

## 综述

## 动脉僵硬度与影响高血压预后的心血管危险因素相关性的研究进展

王松鹤综述, 何胜虎审校

**摘要** 高血压是最常见的慢性病, 影响高血压心血管事件发生和预后的危险因素众多, 作为高血压靶器官损害指标之一, 动脉僵硬度不仅直接影响高血压预后, 同时也与这些心血管危险因素密切相关。

**关键词** 动脉僵硬度; 高血压; 危险因素

高血压是最常见的慢性病, 发病率呈逐年攀升的趋势, 严重的消耗了医疗和社会资源, 给家庭和国家带来了沉重的负担。因此, 对于高血压的防治越来越受到重视。影响高血压心血管事件发生和预后的危险因素众多, 必须对高血压患者进行心血管风险的评估并分层。2010 中国高血压防治指南明确了如下影响高血压风险分层的心血管危险因素: 高血压(1~3 级); 男性 > 55 岁, 女性 > 65 岁; 吸烟; 糖耐量受损和(或)空腹血糖受损; 血脂异常; 早发心血管病家族史; 腹型肥胖或肥胖; 血同型半胱氨酸升高。作为高血压靶器官损害指标之一, 动脉僵硬度不仅直接影响高血压预后, 同时也与这些心血管危险因素密切相关。目前临床公认的动脉僵硬度的测量方法为脉搏波传导速度(PWV), 根据其测量节段不同, 还可分为颈股脉搏波传导速度(cfPWV)和肱踝脉搏波传导速度(baPWV)。本文就此方面的最新进展做一综述。

### 1 动脉僵硬度与高血压的相关性

研究表明, 动脉僵硬度和血压关系十分密切。一方面, 血压增高可通过以下机制引起动脉僵硬度增高: 血管壁机械应力增加, 弹力纤维变薄、分解、断裂; 血管内皮功能障碍, 舒/缩血管物质分泌失衡, 使血管平滑肌收缩, 动脉顺应性下降; 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活, 刺激血管壁胶原纤维增殖, 使血管壁纤维化。另一方面, 动脉僵硬度增加, 动脉弹性减退, 顺应性下降, 动脉压力反射能力降低, 又进一步导致血压增高, 从而引起恶性循环。

Najjar 等<sup>[1]</sup>对 306 例基线无高血压的受试者平均随访 4.3 年发现, cfPWV 是预测高血压发生的独立预测因子, cfPWV 每增加 1 m/s, 高血压发生的危险比为 1.10 (95%CI: 1.00~1.30,  $P=0.03$ )。最近日本一项大型研究也有同样发现, 对 2 496 例无高血压研究者根据其基础 baPWV 值采用三分位法分组, 在随访 4 年后发现, 相较于第 1 分位数组, 第 2、第 3 分位数组发生高血压的危险比分别为 2.02 (95% CI: 1.55~2.64) 和 3.49

(95%CI: 2.66~4.57)<sup>[2]</sup>。鉴于此, 有学者认为应用那些具有减轻动脉僵硬度效果的药物如血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 将有助于防止或延缓高血压的发生<sup>[3]</sup>。

### 2 动脉僵硬度与高龄的相关性

随着年龄的增长, 动脉管腔扩张和管壁增厚, 同时动脉内弹性物质减少, 动脉僵硬度增加, 称之为动脉硬化。最近有研究从细胞和分子水平对其机制进行了阐述: 动脉僵硬度增加主要是由于细胞外基质在动脉壁的各层合成和降解重塑造成的, 主要表现为胶原蛋白沉积, 弹性蛋白减少, 糖基化终末产物增加。此外, 随年龄增加而增加的氧化应激和炎症反应进一步加重该过程<sup>[4]</sup>。还有研究认为随着年龄的增长, 尤其是在 50 岁以后, 动脉壁的钙含量显著增加, 这也是导致动脉僵硬度增加的一个重要因素<sup>[5]</sup>。

这种年龄相关的动脉硬化是老年单纯收缩期高血压 (ISH) 的主要发病机制, 因此抗动脉硬化治疗已成为老年单纯收缩期高血压治疗中的重要一环, 大量研究证实, 众多非药物治疗 (包括有氧运动、减肥、饮食等) 和药物治疗可有效改善动脉硬化<sup>[6]</sup>, 但对于是否所有抗高血压药物治疗都能提供降低血压本身带来的动脉僵硬度下降之外的额外收益尚有争议<sup>[7]</sup>。目前认为 RAAS 抑制剂如血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) / ARB 具有确切独立于降低血压的改善动脉硬化的效果, 因此该类药物也成为老年单纯收缩期高血压患者降压治疗的主要药物。

### 3 动脉僵硬度与吸烟的相关性

吸烟是心血管病和癌症的主要危险因素之一, 可显著增加高血压患者发生动脉粥样硬化性疾病的风险。研究发现, 吸烟可导致儿茶酚胺释放和胰蛋白脂肪酶活性增加, 从而使甘油三酯 (TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 增加、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 减少, 使动脉内膜-中层增厚和动脉粥样硬化; 烟草中还含有大量氧自由基等有害物质, 使血管内皮细胞受损, 促进平滑肌细胞增殖和胶原纤维合成; 此外, 吸烟还可促进胰岛素释放和胰岛素抵抗, 导致

作者单位: 225001 江苏省扬州市, 江苏省苏北人民医院 心功能检查科(王松鹤), 心血管内科(何胜虎)

作者简介: 王松鹤 主治医师 硕士 主要研究方向为心电图诊断及动脉硬化研究 Email: wsh19760811@sina.com 通讯作者: 何胜虎

Email: yzhshys@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2015) 02-0196-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.02.026

动脉僵硬度增高<sup>[8]</sup>。

Kubozono 等<sup>[9]</sup>对急性和慢性吸烟对动脉僵硬度影响的研究显示,急性吸烟后 baPWV 显著增加 [(1171 ± 115) cm/s vs (1222 ± 112) cm/s,  $P < 0.01$ ];同时,在慢性吸烟者中,baPWV 亦与 Brinkman 指数(每天吸烟包数 × 吸烟年数)显著相关。近期一项 Meta 分析进一步发现,吸烟和高血压对动脉僵硬度的增高具有协同效应,高血压吸烟者的动脉僵硬度明显高于单纯吸烟或单纯高血压患者<sup>[10]</sup>。而戒烟则可有效的改善动脉僵硬度,从而预防心血管事件的发生<sup>[11]</sup>。

#### 4 动脉僵硬度与糖耐量受损和(或)空腹血糖受损的相关性

研究表明,糖尿病致动脉粥样硬化在血糖异常早期已经开始,心血管风险也随之增加<sup>[12]</sup>。Pietri 等<sup>[13]</sup>将 500 例高血压患者按照糖代谢状态分为四组:糖代谢正常(NG)组;空腹血糖受损(IFG)组;糖耐量受损(IGT)组;2 型糖尿病组。结果发现 IFG 组及 IGT 组的 cfPWV 均较 NG 组显著增高 [(8.83 ± 1.68) m/s, (8.94 ± 1.26) m/s vs (7.97 ± 1.37) m/s,  $P$  均  $< 0.05$ ], IFG 组和 IGT 组之间差异无统计学意义。Lukich 等<sup>[14]</sup>研究亦发现,相较于 NG 组,IFG 组的 PWV 明显增加 [(6.5 ± 1.1) m/s vs (5.7 ± 1.1) m/s;  $P < 0.05$ ]。但也有研究认为,孤立 IFG 对动脉僵硬度影响不大<sup>[15]</sup>。在一项对中国老年人的大规模研究中也发现,虽然孤立 IGT 和 IFG 的 baPWV 均较正常增高,但 IGT 组又比 IFG 组明显增高,这可能是由于前者胰岛素抵抗增加导致脂质代谢异常引起<sup>[16]</sup>。

近年来,有研究表明噻唑烷二酮类和血管紧张素转换酶抑制剂类药物在 IGT 阶段可改善内皮功能和降低血管僵硬度,从而降低全因死亡率,而在 2 型糖尿病阶段这种作用则不明显,说明了糖代谢异常合并血管病变早期干预的重要性<sup>[17]</sup>。

#### 5 动脉僵硬度与血脂异常的相关性

动脉僵硬度与血脂异常的关系尚存争议。理论上血脂异常导致动脉僵硬度增高的机制可能有:通过氧化应激、炎症损伤及免疫因素作用导致内皮细胞功能紊乱;LDL-C 进入动脉壁启动一系列生长因子和细胞因子反应,引起血管平滑肌细胞增殖;激活外膜还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,使超氧阴离子增加,一氧化氮失活,导致内皮依赖的舒张反应受损<sup>[18]</sup>。

但实际上一系列关于血脂异常和动脉僵硬度相关性的研究结果却大相径庭,在 2009 年一篇发表于《高血压杂志》上的系统综述中指出,多数作者都未能发现两者之间有明显的相关性<sup>[19]</sup>。然而 Riggio 等<sup>[20]</sup>研究却发现在血压正常的儿童高脂血症患者中,各项动脉僵硬度参数均较对照组显著增高,多元回归分析显示动脉僵硬度与血脂水平显著相关。最近一项 2 375 名北京社区居民的研究中发现,LDL-C 是主动脉僵硬度增高的独立影响因素,而 HDL-C 是主动脉和外周动脉僵硬度增高的反向独立指标,并进一步指出较少的研究与主动脉僵硬度的关系,研究样本过小,评价指标、技术不统一可能是先前各研究结果之间互相矛盾的原因<sup>[21]</sup>。

#### 6 动脉僵硬度与早发心血管病家族史的相关性

目前关于动脉僵硬度与早发心血管病家族史的报道较

少。Mulders 等<sup>[22]</sup>在对 50 例早发冠心病患者一级亲属的研究中发现,其动脉僵硬度增高的风险较对照组明显增高 (OR:1.32, 95% CI:1.02~1.72,  $P < 0.05$ )。并且在调整了年龄、血压、性别、血脂、吸烟等对动脉僵硬度的传统影响因素后,这种相关性仍然显著存在,暗示这其中可能有遗传的因素作用。

#### 7 动脉僵硬度与腹型肥胖或肥胖的相关性

在肥胖的人群中,其动脉僵硬度亦显著增高。Seifalian 等<sup>[23]</sup>对肥胖导致动脉僵硬度增高的可能机制进行了归纳总结:内皮功能受损、交感神经兴奋、胰岛素抵抗、脂肪组织堆积使瘦素、脂联素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-6 等脂肪细胞因子分泌紊乱;同时肥胖患者的胆固醇含量, C 肽水平也明显增高,这些都导致动脉僵硬度增高。王蕾等<sup>[24]</sup>研究发现,肥胖是 cfPWV 增高的独立影响因素。另外还有学者进一步对不同类型肥胖与动脉僵硬度的关系进行了研究,宋洪斌等<sup>[25]</sup>发现单纯腰围增高组,单纯体重指数(BMI)增高组及腰围和体重指数同时增高组受试者的 baPWV 值明显逐步增高,三组间两两比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。郑瑾等<sup>[26]</sup>的研究则认为腰围与 cfPWV 的关系更强,腰围而不是体重指数是 cfPWV 的独立危险因素。

#### 8 动脉僵硬度与血同型半胱氨酸升高的相关性

同型半胱氨酸是一种含硫氨基酸,为体内蛋氨酸代谢的一个重要中间产物。近年来,研究发现高同型半胱氨酸血症是血管疾病发病的一个独立危险因素,并可能与其他因子协同促进早期血管疾病的发生,但其机制还不清楚。目前研究发现同型半胱氨酸可通过直接或间接损伤血管内皮细胞,造成内皮功能障碍,促进血管平滑肌细胞增殖,改变血液凝固状态及血小板功能等多方面机制引起血管疾病。

Vassoulis 等<sup>[27]</sup>对 1 188 例高血压患者、480 例单纯诊室高血压患者和 231 例正常血压者的研究显示,血浆同型半胱氨酸水平是 cfPWV 传统危险因素之外独立的影响因子。张明华等<sup>[28]</sup>对 250 名中国社区健康居民的 plasma 同型半胱氨酸与不同动脉节段 PWV 之间关系的调查中也发现,高同型半胱氨酸血症是 cfPWV 和 baPWV 的独立相关因素。2007 年 Levy 等<sup>[29]</sup>对 Framingham 心脏研究参与者进行了动脉僵硬度与血浆同型半胱氨酸相关性的研究。多因素回归分析显示 856 例男性血浆同型半胱氨酸水平与 cfPWV 呈独立正相关 ( $r = 0.072$ ,  $P = 0.036$ ),而在 1 106 例女性中无相关性。而 Grobbee 等<sup>[30]</sup>对 376 名社区中老年人的研究显示,单因素相关分析血浆同型半胱氨酸与 cfPWV 存在相关性,而校正年龄等因素后相关性却消失。由此可见,这方面的研究结果还不完全一致,有待进一步深入研究。

#### 9 结语

总之,如何有效地阻止、延缓甚至逆转大动脉弹性已成为高血压治疗研究的重要课题,综合运用多种检测手段特别是无创动脉硬化检测技术,及时筛查和发现动脉硬化病变,并采取积极有效的治疗措施,对于减少高血压患者心脑血管事件,改善患者预后,降低致残率和病死率及由此带来的医疗资源损失等有着重要的意义。

## 参考文献

- [1] Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 1377-1383.
- [2] Takase H, Dohi Y, Toriyama T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens*, 2011, 24: 667-673.
- [3] Tomiyama H, Yamashina A. Arterial stiffness in prehypertension: a possible vicious cycle. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012, 5: 280-286.
- [4] Fleenor BS. Large elastic artery stiffness with aging: novel translational mechanisms and interventions. *Aging Dis*, 2013, 4: 76-83.
- [5] Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: Mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol*, 2008, 105: 1643-1651.
- [6] Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006, 27: 2588-2605.
- [7] Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension*, 2007, 49: 1202-1206.
- [8] Doonan RJ, Hausvater A, Scallan C, et al. The effect of smoking on arterial stiffness. *Hypertens Res*, 2010, 33: 398-410.
- [9] Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, et al. Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness. *Circ J*, 2011, 75: 698-702.
- [10] Scallan C, Doonan RJ, Daskalopoulou SS. The combined effect of hypertension and smoking on arterial stiffness. *Clin Exp Hypertens*, 2010, 32: 319-328.
- [11] Yu Jie W, Hui Liang L, Bing L, et al. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness in healthy participants. *Angiology*, 2013, 64: 273-280.
- [12] Dogan SM, Aktop Z, Aydin M, et al. Effects of impaired fasting glucose on aortic elasticity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120: 424-427.
- [13] Pietri P, Vlachopoulos C, Vysoulis G, et al. Macro- and microvascular alterations in patients with metabolic syndrome: sugar makes the difference. *Hypertens Res*, 2014, 37: 452-456.
- [14] Lukich E, Matas Z, Boaz M, et al. Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26: 365-370.
- [15] Li CH, Wu JS, Yang YC, et al. Increased arterial stiffness in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes but not isolated impaired fasting glucose. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97: E658-662.
- [16] Xu L, Jiang CQ, Lam TH, et al. Impact of impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance on arterial stiffness in an older Chinese population: the Guangzhou Biobank Cohort Study-CVD. *Metabolism*, 2010, 59: 367-372.
- [17] Rahman S, Ismail AA, Ismail SB, et al. Effect of rosiglitazone and ramipril on macrovasculopathy in patients with type 2 diabetes: needs longer treatment and/or higher doses? *Clin Pharmacol*, 2010, 2: 83-87.
- [18] 孙宁玲主编. 高血压治疗学. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 233-236.
- [19] Cecelja M, Chowienzyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*, 2009, 54: 1328-1336.
- [20] Riggio S, Mandraffino G, Sardo MA, et al. Pulse wave velocity and augmentation index, but not intima-media thickness, are early indicators of vascular damage in hypercholesterolemic children. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40: 250-257.
- [21] Wang F, Ye P, Luo L, et al. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41: 929-936.
- [22] Mulders TA, van den Bogaard B, Bakker A, et al. Arterial stiffness is increased in families with premature coronary artery disease. *Heart*, 2012, 98: 490-494.
- [23] Seifalian AM, Filippatos TD, Joshi J, et al. Obesity and arterial compliance alterations. *Curr Vasc Pharmacol*, 2010, 8: 155-168.
- [24] 王蕾, 张兴道, 龙岩君, 等. 超重/肥胖青年人动脉僵硬度变化. *中国循环杂志*, 2012, 27: 361-364.
- [25] 宋洪斌, 刘振东, 路方红, 等. 不同类型肥胖对原发性高血压患者动脉僵硬度的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21: 737-740.
- [26] 郑瑾, 叶平, 肖文凯, 等. 不同肥胖测量指标对北京市社区人群动脉僵硬度的评价. *中华流行病学杂志*, 2011, 32: 465-468.
- [27] Vassoulis G, Karpanou E, Kyvelou SM, et al. Associations between plasma homocysteine levels, aortic stiffness and wave reflection in patients with arterial hypertension, isolated office hypertension and normotensive controls. *J Hum Hypertens*, 2010, 24: 183-189.
- [28] 张明华, 叶平, 骆雷鸣, 等. 社区健康人群血浆同型半胱氨酸水平与脉搏波速度的相关性研究. *中国循环杂志*, 2013, 28: 132-135.
- [29] Levy D, Hwang SJ, Atilla K, et al. Associations of plasma natriuretic peptide, adrenomedullin, and homocysteine levels with alterations in arterial stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2007, 115: 3079-3085.
- [30] Grobbee DE, Bots ML, Muller M, et al. Circulating homocysteine and large arterial stiffness and thickness in a population-based sample of middle-aged and elderly men. *J Hum Hypertens*, 2007, 21: 942-948.

(收稿日期: 2014-03-13)

(编辑: 漆利萍)