

# 静息心率与血管内皮功能

王晓丽 综述 王文棣 郑兴厂 审校

(青岛市妇女儿童医院呼吸科, 山东 青岛 266034)

**【摘要】** 研究显示, 升高的静息心率与心血管事件发生率增加和远期生存率降低密切相关, 每个心动周期动脉内的血流都会对血管壁产生一定的机械应力, 这种机械应力可能损害血管内皮细胞功能, 而血管内皮细胞功能障碍恰恰是动脉粥样硬化形成的先决条件。由此推断, 减慢心率可保护血管内皮功能, 进而延缓动脉粥样硬化进展, 其可能机制是通过改变机械应力、降低组织疲劳和延长稳定层流时相获得持久切应力实现的。现就静息心率对血管内皮细胞功能的影响及其机制做一综述。

**【关键词】** 静息心率; 血管内皮细胞; 机械应力

**【中图分类号】** R5

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.03.025

## Resting Heart Rate and Vascular Endothelial Function

WANG Xiaoli, WANG Wendi, ZHENG Xingchang

(Department of Respiratory, Women and Children's Hospital of Qingdao City, Qingdao 266034, Shandong, China)

**【Abstract】** Numerous studies demonstrate that an increased resting heart rate is associated with the onset of cardiovascular events and reduces lifespan in humans. Each cardiac cycle imposes a mechanical constraint on the arteries, and this mechanical stress damages the vascular endothelium, its dysfunction being the prerequisite for atherosclerosis. Consequently, reducing heart rate could protect the endothelium and slow the onset of atherosclerosis. By extrapolating, the potential mechanisms by which reducing heart rate could be beneficial to the endothelium are likely a combination of a reduction in mechanical stress and tissue fatigue and a prolongation of the period of steady laminar flow, and thus sustained shear stress. This article examines the mechanism of resting heart rate effects on vascular endothelium cell function.

**【Key words】** Resting heart rate; Vascular endothelial cell; Mechanical stress

升高的静息心率(RHR)是心血管死亡及全因死亡的一个独立危险因素<sup>[1-3]</sup>, RHR与寿命的相关性却很少受到关注。心率是冠状动脉灌注量及心肌耗氧量的主要决定因素, RHR降低了心肌缺血阈值, 并通过对血管内皮细胞(VEC)的负效应潜在地加速动脉硬化形成。从第一次心脏搏动开始, VEC开始老化。随着老化, VEC逐渐失去保护动脉壁的能力, 从而促进血小板黏附及白细胞渗透, 降低平滑肌细胞抗增殖的能力, 并增加炎症因子及氧化应激标志物的表达<sup>[4-5]</sup>。在体内每次心脏搏动导致的机械损害是不可避免的, 从逻辑上讲心血管疾病危险因素的增加将扩大每次心脏搏动所引起的损害并缩短血管寿命, 虽然这整个概念仍是一个假设。

### 1 RHR增加的原因

窦性心动过速为心率>100次/min, 可见于发热、心脏的交感神经激动(休克或半休克、失血)以及心脏

毒性反应(心率减弱反射性地引起交感神经激动增加使心率加快)。在人类, 心理应激、肥胖及高血糖可引起交感神经激动增加引起RHR增加。Nagae等<sup>[6]</sup>证实氧化应激在调节血压和心率方面的重要性。氧化应激产生的活性氧物质有利于一氧化氮(NO)(交感神经传递的调节者)降解, 氮氧化物可能通过兴奋外周及中枢的副交感神经而抑制交感神经的活性减慢心率, 糖尿病及高血压的患者存在氧化应激使交感神经兴奋性增加下调了上述通路<sup>[7]</sup>。NO较强烈地抑制交感神经激动故可调节心率。目前, 无相关研究从基因组水平来阐明RHR的遗传相关性。

### 2 增加内皮功能障碍的心血管危险因素

血液流动对血管壁产生机械应力, 包括切应力、周应力和压应力等。其中切应力被认为是与动脉粥样硬化发生及斑块破裂最为相关的力学因素, 生理状态下血流切应力(10~70 dynes/cm<sup>2</sup>)为一种复杂的调

节因子,调节 VEC 的基因表达。其生理作用为:(1)在人类,除外大的弹性动脉管腔,切应力刺激 VEC 引起生理上的 NO 及少量的前列环素的产生增加,并引起动脉分支扩张效应。(2)持续的切应力维持着一氧化氮合酶(NOS)的表达及 NO 的释放,降低血小板聚集,中性粒细胞黏附,炎症因子、收缩因子和自由基的产生。(3)VEC 根据切应力的变化调节血管舒张及养分输送,以适应代谢需求<sup>[8]</sup>。切应力过低或过高时不再起调节作用,前者发生在每个心跳周期的冠状动脉循环,促进无斑块处动脉过度塑形并发展为高危斑块<sup>[9]</sup>;后者发生在动脉瓣以及复杂的动脉粥样硬化斑块和支架植入处,因局部僵硬不会随着收缩压及内皮切应力而扩张。Takuro 等提出冠状动脉内皮功能障碍与动脉顺应性降低及壁切应力增加有关<sup>[10]</sup>。Virginie 等证实机械应力不仅可诱导弹性动脉疲劳及顺应性下降,还扩大了严重脂质紊乱诱导的内皮损害<sup>[11]</sup>。

患有严重冠状动脉疾病的人群,其 VEC 暴露于多种危险因素中(高血压、糖尿病、吸烟、高血脂、肥胖、体力活动过少、高龄等),所有的危险因素共同作用于 VEC,加剧其损伤老化,促进动脉粥样硬化形成。高血压增加外周阻力使每次心搏的机械应力增加,扩大对 VEC 的损害效应。因此,RHR 与高血压在影响心血管病死率方面具有协同效应<sup>[12]</sup>。

### 3 心率增加与内皮功能障碍的潜在联系

血管是富有弹性的管腔,其压力主要来源于心脏收缩。每次心脏收缩,向主动脉射血,动脉壁扩张适应此压力。收缩期末,动脉瓣关闭,主动脉弹性回缩驱动血液流向外周,随后舒张末期内径恢复,心脏收缩往复运动。这种机械应力很大部分取决于动脉壁管腔的顺从性。若整个血管树失去弹性,需要收缩期产生更大的压力及心率加快才能保证血液通过整个血管树。高血压增加了外周阻力,带来了更大的机械压力,往复的血液循环扩大了机械压力,增加了内皮损害。

心率对切应力和内皮功能的影响表现在改变了黏稠的血液通过血管壁内部和内皮细胞表面的每个单元产生的摩擦力。生理条件下血流切应力是内皮一氧化氮合酶(eNOS)催化 NO 生成的重要刺激,在血管张力和血管直径的调节中起重要作用。处于静息状态的 VEC、eNOS 与 caveolin-1 相结合,共同定位于 caveolae;但 VEC 可直接感受循环刺激,如切应力作用下,caveolae/caveolin-1 通过不同的信号转导通路或一系列调节蛋白促使 eNOS 与 caveolin-1 分离并快速有效地活化。此外,血流可引起 eNOS 磷酸化,有效

地调节 eNOS 的活性。eNOS 的活化又引起血管内皮 NO 的快速释放,从而引起一系列生物学功能的改变<sup>[13]</sup>。在体内,血流切应力调节 eNOS 活性的机制还有待进一步的阐明。

舒张期冠状动脉呈顺向血流,收缩期心肌收缩压迫心内膜下冠状动脉甚至发生逆流。在体内,此种现象仅发生在冠状动脉。血流切应力在冠状动脉是不均等的,其平均值  $<10 \text{ dynes/cm}^2$ ,导致 NO 产生减少,降低了其抗机械压力的保护作用,故冠状动脉是早期内皮功能障碍的主要位点,接着动脉粥样硬化形成。RHR 缩短了舒张期冠状动脉的灌注时程,导致血液双向流动,平均切应力降低及保护性 NO 的释放减少,最后可能促进了内皮功能障碍。

### 4 内皮功能障碍与心血管事件

VEC 能合成和分泌多种血管活性物质,在维持血管正常结构和血液功能方面发挥重要作用。研究表明,血管损伤后内皮细胞分泌的促增殖和缩血管物质明显占优势<sup>[5]</sup>。虽然平滑肌增生是构成血管增殖的直接病因,但内皮损伤在增殖性血管疾病发病中可能起着始动和促进的作用。随年龄的增长,包括内皮功能在内的各项生理功能均下降。这种内皮功能障碍归因于循环中 NO 产生和释放的减少,以及由此促进了炎症反应及氧化应激的增加<sup>[14]</sup>,结果导致动脉壁弹性降低,动脉硬化程度加重,进而增加收缩压及脉压差,后两者又进一步加剧动脉硬化的发展,最终增加高血压、心肌梗死和脑卒中的发生风险。

### 5 心率对预后的影响

不规则的切应力及机械应力对 VEC 有害。降低心率,舒张期血流灌注量增加,可以延长稳定层流时像获得持久切应力;降低心率可改变机械应力,降低组织疲劳,有益于血管内皮功能。此外,降低心率也可增加压力感受器反射的敏感性,有利于血压的短期调节及心血管预后<sup>[8]</sup>。

Levy 等<sup>[15]</sup>在 1945 年提出心率对预后的影响,作者表明窦性心动过速的患者随年龄增加,高血压的发生率是正常心率时的两倍多。大量的证据显示,RHR 加速了动脉粥样硬化进程<sup>[16-18]</sup>。具有血管扩张功能的  $\beta$  受体阻滞剂如奈比洛尔和卡维地洛已被证实可改善内皮功能及代谢<sup>[19-20]</sup>。规律运动可减慢 RHR,改善内皮功能,降低血压以及优化代谢途径,对心血管系统有益<sup>[21]</sup>。

伊伐布雷定通过降低窦房结舒张期去极化  $I_f$  电流的峰值减慢心率,使舒张期延长,不影响血压及心肌收缩力。Custodis 等<sup>[22]</sup>研究显示,伊伐布雷定降低心率能减少主动脉根部及升主动脉粥样斑块的面积。

BEAUTIFUL 研究显示伊伐布雷定不影响总体人群心血管病死亡率、因心力衰竭或心肌梗死住院等一级终点事件,但能显著降低心率  $>70$  次/min 亚组患者的冠心病事件发生率达 22%,致死性及非致死心肌梗死率 36%,冠状动脉再血管化 30%<sup>[23]</sup>。SHIFT 研究首次明确证实伊伐布雷定通过单独减慢心率显著降低了心力衰竭患者的住院率及病死率<sup>[24]</sup>。然而,除了降低 RHR,伊伐布雷定潜在的血管保护机制仍待阐明。

## 6 小结

长期 RHR 对心血管系统有害<sup>[25-26]</sup>。每次心搏赋予 VEC 一个机械应力,随着时间的推移更加明确,亿万次的机械应力可诱导损伤 VEC。机械应力不可避免,但个体间存在差异。高血压、吸烟、脂质紊乱、糖尿病等心血管危险因素扩大了机械应力引起的损害。Tarry-Adkins 等<sup>[27]</sup>发现机械应力和修复开始于子宫内,动脉粥样硬化在童年后发展,因此早期控制危险因素将使患者获益。降低非生理性的高 RHR,将是增加健康生命年限的一种方式。

## [ 参 考 文 献 ]

- [1] Williams BA, Merhige ME. The prognostic association between resting heart rate and cardiac death—Myocardial perfusion defects as a potential mechanism [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221: 445-450.
- [2] Opdahl A, Ambale Venkatesh B, Fernandes VR, et al. Resting heart rate as predictor for left ventricular dysfunction and heart failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12): 1182-1189.
- [3] Ogliari G, Mahinrad S, Stott DJ, et al. Resting heart rate, heart rate variability and functional decline in old age [J]. *CMAJ*, 2015, 187(15): E442-E449.
- [4] Whelton SP, Nara V, Michael J, et al. Blaha association between resting heart rate and inflammatory biomarkers (high-sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen) (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(4): 644-649.
- [5] Csiszar A, Ungvari Z, Edwards JG, et al. Endothelium-mediated control of vascular tone: COX-1 and COX-2 products [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(3): 894-912.
- [6] Nagae A, Fujita M, Kawarazaki H, et al. Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain mediates arterial pressure elevation in obesity-induced hypertension [J]. *Circulation*, 2009, 119: 978-986.
- [7] Danson EJ, Li D, Wang L, et al. Targeting cardiac sympatho-vagal imbalance using gene transfer of nitric oxide synthase [J]. *Mol Cell Cardiol*, 2009, 46: 482-489.
- [8] Thorin E, Thorin-Trescases N. Vascular endothelial ageing, heartbeat after heartbeat [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84: 24-32.
- [9] Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS, et al. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress [J]. *Circulation*, 2010, 121: 2092-2101.
- [10] Takumi T, Yang EH, Mathew V, et al. Coronary endothelial dysfunction is as-

sociated with a reduction in coronary artery compliance and an increase in wall shear stress [J]. *Heart*, 2010, 96: 773-778.

- [11] Bolduc V, Drouin A, Gillis MA, et al. Heart rate-associated mechanical stress impairs carotid but not cerebral artery compliance in dyslipidemic atherosclerotic mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301: 2081-2092.
- [12] Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy [J]. *Drugs*, 2006, 66: 133-144.
- [13] 杨琼, 武春艳, 江璐, 等. 剪切应力-内皮细胞-Caveolin-1 信号通路在动脉粥样硬化中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(3): 237-240.
- [14] Custodis F, Schimmer SH, Baumhäkel M, et al. Vascular pathophysiology in response to increased heart rate [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 1973-1983.
- [15] Levy RL, White PD, Stroud WD. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension [J]. *JAMA*, 1945, 129: 585-588.
- [16] Dominguez-Rodriguez A, Blanco-Palacios G, Abreu-Gonzalez P. Increased heart rate and atherosclerosis: potential implications of ivabradine therapy [J]. *World J Cardiol*, 2011, 3(4): 101-104.
- [17] Woodward M, Webster R, Murakami Y, et al. The association between resting heart rate, cardiovascular disease and mortality: evidence from 112,680 men and women in 12 cohorts [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2014, 21(6): 719-726.
- [18] Whelton SP, Blankstein R, Al-Mallah MH, et al. Association of resting heart rate with carotid and aortic arterial stiffness: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Hypertension*, 2013, 62(3): 10. 1161.
- [19] Fongemie J, Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence [J]. *Drugs*, 2015, 75(12): 1349-1371.
- [20] Park KH, Park WJ. Endothelial dysfunction: clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(9): 1213-1225.
- [21] Seals DR, Jablonskici KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 120(9): 357-375.
- [22] Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress improves endothelial function and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2008, 117: 2377-2387.
- [23] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372: 807-816.
- [24] Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2010, 376: 875-885.
- [25] Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, et al. Long-term cardiovascular risks associated with an elevated heart rate: The Framingham Heart Study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014 Jun; 3(3): e000668.
- [26] Steinberg BA, Kim S, Thomas L, et al. Increased heart rate is associated with higher mortality in patients with atrial fibrillation (AF): results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of AF (ORBIT-AF) [J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(9): e002031.
- [27] Tarry-Adkins JL, Martin-Gronert MS, Chen JH, et al. Maternal diet influences DNA damage, aortic telomere length, oxidative stress, and antioxidant defense capacity in rats [J]. *FASEB*, 2008, 22: 2037-2044.

收稿日期: 2015-12-02 修回日期: 2016-01-28