

冠心病患者颈动脉-股动脉脉搏波传导速度与升主动脉组织结构成分的相关性研究

由倍安 高海青 沈琳 刘相菊 邱洁

【摘要】 目的 探讨冠心病患者动脉弹性功能指标颈动脉-股动脉脉搏波传导速度(cfPWV)与升主动脉组织结构成分的相关性。方法 入选在我院行冠状动脉旁路移植术(CABG)的老年冠心病患者 60 例,应用法国 Artech-Medical 公司生产的脉搏波速度测定仪测定 cfPWV。将 CABG 术中从升主动脉前壁取下的组织进行病理切片,分别用 Masson 染色平滑肌和胶原纤维,Weigert's 间苯二酚复红法染弹性纤维。光镜下以计算机图像分析系统分别定量测定血管平滑肌、胶原纤维和弹性纤维的相对面积。cfPWV 与升主动脉组织结构成分间的相关性应用直线相关分析。结果 冠心病患者 cfPWV 高于正常范围为(14.2±2.0)m/s,升主动脉壁中膜胶原纤维增多为(44.1±3.9)%,弹性纤维减少为(18.4±3.2)%,胶原纤维、弹性纤维和平滑肌排列紊乱。cfPWV 与升主动脉中膜胶原纤维的相对含量呈正相关($r=0.68, P<0.01$),与弹性纤维的相对含量呈负相关($r=-0.59, P<0.01$),而与平滑肌的相对含量无相关性($r=0.01, P>0.05$)。结论 冠心病患者大动脉弹性下降,其主要病理基础是胶原纤维增多和弹性纤维减少及这两种主要成分的排列紊乱。cfPWV 随着升主动脉中膜胶原纤维的增多和(或)弹性纤维的减少而升高。

【关键词】 脉搏; 冠状动脉疾病; 主动脉; 纤维胶原类

The correlation between carotid and femoral pulse wave velocity and composition of the ascending aorta in the patients with coronary disease YOU Bei-an, GAO Hai-qing, SHEN Lin, LIU Xiang-ju, QIU Jie. Department of Geriatrics, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China
Corresponding author: GAO Hai-qing, Email: gaohaiqing55@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the association between carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) and composition of the ascending aorta in patients with coronary heart disease (CAD). Methods The study population comprised 60 consecutive CAD patients who underwent coronary artery bypass graft (CABG) surgery in Qilu Hospital of Shandong University. cfPWV was measured using an automatic device (Complior, Artech, France). A quantitative study was conducted on ascending aorta specimens by histological observation (Masson staining and weigert's resorcin-fuchsin staining) and computer image analysis. Bivariate analyses were performed to study the association between composition of the ascending aortic media and cfPWV. Results cfPWV of the CAD patients was higher (14.2±2.0) m/s than that of the normal subjects. On Masson's-stained specimen slides, disorganization of smooth muscle and focal accumulations of collagen (44.1±3.9)% were visible along the medial aorta of the CAD patients. Weigert's-stained cross sections of the ascending aortic media in CAD patients frequently exhibited focal breakdown or discontinuous segments of elastic fibers(18.4±3.2)%. cfPWV had a positive correlation with relative contents of collagen in the ascending aorta($r=0.68, P<0.01$) and a negative correlation with relative contents of elastin in the ascending aorta ($r=-0.59, P<0.01$), but no relation with relative contents of smooth muscle($r=0.01, P>0.05$). Conclusions The reduced aortic elasticity in CAD patients can be partly ascribed to decreased elastin, increased collagen, and their disorganization. cfPWV can reflect the quantitative changes of collagen and elastin in the ascending aortic media in CAD patients.

【Key words】 Pulse; Coronary artery disease; Aorta; Fibrillar collagen

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2012.09.005

作者单位:250012 济南,山东大学齐鲁医院老年病科 山东省心血管病蛋白组学重点实验室

通信作者:高海青,Email:gaohaiqing55@yahoo.com.cn

脉搏波传导速度(PWV)是目前常用的检测动脉弹性功能的无创方法之一^[1-3]。临床测定的PWV是某一动脉节段的脉搏波传导速度,即血压波动通过动脉系统内给定两点距离间的传导速度,主要包括颈动脉-股动脉PWV(cfPWV)、肱动脉-踝动脉PWV和颈动脉-桡动脉PWV,分别反映的是该动脉节段的动脉缓冲功能,其中cfPWV是公认的能够反映主动脉弹性的较好指标^[4]。动脉弹性主要由其管壁内弹性纤维与胶原纤维的含量所决定^[4]。除了胶原纤维和弹性纤维,动脉弹性还受到内皮功能、平滑肌张力及遗传基因的影响^[5]。由于人动脉组织来源的稀缺性,有关动脉弹性减退的病理机制方面的研究较少。我们以进行主动脉冠状动脉旁路移植术(CABG)的冠心病患者为研究对象,探讨无创动脉弹性功能指标cfPWV与升主动脉组织结构成分间的相关性。

对象和方法

一、对象

入选 2009 年 12 月至 2010 年 5 月在我院行 CABG 术的冠心病患者 60 例,男 37 例,女 23 例,年龄 60~76 岁,平均(64.2±7.1)岁。均获得知情同意,并经山东大学齐鲁医院伦理委员会批准。排除标准:患周围动脉闭塞性疾病、先天性心脏病、心脏瓣膜病、心房颤动和心力衰竭等影响动脉弹性测定的患者,结缔组织病、先天性主动脉疾病和糖尿病等影响主动脉病理分析结果患者。

二、方法

1. 收集临床资料:入选者均记录性别,年龄,测量身高、体质量并计算体质指数。测量心率和血压并计算脉压。询问并记录有无高血压、吸烟史及近 30 d 内的药物应用情况,包括阿司匹林、β受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、钙通道阻滞剂、硝酸酯类药物和他汀类调脂药。

2. 血糖、血脂的测定:清晨空腹抽取静脉血,待自凝后,4000 r/min 离心 10 min,留取血清,应用日立 7170 型全自动生化分析仪测定总胆固醇、三酰甘油和血糖。

3. 动脉弹性功能的测定:为避免冠状动脉造影术对无创动脉弹性功能测定结果的影响,所有拟入选者均于冠状动脉造影术前测定 cfPWV。测定在恒温、安静室内进行,测定前 12 h 内禁止吸烟、

饮酒或喝咖啡。应用法国 Artech-Medical 公司生产的 PWV 测定仪-专家型康普乐(Complior SP)进行检测。首先确定右侧颈部和右侧股动脉的搏动最明显部位,测量这两点间的体表距离并输入计算机,将压力感受器分别置于上述搏动最明显处,微调探头使波形显示清晰,连续记录 16 个 PWV 测值,舍弃 3 个最大值和 3 个最小值,留取 10 个测值取其平均值即为 cfPWV 的最后值。

4. 升主动脉病理:将 CABG 术中从升主动脉前壁取下的组织置于 10% 中性甲醛溶液固定 48 h,水洗 6 h,梯度酒精脱水,组织透明,浸蜡包埋,组织切片厚度 5 μm。每例组织连续 2 张切片分别用 Masson 染色平滑肌和胶原纤维,Weigert's 间苯二酚复红法染色弹性纤维。光镜下以计算机图像分析系统分别定量测定血管平滑肌、胶原纤维和弹性纤维的相对面积。

三、统计学方法

应用 SPSS11.5 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。cfPWV 与升主动脉组织结构成分间的相关性应用直线相关分析。

结 果

一、患者的一般临床资料

60 例入选者中,平均心率(67.9±8.0)次/min,体质指数为(25.3±1.9)kg/m²,收缩压、舒张压、脉压分别为(127.5±11.7)mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)、(69.7±7.7)mm Hg、(69.7±7.7)mm Hg、(57.8±11.1)mm Hg;空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油分别为(5.2±0.5)mmol/L、(4.8±0.9)mmol/L、(1.8±0.6)mmol/L;吸烟 26 例(43.3%)、高血压 30 例(50.0%);应用药物血管紧张素转换酶抑制剂和(或)血管紧张素受体拮抗剂 24 例(40.0%)、钙通道阻滞剂 20 例(33.3%)、β阻滞剂 36 例(60.0%)、他汀类 27 例(45.0%)、阿司匹林 45 例(75.0%)、硝酸酯类 8 例(13.3%)。

二、无创动脉弹性功能指标

冠心病患者 cfPWV 高于正常范围为(14.2±2.0)m/s。

三、升主动脉病理结果

Masson 染色可见冠心病患者升主动脉壁中膜胶原纤维增多,胶原纤维和平滑肌排列紊乱,见图 1。Weigert's 间苯二酚复红法染色可见冠心病患者升主动脉壁中膜弹性纤维减少,排列不规则,见

图 2。光镜下以计算机图像分析系统定量分析,得到冠心病患者升主动脉壁中膜胶原纤维、弹性纤维和平滑肌的相对含量。升主动脉壁中膜胶原纤维增多为 $(44.1 \pm 3.9)\%$,弹性纤维减少为 $(18.4 \pm 3.2)\%$,平滑肌含量 $(22.1 \pm 3.5)\%$ 。

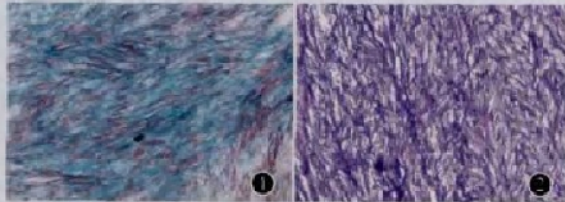


图 1 冠心病患者升主动脉中膜组织,绿色为胶原纤维,红色为平滑肌 Masson's 染色 $\times 200$ 图 2 冠心病患者升主动脉中膜组织,弹性纤维呈蓝黑色 Weigert's 间苯二酚复红染色 $\times 200$

四、cfPWV 与升主动脉中膜组织结构成分的相关性

应用直线相关分析结果显示,冠心病患者 cfPWV 与升主动脉中膜胶原纤维的相对含量呈正相关($r=0.68, P<0.01$),与弹性纤维的相对含量呈负相关($r=-0.59, P<0.01$),而与平滑肌的相对含量无相关性($r=0.01, P=0.96$),见图 3。

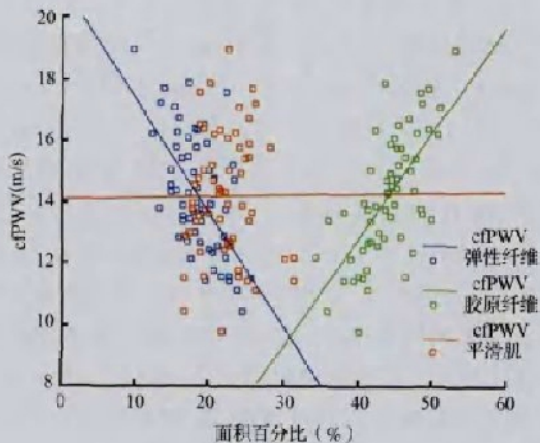


图 3 冠心病患者 cfPWV 与升主动脉中膜组织结构成分的相关性

讨 论

各种心血管病危险因素通过损害动脉壁的结构和功能而导致心、脑、肾等器官发生病变并产生临床事件。因此检测动脉的结构和功能异常对于心脑血管疾病的早期发现非常重要。临床上直接

形态学观察和定量评估动脉结构比较困难,但可通过检测动脉弹性来反映动脉管壁的改变。动脉弹性是指在一定压力变化的作用下动脉容积的变化,是反映血管结构和功能的指标^[7]。

PWV 高表示动脉硬化高、顺应性差;反之,则血管硬度低、顺应性佳。增龄、高血压、空腹血糖升高、糖尿病及冠心病患者的 PWV 均升高。动脉 PWV,特别是 cfPWV 被认为是心血管事件的独立预测因子^[6]。

多种心血管危险因素可影响动脉弹性功能^[7-9]。血压升高与动脉弹性下降密切相关,互为因果^[10]。血压的升高可导致血管壁张力增大,久之发生大动脉壁纤维化性改变,小动脉壁增厚,壁和腔比值增大,硬度增加。动脉硬度升高又可导致大动脉缓冲功能下降,外周小动脉波反射提前,从而加重血压的升高,尤其是收缩压。Benetos 等^[11]检测了高血压患者和血压正常者的 PWV,并随访 6 年,发现高血压患者的 PWV 年增长率高,而血压正常者,高血压治疗达标者较未达标者 PWV 增加率减慢,由此认为血压高是动脉僵硬加速进展的决定因子。

增龄也是心血管事件的独立危险因素。随着年龄增长,人体血管壁纤维组织不断增生,顺应性逐渐变小,大动脉的弹性作用也就相应减弱,脉搏波被血管壁吸收减少,因此 PWV 加快^[12]。此外,高血糖、高脂血症、运动少等心血管危险因素均可导致 PWV 升高,动脉弹性下降^[13-14]。有研究结果显示,血管紧张素转换酶抑制剂、钙离子拮抗剂、硝酸酯类药物和他汀类调脂药等均能改善高血压患者的大动脉弹性^[15-16]。

本研究中,冠心病患者多具有多种降低动脉弹性的血管危险因素,因此患者的 cfPWV 高于正常范围^[17],提示冠心病患者的主动脉弹性明显下降。

主动脉壁是由内膜、中膜和外膜构成的,其中中膜是最厚、最强,由平滑肌、弹性纤维和胶原纤维混合组成。主动脉壁的稳定性和顺应性即决定于其结构中的胶原纤维和弹性纤维这两种蛋白质^[4-5]。上述成分保持动态稳定,即合成和降解平衡,血管弹性正常。在各种生理和病理因素的影响下,动脉壁胶原纤维合成增加而弹性纤维减少,则会使动脉弹性下降,僵硬程度增加。

本研究对冠心病患者升主动脉中膜的 3 种主要成分进行了染色分析,发现冠心病患者升主动脉

中膜的胶原纤维聚集增多,弹性纤维结构常有中断,平滑肌、胶原纤维和弹性纤维均有不同程度的排列紊乱,导致结构改变。定量分析分别显示了平滑肌、胶原纤维和弹性纤维这 3 种主要成分的相对含量。直线相关分析发现 cfPWV 与胶原纤维的相对含量呈正相关,与弹性纤维的相对含量呈负相关,而与平滑肌的相对含量无相关性,提示反映大动脉弹性功能的指标 cfPWV 受主动脉中膜胶原纤维和弹性纤维含量的影响,当胶原纤维增多和(或)弹性纤维减少时大动脉弹性下降,表现为 cfPWV 升高,而主动脉中膜平滑肌含量对 cfPWV 影响不明显。cfPWV 作为大动脉弹性功能的无创性指标可较准确地反映升主动脉的这种病理变化。

参 考 文 献

- [1] Richard JW, Gerald FW. Measurement and application of arterial stiffness in clinical research; focus on new methodologies and diabetes mellitus. *Med Sci Monit*, 2003, 9: 101-109.
- [2] 毛雯,何青,李靖,等. 冠心病患者脉搏传导速度与心功能的关系. *中国心血管杂志*, 2010, 15: 454-456.
- [3] Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement; validation and clinical application studies. *Hypertension*, 1995, 26: 485-490.
- [4] Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension*, 1998, 32: 170-175.
- [5] Bank AJ, Wang H, Holte JE, et al. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation*, 1996, 94: 3263-3270.
- [6] Boutouyrie P, Tropeano AJ, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients; a longitudinal study. *Hypertension*, 2002, 39: 10-15.
- [7] Guerin A, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation*, 2001, 103: 987-922.
- [8] Palatini P, Casiglia E, Gasowski J, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 725-739.
- [9] 沈琳,高海青,由倍安,等. 动脉弹性指数与老年人冠状动脉粥样硬化的相关性研究. *中华老年医学杂志*, 2011, 30: 722-725.
- [10] Figueiredo VN, Yugar-Toledo JC, Martins LC, et al. Vascular stiffness and endothelial dysfunction: Correlations at different levels of blood pressure. *Blood Press*, 2012, 21: 31-38.
- [11] Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*, 2002, 105: 1202-1207.
- [12] Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*, 1993, 88: 1456-1462.
- [13] Schram MT, Henry R, van Dijk RAJM, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes. *Hypertension*, 2004, 43: 176-181.
- [14] Zhang M, Bai Y, Ye P, et al. Type 2 diabetes is associated with increased pulse wave velocity measured at different sites of the arterial system but not augmentation index in a Chinese population. *Clin Cardiol*, 2011, 34: 622-627.
- [15] 秦廷莉,姜红,柯元南. 降压达标干预对原发性高血压患者臂踝脉搏传导速度的影响. *中华老年医学杂志*, 2011, 30: 13-16.
- [16] Pauca AL, Kon ND, O'Rourke MF. Benefit of nitroglycerin on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries. *Heart*, 2005, 91: 1428-1432.
- [17] Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*, 2012, 30: 445-448.

(收稿日期:2011-04-05)

(本文编辑:段春波)

· 读者·作者·编者 ·

医学论文中有关数字使用的要求

执行 GB/T 15835-1995《关于出版物上数字用法的规定》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。小数点前或后超过 3 位数字时,每 3 位数字 1 组,组间空 1/4 个汉字空;对于恰好为小数点前后四位数的数字,可以不分节。序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差及附带尺寸单位的数值相乘,应写成 5%~95%、(50.2±0.6)% 及 4 cm×3 cm×5 cm。