

Advancements of non-invasive methods for evaluating vascular endothelial function

LI Xiao, ZHENG Yuanyi, HU Bing, BAI Wenkun*

(Department of Ultrasound Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai Institute of Ultrasound Medicine, Shanghai 200233, China)

[Abstract] The early stage of vascular disease is usually endothelial dysfunction. Therefore, the detection of endothelial function is of great significance in assessing the occurrence and development of vascular disease. At present, non-invasive techniques, such as blood flow-mediated vasodilation, carotid artery intima-media thickness measurement, etc. are commonly used to evaluate endothelial function. The research advancements of non-invasive methods for evaluating endothelial function were reviewed in this article.

[Keywords] endothelium, vascular; ultrasonography; non-invasive method

DOI:10.13929/j.issn.1672-8475.2021.10.012

非侵入性评估血管内皮功能方法研究进展

李 晓, 郑元义, 胡 兵, 白文坤*

(上海交通大学附属第六人民医院超声医学科 上海超声医学研究所, 上海 200233)

[摘 要] 内皮功能障碍通常为血管疾病的早期阶段, 检测内皮功能在评估血管疾病发生发展中具有重要意义。目前常用非侵入性方法, 如血流介导性舒张法及测量颈动脉内-中膜厚度等评估内皮功能。本文对非侵入性方法评估内皮功能研究进展进行综述。

[关键词] 内皮, 血管; 超声检查; 非侵入方法

[中图分类号] R543; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-8475(2021)10-0627-04

血管内皮功能障碍(即血管内皮损伤)为高血压、动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、糖尿病等血管相关并发症发生、发展的早期表现及危险因素, 且为心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的独立预后因素, 早期判断血管内皮功能障碍对改善预后具有重要意义。既往常以侵入性方法, 如冠状动脉造影、前臂体积分流法等检测血管内皮功能。随着技术的进步, 非侵入性方法逐渐用于评估血管内皮功能, 且操作简便, 可重复性高。本文对非侵入性方法检测血管内皮功能研究进展进行综述。

1 概述

血管内皮功能障碍通常表现为血管舒张功能障碍, 即血管对化学刺激(如乙酰胆碱)或机械刺激(如血流剪切应力)的反应性降低。一氧化氮(nitric oxide, NO)是内皮细胞合成的血管舒张因子, 可与血管平滑肌细胞鸟苷酸环化酶结合, 介导细胞内信号转导而致血管舒张。内皮细胞受损后, 其功能或结构发生改变, 释放的血管舒张因子减少、收缩因子增加, 血管内环境稳态被打破, 导致血管功能障碍及 CVD。长期或急剧血压升高抑制 NO 合成及释放, 损伤血管内皮^[1]。肥

[基金项目] 上海市浦江人才计划(2019PJD036)、上海市科技计划项目(21Y11910900)、上海市第六人民医院面上培育项目(ynms202110)。

[第一作者] 李晓(1996—), 女, 山东青岛人, 在读硕士。研究方向: 动脉硬化影像学评估。E-mail: 1627486196@qq.com

[通信作者] 白文坤, 上海交通大学附属第六人民医院超声医学科 上海超声医学研究所, 200233。E-mail: doctor505@hotmail.com

[收稿日期] 2021-05-16 **[修回日期]** 2021-06-26

胖或高脂血症状态下,血管壁内过多脂质沉积,严重损害内皮细胞及平滑肌细胞,促进 AS 发生。慢性高血糖条件下的糖毒性不仅直接损伤内皮细胞,还能促进低密度脂蛋白氧化,加速 AS 斑块形成^[2]。

2 无创评估血管内皮功能的方法

2.1 检测血流介导的血管舒张功能(flow mediated dilation, FMD) 检测 FMD 是目前无创评估内皮功能的最重要的方法之一^[3],通过诱导反应性充血使高速血流冲击血管内壁,促进内皮细胞释放 NO 而引起内皮依赖性血管舒张,此种舒张形式依赖于结构完整且功能正常的血管内皮^[4]。

超声所测 FMD 与内皮功能呈正相关,可早期识别亚健康人群中的内皮损伤,并通过评估具有 CVD 危险因素(如长期吸烟、肥胖、糖尿病等)人群早期判断内皮损伤风险并积极干预。研究^[5]发现运动干预可改善血管内皮功能,尤其对于 FMD 较低及 CVD 风险较高人群,其有氧运动强度与 FMD 之间存在明显剂量反应关系。血管紧张素转换酶抑制剂为内皮保护性药物,治疗期间常用 FMD 评估内皮改善情况。他汀类药物治高胆固醇血症可促进内皮修复并延缓 AS 进展,治疗后 FMD 明显升高^[6]。

但检测 FMD 用于临床仍存在不足:①缺乏标准化检测方案和正常参考值,难以统一或规范不同实验室的操作标准及患者自身条件,存在假阴性或假阳性^[7];②设备昂贵,对操作人员技术要求较高;③加压时间较长,压力值较高,所致不适使患者依从性较低。

MATSUI 等^[8]采用新型短时 FMD 测定,袖带充气加压后仅需维持 50 s,并在 20 s 内逐渐放气,如压力降低过程中血管直径变化较小,则内壁剪切应力将显著增加,可在短时间内测量由增加的剪切应力引起的内皮依赖性血管舒张反应。此法操作简单,但尚需大样本临床试验或重复测量加以验证。

2.2 测定外周动脉张力(peripheral arterial tonometry, PAT) 测量 PAT 的原理及方法与 FMD 相似,以指尖为测量点,通过测定缺血前后指尖动脉张力的变化以评估微血管功能。PAT 和 FMD 评估 CVD 的关注点不同,FMD 主要评价大血管功能,而 PAT 主要反映微代谢情况^[9],故对于同时存在大血管及微血管病变的肥胖或 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者,联合应用 FMD 与 PAT 能更好地预测内皮损伤。

与 FMD 相比,测定 PAT 操作更为简便,对操作者的要求相对较低,且其自动检测程序降低了操作者因素对结果的影响,在临床和基础研究领域应用更为

普遍。但是,指尖小动脉的舒张机制较为复杂,易受自主神经及环境条件改变影响,其血管舒张仅部分通过 NO 介导^[10];PAT 测量结果的可重复性较低,与 FMD 相比测量结果的干扰因素较多,不稳定性较高。尽管如此,PAT 对于评估血管疾病的作用仍不可忽视,其与 FMD 联合应用将更具临床价值。

3 分析血管内皮结构

3.1 测定颈动脉内-中膜厚度(carotid intima-media thickness, cIMT) cIMT 增加是动脉损伤性病变的常见表现;超声测量 cIMT 是早期评估 AS 的有效方法。肥胖及 T2DM 患者的全身炎症反应及氧化应激损伤血管内皮细胞,导致内皮功能障碍,故其 cIMT 明显高于健康人^[11]。冠心病患者的 cIMT 较健康人明显增厚,同样提示内皮损伤介导 cIMT 增加^[12]。测定 cIMT 操作简便、无创且价格低廉,现已广泛用于临床筛查 CVD 等疾病,对于检出早期无症状 AS 患者更具优势;但测量 cIMT 多由医师手动操作,受仪器分辨率影响,并存在观察者间不一致性。目前正在研发提高 cIMT 检测效率及准确率的新技术,如基于射频数据处理技术定量测量 cIMT,相比人工手动测量,其操作者间误差减小,主观因素影响降低,且采用自动化读数能在短时间内多点、多次测量,既可提高检测效率,又能保证测量结果准确性^[13]。此外,MRI 亦可用于测量 cIMT,结果的可重复性高,且与超声测值具有较高相关性。

3.2 测定心外膜脂肪厚度(epicardial fat thickness, EFT) 心外膜脂肪组织为内脏脂肪,在介导肥胖及血管内皮功能障碍中具有重要作用。心外膜脂肪细胞能诱导炎症反应,促进氧化应激,并分泌脂肪细胞因子介导血管内皮损伤。EFT 与内皮损伤相关,是发生 AS 的影响因素^[14]。T2DM 患者中,随着病程延长,EFT 呈上升趋势。EFT 与 FMD 呈负相关,是内皮功能的独立预测因子^[15]。超声心动图测量 EFT 操作简便、可重复性好且价格低廉,已普遍用于临床和基础研究;但于二维图像中测量的 EFT 用于反映脂肪组织的三维分布存在一定误差。MRI 可较为精确地评估 EFT,但检查时间较长且价格昂贵。有待开展三维超声精确测量 EFT。

4 评估血管弹性

4.1 检测脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV) PWV 是目前应用最广泛的反映动脉僵硬度的指标,与 AS 联系紧密;动脉硬度增加致管壁压力及剪切应力增加,引起血压升高并促进血管重塑,加速 AS 斑块形成。临床测量颈动脉至股动脉(颈-股)的 PWV

可反映主动脉脉搏波速度^[16]。颈-股动脉 PWV 与冠状动脉 AS 密切相关^[17]。在冠状动脉 AS 或狭窄、但无明显症状的糖尿病患者中, PWV 评估冠状动脉结果与冠状动脉造影评估结果存在相关性, 且随访期间的 PWV 值与无症状者不稳定斑块量明显相关; CVD 患者中, PWV 评估冠状动脉疾病严重程度与冠状动脉造影评估结果呈明显正相关^[18], 故 PWV 被认为是心血管事件的独立预测因子。目前临床常用压力感受器或超声多普勒检测 PWV。血管回声跟踪技术是近年兴起的新型测定 PWV 手段, 通过射频信号时相与距离信息转化而描记管壁运动曲线, 其测量准确性较常规方法有明显提高^[19]。作为新型的实时、快捷的测量 PWV 方式, 超声全息血管硬度分析可早期发现动脉壁弹性变化^[20]; 而极速脉搏波技术、瞬时波强技术等也以其操作便捷、准确、采集时间短等优势受到青睐^[21-22]。

PWV 适用于评价整体动脉状态, 用于评估局部血管弹性有其局限性; 且临床应用中亦存在不足, 例如测量动脉脉搏点间的距离时, 不同方法之间的微小误差可能显著影响结果的准确性; 易受血压波动影响, 血压升高时, 管壁张力增加, 使功能性动脉僵硬增加, 进而影响 PWV 测值。

4.2 测定踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)及趾肱指数(toe-brachial index, TBI) ABI 是踝部动脉收缩压与肱动脉收缩压之比, 常用于评估动脉系统供血状态, 测量简便、无创且重复性好, 已广泛用于初检下肢动脉疾病。ABI 可反映血管内皮功能, 其异常可作为评估 AS 严重程度及预测 CVD 不良结局风险的重要指标^[23]; 但 ABI 的准确性不及 FMD, 尤其 T2DM 患者出现下肢动脉钙化时动脉管壁弹性已下降, 导致踝部动脉压升高而干扰 ABI 测值的准确率。利用 TBI 可弥补上述不足, 因动脉壁钙化对足趾动脉的影响较小, 可测量足趾动脉收缩压以代替踝部动脉压, 所得 TBI 的敏感度及准确率均较 ABI 明显提高。但 TBI 特异度不及 ABI, 联合应用二者可提高评估下肢周围动脉疾病的准确率。

5 小结与展望

血管内皮损伤早期具有较高可塑性, 早期诊断并干预可能恢复内皮功能, 有利于避免内皮损伤持续进展为 AS 等不可逆性疾病, 从而降低 CVD 发生风险。运动或药物干预后, 长期监测内皮功能亦可作为评价治疗获益的指标。尽管目前非侵入性血管评估内皮功能的方式较多, 但均缺乏标准规范及参考指标, 对相关影响因素及作用机制的探索尚处于起步阶段。开发操作简便且

准确度高的测量方法以及制定规范化标准, 将对早期发现并及时干预内皮功能障碍发挥重要作用。

〔参考文献〕

- [1] KONUKOGLU D, UZUN H. Endothelial dysfunction and hypertension[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 956:511-540.
- [2] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5):1835.
- [3] THIJSEN D H J, BRUNO R M, van MIL A C C M, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans[J]. Eur Heart J, 2019, 40(30):2534-2547.
- [4] HIGASHI Y. Assessment of endothelial function. History, methodological aspects, and clinical perspectives[J]. Int Heart J, 2015, 56(2):125-134.
- [5] AREAS G P T, MAZZUCO A, CARUSO F R, et al. Flow-mediated dilation and heart failure: A review with implications to physical rehabilitation[J]. Heart Fail Rev, 2019, 24(1):69-80.
- [6] SVETEK M B, ERŽEN B, KANC K, et al. Impaired endothelial function and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes-the effect of a very low-dose combination of fluvastatin and valsartan[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(3):544-550.
- [7] GREYLINGA, van MIL A C, ZOCC P L, et al. Adherence to guidelines strongly improves reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation[J]. Atherosclerosis, 2016, 248:196-202.
- [8] MATSUI S, KAJIKAWA M, MARUHASHI T, et al. New assessment of endothelial function measured by short time flow-mediated vasodilation: Comparison with conventional flow-mediated vasodilation measurement[J]. Int J Cardiol, 2018, 265:24-29.
- [9] WOO J S, JANG W S, KIM H S, et al. Comparison of peripheral arterial tonometry and flow-mediated vasodilation for assessment of the severity and complexity of coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis, 2014, 25(5):421-426.
- [10] BRUNO R M, GORI T, GHIADONI L. Endothelial function testing and cardiovascular disease: Focus on peripheral arterial tonometry[J]. Vasc Health Risk Manag, 2014, 10:577-584.
- [11] BALTA S, APARCI M, OZTURK C, et al. Carotid intima media thickness can predict coronary artery disease[J]. Int J Cardiol, 2015, 201:331.
- [12] 吕信笑, 潘丽微, 章圣乐, 等. 血管内皮功能及动脉内-中膜厚度的超声检测对冠心病诊断的意义[J]. 中华全科医学, 2016, 14(3):462-464.
- [13] 丹海俊, 吴月娥, 郭艾楠, 等. 射频数据处理技术早期评估 2 型糖尿病患者颈总动脉硬化[J]. 中华超声影像学杂志, 2019, 28(8):720-722.
- [14] BARAGETTI A, PISANO G, BERTELLI C, et al. Subclinical atherosclerosis is associated with epicardial fat thickness and hepatic steatosis in the general population [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016, 26(2):141-153.

- [15] 周丽君, 张宇虹, 苏本利. 超声评价 2 型糖尿病患者心外膜脂肪厚度与内皮功能的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(18):99-103.
- [16] COVIC A, SIRIOPOL D. Pulse wave velocity ratio: The new "gold standard" for measuring arterial stiffness [J]. Hypertension, 2015, 65(2):289-290.
- [17] FUNCK K L, LAUGENSEN E, ØVREHUS K, et al. Increased high-risk coronary plaque burden is associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes without clinical signs of coronary artery disease: A computed tomography angiography study[J]. J Hypertens, 2017, 35(6):1235-1243.
- [18] DUMAN O O, GOLDELI O, GURSUL E, et al. The value of aortic pulse wave velocity in predicting coronary artery disease diagnosis and severity[J]. Acta Cardiol, 2015, 70(3):315-322.
- [19] COLLETTE M, PALOMBO C, MORIZZO C, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity assessed by ultrasound: A study with echotracking technology[J]. Ultrasound Med Biol, 2017, 43(6):1187-1194.
- [20] 杨清, 张丹青, 王静, 等. 人体测量学指标与 R-VQS 技术测量的颈动脉弹性指标的相关性[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(4):488-492.
- [21] 刘安宁, 刘晗, 李玉宏. 极速脉搏波速度技术评价维生素 D 缺乏对 2 型糖尿病患者早期颈动脉弹性功能的影响[J]. 中国医学影像技术, 2020, 36(6):839-843.
- [22] 孟平, 李东东, 朱丹, 等. 超声极速成像技术评价冠状动脉慢血流患者颈动脉脉搏波传导速度[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(1):17-20.
- [23] LIU L, SUN H, NIE F, et al. Prognostic value of abnormal ankle-brachial index in patients with coronary artery disease: A meta-analysis[J]. Angiology, 2020, 71(6):491-497.

《中国医学影像技术》杂志 2022 年征订启事

《中国医学影像技术》杂志于 1985 年创刊,是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊。刊号:ISSN 1003-3289, CN 11-1881/R。为百种中国杰出学术期刊(2011、2012 年)、中国精品科技期刊、CAJ-CD 规范获奖期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库核心期刊、《中文核心期刊要目总览》收录期刊、荷兰《医学文摘》收录源期刊、WHO《西太平洋地区医学索引》(WPRIM)来源期刊、《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊。

《中国医学影像技术》杂志是临床医学影像学及影像医学工程及理论研究相结合的综合性学术期刊,刊登放射、超声、核医学、介入治疗、影像技术学、医学物理与工程学等方面的基础研究及临床试验研究的最新成果。以论文质量优、刊载信息量大、发刊周期短为其特色,是我国影像医学研究探索和学术交流的良好平台。

《中国医学影像技术》为月刊,160 页,大 16 开,彩色印刷。单价 26 元,全年定价 312 元。订户可随时向当地邮局订阅,邮发代号 82-509;亦可向编辑部直接订阅,免邮资费(银行、支付宝转账均可,附言栏请注明订阅杂志名称)。

网 址 www.cjmit.com

编辑部地址 北京市海淀区北四环西路 21 号,中科院声学所大猷楼 502 室 邮编 100190

联系人 杜老师 联系电话 010-82547903 传真 010-82547903

银行账户名 《中国医学影像技术》期刊社

开户行 招商银行北京分行清华园支行

账 号 110907929010201

支付宝账号 cjmit@mail.ioa.ac.cn(账户名同银行账户名)

