

· 临床研究 ·

老年冠心病患者多种无创性检测指标的变化

阮云军, 邱 健*, 雷 刚, 董凤英, 何建新, 杜丽根

(广州军区广州总医院心血管内科, 广州 510010)

【摘要】目的 检测入选患者的内皮功能、动脉弹性、颈动脉内、中膜厚度 (IMT)、氧化应激和炎症等多种无创指标, 评价老年冠心病患者这些指标的变化及临床意义。**方法** 对入选的 ≥ 65 岁的95例男性患者, 根据冠状动脉造影 (冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ 为冠心病) 的结果分为多支病变组 (2支以上冠状动脉狭窄), 单支病变组, 及老年对照组 (冠状动脉无明显狭窄), 在造影前检测肱-踝脉搏波传导速度 (baPWV)、踝臂指数 (ABI) 和颈动脉IMT, 并抽血检测内皮功能、氧化应激及炎症指标: 一氧化氮 (NO)、内皮素-1 (ET-1)、丙二醛 (MDA) 和超敏C反应蛋白 (hs-CRP) 等。**结果** 各组baPWV、ABI、颈动脉IMT, ET-1和NO水平存在显著差异 ($P < 0.05$); 但MDA水平及hs-CRP的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。其中随着冠状动脉病变支数的增加, baPWV和颈动脉IMT水平亦逐渐增加。Logistic回归分析表明baPWV、吸烟和糖尿病是影响冠状动脉多支病变的因素 ($P < 0.05$)。**结论** 在众多无创性检测指标中, 内皮功能受损、动脉弹性及颈动脉IMT的改变与老年冠状动脉粥样硬化密切相关, 其中baPWV和颈动脉IMT水平可能预测老年冠状动脉病变的程度。

【关键词】 老年人; 冠状动脉硬化; 肱-踝脉搏波传导速度; 踝臂指数; 颈动脉内中膜厚度

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00046

Changes of multi-noninvasive indices in elderly patients with coronary artery disease

RUAN Yunjun, QIU Jian*, LEI Gang, DONG Fengying, HE Jianxin, DU Ligen

(Department of Cardiology, Guanzhou General Hospital, Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China)

【Abstract】Objective To investigate the changes of multi-noninvasive indices, including endothelial function, arterial flexibility, carotid intima-media thickness (IMT), oxidative stress and inflammation in elderly patients with coronary artery disease. **Methods** Sixty-two male coronary artery disease patients (≥ 65 years old) with coronary artery stenosis $\geq 50\%$ identified by coronary arteriography in our department from January 2008 to December 2011 were subjected in this study. They were divided into 2 groups according to the result of coronary angiography, that is, multiple vessel lesion group ($n = 29$) and single vessel lesion group ($n = 33$). Another 33 age-matched elderly male patients receiving coronary arteriography at the same period served as control. Before coronary arteriography, brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV), ankle-brachial index (ABI) and carotid artery intima-media thickness (IMT) were measured, and serum level of nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), malondialdehyde (MDA) and high sensitive-C reactive protein (hs-CRP) were detected in all subjects. **Results** Significant differences were observed among the 3 groups in the levels of NO and ET-1, and baPWV, ABI and IMT ($P < 0.05$), but no difference was seen in the level of MDA and hs-CRP ($P > 0.05$). Moreover, carotid artery IMT became higher and higher with the increase of the number of diseased vessels. Logistic regression analysis showed that baPWV, smoking and diabetes mellitus were important factors for multiple vessel lesion in coronary artery disease ($P < 0.05$). **Conclusion** Among these multi-noninvasive indices, impaired endothelial dysfunction, the changes of the arterial flexibility as well as carotid artery IMT have close relation with the occurrence and development of coronary artery disease in elderly male patients. baPWV and carotid artery IMT may be predictors for the severity of coronary artery disease for the elderly.

【Key words】 elderly; coronary atherosclerosis; brachial-ankle pulse wave velocity; ankle-brachial index; carotid intima-media thickness

This work was supported by the Project of Science and Technology Plan of Guangdong Province (2012B031800418)

收稿日期: 2012-12-25; 修回日期: 2013-01-05

基金项目: 广东省科技计划项目 (2012B031800418)

通讯作者: 邱 健, Tel: 020-88653567, E-mail: qjxnk0609@163.com

随着我国人口老龄化趋势的加快,老年人冠心病发病日益突出,并成为老年人致残致死的主要原因。近年来,随着血管病变防治工作重心的前移,运用无创检测技术对冠心病的早期筛查逐渐引起重视,但大多数研究侧重于探讨一两个指标与冠状动脉粥样硬化病变的相关性,而从不同方面综合探讨多个指标在冠状动脉粥样硬化病变、特别是与老年冠心病的关系研究相对滞后,在一定程度上影响了老年冠心病患者有针对性的诊断和防治^[1,2]。本文将结合近两年血管病变无创性诊断的研究进展,探讨老年冠心病患者内皮功能、动脉弹性、颈动脉内-中膜厚度(intima-media thickness, IMT)、氧化应激和炎症等多种无创指标的变化及临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

2008年1月至2011年12月在广州军区广州总医院心内科行冠状动脉造影的患者95例,平均年龄(72 ± 6)岁,由于男性冠心病与女性冠心病临床特点存在显著差异,为排除性别因素的干扰,本研究纳入的患者均为老年男性。所有患者在行冠状动脉造影前均接受肱-踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)、踝臂指数(ankle-brachial index, ABI)、颈动脉IMT、一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和超敏C反应蛋白(high sensitive-C reactive protein, hs-CRP)的检测。根据冠状动脉造影结果,冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 者为冠心病,将研究对象分为3组:多支病变组(2支以上的冠状动脉狭窄);单支病变组;及老年对照组(冠状动脉无明显狭窄)。排除标准:急性心肌梗死、甲状腺功能异常、自身免疫性及炎症性疾病、肿瘤、肝肾疾病、急慢性感染、贫血和手术创伤及其他代谢异常疾病。

1.2 方法

1.2.1 病史采集 详细收集记录临床资料,包括入院时收缩压、舒张压、脉压、年龄、性别、吸烟史、确诊的高血压病史和糖尿病史。高血压标准为收缩压 ≥ 140 mmHg(1mmHg = 0.133kPa),或舒张压 ≥ 90 mmHg,或服用降压药者;糖尿病标准为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/L或服用降糖药物;吸烟史为每天至少吸1支持续5年以上,所有患者服用常规剂量的双联抗血小板药物治疗(阿司匹林100mg/d,硫酸氢氯吡格雷75mg/d)以及阿托伐他汀(20mg/d),住院期间如有心绞痛发作常规

服用单硝酸异山梨醇酯50mg/d。

1.2.2 生化指标检测 所有患者在行冠状动脉造影前采集空腹血标本,应用标准方法测量如下血液指标:血糖、甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)等。

1.2.3 冠状动脉造影 采用Judkin's法,多体位左、右冠状动脉造影。由两位介入治疗专家在不知道baPWV、ABI、颈动脉IMT等测量值的情况下,共同判断病变血管的狭窄程度。冠心病的诊断标准为:至少有1支主要血管(左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉及其主要分支)狭窄程度 $\geq 50\%$ 。

1.2.4 内皮功能和炎症指标测定 入院后第2天清晨空腹抽静脉血2ml, EDTA抗凝, 3000r/min离心, 15min, -70°C 保存,酶联免疫吸附试验测定hs-CRP。试剂由上海太阳生物技术有限公司生产;用硝酸还原酶法测定NO,放射免疫法检测ET-1,比色法检测MDA水平,以上试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

1.2.5 动脉硬化无创指标检测 baPWV、ABI测定采用日本OMRON Colin 公司生产的全自动动脉硬化测定仪VP-1000(BP-203RPE11)测定。测前受检者休息5min,取仰卧位,全身放松。将袖带缚于上臂及下肢踝部。上臂袖带气囊标志处对准肱动脉,袖带下缘距肘窝横纹2~3cm,袖带松紧合适。下肢袖带气囊标志处位于下肢内侧,袖带下缘距内踝1~2cm,松紧度同上。心电感应器放置于左侧第二肋间输入身高。仪器自动显示同步肱动脉和后胫动脉搏动曲线和传播时间,并计算baPWV, ABI。

1.2.6 颈动脉IMT检测 患者取卧位,颈部侧伸 45° 用美国PHILIPS IE33超声多普勒8~14MHz高分辨率探头,由同一检查者进行操作,测定双侧颈动脉起始2cm内,距颈总动脉分叉1cm处最大IMT,颈动脉IMT > 0.9 mm为内中膜增厚。

1.3 统计学处理

数据应用SPSS13.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析;计数资料组间比较用 χ^2 检验;相关性分析采用logistic多元回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

根据冠状动脉造影结果,老年对照组33例,单

支病变组33例,多支病变组29例。老年对照组、单支病变组、多支病变组3组间吸烟、糖尿病例数、LDL-C的差异有统计学意义($P < 0.05$)。其他指标差异无统计学意义($P > 0.05$;表1)。

2.2 多种无创检测指标比较

三组baPWV、ABI、颈动脉IMT,ET-1和NO水平存在显著差异($P < 0.05$);但MDA水平及hs-CRP的差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中随着冠状动脉病变支数的增加,baPWV和颈动脉IMT水平亦逐渐增加,多支病变组显著高于单支病变组,而单支病变组显著高于老年对照组(表2)。

2.3 对多种无创性检测指标与冠状动脉病变相关性多因素回归分析

应用logistic回归分析显示在校正动脉粥样硬化多种危险因素后baPWV的OR值1.652(95%CI: 1.106~1.784, $P = 0.005$);吸烟的OR值4.32(95%CI: 1.022~14.22, $P < 0.001$);糖尿病的OR值3.05(95%CI: 1.065~10.21, $P = 0.025$)。提示在校正动脉粥样硬化等多种危险因素后,baPWV、吸烟和糖尿病仍然是影响老年多支冠状动脉病变的因素。

3 讨论

近年来,围绕着老年人冠心病的诊疗策略的研究进展非常迅速,尤其是冠状动脉介入诊疗技术使

更多的老年冠心病患者受益。虽然侵入性的介入技术已成为诊治冠心病直接和起效快速的方法,但限于其有创性、滞后性和高昂的费用,且不适合重复性的随访和观察,因此降低老年冠心病患者临床心血管事件发生率和致死致残率最关键的方法是开展无创性测评技术,对相关指标进行监控,从而进行针对性的强化干预^[3,4]。除了干预传统的危险因素外,近来对内皮功能受损、动脉弹性和内中膜的改变、氧化应激与炎症方面的监测与调控成为冠心病防治的新靶点^[5-12]。这些因素在老年冠心病患者会呈现出什么样的状态,目前还不清楚。

本研究以老年冠心病患者为研究对象,发现其与冠状动脉造影正常老年人比较各项无创指标存在以下特点:(1)内皮功能降低。反映内皮功能状态的两项重要指标血清NO和ET-1水平在老年冠心病组均发生了显著性的改变,前者显著降低,而后者明显升高,而且这种改变在单支病变组即已发生,提示内皮功能受损与老年冠心病的发生存在着密切的关联。(2)动脉功能和结构异常。在老年冠心病组,反映动脉僵硬度的PWV明显升高,而颈动脉内中膜厚度增加,ABI降低,而且随着病变支数的增加,PWV和颈动脉内中膜厚度改变更为明显,提示动脉弹性降低和动脉结构的变化不仅是反映老年人冠心病患者的“窗口”指标,还可能是预测老年人

表1 三组临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical characteristics between three groups

项 目	老年对照组(n = 33)	单支病变组(n = 33)	多支病变组(n = 29)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	72.91 $\pm$ 4.30	73.22 $\pm$ 6.35	72.12 $\pm$ 5.47
吸烟[n(%)]*	8 (24.2)	17 (51.5)	16 (59.3)
高血压[n (%)]	14 (42.4)	13 (39.4)	11 (37.9)
糖尿病[n (%)]*	8 (24.2)	20 (60.6)	19 (65.5)
TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.86 $\pm$ 0.73	2.12 $\pm$ 1.30	2.27 $\pm$ 1.17
TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.45 $\pm$ 1.39	4.96 $\pm$ 1.75	4.83 $\pm$ 1.81
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$) *	3.04 $\pm$ 0.71	3.79 $\pm$ 1.08	3.67 $\pm$ 0.94
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.10 $\pm$ 0.33	1.01 $\pm$ 0.41	1.03 $\pm$ 0.36

注: TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇。三组间两两比较, * $P < 0.05$

表2 三组多种无创指标比较
Table 2 Comparison of multi-noninvasive indices between three groups ($\bar{x} \pm s$)

指 标	老年对照组(n = 33)	单支病变组(n = 33)	多支病变组(n = 29)
NO ($\mu\text{mol/L}$)	79.36 $\pm$ 15.70	61.35 $\pm$ 14.60*	59.11 $\pm$ 14.07*
ET-1 ($\mu\text{mol/L}$)	87.32 $\pm$ 20.46	97.34 $\pm$ 22.08	108.87 $\pm$ 30.53*
baPWV (cm/s)	1313.67 $\pm$ 127.78	1503.21 $\pm$ 147.26*	1637.48 $\pm$ 169.46*#
ABI	1.09 $\pm$ 0.03	1.04 $\pm$ 0.03	1.02 $\pm$ 0.05*
颈动脉IMT (cm)	0.69 $\pm$ 0.22	0.84 $\pm$ 0.23*	0.95 $\pm$ 0.31*#
hs-CRP (mmol/L)	2.15 $\pm$ 1.17	2.37 $\pm$ 1.38	2.31 $\pm$ 1.26
MDA ($\mu\text{mol/L}$)	4.47 $\pm$ 1.37	5.32 $\pm$ 2.25	5.21 $\pm$ 2.53

注: NO: 一氧化氮; ET-1: 内皮素-1; baPWV: 肱-踝脉搏波传导速度; ABI: 踝臂指数; IMT: 内-中膜厚度; hs-CRP: 超敏C反应蛋白; MDA: 丙二醛。与老年对照组比较, * $P < 0.05$; 与单支病变组比较, # $P < 0.05$

冠状动脉病变严重程度的重要指标。(3) 氧化应激与炎症状态未见显著异常改变。各组MDA和hs-CRP的水平与正常组差异无统计学意义,这可能与本研究未纳入急性心肌梗死患者有关,但该研究结果仍可提示在老年人冠状动脉病变的慢性发展过程中氧化应激和炎症指标变化并不明显。

我国老年人是冠心病高发人群,对于这一日益庞大的人群如何进行筛查和管理成为当前各级医院重点工作之一。本研究立足于无创角度观察了老年人冠心病各项指标的变化,研究结果提示内皮功能以及动脉功能与结构的异常与老年人冠心病存在密切关联,对相关指标进行动态观察或许是筛查老年人冠心病的一种有效的无创检测方法。

【参考文献】

- [1] Grimes DS. An epidemic of coronary heart disease[J]. QJM, 2012, 105(6): 509-518.
- [2] Bounhoure JP, Carrie D, Puel J. Coronary syndromes in the elderly[J]. Bull Acad Natl Med, 2006, 190(4-5): 873-876.
- [3] Nusca A, Melfi R, Di Sciascio G. Percutaneous coronary interventions and statins therapy[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2008, 2(2): 101-107.
- [4] Lamy A, Natarajan M, Yusuf S. Medical treatment, PCI, or CABG for coronary artery disease[J]? BMJ, 2011, 342: d966.
- [5] Takumi T, Yang EH, Mathew V, *et al.* Coronary endothelial dysfunction is associated with a reduction in coronary artery compliance and an increase in wall shear stress[J]. Heart, 2010, 96(10): 773-778.
- [6] Lewis TT, Sutton-Tyrrell K, Penninx BW, *et al.* Race, psychosocial factors, and aortic pulse wave velocity: the Health, Aging, and Body Composition Study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010, 65(10): 1079-1085.
- [7] Nambi V, Chambless L, He M, *et al.* Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. Eur Heart J, 2012, 33(2): 183-190.
- [8] Polak JF, Pencina MJ, Meisner A, *et al.* Associations of carotid artery intima-media thickness (IMT) with risk factors and prevalent cardiovascular disease: Comparison of mean common carotid artery IMT with maximum internal carotid artery IMT[J]. J Ultrasound Med, 2010, 29(12): 1759-1768.
- [9] Yeh ET, Willerson JT. Coming of age of C-reactive protein: using inflammation markers in cardiology[J]. Circulation, 2003, 107(3): 370-371.
- [10] Rodondi N, Marques-Vidal P, Butler J, *et al.* Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults[J]. Am J Epidemiol, 2010, 171(5): 540-549.
- [11] Hirase T, Node K. Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 302(3): H499-H505.
- [12] Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR. Arterial stiffness[J]. J R Soc Med Cardiovasc Dis, 2012, 1(6): 18-25.
- [13] Kim ES, Wattanakit K, Gornik HL. Using the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease and assess cardiovascular risk[J]. Cleve Clin J Med, 2012, 79(9): 651-661.

(编辑: 周宇红)