

## · 论 著 ·

## 健康老年人血管内皮舒张功能障碍的相关性研究

黄亚莉, 潘溪柳, 谷 威, 沈若宇

**【摘要】 目的** 研究健康老年人和健康青年人之间肱动脉血管内皮舒张功能变化, 并分析与血管内皮舒张因子相关性。**方法** 100 名志愿者分两组, 健康老年组 50 名和健康青年组 50 名, 每组男、女各 25 名。采用超声对肱动脉基础内径、血管内皮依赖性舒张功能(EDV)和硝酸甘油介导的血管内皮非依赖性舒张功能(NEDV)测定。并检测两组血清中前列环素( $\text{PGI}_2$ )终产物 6-Kote-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 和血栓素终产物 TXB<sub>2</sub> 的含量。**结果** 与青年人相比, 老年人肱动脉基础内径增宽( $P < 0.01$ ), EDV 和 NEDV 明显降低( $P < 0.05$ ); 6-Kote-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 生成减少( $P < 0.01$ ), TXB<sub>2</sub>/6-Kote-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> (T/P)比值升高( $P < 0.01$ ); EDV 与 6-Kote-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 含量呈正相关, EDV 与年龄、T/P 比值均呈负相关。**结论** 健康老年人血管 EDV 和 NEDV 舒张功能下降, 与血清中舒血管因子  $\text{PGI}_2$  含量下降有关。

**【关键词】** 肱动脉; 老年人; 血管内皮舒张功能; 前列环素

**【中图分类号】** R331.321 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2011)01-0017-03

## Research on endothelium-dependent vasorelaxation in the elderly

HUANG Ya-li, PAN Xi-liu, GU Wei, SHEN Nuo-yu. Carder's Ward, 411 Hospital of PLA, Shanghai 200081, China

**【Abstract】 Objective** The alteration of brachial artery diastolic function in healthy aged and young people was studied to analyze the relation to endothelium-derived relaxing factor. **Methods** A case control study was employed, which enrolled 50 health senior citizens (group A) and 50 health young adults (group B) of Han population in Shanghai, China. The endothelium-dependent vasorelaxation (EDV) and nitroglycerin-induced endothelium-independent vasorelaxation (NEDV) in brachial arteries were determined by Color Doppler Ultrasound. Serum 6-Kote-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  and TXB<sub>2</sub> were measured. **Results** The interior diameter of brachial arterials was enlarged ( $P < 0.01$ ) and EDV and NEDV were decreased ( $P < 0.05$ ) in the elderly, compared to those in the young. Accordingly, serum were remarkably reduced and the ratios of TXB<sub>2</sub>/6-Kote-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> (T/P) was significantly inelevated in senile subjects ( $P < 0.01$  vs. young adult, respectively). Moreover, the reduction of EDV was positively correlated with the decrease in 6-Kote-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  and negatively correlated with EDV the ratio of T/P. **Conclusion** Our results suggest that endothelium-dependent and-independent vasorelaxation were impaired in health older people, which was attributable to decrease in the bioavailability of prostaglandin in aging.

**【Key words】** brachial arteries; aging; vascular endothelium dysfunction; prostaglandin

血管内皮功能障碍是血管老化的早期病理生理改变之一, 血管内皮功能的改变在血管老化中发生最早, 对老年性血管功能退化起到关键的作用。内皮依赖性血管舒张功能(EDV)随着年龄的增加而急剧下降, 主要表现在内皮相关舒血管因子生成减少, 缩血管因子生成增加, 老化血管对这些物质产生反应性改变<sup>[1]</sup>。本研究旨在通过检测正常青年人组和正常老年人组肱动脉 EDV 和 NEDV 舒张功能, 血

清脂氧化酶代谢产物 6-Kote-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  含量, 分析年龄因素对血管舒张功能和舒血管因子生成的影响, 并比较两者对血管舒张功能失调的相关性, 现将研究结果报告如下。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 入选的健康老年人组 50 名(老年组), 年龄 60~75 岁, 男、女各 25 名, 为本医院和部队退休军人, 2008 年至 2010 年连续 3 年体检健康人, 符合 1982 年中华医学会老年医学分会制定的健康老年人评判标准; 入选的健康青年人组 50 名(青年组), 年龄 18~20 岁, 男、女各 25 名, 均为军队院校、护士学校体检合格的军人学员。

**基金项目:** 南京军区医学科技创新课题项目(08A006)

**作者简介:** 黄亚莉(1953-), 女, 北京人, 硕士, 主任医师, 从事心血管内科、老年医学临床工作

**作者单位:** 210081 上海, 解放军 411 医院干部病房科

**通讯作者:** 沈若宇, E-mail: sry119@126.com

## 1.2 方法

**1.2.1 血清 6-酮-前列环素 (6-Kote-PGF<sub>1α</sub>) 和血栓素 B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) 测定** 空腹 10 ~ 12 h 静脉抽血 5 ml, 静置 30 min 后, 离心 15 min, 取血清 -30℃ 冰箱保存, 采用酶联法检测血清前列环素 (PGI<sub>2</sub>) 终产物 6-Kote-PGF<sub>1α</sub> 和血栓素终产物 TXB<sub>2</sub> 含量, 试剂盒购于美国 Cayman Chemical Company 公司。

**1.2.2 肱动脉超声检测** 参照 Celemajer 等<sup>[2]</sup> 和方大光等<sup>[3]</sup> 方法进行, 采用美国 GE 公司 Vivid 7.0.4 彩色多功能超声仪, 探头频率为 14.0 MHz, 探测深度为 2.0 ~ 2.5 cm。受试者仰卧位, 右上肢外展 15°, 掌心向上, 探测部位取肘上 2 ~ 5 cm 进行肱动脉二维成像, 静息时心室舒张末期 (即同步心电图 R 波时) 测量肱动脉内径 (D<sub>0</sub>), 取 3 个心动周期平均值, 休息 10 min 缚一宽度 12.5 cm 袖带, 迅速加压至 200 ~ 220 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 持续 5 min, 再迅速减压至 0 mmHg, 减压后 1 min 时测定肱动脉内径 (D<sub>1</sub>), 休息 15 min 后, 舌下含服硝酸甘油 0.5 mg, 5 min 后测定肱动脉内径 (D<sub>2</sub>)。肱动脉内

径变化率: ①血流介导的内皮依赖性血管舒张功能 (endothelium-dependent vasodilatation, EDV) =  $[(D_1 - D_0)/D_0] \times 100\%$ ; ②硝酸甘油介导的内皮非依赖性血管舒张功能 (non-endothelium-dependent vasodilatation, NEDV) =  $[(D_2 - D_0)/D_0] \times 100\%$ 。

**1.3 统计学处理** 应用 PASW18.0 统计软件对研究结果进行统计分析, 首先对各指标值进行了正态性检验与两组方差齐性检验 ( $\alpha = 0.20$ )。对于非正态分布的指标值, 两组间的采用 Man-whitney U 检验。在进行相关性分析时计算了两组指标间的 Spearman 相关系数。所有假设检验为双侧,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 6-Kote-PGF<sub>1α</sub> 和 TXB<sub>2</sub> 含量的比较

老年组 6-Kote-PGF<sub>1α</sub> 和 TXB<sub>2</sub> / 6-Kote-PGF<sub>1α</sub> (T/P) 比值均低于与青年组, 其差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 两组间 TXB<sub>2</sub> 比较无统计学意义 (表 1)。

表 1 两组血清 6-Kote-PGF<sub>1α</sub> 和 TXB<sub>2</sub> 含量的比较

组别	n	年龄 (岁)	6-Kote-PGF <sub>1α</sub> (pg/ml)	TXB <sub>2</sub> (pg/ml)	T/P
老年组	50	64.38 ± 4.00**	106.01 ± 68.30*	161.96 ± 23.25	2.55 ± 2.09**
青年组	50	19.68 ± 0.68	176.91 ± 141.74	158.01 ± 27.05	1.63 ± 1.27

注: 与青年组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

**2.2 两组肱动脉超声结果比较** 老年组肱动脉基础内径大于青年组 ( $P < 0.01$ ), 老年组血管内皮依赖性舒张功能 (EDV) 和硝酸甘油介导的血管非依赖性舒张功能 (NEDV) 均低于青年组 ( $P < 0.05$ , 表 2)。

表 2 两组肱动脉超声检查结果比较

组别	n	肱动脉基础内径 (mm)	EDV (%)	NEDV (%)
老年组	50	3.78 ± 0.64**	12.50 ± 7.84*	22.50 ± 7.94*
青年组	50	3.28 ± 0.48	15.17 ± 4.80	24.24 ± 8.07

注: 与青年组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

**2.3 肱动脉 EDV 影响因素的相关分析** 结果显示: EDV 与年龄呈负相关 ( $r = -0.281, P = 0.007$ ); EDV 与 6-Kote-PGF 呈正相关 ( $r = 0.204, P = 0.044$ ); EDV 与 T/P 比值呈负相关 ( $r = -0.244, P = 0.027$ )。余未见明显相关性。

## 3 讨论

血管老化涉及结构和功能改变, 可发生在血管壁不同的组织, 包括内皮细胞, 平滑肌细胞和结缔组织。衰老所形成的血管内皮功能障碍, 在动脉粥样硬化的发生发展起到非常重要的作用。研究发现: 糖尿病及血管性疾病的人缩血管因子 ET-1、TXA<sub>2</sub> 生成增加, 而舒血管因子 PGI<sub>2</sub> 及 NO (一氧化氮) 生成减少<sup>[4-5]</sup>。近期的临床研究证实<sup>[6-7]</sup>: PGI<sub>2</sub> 具有抗凝血、舒张血管和抑制平滑肌增殖的作用, 而 TXA<sub>2</sub> 则相反。TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub> 比值失衡, 反映了内皮活性物质分泌状态和血管内皮损伤程度。本研究发现老年组与青年组比较 6-Kote-PGF<sub>1α</sub> 明显降低, T/P 比值升高, 差异均很显著 ( $P < 0.01$ ), 两组 TXB<sub>2</sub> 含量比较则无统计学意义, 说明主要是由于血清中 PGI<sub>2</sub> 代谢产物含量下降导致 T/P 比值升高。血管老化时内皮细胞分泌合成和释放 PGI<sub>2</sub> 功能下降, 是衰老时血管内皮功能障碍的早期表现, 其参与了老化和多种血管性疾病的病理生理过程。

应用无创血管外超声法检测肱动脉的 EDV 和 NEDV,尸体解剖研究证实肱动脉、颈动脉、冠状动脉左前降等三者之间的动脉粥样硬化发生率和严重程度显著相关<sup>[8]</sup>。健康人群中肱动脉内径范围 3 ~ 5 mm,可随年龄的增加而扩大,在女性中尤为明显,动脉的弹性随年龄的增加而降低<sup>[9]</sup>,本课题研究结果,肱动脉基础内径健康老年组较青年组扩大( $P < 0.01$ ),与文献报道相一致。阻力小动脉血管舒张有两种形式:一是内皮依赖性舒张(EDV)是指内皮细胞在血流剪切力(机械刺激)作用下释放血管活性物质  $\text{PGI}_2$ ,产生 NO 等,引起血管舒张,此过程依赖血管内结构和功能完整。二是内皮非依赖性舒张(NEDV),应用硝酸甘油代谢和 NO 直接作用于血管平滑肌引起血管舒张,它与药物剂量和血管平滑肌功能状态有关。人体随年龄的增加内皮功能会出现异常,主要表现为内皮依赖性的血管功能持续降低。有研究报道,人体在 40 岁以前内皮功能可以保持正常,此后每年内皮功能平均降低 0.21%,65 岁以上几乎每个人都存在内皮功能失调,且主要表现为血管依赖性舒张功能下降<sup>[10]</sup>。这与本研究结果相一致。在 EDV 和 NEDV 下降的同时,还伴有血清 6-Keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$  含量下降。在血管老化过程中,血管顺应性下降,血管内径扩大,这与血管内皮弹力纤维和平滑肌功能丧失有关,均影响到血管平滑肌舒张功能,使肱动脉 EDV 和 NEDV 下降。本研究认为,衰老时血清中  $\text{PGI}_2$  含量的降低,导致了血管内皮舒张功能障碍。

在 EDV 与所有因素进行相关性分析中:EDV 与年龄呈负相关,同时还发现 EDV 与 6-Keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$  呈正相关,EDV 与 T/P 比值呈负相关。结果说明血管内皮舒张功能的下降,是随着年龄增加而减退。老年人血管依赖和非依赖舒张功能的降低,与下述因素有关:一是与老化的血管内皮细胞合成分泌舒血管因子  $\text{PGI}_2$  能力下降;二是老化的血管内皮细胞对流体剪力应急诱导  $\text{PGI}_2$  和 NO 释放减少<sup>[11]</sup>;三是老化的血管平滑肌受体对  $\text{PGI}_2$  和 NO 敏感性减弱,对  $\text{TXA}_2$  敏感性增强。

本研究证实,健康老年人 EDV、NEDV 舒张功能下降,与血清舒血管因子 6-Keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$  含量下降有关。老年人血管内皮合成释放舒血管因子  $\text{PGI}_2$  减少,是年龄相关的内皮依赖的血管舒张功能和硝酸甘油依赖性舒张功能受损的重要原因。

#### 【参考文献】

- [1] 黄亚莉,陆 彤. 衰老与血管内皮功能障碍[J]. 心血管病学进展, 2007, 28(5): 766-770.
- [2] Celermajer DS, Sorensen KE, Cooch VM, et al. Noninvasive Detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet, 1992, 340(8828): 1111-1115.
- [3] 方大光,陈志松,邓 胜,等. I 型糖尿病早期肱动脉内皮依赖性血管舒张功能障碍[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(1): 18-20.
- [4] Spiecker M, Liao J. Cytochrome P450 epoxygenase CYP2J2 and the risk of coronary artery disease[J]. Trends Cardiovasc Med, 2006, 16(6): 204-208.
- [5] Soucy KG, Ryoo S, Benjo A, et al. Impaired shear stress-induced nitric oxide production through decreased NOS phosphorylation contributes to age-related Vascular stiffness [J]. Appl Physiol, 2006, 101(6): 1751-1759.
- [6] 郑 直,石 洪. 冠心宁对不稳定心绞痛患者血栓素  $\text{A}_2$  前列环素比值的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2010, 19(3): 316-318.
- [7] 关新林,曾国兰,高 沛. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血清  $\text{TXB}_2$  与 6-Keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$  的变化[J]. 新疆医科大学学报, 2004, 27(5): 443-445.
- [8] Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial in the human coronary and peripheral circulations [J]. Am Coll Cardiol, 1995, 26(5): 1235-1241.
- [9] 童晓明,葛志明. 肱动脉超声扫描评价内皮功能障碍 [J]. 心血管进展, 2005, 26(3): 238-241.
- [10] Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. [J]. Circulation, 1999, 91(7): 1981-1987.
- [11] Soucy KG, Ryoo S, Benjo A, et al. Impaired shear stress-induced nitric oxide production through decreased NOS phosphorylation contributes to age-related vascular stiffness [J]. Appl Physiol 2006, 101(6): 1751-1759.

(收稿日期: 2011-01-04)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)