

无心血管疾病的日本受试者中，心血管疾病危险因素与血流介导舒张之间的关系

Hirofumi TOMIYAMA¹⁾, Chisa MATSUMOTO¹⁾, Jiko YAMADA¹⁾
 Takanori TERAMOTO²⁾, Keiichi ABE²⁾, Hiromi OHTA²⁾, Yoshinobu KISO²⁾,
 Takashi KAWAUCHI³⁾, and Akira YAMASHINA¹⁾

在无心血管疾病的日本受试者中，我们考察了严重心血管疾病（CVD）危险因素和肱动脉血流介导血管舒张（FMD）之间的关系以及风险因子对FMD的群聚效应。在819名无心血管疾病的日本受试者中（年龄 45 ± 10 岁，611名男性和208名女性），FMD与Framingham风险分数（FRS）呈现出显著的相关性（ $r = -0.27$, $p < 0.01$ ）。FRS处于第一个等级范围（共三个）的受试者的FMD显著高于FRS处于第二或第三等级范围内的受试者的FMD数值，但是，第二和第三等级的受试者之间，FMD数值接近。研究发现FMD与年龄（ $\beta = 0.19$, $p < 0.01$ ）、性别（ $\beta = -0.024$, $p < 0.01$ ）和吸烟（ $\beta = -0.08$, $p = 0.02$ ）之间无阴性相关性。在年龄大于50岁的受试者中，存在一种CVD风险因素的男性的FMD（吸烟除外）与不存在CVD风险因素的女性的FMD接近。因此，在没有CVD的日本受试者中，FMD可能是一个非常有用的CVD风险的标记物，但是，它可能不是与多个CVD风险因素有关的内皮损伤的强有力的标记物。年龄、性别和吸烟史与FMD受损有关的独立变量，因此，在年龄为50或以上的受试者中（尤其是女性），它的适用性较差一些（高血压研究，2008；31: 2019-2025）

关键词：血流介导舒张，年龄，性别，危险因素

简介

在动脉粥样硬化早期，会观察到内皮功能障碍，该异常可以通过测量血流介导的肱动脉舒张(FMD)来进行评估。FMD被认为是血管损伤的标记物和/或是具有心血管疾病风险因素的受试者将来心血管事件的预测因子。一些大群体研究已经表明：CVD危险因素和FMD之间的关系并不一致，且FMD存在着种族差异。最近一项研究提示：多个CVD危险因素导致的

FMD损伤的扩大是适度的。但是，在日本健康受试者中，每个CVD危险因素与FMD之间的关系的不一致性，以及CVD危险因素对FMD的群聚效应，都没有完全弄清楚。

为了在无心血管疾病的受试者中，考察CVD风险因子与FMD的关系和风险因子的群聚效应、FMD与Framingham风险分数（FRS）（一个已经建立的CVD风险的标记物）之间的关系，开展了本研究。

1) 来自“内科学二部，东京医科大学，东京，日本，2) 健康护理学研究所，Suntory有限公司，大阪，日本和3) TODA CHUO总医院健康检查中心，埼玉县，日本

再版地址：Akira Yamashina医学博士，内科学二部，东京医科大学，6-7-1, Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, 东京，160-0023，日本。E-mail: tomiyama@tokyo-med.ac.jp

收稿日期：2008年3月27日；修订稿接受日期：2008年12月1日

2020 高血压研究杂志 31卷11期（2008）

表 1. 研究受试者的临床特征

变量	所有受试者	男性	女性
人数	819	611	208
年龄 (岁)	45±10	46±10	44±10
身体重量指数	23.0±3.2	23.7±3.1	21.1±2.7
吸烟者 (%)	195 (24)	172 (28)	23(11)
收缩压(mmHg)	120±15	124±14	111 ± 14
舒张压(mmHg)	74±11	75±11	68±10
血清总胆固醇 (mmol/L)	5.3±0.8	5.3±0.8	5.3±0.9
血清高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.6±0.4	1.5±0.4	1.9±0.4
血清甘油三酯 (mmol/L)	1.4±1.0	1.5 ± 1.1	0.9±0.7
空腹血糖(mmol/L)	5.3±0.6	5.4±0.6	5.0±0.5

BMI, 身体质量指数; 吸烟, 吸烟的受试者人数; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; TC, 血清总胆固醇; HDL, 血清高密度脂蛋白胆固醇; TG, 血清甘油三酯; FPG, 空腹血糖

方法

设计和受试者

在一个食品公司的健康护理中心、一家电子产品公司以及一家健康护理诊所,进行了本交叉设计研究。在每一个研究地点,每一名参与者都被告知FMD的测量以及该测量与CVD风险因素之间关系的考察。在得到知情同意后,除了常规的人工健康检查(包括动脉粥样硬化的危险因素的评价)外,还进行FMD的测量。所有的测量在2007年5月到9月之间进行。共计有1015名年龄在30岁以上的受试者同意参与本研究。我们排除了22名女性(人工健康检查时,她们处于月经周期),23名接受CVD治疗的患者(19名患者冠状动脉疾病,4名患者患有中风),2名接受甲状腺疾病治疗的患者和2名接受胶原病治疗的患者。没有进行激素替换治疗女性受试者。另外,还排除了147名接受高血压、高胆固醇血症或糖尿病治疗的患者。共计,当前分析中纳入了从819名受试者(年龄47±10[30-84]岁,611名男性和208名女性)中得到的数据。没有血清肌酐数值高于114 μmol/L的受试者。本研究方案符合1964年Helsinki宣言的原则,并得到了每一名研究者所在研究所的伦理委员会的批准。

血流介导的肱动脉舒张的评估

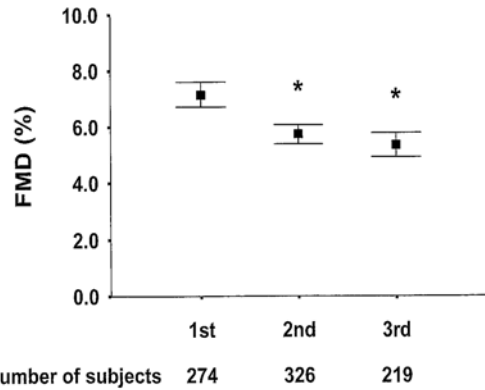


图 1. 根据Framingham风险分数的三个范围而进行分类的受试者组的血流介导的肱动脉舒张。FMD, 血流介导的肱动脉舒张。* $p < 0.05$, 与第一个Framingham风险分数范围等级组的数值相比较(单因素方差分析法进行评估)

指导受试者在测试前禁食至少4小时,并在测试前至少12小时内,禁止吸烟、摄入咖啡因或抗氧化性维生素。要求患者以坐姿在一个安静、黑暗、空调房间(22-25 °C)内休息至少5分钟,然后用血压计(Omron Healthcare Co., Ltd., Kyoto, Japan)测定法,测定他们的血压。之后,在患者于相同的房间内,以卧姿休息至少15分钟后,进行FMD测量。按照肱动脉FMD的超声评估的指导方法,我们进行超声测量。用带有10MHz线性阵列转换器探头,记录基线时的右肱动脉纵向影像,然后,在超收缩压紧压(右侧前臂,紧压5分钟,超过收缩血压50mmHg)、充气囊放气后2分钟之内,持续记录30s或更长时间。以一个配备有监测肱动脉直径的设备(Unex Co. Ltd., Nagoya, Japan),半自动测定肱动脉的舒张直径。简而言之,用一种新型的立体探头定位装置,持续记录二维灰度图像和纵向平面中肱动脉的A-模型波。手动确定具有清晰近端(中间-外膜)和远端(内膜-内腔)界面的部分。然后,在A-模型波上,自动确定这些边缘界面。用心电图R波,使之与每搏肱动脉收缩直径同步,并自动进行跟踪。持续记录舒张直径的变化。然后,用反应性充血期间最大扩张时的直径的变化百分数(相比于基线值)来估算FMD。

表 2. 为评估肱动脉血流介导舒张与心血管疾病风险因素之间的关系而进行的单变量和多变量线性回归分析的结果

变量	单变量分析		多变量分析($r^2=0.12$)		
	r	p值	β	t值	p值
年龄	-0.21	<0.01	-0.19	5.13	<0.01
性别	-0.27	<0.01	-0.24	6.01	<0.01
BMI	-0.14	<0.01	-0.04	0.87	0.38
吸烟	-0.14	<0.01	-0.08	2.44	0.02
SBP	-0.14	<0.01	0.01	0.03	0.98
DBP	-0.10	<0.01	—	—	—
TC	-0.07	0.05	0.01	0.19	0.85
HDL	0.11	<0.01	-0.02	0.46	0.65
TG	-0.12	<0.01	0.01	0.30	0.77
FPG	-0.12	<0.01	-0.02	0.54	0.59

BMI, 身体质量指数; 吸烟, 吸烟的受试者人数; SBP, 收缩压; DBP, 舒张压; TC, 血清总胆固醇; HDL, 血清高密度脂蛋白胆固醇; TG, 血清甘油三酯; FPG, 空腹血糖

在39名受试者中, 对FMD测量值的重现性(探视1和探视2之间)进行了评估。探视1和探视2之间FMD的Pearson's相关系数为0.86, $P < 0.01$, 变异系数为11.2%。

实验室测量和Framingham风险分数

在FMD评估后至少1小时, 从禁食受试者中采集血样。在每一个试验地点, 都采用酶法测定血清甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、总胆固醇(TC)和空腹血糖(FPG)水平。根据风险因素(即: 年龄、血样、吸烟状态和实验室测量), 进行每一名参与者的FRS。

统计学分析

数据用平均值 \pm 标准差表示。用单变量和多变量线性回归分析, 对变量之间的关系进行评估。为了评估组间每个变量状态的差异, 对连续变量进行校正后, 采用了非配对 t 检验、单因素方差分析或一般显性模型(GLM)单变量分析。用Windows系统SPSS软件(版本11.0J)(SPSS, Chicago, IL), 进行所有的分析。统计学显著性被认为是 $P < 0.05$ 。

结果

表1显示的是所有研究受试者、男性和女性的临床特征。FRS与FMD呈现出显著的相关性($r=-0.27$, $p<0.01$)。但是, FRS处于第一个等级范围(FRS: -19-0)的受试者的FMD显著高于FRS处于第二(FRS: 1-5)或第三(FRS: 6-13)等级范围内的受试者的FMD数值。采用ANOVA进行评估, 后两组的FMD无差异(图1)。单变量线性回归分析结果提示: CVD风险因素和FMD之间具有显著的阴性相关性(表2)。多变量线性回归分析结果提示: 年龄、性别和吸烟都与FMD无关, 但是其他的CVD

风险因素并非如此(表2)。另外, 根据年龄和性别, 分别评价了吸烟和其他的CVD风险因素对FMD的影响。Celermajer等人报道: 在40-50岁的年龄段, FMD开始出现与年龄相关的降低。根据本研究数据, 在两个性别组中, 50岁或以上受试者的FMD不如50岁以下受试者的FMD明显(用ANOVA法进行评估, 图2)。因此, 为了进一步分析, 我们将研究受试者分成两个年龄组, 50岁以下年龄组和50或以上年龄组。

风险因素定义如下: 肥胖: BMI>25; 吸烟: 当前吸烟者; 高血压: 进行FMD测量时的血压水平> 140/90 mmHg; 高胆固醇血症: TC>6.22 mmol/L; 糖尿病: 空腹血糖FPG 6.99>mmol/L。根据他们的CVD风险因素, 我们将受试者分成四组(即: 无CVD风险因素、仅有吸烟一种风险因素、具有除吸烟外的一种CVD风险因素和具有两种或两种以上CVD风险因素)。

表3显示了50岁以下和50或以上年龄组的男性和女性中具有CVD和无CVD风险因素的受试者之间, FMD和基线肱动脉直径的差异。非配对 t -检验表明: 在这些没有CVD风险因素的受试者中, 年龄大于50岁的受试者的FMD不如50岁以下年龄受试者明显(两种性别均如此, $p<0.05$)。另外, 在年龄低于50岁, 且无CVD风险因素的受试者中, 即使是用GLM单变量分析对年龄进行校正后, 男性的FMD也不如女性明显(表3)。但是, 在年龄为50或以上、且无CVD风险因素的受试者中, 男性和女性的FMD数值接近(表3)。

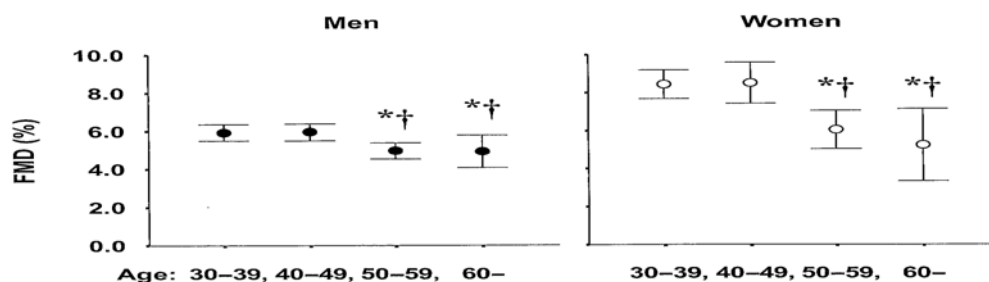


图 2. 根据两种性别中的年龄进行分类的受试者组的血流介导的动脉舒张。FMD, 血流介导的动脉舒张。
* $p < 0.05$, 与年龄在30-39的组别的数值相比较 (单因素方差分析法进行评估); † $p < 0.05$, 与年龄在40-49的组别的数值相比较 (单因素方差分析法进行评估)

在50岁以下的男性受试者中, 即使是用GLM单变量分析对年龄进行校正后, 存在一种或更多风险因素的受试者的FMD也不如无CVD风险因素的受试者的FMD明显(表3)。但是, 存在两种或更多CVD风险因素的受试者的FMD与具有任何一种因素(包括吸烟)的受试者的FMD没有任何差异。相反, 在年龄超过50的男性中, 即使是用GLM单变量分析对年龄进行校正后, 仅仅吸烟或具有两种或两种以上CVD风险因素的受试者的FMD也不如无CVD风险的受试者明显, 并且与具有一种CVD风险因素(吸烟除外)的受试者没有差异(表3)。

在50岁以下的女性中, 即使是用GLM单变量分析对年龄进行校正后, 具有任何一种CVD风险的受试者的FMD也不如无CVD风险因素的受试者明显(表3)。具有两种或两种以上CVD风险因素的受试者人数太少, 不能进行统计学分析($n=6$)。相反, 在50岁或以上的女性中, 四组之间的FMD数值均接近(表3)。

讨论

据我们所知, 本研究是第一次在大量无CVD得日本受试者中评估多个CVD风险因素与FMD之间的关系。Celermajer等人研究表明: 在健康受试者中(平均年龄=36岁), 年龄、性别和吸烟都是与FMD有关的独立显著因素, 但是, 并没有提及他们研究的种族特点。在NOMAS研究中, 表明: 除了年龄和性别外, 还有体重指数、高血压和血糖水平(而不是吸烟)都是影响无明显CVD风险的多种族(白种人、黑人和西班牙人)非糖尿病群体(平均年龄=66岁)的FMD的独立变量。因此, 即使是在健康受试者中, 种族和年龄也可能影响到每个CVD风险因素与FMD之间的关系。在本研究中, 单变量显性回归分析显示出了每个CVD风险因素与FMD之间存在的显著阴性相关性, 且, 年龄在50岁以下的受试者中(而不是50岁或以上的受试者), CVD风险因素使FMD降低。但是, 本研究中的多变量显性回归分析结果表明: 仅仅只有年龄、性别和吸烟是影响

FMD的独立变量。因此, 在CVD风险因素的管理中, 尽管CVD风险因素可能会使FMD受损, 本研究结果突出了年龄在30岁以上的日本受试者戒烟的重要性(即使是在动脉粥样硬化的早期)。

由于每一个CVD风险因素都叠加或协同作用使得CVD事件的风险增加, 因此认为多个CVD聚集可能会扩大对FMD的损害作用。但是, Witte等人表明: 多个CVD风险因素的聚集对FMD的影响是温和的。本研究的发现为: 在年龄为50以下的受试者中, 只有任何一种CVD风险因素的受试者的FMD测量值相对较低, 但是, CVD风险因素的聚集并不能显著诱导更多的FMD受损。而且, 尽管FRS范围处于第一个等级的受试者的FMD要高于第二或第三等级的受试者, 但是, 在后两者中, FMD是类似的。因此, 在日本受试者中, FMD可能不是与CVD风险因素聚集有关的内皮损伤加剧的强有力标记物。

一些研究已经证实了FMD呈现出与年龄有关的下降趋势, 且Taddei等人报道: 氧化氮利用度的降低和氧化压力的增加时造成内皮功能出现与年龄有关的下降的因果性因素。相反, 先前的用于评估FMD与CVD风险因素之间关系的大群体研究则表明: 在受试者中, 存在年龄的特异性。例如, Young Finns 研究是在年龄为24-39岁的受试者中进行的, PIVUS研究和心血管健康研究是在老年人受试者中进行的。Framingham研究中的大多数研究受试者的年龄在50岁以上, Celermajer研究中的受试者相对年龄, 还包括有儿童(平均年龄=36岁), 因此, 还没有完全弄清楚是否年龄本身会影响其他的CVD风险因素与FMD之间的关系。在本研究中, 在年龄为50岁或以上的男性中, 具有一种CVD风险因素(吸烟除外)的受试者的FMD与无CVD风险因素的受试者类似; 在年龄为50岁或以上的女性中, 所有四个组的FMD都是类似的。因此, 在年龄为50岁或以上的受试者中, 年龄的影响可能部分取代了其他CVD风险因素对FMD的影响, 且在女性当中, 这种影响比男性更为明显。

表3. 年龄在50岁或以上、存在和不存在心血管风险因素的男性和女性的肱动脉血流介导舒张和肱动脉基线直径之间的差异。

	无风险	CVD风险状态		
		仅仅吸烟	一种风险, 但不是吸烟	两种或以上风险
男性				
年龄<50岁				
人数	177	48	77	83
吸烟		48		54
BMI>25			40	66
高TC			25	30
高血压			11	30
DM			1	2
FMD (%)	6.5±3.5	5.5±2.9*	5.6±2.7*	5.4±2.6*
直径 (mm)	4.0±0.4	4.1±0.4	4.2±0.5*	4.3±0.5*
年龄≥50岁				
人数	66	44	58	58
吸烟		44		26
BMI>25			29	44
高TC			16	18
高血压			10	40
DM			3	7
FMD (%)	5.6±2.7f	4.0±3.6*	5.3±2.4	4.6±2.8*
直径 (mm)	4.3±0.5f	4.2±0.5	4.3±0.5	4.3±0.4
女性				
年龄<50岁				
人数	113	10	17	6
吸烟			10	4
BMI>25			6	3
高TC			8	4
高血压			3	3
DM			0	0
FMD (%)	8.8±3.21f	7.0±3.5*	7.0±3.4*	7.5±4.1
直径 (mm)	3.1±0.3(1	3.2±0.3	3.2±0.3	3.2±0.3
年龄≥50岁				
人数	26	4	24	8
吸烟		4		5
BMI>25			6	4
高TC			13	5
高血压			5	4
DM			0	0
FMD (%)	5.5±3.1*	4.0±2.4	6.2±3.0	5.4±3.8
直径 (mm)	3.3±0.3*	3.2±0.3	3.3±0.3	3.4±0.3

CVD-风险状态, 心血管疾病风险因素的状态; 无风险, 不存在心血管疾病风险因素的受试者; 仅仅吸烟, 仅是具有吸烟风险因素的受试者; 一种风险, 但不是吸烟, 具有一种心血管疾病风险因素(吸烟除外)的受试者; 两种或以上风险, 存在两种或更多心血管疾病风险因素的受试者; 吸烟, 吸烟的受试者人数; BMI>25, 身体质量指数高于25的受试者; 高TC: 具有高胆固醇血症的受试者人数; 高血压, 患有高血压的受试者人数; DM, 患有糖尿病的受试者人数; FMD, 肱动脉血流介导舒张; 直径, 肱动脉的基线直径。*p<0.05, 进行年龄校正后, 与无心血管风险因素的受试者相比较; †p<0.01, 与年龄在50岁以下, 无心血管风险因素的男性受试者相比, 用非配对t检验进行评估; ‡p<0.01, 与年龄在50岁以下, 无心血管风险因素的女性受试者相比, 用非配对t检验进行评估; §p<0.05, 进行年龄校正后, 与年龄在50岁以下, 无心血管风险因素的男性受试者相比。

本研究存在较多的不足。第一，已经有报道，肱动脉基线直径是FMD的主要决定因素之一，并且与FMD类似，已经被建议作为预测将来心血管事件的一个标记物。在本研究中，肱动脉基线直径与FMD之间也存在着显著的相关性（ $r=-0.45$, $p<0.01$ ）。我们研究所正在进行一项研究，用以评价肱动脉基线直径在CVD风险因素与FMD之间的关系中所发挥的作用。第二，在本研究中，并没有对硝酸甘油诱导（即内皮-独立性）的肱动脉舒张进行评估；因此，不能评价与年龄有关的肱动脉结构性变化对FMD的影响，以及这种影响中任何与性别有关的差异。第三，我们使用了一种市售的计算机辅助的半自动设备进行FMD的测量，但是，该设备并没有配备脉冲波多普勒。因此，我们不能确信前臂动脉内流被完全阻塞。第四，本研究中女性受试者的数量相对较少。第五，在本研究中，多变量线性回归分析未能确证CVD风险因素（吸烟除外）对FMD的显著性影响。但是，除了吸烟者外，存在一种CVD风险的受试者的FMD要低于无CVD风险因素的受试者。因此，存在CVD风险因素（吸烟除外）的研究受试者人数可能不足以达到对FMD影响的显著性差异。需要进行深入研究，以明确每一种CVD风险因素（吸烟除外）在使FMD受损中的显著性。第六，在本研究中，由于这些群体主要是从公司雇员而非一般群体中挑选出来的，故进行CVD或CVD风险因素治疗的受试者人数相对较少。下一步工作将弄清楚FMD是否为具有CVD或其有关风险因素的受试者的一个预后标记物。

结论

在无CVD的日本受试者中，FMD或许可以作为CVD风险的标记物，但是，它可能不是与多个CVD风险因素有关的内皮损伤的强有力的标记物。在这些风险因素中，年龄、性别和吸烟史与FMD受损有关的独立变量，因此，在年龄为50或以上的受试者中（尤其是女性），它的应用可能相对较小一些。

致谢

作者要对 Hiroyuki Masuda 先生和 Katsushi Iikubo 先生（Unex Co. Ltd., Nagoya, Japan）表达特殊的感谢，他们提供了技术支持。还要向东京医科大学国际医学交流中心的 J. Patrick Barron 教授表示感谢，承蒙其对本论文原稿进行审批。

文献参考略