

# 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

方砚 王效浣 郭朝霞

(甘肃省人民医院心内科,甘肃 兰州 730000)

**【摘要】**近年来开展的利用血流介导的内皮依赖性血管舒张反应检测肱动脉内皮功能的方法,已广泛被用来作为评价心血管疾病血管内皮功能的无创指标。现将肱动脉舒张反应在心力衰竭的发病机制、冠心病的诊治以及预后评估等方面应用的国内外最新进展进行综述。

**【关键词】**血流介导的内皮依赖性血管舒张反应;内皮功能;心力衰竭;冠心病

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.032

## Flow-mediated Vasodilation Evaluation of Brachial Artery Endothelial Function in Patients with Cardiovascular Disease

FANG Yan, WANG Xiaohuan, GUO Zhaoxia

(Department of Cardiology, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, Gansu, China)

**【Abstract】**Flow-mediated vasodilation evaluation of brachial artery endothelial function in recent years, has become the most widely used non-invasive means, and it has been an indicator used to assess vascular function. This article introduces the flow-mediated vasodilation evaluation of brachial artery endothelial function, and reviewed its advancement on the application of pathogenesis of heart failure, the protective effect of cardiac rehabilitation on endothelial function in patients with heart failure, diagnosis and treatment of coronary heart disease and other cardiovascular fields.

**【Key words】**Flow-mediated vasodilation; Endothelial function; Heart failure; Coronary heart disease

近年来开展的利用血流介导的内皮依赖性血管舒张反应检测肱动脉内皮功能的方法<sup>[1]</sup>,已广泛成为评价血管内皮功能的无创指标。在心力衰竭的发病机制、冠心病的早期诊断、药物保护血管内皮功能的评估等领域均有价值。

### 1 血流介导的内皮依赖性血管舒张反应

#### 1.1 原理

正常血管在各种生理和化学刺激下,通常会通过扩张血管来改变血管血流流量以及分布。这种现象被定义为血流介导性血管扩张(flow-mediated vasodilation,

FMD)反应。FMD的直接原因是血管内皮细胞释放的一氧化氮(nitric oxide, NO),而引起内皮功能障碍最关键的原因就是NO释放减少,从而导致血管壁对刺激的异常舒张反应,通常表现为血管舒张反应减低。

#### 1.2 方法

2002年发表了关于FMD的指南<sup>[2]</sup>,指南明确了FMD的操作方法:在肘关节以上定位肱动脉的纵切面,清晰显示前后壁的血管内膜,在血管舒张末期,分别测量休息时、反应性充血后肱动脉的内径,首先测定静息时肱动脉基础值,然后将血压计附于患者前臂

基金项目:甘肃省中医药管理局科研课题(GZK-2018-44)

通讯作者:王效浣;E-mail: wangxh@126.com

肘关节下 2~3 cm 处,加压至高于收缩压 50 mm Hg (1 mm Hg=0.133 3 kPa) 时停止打气,维持 5 min,放气后 60~90 s 内测肱动脉同一部位反应性充血后内径。7.5 MHz 超声探头的分辨率为 0.1~0.5 mm,血管内径变化即使为 1.0 mm 也可以非常精确地进行测量。FMD 被定义为充血后肱动脉内径的百分变化率, FMD 的计算公式为:(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%。正常人的 FMD 为 5%~10%。

## 2 FMD 与心力衰竭

心力衰竭是超过 65 岁人群入院最常见的病因。尽管射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection, HFpEF)的病理机制仍不是很清楚,但越来越多的证据表明内皮功能障碍的确参与其中。Kishimoto 等<sup>[3]</sup>研究表明,与正常对照组相比,HFpEF 患者的 FMD 指标较低[(2.9±2.1%):(4.6±2.7%), $P=0.000\ 2$ ],这提示 FMD 在 HFpEF 的发生发展中起到重要的作用。然而在 HFpEF 患者中,内皮功能障碍到底是因还是果呢? 2013 年,Paulus 假设内皮功能障碍在 HFpEF 中起到一个重要的始动因素的作用,他提出全身性的炎症状态导致了冠状动脉微循环的内皮功能障碍,从而推动了 HFpEF 的发生,这种冠状动脉微循环内皮的炎症不仅存在于 HFpEF 的动物模型,也存在于人体心脏活组织检查中<sup>[4]</sup>。由内皮功能障碍导致的 NO 释放的减少,再通过 SGC-CGMP-PKG 通路影响临近的心肌细胞以及成纤维细胞,进而加重心力衰竭。基于内皮功能障碍在早期阶段的可逆性,在心力衰竭患者中针对内皮功能障碍的治疗已作为一个重要的治疗靶点。心脏康复治疗(cardiac rehabilitation, CR)<sup>[5-8]</sup>是一种最有效的改善内皮功能,甚至纠正内皮功能障碍的手段。一项量化有氧运动强度对心力衰竭患者 FMD 作用的 meta 分析<sup>[9]</sup>显示,无论是强有力的还是适中的运动强度都会对心力衰竭患者的 FMD 带来益处。然而,CR 在 HFpEF 与射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection, HFrEF)之间的作用有没有区别呢? Tanaka 等<sup>[10]</sup>使用 FMD 对 40 例 HFpEF 以及 38 例 HFrEF 接受 CR 治疗的患者进行内皮功能改善的对比分析,结果显示,CR 可使 HFrEF 的患者有更大的获益( $P<0.01$ ),而提高了的 FMD 可能是这种获益的根源。Oikonomou 等<sup>[11]</sup>研究表明,40 mg/d 阿托伐他汀与 10 mg/d 比较,两组均可以改善心力衰竭患者的 FMD(40 mg 他汀类药物治疗后与治疗前 FMD 对比,

$P=0.001$ ;10 mg 他汀类药物治疗后与治疗前 FMD 对比, $P=0.08$ ),并增加循环中内皮祖细胞,提示阿托伐他汀可以通过增加血循环中内皮祖细胞的数量改善心力衰竭患者的内皮功能。

## 3 FMD 与冠心病

### 3.1 FMD 与稳定型心绞痛

在动脉粥样硬化进程的开始<sup>[12]</sup>,血管内皮功能障碍就扮演了重要的角色。Park 等<sup>[13]</sup>研究表明,冠状动脉造影术后明确诊断的 134 例稳定型心绞痛患者,随访 4.2 年,其中 36 例患者发生心血管事件,ROC 分析显示,FMD-AUC<sub>120</sub><5.6 预测稳定型心绞痛患者心血管事件的发生率增加(log rank 4.15,  $P=0.041$ )。Sugamata 等<sup>[14]</sup>的研究结果表明稳定性冠心病患者随访 8.5 年,FMD 是心血管事件发生的独立预测因子( $HR\ 0.914$ ,95%  $CI\ 0.826\sim0.989$ , $P=0.008$ ),传统的危险因素只有在补充了 FMD 后才可以更好地预测心血管事件的发生。

### 3.2 FMD 与急性冠脉综合征

内皮功能紊乱是血管结构异常的早期阶段,同时,内皮功能紊乱也刺激了血小板的活化与聚集,这一切均可以导致急性冠状动脉事件。Careri 等<sup>[15]</sup>研究表明,与稳定型心绞痛患者对比,非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(non-ST-segment elevation acute coronary syndrome, NSTEMI-ACS)患者的 FMD 明显下降[(2.1±1.2%):(4.8±1.9%), $P<0.001$ ],随访 3 个月后,NSTEMI-ACS 患者 FMD 较稳定型心绞痛患者明显得到改善[(5.7±2.6%):(5.5±1.7%), $P=0.93$ ],急性期过后仍然持续降低的 FMD 是冠心病事件的独立预测因素( $HR\ 0.78$ ,95%  $CI\ 0.61\sim0.99$ , $P=0.04$ )。内皮功能障碍也参与 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI)的发生发展<sup>[16]</sup>。一项研究结果表明,与无早发冠心病家族史的健康儿童对比,有早发 STEMI 家族史的健康儿童的 FMD 明显降低[(8.0±2.9%):(10.7±3.1%), $P=0.007$ ]。

### 3.3 FMD 与经皮冠脉介入术

内皮功能降低可以预测经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗后患者心脑血管事件的发生<sup>[17]</sup>。在一组放置了药物洗脱支架的 58 例稳定型心绞痛患者中,随访 21 个月,随访终点为心脏猝死、非致死性心肌梗死、脑血管事件以及

冠状动脉支架内再狭窄等。术后测得的 FMD 低的患者 (FMD < 4.2%), 随访终点事件发生率明显高于 FMD 高的患者, Cox 回归分析结果显示, 降低的 FMD 是支架植入术后心脑血管事件发生的独立预测因子 (HR 2.77, 95% CI 1.23 ~ 6.19,  $P=0.01$ )。研究结果还显示<sup>[18]</sup>, 内皮功能障碍与支架内再狭窄相关, Li 收集了 483 例接受了 PCI 的 STEMI 患者, 测定了血管紧张素 II 1 型受体 (AT<sub>1</sub>R) 基因多态性, 发现 CC AT<sub>1</sub>R 基因型有着明显降低的 FMD ( $P<0.05$ ), 而 CC AT<sub>1</sub>R 基因型与支架内再狭窄相关, 提示这一分型患者更容易存在内皮功能障碍。

#### 4 FMD 与药物治疗

血管紧张素转换酶抑制剂是众所周知的对改善内皮功能状态影响最大的药物, 而关于该药物与改善内皮功能的相关试验, 大部分都是由 FMD 进行评估的。研究结果还显示<sup>[19-21]</sup>, 钙离子拮抗剂、阿司匹林、 $\beta$  受体阻滞剂等均可以改善动脉粥样硬化患者的 FMD。他汀类药物在合并有高血脂的冠心病患者中的应用, 不仅可以提高心肌灌注, 而且可以改善 FMD<sup>[22-27]</sup>。Zhang 等<sup>[28]</sup> 研究认为, 曲美他嗪联合黄连素治疗冠状动脉疾病合并高血压病患者, 可以明显提高 FMD [治疗前和治疗后为 (5.03  $\pm$  0.95)% : (14.02  $\pm$  2.39)% ,  $P<0.05$ ], 并且发现 eNOS mRNA 的表达明显增加, 血浆 NO 浓度也明显提升, 从而改善内皮功能, 对冠状动脉疾病合并高血压病患者起到治疗作用。Sawada 等<sup>[29]</sup> 在冠心病合并新发胰岛素抵抗患者中发现, 二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 不仅可以改善餐后高甘油三酯血症以及胰岛素抵抗状态, EPA 还可以改善由 FMD 反应的内皮功能障碍。

#### 5 FMD 与其他心血管疾病

Rocha 等<sup>[30]</sup> 比较高血压组和正常对照组, 分别在静息状态和 30 min 强度训练后, 测量 FMD、内皮活化、凋亡以及内皮祖细胞等指标, 研究结果发现, 在正常对照组, 运动引起 FMD 升高, 内皮功能状态活化, 而在高血压组, 静息状态下的 FMD 下降并且存在内皮凋亡, 运动后内皮修复能力明显受损, 提示内皮功能障碍在高血压病的发生发展中起到了重要作用。Kumar 等<sup>[31]</sup> 研究结果表明, 与正常对照组比较, 扩张型心脏病患者的 FMD 明显下降 (扩张型心脏病患者: 正常对照组, 4.37% : 8.35% ,  $P=0.001$ ), 提示内皮功能障碍

参与扩张型心肌病的发生发展。Malhotra 等<sup>[32]</sup> 研究表明, 明确诊断妊娠高血压或子痫前期的初孕妇与正常初孕妇对比, 从早期妊娠到晚期妊娠有着更加明显下降的 FMD 指标 (OR 1.303, 95% CI 1.088 ~ 1.562,  $P=0.004$ )。以上结果提示, FMD 可作为无创的检测手段用来预测初孕妇妊娠高血压以及子痫前期的发展。

然而, FMD 的开展仍面临挑战, 它需对操作者进行专业的培训, 操作需标准的流程以及严格的质量监控。目前, 半自动测量 FMD 的仪器已在日本上市, UNEXEF 克服了上述种种挑战, 可自动追踪血管壁, 并且实时对 FMD 进行测量, 这样, 就可减少与操作者相关的测量误差, 目前许多日本的研究者都已采用 UNEXEF 进行心血管领域对血管功能的评估。期望不久的将来, 肱动脉内皮依赖性舒张功能的测定可作为心血管疾病的诊治以及判断预后的“金标准”, 从而在临床上广泛推广。

#### 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] Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39(2): 257-265.
- [3] 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.
- [4] Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *JACC Heart Fail*, 2016, 4(4): 312-324.
- [5] Russomanno G, Corbi G, Manzo V, et al. The anti-ageing molecule sirt1 mediates beneficial effects of cardiac rehabilitation [J]. *Immun Ageing*, 2017, 14: 7.
- [6] Kato M, Masuda T, Ogano M, et al. Stretching exercises improve vascular endothelial dysfunction through attenuation of oxidative stress in chronic heart failure patients with an implantable cardioverter defibrillator [J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2017, 37(2): 130-138.
- [7] Guiraud T, Labrunée M, Besnier F, et al. Whole-body strength training with Huber Motion Lab and traditional strength training in cardiac rehabilitation: a randomized controlled study [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2017, 60(1): 20-26.
- [8] Tanaka S, Sanuki Y, Ozumi K, et al. Heart failure with preserved vs reduced ejection fraction following cardiac rehabilitation: impact of endothelial function [J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(8): 886-892.
- [9] Pearson MJ, Smart NA. Aerobic training intensity for improved endothelial func-

- tion in heart failure patients; a systematic review and meta-analysis[J]. *Cardiol Res Pract*, 2017, 2017; 2450202.
- [10] Tanaka S, Sanuki Y, Ozumi K, et al. Heart failure with preserved vs reduced ejection fraction following cardiac rehabilitation; impact of endothelial function [J]. *Heart Vessels*, 2018, 33(8): 886-892.
- [11] Oikonomou E, Siasos G, Zaromitidou M, et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2): 159-164.
- [12] Kabutoya T, Hoshida 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.
- [13] Park KH, Han SJ, Kim HS, et al. Impact of Framingham risk score, flow-mediated dilation, pulse wave velocity, and biomarkers for cardiovascular events in stable angina[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(10): 1391-1397.
- [14] 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.
- [15] Careri G, Nerla R, di Monaco A, et al. Clinical correlates and prognostic value of flow mediated dilation in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111; 51-57.
- [16] Lanza GA, Scalone G, Barone L, et al. Platelet reactivity and endothelial function in children of patients with early acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32; 2042-2049.
- [17] Kubo M, Miyoshi T, Oe H, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in patients undergoing percutaneous coronary intervention in the era of drug-eluting stents[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2015, 15; 102.
- [18] Li Y, Chen F, Zhang X, et al. Angiotensin type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction and in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7350-7357.
- [19] Peller M, Ozierański K, Balsam P, et al. Influence of beta-blockers on endothelial function; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Cardiol J*, 2015, 22(6): 708-716.
- [20] Radenkovic M, Stojanovic M, Prostran M. Calcium channel blockers in restoration of endothelial function; systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Curr Med Chem*, 2018, Jul 13. DOI: 10.2174/0929867325666180713144806 [Epub ahead of print].
- [21] Eguchi K, Hoshida S, Kario K. Effects of celiprolol and bisoprolol on blood pressure, vascular stiffness, and baroreflex sensitivity[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(7): 858-867.
- [22] Miyamoto M, Kotani K, Taniguchi N. Effect of non-antihypertensive drugs on endothelial function in hypertensive subjects evaluated by flow-mediated vasodilation[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13(1): 121-127.
- [23] Oikonomou E, Siasos G, Zaromitidou M, et al. Atorvastatin treatment improves endothelial function through endothelial progenitor cells mobilization in ischemic heart failure patients[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 238(2): 159-164.
- [24] Shinnakasu A, Yamamoto K, Kurano M, et al. The combination therapy of fenofibrate and ezetimibe improved lipid profile and vascular function compared with statins in patients with type 2 diabetes [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(7): 735-748.
- [25] Boncelj Svetek M, Eržen B, Kanc K, et al. Impaired endothelial function and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes - The effect of a very low-dose combination of fluvastatin and valsartan[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(3): 544-550.
- [26] Janić M, Lunder M, Cerkovnik P, et al. Low-dose fluvastatin and valsartan rejuvenate the arterial wall through telomerase activity increase in middle-aged men [J]. *Rejuvenation Res*, 2016, 19(2): 115-119.
- [27] Zhao J, Yan HM, Li Y, et al. Pitavastatin calcium improves endothelial function and delays the progress of atherosclerosis in patients with hypercholesterolemia [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2015, 16(5): 380-387.
- [28] Zhang H, Niu H, Yuan X. Trimetazidine combined with berberine on endothelial function of patients with coronary heart disease combined with primary hypertension [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(2): 1318-1322.
- [29] Sawada T, Tsubata H, Hashimoto N, et al. Effects of 6-month eicosapentaenoic acid treatment on postprandial hyperglycemia, hyperlipidemia, insulin secretion ability, and concomitant endothelial dysfunction among newly-diagnosed impaired glucose metabolism patients with coronary artery disease. An open label, single blinded, prospective randomized controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 121.
- [30] Rocha HNM, Garcia VP, Batista GMS, et al. Disturbed blood flow induces endothelial apoptosis without mobilizing repair mechanisms in hypertension[J]. *Life Sci*, 2018, 209: 103-110.
- [31] Kumar M, Sharma Y, Bahl A. Evaluation of endothelial dysfunction in idiopathic dilated cardiomyopathy patients[J]. *J Assoc Physicians India*, 2018, 66(3): 26-28.
- [32] Malhotra AS, Goel P, Chaudhary A. Serial profile of flow-mediated dilatation in primigravida for prediction of preeclampsia and gestational hypertension [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2018, 1: 1-8.

收稿日期: 2018-12-11