

动脉僵硬度无创评估及其在心力衰竭中的应用

刘圣 周骏腾 张庆

(四川大学华西医院心血管内科, 四川 成都 610041)

【摘要】 动脉僵硬度增加参与了心力衰竭发生和发展的病理生理过程,也是心力衰竭患者预后不良的独立危险因素。而动脉僵硬度无法在体内直接测量,但多种无创评估指标可间接反映,如脉搏波传导速度和中心动脉波形分析指标等。它们与左心室舒张和收缩功能指标之间有良好的相关性,对心力衰竭的发生和预后有一定的预测作用,但其临床应用价值仍需进一步研究证实。

【关键词】 动脉僵硬度;无创评估;心力衰竭

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.013

Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Its Application in Heart Failure

LIU Sheng, ZHOU Junteng, ZHANG Qing

(Department of Cardiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

【Abstract】 Increased arterial stiffness is involved in the pathophysiology of the development of heart failure, as well as an independent predictor of worse prognosis. Arterial stiffness cannot be assessed in vivo directly, but can be transferred into some noninvasive measurements including pulse wave velocity and central waveform analysis. These noninvasive parameters of arterial stiffness are well correlated with left ventricular diastolic and systolic function which have shown a prognostic value for predicting incident heart failure and adverse events. However, their clinical application in daily practice warrants further investigation.

【Key words】 Arterial stiffness; Noninvasive assessment; Heart failure

在体循环系统中,大动脉(如主动脉、颈总动脉和髂总动脉等)的管壁中层富含弹性纤维,具备压力缓冲作用和弹性回缩能力,将间断的心脏射血转换为相对平稳和连续的血流。但随着年龄增长以及在代谢综合征和慢性肾脏病等危险因素作用下,大动脉管壁出现弹性纤维断裂、胶原纤维沉积、糖基化终末产物介导弹性纤维和胶原纤维交联、血管平滑肌细胞僵硬和钙化以及内皮细胞功能障碍等病理改变,导致大动脉僵硬度增加^[1-2],压力缓冲作用和弹性回缩能力减低,引起收缩压升高,伴或不伴舒张压降低,使靶器官(肾和脑等)的微血管床长期处于高压状态而引起损伤,引发多种心血管疾病^[2]。同时,动脉僵硬度增加引起左心室后负荷增加和冠状动脉血流减低,触发左心室肥大和心肌纤维化等重构过程,导致舒张和/或收缩功能障碍,最终发展为心力衰竭(心衰),且动脉僵硬度增加是心衰发生和发展及预后不良的独立预测因子^[2-3]。

动脉僵硬度无法在人体内直接测量,但可借助压力感受器、多普勒超声和磁共振等无创检测手段来间

接评估^[4]。探究动脉僵硬度无创评估指标在心衰早期预测和预后危险分层中的潜在应用价值是近年的研究热点之一。因此,现综述动脉僵硬度无创评估在心衰发生及预后预测中的应用。

1 动脉僵硬度无创评估指标及其意义

动脉僵硬度是动脉本身的一种特性,为动脉扩张时所遇到的阻力(应力与应变之比),反映动脉弹性或顺应性(应变与应力之比),动脉僵硬度越高,动脉顺应性越低。动脉为非均质性弹性物质,低压时主要是弹性纤维承受压力而伸展,动脉僵硬度低(顺应性高);高压时胶原纤维承受压力而伸展,动脉僵硬度高(顺应性低),故动脉僵硬度与测量时的血压密切相关。动脉僵硬度无法在人体内直接测量,但可通过以下方式间接获得:(1)评估动脉压力变化与动脉容积、横截面积和直径等变化的关系,如动脉标准化横截面积变化($\Delta A/A$)与动脉压力变化(ΔP)之比为动脉可扩张系数;(2)评估动脉脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV);(3)中心动脉波形分析,包括压力波形分析(pulse waveform analysis, PWA)和波分离

分析(wave separation analysis, WSA)等。PWV 是目前评估动脉僵硬度的金标准,而中心动脉波形分析可能为心衰患者提供更多的信息。此外,近年也出现一些新型动脉僵硬度无创评估指标。

1.1 PWV

心脏射血产生沿大动脉壁传播的压力波的传导速度即为 PWV,它与动脉顺应性相关,能较客观地反映动脉僵硬度,动脉僵硬度越高, PWV 越快。通过测量两目标动脉间的距离(L)和脉搏波经过两点的时间(t)获得,计算公式为: $PWV(m/s) = L/t$ 。颈动脉-股动脉 PWV(carotid-femoral artery PWV, cfPWV)是临床测量 PWV 的标准方法,反映全身大动脉僵硬度的平均水平。肱-踝动脉 PWV(brachial-ankle artery PWV, baPWV)也为临床常用。PWV 的测量可操作性强,重复性好,是目前评估动脉僵硬度的金标准,在心血管疾病的筛查、诊断、危险分层、预后及药物疗效评价方面均有一定的价值^[4]。

1.2 中心动脉波形分析

左心室收缩产生的沿主动脉传导至外周动脉的前向脉搏波,在传播过程中遇到血管分支、管径变窄或动脉僵硬度不匹配时会发生反射,各处反射汇集起来形成反射波,大动脉的最终压力波形由前向脉搏波及反射波两种成分叠加而成。在健康年轻人群中, PWV 较慢,反射波在心室舒张期返回到主动脉,使得舒张压升高,冠状动脉血流增加。随着年龄增加以及在其他危险因素的作用下,主动脉僵硬度增加, PWV 增快,反射波在心室收缩期提前返回,主动脉收缩压升高,舒张压降低。PWA 是通过对外周动脉压力波形分析,探测仪模拟中心动脉压力波形,得出中心动脉收缩压(central systolic blood pressure, cSBP)、中心动脉脉压(central pulse pressure, cPP)、反射波增强压(augmented pressure, AP)及反射波增强指数(augmentation index, AIx) ($AIx = AP/cPP$)等指标。AP 和 AIx 受心率、身高和性别等影响,且 PWA 指标不仅与反射波大小有关,还与反射波返回时间相关。而 WSA 是同时结合压力波形和血流波形从而分离压力波成分,得出前向波振幅(forward wave amplitude, Pf)、反射波振幅(backward wave amplitude, Pb)及反射幅度(reflection magnitude, RM) ($RM = Pb/Pf$)等指标,主要反映反射波本身的大小,受反射波返回时间的影响较小。其他波形分析方法如波强度分析和波能量分析等亦可反映中心动脉僵硬度。中心动脉波形分析可直接反映中心动脉僵硬度增加引起的血流动力学及左心室后负荷变化,相较于中心动脉 PWV,其为心衰患者提供的信息可能更多^[3],但其临床应用价值还需进一步探索。

1.3 动脉流速脉冲指数和动脉压力容积指数

近年来,采用超收缩压袖带压力波形分析法测定动脉流速脉冲指数(arterial velocity pulse index, AVI)和动脉压力容积指数(arterial pressure volume index, API)成为反映动脉僵硬度的新指标,分别反映中心动脉和外周动脉僵硬度。测量只需将上臂置于袖带中 1~2 min 即可得出结果,相较于 PWV 更为简单省时,并且测量重复性好,组内相关系数分别为 0.80 和 0.74^[5]。根据 Okamoto 等^[5]的研究, API 与性别、体重指数和收缩压相关, AVI 与性别、年龄、体重指数、收缩压、空腹血糖和吸烟状况相关。API 与 Framingham 心血管危险评分独立相关^[6],提示 API 可作为心血管事件的预测因子。有关 AVI 和 API 影响心血管事件与疾病预后方面的研究尚少,值得更多研究去探索。

2 动脉僵硬度增加在心衰发病及预后中的作用

2.1 动脉僵硬度增加是心衰重要的病理生理基础

动脉僵硬与动脉粥样硬化虽然在病理学机制上不同,但两者的危险因素及进展过程存在重叠,动脉僵硬度增加对动脉粥样硬化性和非动脉粥样硬化性心血管疾病均有一定预测价值^[2,7]。同时,动脉僵硬度增加是心衰重要的病理生理基础,也是心衰发生和发展及预后不良的独立预测因子^[2-3]。

动脉僵硬度增加主要通过增加左心室后负荷而损害心脏。在主动脉瓣正常的情况下,左心室后负荷主要包括血管阻力负荷(主要取决于小动脉和微动脉)和搏动负荷(主要由主动脉管径大小和僵硬度以及反射波大小和返回时相决定)。主动脉僵硬度增加一方面可直接引起左心室收缩早期后负荷增加,另一方面主动脉 PWV 增快,反射波在心室收缩中晚期提前返回,使得左心室后负荷进一步增加,进而导致左心室肥大和左心室氧耗增加;而反射波在心室收缩期提前返回意味着心室舒张期无反射波增强压力,加之主动脉弹性回缩能力下降,从而导致主动脉舒张压下降和脉压差增大,引起冠状动脉血流减少和氧供减少,导致心肌缺血和纤维化,最终导致舒张和/或收缩功能障碍,甚至发展成心衰^[2-3]。此外,动脉僵硬度增加引起血流搏动性增大,进而损害肾和脑等血流量大和血管阻力负荷小的器官,导致肾功能受损^[2],最终可能加速心衰的进程。在普通人群中, Cauwenberghs 等^[8]研究纳入受试者 607 例,平均随访 4.7 年,结果显示左心室现存或进展成向心性肥大均与基线 cfPWV 升高密切相关,且在女性患者中,中心动脉脉压升高是左心室舒张功能减退的预测因子。Tsao 等^[9]在对 Framingham 研究进行再次分析后发现, cfPWV 是心衰发生的独立预测因子(HR 1.29, 95% CI 1.02 ~ 1.64, $P = 0.04$)。

Chirinos 等^[10]研究也发现在普通人群中, RM 是心衰的独立预测因子。在慢性肾脏病患者中, Chirinos 等^[11]发现更高的 cfPWV 与更高的心衰发生率有关。而在无心衰症状但存在心衰危险因素(高血压、肥胖、2 型糖尿病、心房颤动及缺血性心脏病)的患者中, Aisu 等^[12]研究发现动脉僵硬度增加与心衰发生率密切相关。中国的一项研究发现, 在大动脉炎患者中, 动脉僵硬度增加是心血管事件(包含心衰)的独立预测因子^[13]。

心衰发生后, 可能进一步增加动脉僵硬度。心衰时, 血管内皮细胞功能障碍引起一氧化氮、内皮素和内皮一氧化氮合酶等释放失衡, 平滑肌细胞增殖, 血管壁胶原和糖胺聚糖沉积以及间质基质的其他改变等; 全身肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活及交感神经张力增高, 儿茶酚胺等物质释放增加, 长期反复刺激动脉系统; 慢性反复发生的炎症也会导致动脉内皮结构和功能损伤。上述因素共同作用增加动脉僵硬度^[1,14]。

2.2 射血分数保留性心衰与动脉僵硬度

射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)是指左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) $\geq 50\%$ 而舒张功能下降的一类心衰。多个研究利用无创检测方法探究动脉僵硬度与左心室舒张功能指标[如舒张早期二尖瓣血流峰值速度(E)与舒张早期二尖瓣环血流峰值速度(e')之比等]的相关性。一项纳入 5 799 例来源于 Framingham 心脏研究队列的人群数据显示, cfPWV 与侧壁 e' 呈负相关, 在矫正左心室质量和中心动脉压后, 相关性仍存在^[15]。Kim 等^[16]进一步在 819 例 LVEF $> 50\%$ 和无结构性心脏病的人群中研究发现, baPWV 与室间隔 e' 以及 E/e' 的相关性在不同性别和年龄段的人群中有差异, 在老年女性中的相关性最强。而中国的一项研究发现在中老年人群中, baPWV 与早期轻度舒张性心衰独立相关^[17]。PWV 也有助于 HFpEF 患者的预后危险分层, 有研究在排除了周围血管疾病的 HFpEF 患者中发现, 相较于 baPWV 1 300 ~ 1 900 cm/s 的患者, baPWV $> 1 900$ cm/s 患者的心血管事件发生率显著增加。有意思的是, 该研究还发现 baPWV $< 1 300$ cm/s 患者的心血管事件发生率高于 baPWV 1 300 ~ 1 900 cm/s 的患者, 而心输出量低于 baPWV 1 300 ~ 1 900 cm/s 的患者, 其脑钠肽水平在三组中最高。研究者认为在 HFpEF 患者中, 增高或过低的 baPWV 均对心血管事件有预测价值, baPWV 升高反映动脉僵硬度增加, 过低的 baPWV 水平可能与左心室射血能力降低有关, 其背后的生理机制仍需深入探究证实^[18]。而 Wan 等^[19]研究纳入 488 例高血压合并

HFpEF 患者, 结果显示 API 或 AVI 持续高水平是心血管事件的独立预测因子。

2.3 射血分数降低性心衰与动脉僵硬度

当动脉僵硬度增加时, PWV 增加, 反射波增强且返回时相由心室舒张期提前至收缩晚期, 使心脏射血负荷增大, 增加心脏做功, 射血可能提前终止。这种情况对射血分数降低性心衰患者的心脏收缩功能不利, 进一步恶化血流动力学, 加重临床症状, 对临床结局产生不良影响。Paglia 等^[20]研究发现重度收缩功能下降(LVEF $\leq 30\%$)患者的反射波恶化左心室功能并导致左心室射血时间减少。Demir 等^[21]对纳入研究的 98 例纽约心功能分级 III ~ IV 级和 LVEF $< 35\%$ 的心衰患者进行 18 个月的随访, 发现事件组(心衰再入院和全因死亡)相比无事件组患者, 其 AIx 和 PWV 均增加, 它们均是全因死亡的预测因子(AIx: OR = 0.805, $P = 0.013$; PWV: OR = 0.853, $P = 0.025$)。Imbalzano 等^[22]对 136 例心衰患者的研究发现, 出院时 PWV 值是随访 6 个月时 LVEF 恢复程度(ΔEF)的独立预测因子($\beta = -0.566$, $P < 0.001$)。Zhang 等^[23]研究同样发现在心衰患者中, 动脉僵硬度降低与 LVEF 改善程度密切相关。

如前所述, 神经内分泌系统异常激活及炎症等心衰病理生理过程也会增加动脉僵硬度。利尿剂和神经内分泌系统拮抗剂的使用可降低交感神经张力和减轻水肿, 改善动脉僵硬度。Matiwala 等^[24]观察到 18 例失代偿性心衰患者在入院时动脉僵硬度高于正常对照组, 经过平均(4.3 \pm 3.0) d 的治疗后, 出院时颈-桡动脉 PWV 明显下降[(8.5 \pm 1.0) m/s vs (7.9 \pm 1.4) m/s, $P < 0.05$]。

3 降低动脉僵硬度的措施

如上所述, 降低动脉僵硬度对心衰预防和预后改善可能有重要意义。非药物干预措施如控制体重、健康饮食(如低盐饮食)和有氧运动等, 对动脉僵硬度有一定改善作用^[25]。药物治疗方面, 许多研究显示抗高血压药物(血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂、血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂、醛固酮拮抗剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、利尿剂和硝酸制剂等)、他汀类药物、口服降糖药、抗炎药物及其他药物(糖基化终末产物交联阻断剂、内皮素受体拮抗剂、血管活性肽酶抑制剂、维生素 D 及抗氧化维生素等)可降低动脉僵硬度^[25-27]。近年, 新型口服降糖药钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂不仅具有良好的降糖作用, 还有强烈的心血管保护作用, 可降低动脉粥样硬化性心血管事件发生率、心衰住院率、心血管和全因死亡率以及减缓慢性肾脏病进展, 而其心肾保护机制之一可能涉及降低动脉僵硬度^[28]。Striepe 等^[29]研究纳入 76 例 2 型糖尿病患者, 随机分为口服恩格列净

组和安慰剂组,结果显示恩格列净组患者的 cSBP 和 cPP 及其他动脉僵硬度指标(Pf、Pb 和 PWV 等)均优于安慰剂组。未来的研究可能需着眼于动脉僵硬度改善与心血管疾病预后之间的关联,特别是对于心衰患者,要更多地关注动脉僵硬度变化对心衰发生和预后的影响。

4 小结

动脉僵硬度增加在心衰的发生和发展中扮演了重要角色,而多种无创评估指标可间接反映动脉僵硬程度,如 PWV、cSBP、cPP、AIx、RM、AVI 和 API 等,除可预测心衰的发生,还与心脏功能指标之间有较好的相关性,帮助对心衰患者进行危险分层和预后预测。生活行为方式的改变和一些治疗药物可有效地降低动脉僵硬度,但能否进而改善心衰预后,尚需进一步研究证实。

参考文献

- [1] Sun Z. Aging, arterial stiffness, and hypertension[J]. *Hypertension*, 2015, 65(2):252-256.
- [2] Chirinos JA, Segers P, Hughes T, et al. Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(9):1237-1263.
- [3] Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(43):3847-3854.
- [4] Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Hypertension*, 2015, 66(3):698-722.
- [5] Okamoto M, Nakamura F, Musha T, et al. Association between novel arterial stiffness indices and risk factors of cardiovascular disease[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1):211.
- [6] Sasaki-Nakashima R, Kino T, Chen L, et al. Successful prediction of cardiovascular risk by new non-invasive vascular indexes using suprasystolic cuff oscillometric waveform analysis[J]. *J Cardiol*, 2017, 69(1):30-37.
- [7] Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications[J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 77:1-7.
- [8] Cauwenberghs N, Knez J, D'hooge J, et al. Longitudinal changes in LV structure and diastolic function in relation to arterial properties in general population[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2017, 10(11):1307-1316.
- [9] Tsao CW, Lyass A, Larson MG, et al. Relation of central arterial stiffness to incident heart failure in the community[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(11):e002189.
- [10] Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR Jr, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(21):2170-2177.
- [11] Chirinos JA, Khan A, Bansal N, et al. Arterial stiffness, central pressures, and incident hospitalized heart failure in the chronic renal insufficiency cohort study[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(5):709-716.
- [12] Aisu H, Saito M, Inaba S, et al. Association of worsening arterial stiffness with incident heart failure in asymptomatic patients with cardiovascular risk factors[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(2):173-180.
- [13] He Y, Cheng N, Dang A, et al. Association between increased arterial stiffness measured by brachial-ankle pulse wave velocity and cardiovascular events in patients with Takayasu's arteritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2019, 37 suppl 117(2):65-71.
- [14] Marti CN, Gheorghiade M, Kalogeropoulos AP, et al. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(16):1455-1469.
- [15] Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Relations of central hemodynamics and aortic stiffness with left ventricular structure and function: the Framingham heart study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3):e002693.
- [16] Kim HL, Lim WH, Seo JB, et al. Association between arterial stiffness and left ventricular diastolic function in relation to gender and age[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(1):e5783.
- [17] Kang S, Fan HM, Li J, et al. Relationship of arterial stiffness and early mild diastolic heart failure in general middle and aged population[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(22):2799-2807.
- [18] Tokitsu T, Yamamoto E, Oike F, et al. Clinical significance of brachial-ankle pulse-wave velocity in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction[J]. *J Hypertens*, 2018, 36(3):560-568.
- [19] Wan J, Liu S, Yang Y, et al. Roles of arterial pressure volume index and arterial velocity pulse index trajectories in risk prediction in hypertensive patients with heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(5):469-478.
- [20] Paglia A, Sasso L, Pirozzi F, et al. Arterial wave reflections and ventricular-vascular interaction in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *Int Heart J*, 2014, 55(6):526-532.
- [21] Demir S, Akpınar O, Akkus O, et al. The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure[J]. *Cardiol J*, 2013, 20(6):665-671.
- [22] Imbalzano E, Vatrano M, Mandraffino G, et al. Arterial stiffness as a predictor of recovery of left ventricular systolic function after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2015, 31(8):1545-1551.
- [23] Zhang C, Ohira M, Iizuka T, et al. Cardio-ankle vascular index relates to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. A retrospective study[J]. *Int Heart J*, 2013, 54(4):216-221.
- [24] Matiwala S, Biolo A, Fitzgibbons T, et al. Effective treatment reduces arterial stiffness and load in decompensated heart failure[J]. *J Card Fail*, 2006, 12(6):S17.
- [25] Hussein AM, Shaaya G, Arora R, et al. Therapeutic modulation of aortic stiffness[J]. *Am J Ther*, 2016, 23(6):e1644-e1653.
- [26] Janić M, Lunder M, Sabović M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:621437.
- [27] Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension: the PARAMETER study[J]. *Hypertension*, 2017, 69(3):411-420.
- [28] Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(4):422-434.
- [29] Striepe K, Jumar A, Ott C, et al. Effects of the selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor empagliflozin on vascular function and central hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2017, 136(12):1167-1169.

收稿日期:2020-02-29