

2型糖尿病患者血管内皮依赖性舒张功能的超声研究

刘金来, 郝宝顺, 陈 璘, 张燕玉, 王庆慧
(中山大学附属第三医院心内科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】研究2型糖尿病患者的血管内皮依赖性舒张功能。【方法】采用高分辨率超声,测定21例正常人和31例2型糖尿病患者的肱动脉反应性充血后,以及含服硝酸甘油后的血管内径和血流量的变化。【结果】两组间空腹血糖、餐后2h血糖差异有统计学意义($P < 0.01$),而性别、年龄、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、收缩压、舒张压、体质量指数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。2型糖尿病组反应性充血后血管内径变化率[(9.0 ± 4.9)% vs (15.5 ± 3.0)%, ($P < 0.01$)],含服硝酸甘油后血管内径变化率[(17.3 ± 8.4)% vs (23.3 ± 3.5)%, ($P < 0.01$)],含服硝酸甘油后血流量[(126.1 ± 48.2) mL/min vs (157.8 ± 52.6) mL/min ($P < 0.05$)]较正常对照组显著性降低。【结论】2型糖尿病患者不仅存在血管内皮依赖性舒张功能障碍,而且还存在非血管内皮依赖性舒张功能障碍。

关键词:内皮,血管;糖尿病;超声,多普勒,彩色

中图分类号: R587-1

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2004)01-0077-04

The Ultrasonographic Study of Vascular Endothelium-Dependent Diastolic Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

LIU Jin-lai, HAO Bao-shun, CHEN Lin, ZHANG Yan-yu, WANG Qing-hui

(Department of Cardiology, The Third Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To study vascular endothelium-dependent diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus. 【Methods】 Brachial vascular diameter and blood flow volume were measured after reactive hyperemia and administration of nitroglycerin sublingually respectively in 21 normal control subjects (NL) and 31 patients with type 2 diabetes mellitus (DM) by high-resolution ultrasonography. 【Results】 The differences of fasting blood glucose, postprandial blood glucose between NL group and DM group were significant ($P < 0.01$), but triglyceride, total cholesterol, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and body mass index were not significantly different ($P > 0.05$). In DM group, percentage of diameter change of reactive hyperemia [(9.0 ± 4.9) vs (15.5 ± 3.0)%, ($P < 0.01$)], percentage of diameter change of nitroglycerin [(17.3 ± 8.4) vs (23.3 ± 3.5)%, ($P < 0.01$)] and flow volume of nitroglycerin [(126.1 ± 48.2) mL/min vs (157.8 ± 52.6) mL/min ($P < 0.05$)] were significantly decreased, compared to NL group. 【Conclusion】 There is not only endothelium-dependent dilatation dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus, but also endothelium-independent dilatation dysfunction.

Key words: endothelium, vascular; diabetes mellitus; ultrasonography, Doppler, color

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2004, 25(1):77-80]

收稿日期: 2003-10-15

作者简介: 刘金来(1958-),男,江西于都人,硕士,副教授,硕士生导师. E-mail: lj.lai@medmail.com.cn

糖尿病是冠心病的等危症^[1],其 10 年内冠心病的发生率大于 20%。血管内皮功能受损和内皮功能减退是动脉粥样硬化的始动因素^[2]。因此,糖尿病患者血管内皮功能的障碍与其发生动脉粥样硬化具有密切关系。本研究运用高分辨率彩色多普勒超声,研究 2 型糖尿病患者的血管内皮功能,明确其血管内皮功能损害情况,为临床早期进行综合干预、恢复血管内皮功能提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

2002 年 11 月至 2003 年 3 月在我院门诊或住院患者和健康体检人员。① 2 型糖尿病组(DM):31 例,男 20 例,女 11 例,年龄 37~78 岁,(55±12)岁,病程 1 个月至 10 年(中位数 4.5 年)。按照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[3],即空腹血糖(FBG)≥7.0 mmol/L 或餐后血糖(PBG)(随机血糖或 OGTT 2 h 血糖)≥11.1 mmol/L。排除 1 型糖尿病、周围血管疾病、冠心病,血压、血脂正常,肝、肾功能正常,无吸烟史,检查前 1 d,停用有关药物。② 正常对照组(NI):健康体检人员 21 例,男 12 例,女 9 例,年龄 26~75 岁,(54±15)岁;体检和实验室检查血压、血脂、血糖(包括空腹和餐后血糖)均正常,无高血压、冠心病病史,无吸烟史。

1.2 方法

采用 Agilent Sonos 5500 彩色多普勒超声显像仪,线阵探头,探头频率 11-3L 变频(7.0 MHz),检测深度 4 cm。参照 2002 年美国血管超声评价肱动脉内皮依赖性舒张功能的应用指南^[4],测定肱动脉内径、平均流速积分和血流量。受试者取仰卧位,右上肢外展 15 度,肘上 2~5 cm 行肱动脉超声显像。在舒张末期测肱动脉的内径,取 3 个心动周期的平均值。测试过程中要求超声探头始终处于固定位置,每次测量均取同一部位。肱动脉的血流量根据公式计算得出:“血流量[$Q/(mL \cdot min^{-1})$]=平均流速积分×血管半径的平方× π ×心率”。① 基础测定:测量患者的血压、心率后,超声测定患者的肱动脉内径(d_0)、平均流速积分、血流量。② 反应性充血试验:将血压计袖带置于肱动脉远端,充气加压至 33.25 kPa,4 min 放气,放气后 60~90 s 内测肱动脉的内径(d_1)、平均流速积分、血流量。③ 硝酸

甘油试验:休息 10 min,待血管内径恢复至试验前状态后,舌下含服硝酸甘油 0.5 mg(西安康复制药厂生产,批号:20020626)。4 min 时再测血管内径(d_2)、平均流速积分、血流量。反应性充血和含服硝酸甘油后血管内径、平均流速积分、血流量的变化以第一次测量基础值的百分数表示,如内径的变化率[$\Delta D/(\%)$]= $(d_1 \text{ or } d_2 - d_0)/d_0 \times 100\%$ 。

1.3 测定指标

超声测定:肱动脉基础内径(d_b/mm)、肱动脉基础血流量[$Q_b/(mL \cdot min^{-1})$]、反应性充血后血流量[$Q_{RH}/(mL \cdot min^{-1})$]、含服硝酸甘油后血流量[$Q_{NTG}/(mL \cdot min^{-1})$]、反应性充血后血管内径变化率($\Delta D_{RH}/\%$)、反应性充血后血流量变化率($\Delta Q_{RH}/\%$)、含服硝酸甘油后血管内径变化率($\Delta D_{NTG}/\%$)和含服硝酸甘油后血流量变化率($\Delta Q_{NTG}/\%$)。

所有患者清晨空腹抽血,全血测空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。再测餐后 2 h 血糖(PBG)。

1.4 统计学处理

计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计量资料采用卡方检验,检验水准 α 取 0.05。所有统计均由 SPSS10.0 for Windows 进行数据运算。

2 结果

2.1 一般临床资料

参数经方差齐性检验符合正态性分布。两组间 FBG、PBG 差异有统计学意义,而性别、年龄、TG、TC、HDL-C、LDL-C、SBP、DBP、BMI 差异均无统计学意义(表 1)。

2.2 肱动脉内径和血流量

参数经方差齐性检验符合正态性分布。两组间 Q_{NTG} 、 ΔD_{RH} 、 ΔD_{NTG} 比较,差异有统计学意义,而 d_b 、 Q_b 、 Q_{RH} 、 ΔQ_{RH} 、 ΔQ_{NTG} 差异无统计学意义。提示 DM 组肱动脉内皮依赖性舒张(endothelium-dependent dilation, EDD)功能和内皮依赖性舒张(endothelium-independent dilation, EID)功能均较正常组降低(表 2)。

表 1 两组一般临床资料

Table 1 Baseline clinical data between two groups

($\bar{x} \pm s$)

	DM (n = 33)	NL (n = 21)	χ^2	t	P
Sex / (M / F)	20/11	12/9	0.29		> 0.05
Age / yr	55.2 ± 12.0	54.0 ± 14.5		0.37	> 0.05
c _{TC} / (mmol · L ⁻¹)	4.60 ± 1.51	4.74 ± 0.54		0.42	> 0.05
c _{TC} / (mmol · L ⁻¹)	1.54 ± 1.13	1.29 ± 0.40		0.48	> 0.05
c _{HDL-C} / (mmol · L ⁻¹)	1.33 ± 0.44	1.49 ± 0.40		1.47	> 0.05
c _{LDL-C} / (mmol · L ⁻¹)	2.57 ± 1.06	2.65 ± 0.35		0.34	> 0.05
p _S / (mmHg)	117.4 ± 8.8	110.7 ± 12.1		1.26	> 0.05
p _D / (mmHg)	72.1 ± 5.4	67.9 ± 6.6		1.42	> 0.05
r _h / (min ⁻¹)	79.6 ± 11.7	76.3 ± 6.3		1.05	> 0.05
c _{FPG} / (mmol · L ⁻¹)	10.07 ± 3.53	4.91 ± 0.36		7.21	< 0.001
c _{PBG} / (mmol · L ⁻¹)	15.4 ± 4.52	6.30 ± 0.38		9.09	< 0.001
x _{BMI} / (kg · m ²)	23.24 ± 2.79	22.31 ± 1.69		1.16	> 0.05

DM: diabetes mellitus; NL: normal control; c_{TC} / (mmol · L⁻¹): concentration of total cholesterol (TC); c_{TC} / (mmol · L⁻¹): concentration of triglyceride (TG); c_{HDL-C} / (mmol · L⁻¹): concentration of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C); c_{LDL-C} / (mmol · L⁻¹): concentration of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C); p_S / (mmHg): systolic blood pressure (SBP); p_D / (mmHg): diastolic blood pressure (DBP); r_h / min⁻¹: heart rate (HR); c_{FPG} / (mmol · L⁻¹): concentration of fasting blood glucose (FBG); c_{PBG}: concentration of postprandial blood glucose (PBG); x_{BMI}: body mass index (BMI)

表 2 两组肱动脉内径和血流量

Table 2 Brachial artery diameter and blood flow between two groups

($\bar{x} \pm s$)

	DM (n = 31)	NL (n = 21)	t	P
d _B / mm	3.72 ± 0.45	3.53 ± 0.63	1.14	> 0.05
Q _B / (mL · min ⁻¹)	88.4 ± 37.6	105.2 ± 35.6	1.47	> 0.05
Q _{RH} / (mL · min ⁻¹)	133.0 ± 57.7	166.0 ± 109.1	1.58	> 0.05
Q _{NTG} / (mL · min ⁻¹)	126.1 ± 48.1	157.8 ± 52.6	2.32	< 0.05
Δ D _{RH} / %	9.03 ± 4.92	15.46 ± 3.00	5.42	< 0.001
Δ Q _{RH} / %	54.08 ± 35.81	52.64 ± 52.50	0.11	> 0.05
Δ D _{NTG} / %	17.29 ± 8.43	23.33 ± 3.48	3.28	< 0.001
Δ Q _{NTG} / %	49.71 ± 38.82	55.09 ± 22.02	0.49	> 0.05

DM: diabetes mellitus; NL: normal control; d_B / mm: baseline diameter; Q_B / (mL · min⁻¹): baseline flow volume; Q_{RH} / (mL · min⁻¹): flow volume after reactive hyperemia; Q_{NTG} / (mL · min⁻¹): flow volume after given nitroglycerin; Δ D_{RH} / %: percentage for diameter change after reactive hyperemia; Δ Q_{RH} / %: percentage for flow volume change after reactive hyperemia; Δ D_{NTG} / (%): percentage for diameter change after given nitroglycerin; Δ Q_{NTG} / %: percentage for flow volume change after given nitroglycerin

3 讨论

血管内皮被覆在血管表面,是血管壁和血液之间的一道生理屏障,同时又是机体重要的内分泌器官。血管内皮细胞分泌多种血管活性物质,如一氧化氮(NO)、前列环素、内皮素、血栓素和生长因子等。血管内皮功能障碍与心血管疾病的发生和进展有着密切的关系。血管舒张功能可分为 EDD 功能

和 EID 功能。EDD 是指内皮细胞在药物(如乙酰胆碱)或生理性刺激(如反应性充血)的作用下释放 NO,引起血管舒张,它依赖于结构完整和功能正常的血管内皮。EID 是指硝普钠、硝酸甘油等药物不依赖于血管内皮直接释放出 NO 引起的扩张,它与药物剂量和血管平滑肌的功能状态有关。正常情况下,EDD 和 EID 引起血管内径的变化程度应该是相等或相近的,如果 EDD 小于 EID,则表明血管内皮依赖性舒张功能障碍。

糖尿病 10 年内冠心病事件的发生概率大于 20%，发生心肌梗死的近期或远期的病死率高，故将其列为冠心病的等危症^[1]。其部分原因是由于 DM 常合并有多种危险因素，但血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化的发生和发展却有着密切的关系，血管内皮受损和内皮功能减退是动脉粥样硬化的始动因素^[2]。虽然 2 型 DM 患者常有 TG 升高和 HDL 降低，但本研究中 DM 组和 NL 组的一般临床资料，除血糖（包括 FBG 和 PBG）的差异有显著性意义，而性别、年龄、血压、血脂、BMI 等其他影响血管内皮功能的因素的差异均无显著性。因此，我们可了解单纯高血糖对血管内皮功能的影响。本研究结果发现，与 NL 组相比，DM 组患者的 EDD 功能明显减退。证实了高血糖对血管内皮功能的损害作用。有研究报道口服葡萄糖负荷试验引起的高血糖反应可抑制内皮依赖性血管舒张，其机制可能是通过增加氧自由基的产生所致^[5]。相反，2 型 DM 患者通过胰岛素或二甲双胍治疗 3 个月后，可显著改善 EDD 功能^[6,7]。EDD 功能受损反映了血管内皮细胞释放 NO 的能力下降，导致血管舒张减弱而收缩增强，血管通透性增加，而易于导致动脉粥样硬化。DM 患者发生动脉粥样硬化，不仅出现较早且严重，这与 DM 患者存在着高血糖、血管内皮功能紊乱、血小板功能异常及胰岛素、性激素、生长激素、儿茶酚胺等激素异常有关。

本研究还发现，与 NL 组比较，DM 组 Q_{NTG} 、 ΔD_{NTG} 差异有显著性意义，说明 DM 患者不仅存在 EDD 功能受损，而且 EID 功能也受损。DM 患者对硝酸甘油的反应性降低，其机制可能为 DM 患者长期高血糖，造成平滑肌细胞增殖、纤维化、血管壁增厚、僵硬等一系列病理变化，平滑肌的受损最终导致 EID 功能减退。血管内皮依赖性舒张功能的检测方法有通过检测血管内皮细胞合成和分泌多种生物因子的含量、内皮细胞计数及形态学检查、冠状动脉造影和血管内超声以及高分辨率血管超声检查等。高分辨率血管超声，因其无创性、测量精确、

重复性好，而使其成为血管内皮依赖性舒张功能测定的首选方法。总之，我们的研究表明，2 型 DM 患者不仅存在血管内皮依赖性舒张功能障碍，而且还存在非内皮依赖性舒张功能障碍。

参考文献：

- [1] Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) [J]. JAMA, 2001, 285(19): 2486-97.
- [2] 李建军. 血管内皮功能障碍及其检测与防治 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9(2): 175-8.
- [3] World Health Organization: definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnoses and classification of diabetes mellitus [C]. Geneva: World Health Organization, 1999.
- [4] Corretti M C, Anderson T J, Benjamin E J, 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): 257-65.
- [5] Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery [J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34(1): 146-54.
- [6] Gaenger H, Neumayr G, Marschang P, et al. Effect of insulin therapy on endothelium-dependent dilation in type 2 diabetes mellitus [J]. Am J Cardiol, 2002, 89(4): 431-4.
- [7] Mather K J, Verma S, Anderson T J. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(5): 1344-50.

(编辑 黄小廷)