderly with NIDDM by ultrasonography [J]. *Echocardiography*, 2001, 18(7): 559-563.
- [2] Cdermajer 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(7): 1111-1115.
- [3] Ting HH, Tinnimi FK, Boles KS, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *J Clin Invest*, 1996, 97(1): 22-28.
- [4] Enderle M D, Balletshofer BM, Schmulling RM, et al. Early detection of atherosclerosis with high resolution ultrasound exemplified by type II diabetic patients [J]. *Ultraschall Med*, 1998, 19(1): 16-21.
- [5] Akbari CM, Saouaf R, Barnhill DF, et al. Endothelium-dependent vasodilation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia [J]. *J Vasc Surg*, 1998, 28(4): 687-694.
- [6] Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34(1): 146-154.
- [7] Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Mechanisms of disease: regulatory functions of the vascular endothelium [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(1): 27-36.
- [8] Richard AC. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 1997, 91(1): 79-83.
- [9] Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans [J]. *Circulation*, 1989, 79(1): 93-100.
- [10] Lesson P, Thorne S, Donald A, et al. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli [J]. *Heart*, 1997, 78(1): 22-27.
- [11] Deng YB, Wang XF, Le GR, et al. Evaluation of endothelial function in hypertensive elderly patients by high-resolution ultrasonography [J]. *Clin Cardiol*, 1999, 22(11): 705-710.
- [12] Title LM, Cummings PM, Giddens K, et al. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamin C and E [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(7): 2185-2191.
- [13] 马立宁, 赵水平, 李江, 等. 糖尿病合并高血压对血管内皮功能的损害作用 [J]. *湖南医科大学学报*, 2000, 25(6): 553-556.
- [14] Ó Driscoll G, Green D, Maiorana A, et al. Improvement in endothelial function by angiotensin-converting enzyme inhibition is non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(6): 1506-1511. (收稿日期: 2003-02-27 修回日期: 2003-06-10)