经肱动脉血流介导的血管舒张功能降低在冠状动脉粥样硬化性心脏病发生中的预测价值

徐 敏，李 昊，缪培智，郑宏超*
（上海市徐汇区中心医院心内科，上海 200031）

摘要：目的 研究经肱动脉血流介导的血管舒张功能（flow-mediated dilatation，FMD）降低在冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，CHD）发生中的预测价值。**方法** 选择 2019 年 1 月至 12 月在上海市徐汇区中心医院行冠状动脉造影术的住院患者 200 例，按照冠状动脉造影结果，确诊为 CHD 的患者 154 例作为 CHD 组，其他 46 例为排除 CHD 的对照组。按冠状动脉狭窄支数，CHD 组分为单支组、双支组和三支组。收集患者年龄、高血压、吸烟史及糖尿病史，并检测 FMD 和采集外周血，同时测量血压。运用统计学方法比较两组患者 FMD，并计算 FMD 与 CHD 发生的关系。**结果** CHD 组患者 FMD 测量结果明显低于对照组。logistic 回归分析显示，FMD 降低是 CHD 发生的独立危险因素，且随着病变支数增加 FMD 下降。相关分析显示，CHD 患者 FMD 与 CHD 危险因素呈负相关，与高密度脂蛋白呈正相关。**结论** FMD 与冠状动脉病变程度有关，FMD 降低是 CHD 发生的独立危险因素，FMD 降低能预测 CHD 的发生。

关键词：经肱动脉血流介导的血管舒张功能；冠状动脉粥样硬化性心脏病；预测价值
中图分类号：R541.4 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）06-0757-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.06.018

Predictive value of reduced flow-mediated dilatation by brachial artery flow in coronary atherosclerotic heart disease

XU Min, LI Hao, MIAO Peizhi, ZHENG Hongchao*
(*Department of Cardiology, Shanghai Xuhui District Central Hospital, Shanghai 200031, China*)

Abstract: ***Objective*** To study the predictive value of reduced flow-mediated dilatation (FMD) by brachial artery flow in the occurrence of coronary atherosclerotic heart disease (CHD). ***Methods*** A total of 200 patients who underwent coronary angiography in Shanghai Xuhui district central hospital from January to December 2019 were selected. According to the results of coronary angiography, 154 patients with CHD were divided to the CHD group which included a single vessel, two-vessel and three-vessel group. And the other 46 people without CHD were selected as the control group. Age, hypertension, smoking history and diabetes history were collected. The level of FMD, peripheral venous blood, blood pressure (systolic blood pressure, diastolic blood pressure) were gathered in all patients. Statistical method was used to compare the FMD in the two groups of patients, and the relationship between FMD and CHD was analyzed. ***Results*** The level of FMD in CHD group was markedly lower than that in control group. The logistic regression analysis showed that decreased FMD was an independent risk factor for CHD, and FMD decreased with the increasing number of diseased coronary branches. Correlation analysis showed that in CHD patients FMD was negatively correlated with CHD risk factors, and positively correlated with high-density lipoprotein. ***Conclusion*** The level of FMD was negatively with the severity of coronary atherosclerosis, and the decrease of FMD was an independent risk factor for CHD. Reduced FMD can predict the occurrence of coronary heart disease.

Key words: flow-mediated dilatation; coronary atherosclerotic heart disease; predictive value

收稿日期：2022-03-03
作者简介：徐敏，副主任医师，研究方向：冠状动脉粥样硬化的机制及危险因素。
通信作者：郑宏超，主任医师，研究方向：心血管急危重症患者抢救，尤其是冠状动脉粥样硬化性心脏病的介入诊治及经桡动脉途径行冠状动脉介入诊治。

现有研究已明确冠状动脉粥样硬化性心脏病（coronary atherosclerotic heart disease，CHD）的发病原因主要是血管内皮功能障碍，与内皮损伤有关。作为检测内皮功能的手段，经肱动脉血流介导的血管舒张功能（flow-mediated dilatation，FMD）能够检测肱动脉的血管内皮受损情况，已成为评估血管内皮功能的无创指标[1]。其原理是在各种刺激下血管扩张，进而改变血流流量及分布，这种现象称为FMD。正常情况下血管内皮会释放一氧化氮从而膨胀血管，若血管内皮功能存在障碍会致使一氧化氮释放减少，从而导致FMD降低[2]。国际上已有研究表明，FMD是心血管事件发生的独立危险要素[3]，但这些研究大多是针对欧美人种，对于亚洲人种特别是我国人群，由于FMD检测方法未广泛普及，故对于这方面研究还较少，FMD与心血管事件的发生是否有关系尚不完全明确。本研究就FMD与CHD的相关性进行探讨，报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

从2019年1月至12月于徐汇区中心医院心内科住院部行冠状动脉造影检查的患者中，排除贫血、近期有输血史（4个月内）、严重肝肾功能不全、肝胆系统疾病、瓣膜性心脏病、心肌桥、血管炎、心肌病、恶性肿瘤、感染性疾病、血液病、急性脑血管意外及酗酒史等，最终选取200例患者。依照诊断CHD的“金标准”[4]，冠状动脉造影显示至少有1个主要血管狭窄≥50%，可确诊CHD，其中154例患者列入CHD组，另外46例患者冠状动脉狭窄＜50%，列入对照组。CHD组按照冠状动脉病变支数进一步分为单支组、双支组及三支组。本研究经医院伦理委员会审批［(2022)科审第(016)号］。

1.2 方法

所有患者均采集空腹外周静脉血5 ml，测定白细胞（white blood cell，WBC）、空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、血脂［高密度脂蛋白（high density lipoprotein，HDL）、低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、三酰甘油（triglyceride，TG）］及超敏C反应蛋白（high sensitivity C-reactive protein，hs-CRP）等；同时，由具有资质的临床医师采集病史，测量血压，询问年龄、吸烟史［本人和（或）其配偶吸烟量超过100支］、糖尿病史及高血压病史等既往史，并记录在病史中。应用欧姆龙FMD血管内皮功能检测仪器（UNEX EF 38G）测定FMD，探头选取频率在7.5～10.0 MHz。依据文献[5]患者取仰卧位，在肘关节以上定位肱动脉的纵切面，显示血管内膜，首先测定静息时肱动脉内径基础值，然后将血压计附于患者前臂肘关节下2～3 cm处，加压至高于患者平素收缩压（systolic blood pressure，SBP）50 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）时停止打气，维持5 min，放气后60～90 s测肱动脉同一部位反应性充血后内径。FMD被界定为充血后肱动脉内径的百分转变率，推算的通用公式：（反应性充血后肱动脉内径－反应性充血前肱动脉内径）/反应性充血前肱动脉内径×100%，正常FMD为5%～10%。

1.3 统计学方法

采用SPSS17.0统计软件进行数据处理分析。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，独立样本资料的均数检验采用两独立样本t检验比较，计数资料以n(%)表示，组间比较采用χ^2检验，单因素方差分析用于多组均数比较，Bonferroni检验用于各组间比较。Pearson相关系数法用于相关分析检测。FMD与CHD的发生风险分析采用两种模型，模型1采用单因素全变量logistic回归分析，模型2在校正年龄、血压、血脂及相关高血压、吸烟及糖尿病既往史等后，采用基于似然比的前进法进行多变量logistic分析。以P＜0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

CHD组和对照组患者在年龄、性别、SBP、舒张压（diastolic blood pressure，DBP）及既往病史等方面比较，差异均无统计学意义（P＞0.05），具有

可比性。CHD 组患者 FMD 低于对照组，hs-CRP、FBG 及 LDL 明显高于对照组，且差异均具有统计学意义（$P < 0.01$），详见表 1。

表 1 患者基线资料比较

Table 1 Comparsion of baseline characteristics in patients

危险因素	CHD组（n=154）	对照组（n=46）	t/χ^2值	P值
男性/n（%）	78（50.65）	22（47.83）	0.11	0.74
年龄/岁	72.25±10.66	69.76±7.65	−1.48	0.14
吸烟史/n（%）	30（19.48）	5（10.87）	1.82	0.18
糖尿病史/n（%）	57（37.01）	12（26.09）	1.87	0.17
高血压史/n（%）	104（67.53）	26（56.52）	0.19	0.17
SBP/mmHg	136.10±14.14	132.72±10.58	−1.50	0.14
DBP/mmHg	74.04±9.31	71.74±7.17	−1.54	0.12
WBC/×10^9·L^{-1}	6.20±1.56	5.77±1.62	−1.60	0.11
hs-CRP/mg·L^{-1}	6.27±3.51	4.72±2.14	−3.67	0.00
FBG/mmol·L^{-1}	5.39±1.11	4.93±0.65	−3.46	0.00
TC/mmol·L^{-1}	4.76±0.61	4.61±0. 96	−1.02	0.31
TG/mmol·L^{-1}	1.82±0.52	1.73±0.52	−1.02	0.30
HDL/mmol·L^{-1}	1.47±0.42	1.48±0.41	0.19	0.85
LDL/mmol·L^{-1}	2.50±0.48	1.91±0.35	−9.00	0.00
FMD/%	4.99±1.41	8.92±1.09	19.94	0.00

2.2 FMD 与 CHD 的 logistic 回归分析结果

以是否存在 CHD 为因变量，以 FMD 为自变量，经全变量 logistic 回归分析（α 入选＝0.1，α 排除＝0.15），发现 FMD 可以进入回归模型，回归系数为 −1.689，比值比（odds ratio，OR）为 0.185（95% 置信区间：0.153 ～ 0.223）。以是否存在 CHD 为因变量，以 FMD、年龄、血压、血糖、炎症指标及各血脂指标为自变量，选用多变量 logistic 回归分析（α 入选＝0.1，α 排除＝0.15），发现 FMD 及 LDL 进入回归模型，回归系数分别为 −1.93 和 2.76（表 2），提示 FMD 下降可能是 CHD 发生的一项独立危险因素。

2.3 FMD 与冠状动脉病变支数的关系

与对照组相比，单支组、双支组及三支组 FMD 均显著下降（$P < 0.01$），且随着病变支数的增加而逐步降低（表 3）。

表 3 FMD 与冠状动脉病变支数的关系（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Relationship between FMD and the number of coronary artery lesions（$\bar{x}\pm s$）

组别	FMD/%
对照组（n=46）	$8.92\pm1.09^{\Delta\#}$
单支组（n=56）	$5.91\pm1.40^{*\#}$
双支组（n=53）	$5.14\pm0.73^{*\Delta}$
三支组（n=45）	$3.65\pm0.98^{*\Delta\#}$

注：与对照组比较，$^*P < 0.01$；与单支组比较，$^{\Delta}P < 0.05$；与双支组比较，$^{\#}P < 0.05$

Note: *vs* the control group, $^*P < 0.01$; *vs* the single vessel disease group, $^{\Delta}P < 0.05$; *vs* two-vessel disease group, $^{\#}P < 0.05$

2.4 CHD 组患者 FMD 与 CHD 其他危险因素关系

将 CHD 组患者的 FMD 与 WBC、FBG、血压及 hs-CRP 等 CHD 危险因素作 Pearson 相关分析，结果显示，FMD 与 HDL 呈正相关，但与 WBC、FBG、TC、LDL、年龄及 SBP 呈负相关，差异有统计学意义（$P < 0.05$），详见表 4。

3 讨论

CHD 的发生一般可以分为内皮功能损害、血管内膜厚度增加及动脉粥样硬化斑块形成这 3 个阶段。国外有研究表明，血管内皮功能损害可能是早期动脉粥样硬化病变的表现，且发生在动脉粥样改变之前，血管内皮功能损害是动脉粥样硬化形成的早期征象[6]。

CHD 的重要危险因素有吸烟、高血压、高血糖、高龄及高血脂等，这些危险因素会损伤血管内皮功

表 2 FMD 与 CHD 发生的 logistic 回归分析结果

Table 2 The results of logistic regression analysis of FMD and CHD

因素	回归系数	标准误	*Wals*值	P值	比值比	95%置信区间
FMD	−1.93	0.37	27.68	0.00	0.15	0.07～0.30
LDL	2.76	1.04	7.10	0.01	15.76	2.07～119.84

表 4 CHD 组 FMD 与 CHD 其他危险的关系

Table 4 Relationship between FMD and other risks of CHD in CHD group

危险因素	*r*值	*P*值
WBC	−0.18	0.03
FBG	−0.212	0.01
TC	−0.28	0.00
TG	−0.08	0.32
HDL	0.31	0.00
LDL	−0.28	0.00
hs-CRP	−0.06	0.48
年龄	−0.18	0.02
SBP	−0.16	0.04
DBP	0.09	0.28

能，而从动脉粥样硬化进程开始，血管内皮功能障碍就扮演着重要角色[7]。血管的舒张功能可以分为内皮依赖性和非内皮依赖性。内皮依赖性的舒张功能是指内皮细胞在生理或药物的作用下释放一氧化氮，引起血管舒张，有赖于内皮功能的结构和功能正常；非内皮依赖性血管舒张功能是在硝酸甘油等扩血管药作用下形成的血管扩张，不需要依赖完整的内皮细胞功能。通常 CHD 患者受危险因素的影响，血管内皮的结构和功能受到破坏，对外界影响的各项生理反馈降低，内皮依赖性血管舒张活性减弱，而通过 FMD 检测能了解内皮依赖性血管舒张功能变化，是评判血管内皮功能好坏的重要方法之一[8]。通过对患者进行 FMD 检测，可以及时发现患者血管内皮功能的改变，并对动脉粥样硬化性心脑血管疾病进行早期预测、及时干预。

本研究显示，与对照组患者相比，CHD 组患者的 FMD 显著降低。logistic 分析结果显示，在校正年龄、高血压、糖尿病及高血脂等危险因素后，FMD 下降与 CHD 的发生独立相关，且随着 CHD 的病变支数增加，FMD 明显下降。推测 FMD 会随着冠状动脉病变支数的增加而降低的原因，可能为肱动脉和冠状动脉的血管性状均为弯曲性，可对血流模式造成影响，冠状动脉内皮功能损害与外周动脉改变呈现明显的一致性[9]；另一个原因可能为 LDL 作为明确的 CHD 危险因素，能通过多种形式对一氧化氮通路造成损伤，使得具有舒张功能的一氧化氮等分泌物释放量减少，从而影响外周血管的舒张功能，导致 FMD 下降[10]。而已有研究表明，LDL 水平与冠状动脉病变的严重程度呈明显正相关[11]。Anderson 等[12] 研究亦显示，FMD 评价的肱动脉内皮依赖性舒张功能与血管造影评价的冠状动脉内皮舒张反应之间有关联。国内学者张金甲等[13] 将 280 例 CHD 患者和 160 例健康受试者作为对照组纳入研究，证实 CHD 组的 FMD 明显低于对照组，且对照组、单支冠状动脉病变组及多支冠状动脉病变组的 FMD 呈降低趋势。何伯琴[14] 的研究结果亦显示，随着冠状动脉病变程度加重，冠状动脉病变支数及 Gensini 积分增加，FMD 则逐步降低。而国外学者 Siasos 等[15] 研究发现，FMD 测量值的下降可作为心血管疾病的独立预测因素。这些国内外研究结果均与本研究结果相符。

本研究将 CHD 组患者的 FMD 与 CHD 危险因素进行相关分析，结果显示，FMD 与 WBC、FBG、TC、LDL、年龄及 SBP 呈负相关，而与 HDL 水平呈正相关，FMD 虽与 DBP 呈正相关，但无统计学意义，这进一步证实了血糖、血脂、血压及炎症因素等 CHD 传统危险因素导致 CHD 患者血管内皮功能受损，进而导致 FMD 的下降，这或可说明 FMD 降低亦是 CHD 发病的危险因素之一。

传统的 CHD 危险因素与动脉粥样硬化的保护性因子存在复杂的相互作用，使其对心血管疾病的风险评估有限，而血管内皮功能失调始于大多数心血管疾病的早期阶段，FMD 评估血管舒张功能具有无创性、准确性、可重复性，对于心血管疾病的评估具有更大的优势。

4 结论

FMD 降低可作为 CHD 发生的独立危险因素，并随着冠状动脉病变支数的增加而逐渐降低。FMD 的检测便捷、无创、省时省力，易被患者接受，在检测 CHD 传统危险因素时可同时测量 FMD 作为参

考，以帮助尽早干预，减少 CHD 的发生。但目前国内 FMD 检测尚未完全普及，相关的临床研究仍较少，缺乏足够的数据提供参考，且本研究样本量较少，需要更大规模的样本量作进一步研究。

参考文献：

[1] Matsui S, Kajikawa M, Maruhashi T, *et al*. New assessment of endothelial function measured by short time flow-mediated vasodilation: comparison with conventional flow-mediated vasodilation measurement[J]. Int J Cardiol, 2018, 265: 24-29.

[2] 方砚, 王效浣, 郭朝霞. 血流介导性血管扩张评价心血管病患者肱动脉内皮功能的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(5): 793-796.

[3] Sugamata W, Nakamura T, Uematsu M, *et al*. Combined assessment of flow-mediated dilation of the brachial artery and brachial-ankle pulse wave velocity improves the prediction of future coronary events in patients with chronic coronary artery disease[J]. J Cardiol, 2014, 64(3): 179-184.

[4] 陈灏珠. 实用心脏病学[M]. 第5版. 上海: 上海科学技术出版社, 2016: 360.

[5] Kishimoto S, Kajikawa M, Maruhashi T, *et al*. Endothelial dysfunction and abnormal vascular structure are simultaneously present in patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. Int J Cardiol, 2017, 231: 181-187.

[6] Markus J, Kähönen M, Laitinen T, *et al*. Effect of age and sex on carotid intima-media thickness, elasticity and brachial endothelial function in healthy adults: the cardiovascular risk in young Finns study[J]. Eur Heart J, 2008, 29(9): 1198-1206.

[7] Kabutoya T, Hoshide S, Kario K. Integrated flow-mediated vasodilation response predicts cardiovascular events in elderly patients with cardiovascular risk factors: the Japan morning surge-home blood pressure study[J]. J Am Soc Hypertens, 2018, 12(5): 340-345.

[8] 曹海学, 史学功, 朱红军, 等. 冠心病患者颈动脉粥样硬化和肱动脉舒张功能的超声检测[J]. 中国临床保健杂志, 2010, 13(2): 150-153.

[9] 尹少燕, 邝绍樑. 超声检测颈动脉股动脉内中膜厚度及肱动脉血管内皮功能对冠心病的诊断价值[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(14): 2678-2679.

[10] 张秀洲, 刘福艳, 李静, 等. 血管内皮功能和同型半胱氨酸对老年冠心病患者发病的相关性探讨[J]. 中华老年心脑血管杂志, 2015, 17(12): 1268-1270.

[11] 沈月爽, 赵鲁杭, 杨家虎, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与老年冠心病患者冠脉病变程度的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(18): 3817-3819.

[12] Anderson TJ, Uehata A, Erhard MD, *et al*. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations[J]. J Am Coll Cardiol, 1995, 26(5): 1235-1241.

[13] 张金甲, 王华录, 王菊梅, 等. 颈动脉粥样硬化、肱动脉内皮功能及血脂水平与冠心病的相关性研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(28): 85-87.

[14] 何伯琴. 肱动脉介导血管内皮舒张功能与冠心病的相关性研究[J]. 中国乡村医药, 2017, 24(16): 16-17.

[15] Siasos G, Zografos T, Oikonomou E, *et al*. Flow-mediated dilation: is it just a research tool or a useful biomarker for cardiovascular prognosis[J]. Int J Cardiol, 2015, 180: 154-157.

（编辑：王　佳）