

外周动脉张力测定对急性心肌梗死预后的预测价值

孙慧, 吴永全, 王永亮, 严松彪

(北京友谊医院心脏中心心血管内科, 北京市 100050)

[关键词] 内皮功能障碍; 外周动脉张力测定; 急性心肌梗死

[摘要] **目的** 探讨利用外周动脉张力测定技术评价入院时血管内皮细胞功能是否可以预测急性心肌梗死患者再发主要不良心血管事件。**方法** 连续入选 116 名临床确诊的急性心肌梗死患者, 入院 72 h 内利用外周动脉张力测定技术评价血管内皮细胞功能, 计算反应性充血指数。以反应性充血指数正常值截点 1.67 将研究对象分为内皮功能障碍组(反应性充血指数 < 1.67)和内皮功能正常组(反应性充血指数 \geq 1.67), 随访住院期间、出院后主要不良心血管事件发生情况。院内随访中位数 8.0 天, 院外随访 243.8 \pm 68.3 天。主要不良心血管事件包括心源性死亡、再发急性心肌梗死、住院期间再发不稳定型心绞痛、缺血性脑卒中、择期冠状动脉介入治疗或冠状动脉旁路移植手术、因心血管原因再住院。**结果** 外周动脉张力测定内皮功能障碍组(反应性充血指数 < 1.67)和内皮功能正常组(反应性充血指数 \geq 1.67)住院期间及出院后主要不良心血管事件发生率均无统计学差异(P 值分别为 0.098 和 0.104)。**结论** 本研究中外周动脉张力测定未能预测急性心肌梗死患者再发主要不良心血管事件, 外周动脉张力测定对急性心肌梗死预后的预测价值较小。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Endothelial Dysfunction Evaluated by Peripheral Arterial Tonometry and Prognosis of Acute Myocardial Infarction

SUN Hui, WU Yong-Quan, WANG Yong-Liang, and YAN Song-Biao

(Department of Cardiovascular Internal Medicine, Beijing Friendship Hospital, Xi-Cheng District, Beijing 100050, China)

[KEY WORDS] Endothelial Dysfunction; Peripheral Arterial Tonometry; Acute Myocardial Infarction

[ABSTRACT] **Aim** To explore whether the use of peripheral arterial tonometry (PAT) in the evaluation of admission vascular endothelial function of acute myocardial infarction (AMI) patients can predict recurrence of major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** For 116 consecutive patients clinically diagnosed with AMI received evaluation of vascular endothelial function using PAT technique within 72 hours of admission, reactive hyperemia index (RHI) was calculated. By the cut point of normal RHI (1.67) patients were divided into the normal endothelial function group (RHI \geq 1.67) and the endothelial dysfunction group (RHI < 1.67), follow-up of MACE was conducted in both groups during hospitalization (median value 8.0 days) and after discharge from hospital (243.8 \pm 68.3 days). MACE included cardiac death, recurrent acute myocardial infarction, recurrent unstable angina during hospitalization, ischemic stroke, elective percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting (CABG), and hospitalization due to cardiovascular causes. **Result** There was no significant difference in recurrence of MACE between PAT-determined endothelial dysfunction group (RHI < 1.67) and normal endothelial function group (RHI \geq 1.67) both during hospitalization and after discharge from hospital ($P = 0.098$ and 0.104 , respectively). **Conclusion** PAT cannot predict recurrence of major adverse cardiovascular events in AMI patients both during hospitalization and after discharge from hospital.

心血管疾病严重威胁人类的健康和生命^[1], 特别是急性心肌梗死, ST 段抬高心肌梗死住院死亡率

和 6 个月死亡率分别为 7% 和 12%^[2-4], 识别急性心肌梗死后发生不良心血管事件的高危患者对预后预

[收稿日期] 2012-06-25

[基金项目] 北京市科学技术委员会基金资助项目(Z090507006209014)

[作者简介] 孙慧, 硕士, 住院医师, 研究方向为血管内皮细胞功能相关临床研究, E-mail 为 just_elaine@163.com。吴永全, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向为心房颤动、心房扑动、室性心动过速等心律失常的研究和诊治, E-mail 为 wuyongquan1@yahoo.com.cn。王永亮, 硕士, 副主任医师, 副教授, 研究方向为冠状动脉疾病的研究和诊治。

测意义重大。血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化发生发展的始动因素,内皮细胞所介导的血管舒张能力与冠心病患者的预后显著相关^[5,6]。外周动脉张力测定(peripheral arterial tonometry, PAT)对血管内皮功能的评价同样基于内皮细胞介导的血管舒张效应^[7],但较肱动脉超声具有敏感性高、非操作者依赖性、可自身对照等优点。本研究的目的在于探讨外周动脉张力测定对急性心肌梗死预后的预测价值。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究的对象为2010年11月至2011年9月北京友谊医院心脏中心冠状动脉监护病房(coronary care unit, CCU)收治的临床确诊为急性ST段抬高心肌梗死或急性非ST段抬高心肌梗死的患者。纳入标准:年龄>18周岁,临床确诊为急性ST段抬高心肌梗死或急性非ST段抬高心肌梗死的患者。其中心电图持续性(>20 min)ST段抬高伴胸痛或伴心肌损伤标记物[心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)和/或肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)]升高者诊断为急性ST段抬高心肌梗死,心肌损伤标记物(cTnT和/或CK-MB)升高而无持续性ST段抬高的胸痛患者诊断为急性非ST段抬高心肌梗死。排除标准:意识或精神障碍,制动困难,手指畸形或雷诺现象,桡动脉有创血压监测或加压止血状态,急性左心衰竭,风湿免疫性疾病活动期,严重感染,因病情需要须持续静脉应用硝酸酯类药物,不能耐受测试,失访。

1.2 基本资料采集

采集所有入选患者的病史,包括年龄、性别、家族史、吸烟、高血压病、糖尿病、缺血性脑卒中、急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)、冠状动脉旁路移植手术(coronary artery bypass graft, CABG)病史,其中家族史指一级亲属中有早发冠心病史(男性<50岁,女性<55岁);计算体质指数。选取cTnT作为心肌损伤标记物水平,即患者于急诊或入院后抽取静脉血测得的cTnT最高值,其余血清学指标均由清晨抽取患者空腹静脉血后测得,包括总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、甘油三酯。采集心电图、超声心动图及冠状动脉造影检查

结果,记录左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、冠状动脉病变及急性ST段抬高心肌梗死患者的梗死部位。记录患者入院后测定血管内皮功能时应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、 β 受体阻滞剂、他汀类、阿司匹林类药物情况。

1.3 内皮依赖性血管舒张功能测定

受试对象于入院72 h内利用Endo-PAT 2000(Itamar Medical Inc., Caesarea, 以色列)仪器无创测定内皮依赖性血管舒张功能,利用仪器专用计算机软件计算血管反应性充血指数(reactive hyperemia index, RHI)以反映血管内皮细胞功能, $RHI < 1.67$ 为内皮功能障碍, $RHI \geq 1.67$ 为内皮功能正常^[8]。具体测定方法:受试对象取平卧位,休息30 min以上,双侧上肢放松伸直置于躯干两侧,非惯用侧上臂佩戴可充气袖带,双手食指各佩戴一指套状探针,嘱患者勿使用其他手指触碰食指,探针内有传感器及充气装置;使用配套计算机软件下达指令,Endo-PAT 2000通过管道为探针指套充气,使其压力均匀地包裹于食指指端,探针内传感器将指端动脉血管床血流信号通过Endo-PAT 2000输入计算机软件;在计算机显示指端血管床血流信号稳定后即正式开始血管内皮细胞功能测定,共计15 min;计算机软件先记录5 min指端血管床血流作为基底信号,然后操作者立即对袖带快速充气使压力维持200 mmHg以上,此时计算机软件显示一侧指端血流信号消失,记录5 min后立即快速将袖带放气使压力归零,此时可见被阻断的指端血流信号恢复,再记录5 min后测试结束。利用仪器专用计算机软件计算血管反应性充血指数。

1.4 随访

根据反应性充血指数小于或大于等于正常值截点1.67将研究对象分为两组,即内皮功能障碍组(反应性充血指数<1.67)和内皮功能正常组(反应性充血指数 ≥ 1.67),通过电话随访研究对象住院期间、出院后主要不良心血管事件(main adverse cardiovascular event, MACE)发生次数,其中住院期间MACE包括心源性死亡、再发急性心肌梗死(recurrence of acute myocardial infarction, RAMI)、再发不稳定型心绞痛(recurrence of unstable angina, RUA)、缺血性脑卒中、择期PCI、CABG,出院后MACE包括心源性死亡、再发急性心肌梗死、缺血性脑卒中、因心血管原因再住院、PCI、CABG,随访人员回避受访者的RHI值。对患者出院后的随访还包括吸烟情况,应用血管紧张素转换酶抑制剂或血

管紧张素受体拮抗剂、 β 受体阻滞剂、他汀类、阿司匹林类药物情况。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 13.0 分析软件,正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布计量资料采用中位数表示,组间比较采用秩和检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 生存分析比较两组研究对象在随访期间累积无心血管事件发生率(cumulative event-free incidence, CEFI)是否存在统计学差异。采用 Cox 风险比例回归模型分析 RHI 是否为 AMI 患者再发 MACE 的独立影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料对比

本研究连续入选 2010 年 11 月至 2011 年 9 月北京友谊医院心脏中心 CCU 收治的临床确诊为急性 ST 段抬高心肌梗死或急性非 ST 段抬高心肌梗死的病例共计 116 例,其中急性 ST 段抬高心肌梗死 79 例,急性非 ST 段抬高心肌梗死 37 例。组间基本资料对比,吸烟史、cTnT、冠状动脉病变情况存在统计学差异,其余各项均无统计学差异(表 1)。

2.2 外周动脉张力测定检测血管内皮细胞功能与急性心肌梗死预后的关系

本研究样本量 116 例,院内随访时间 3~50 天,中位数 8.0 天,出院后随访时间 115~358 天,平均 243.8 ± 68.3 天。住院期间 30 人(25.9%)发生 MACE 共 49 次,包括再发急性心肌梗死 3 次,不稳定型心绞痛 24 次,择期 PCI 19 次,CABG 3 次,住院期间未发生心源性死亡及缺血性脑卒中事件;出院后总计 13 人(11.2%)发生 MACE 共 22 次,包括心源性死亡 2 次,再发急性心肌梗死 5 次,缺血性脑卒中 2 次,PCI 4 次,CABG 1 次,因心血管原因再住院 8 次。内皮功能障碍组、内皮功能正常组住院期间及出院后 MACE 发生情况无显著性差异($P > 0.05$; 表 2)。

反应性充血指数符合正态分布,平均为 1.62 ± 0.37 ,内皮功能障碍组和内皮功能正常组患者住院期间及出院后 MACE 发生率均无统计学差异(P 值分别为 0.098 和 0.104;表 2)。但 Kaplan-Meier 生存分析显示住院期间内皮功能障碍组累积无心血管事件发生率具有低于内皮功能正常组的趋势,尽管差异无统计学意义($P = 0.367$;图 1A);出院后随

访两组患者累积无心血管事件发生率无统计学差异($P = 0.158$;图 1B)。

表 1. 两组患者组间各项基本资料对比($n = 116$)

Table 1. Baseline characteristics of patient populations with endothelial dysfunction and normal endothelial function ($n = 116$)

项 目	内皮功能障碍组 ($n = 72$)	内皮功能正常组 ($n = 44$)
年龄(岁)	59.36 \pm 12.80	63.91 \pm 11.36
男性(例)	54(75.0%)	32(72.7%)
体质指数(kg/m ²)	25.15 \pm 2.92	24.50 \pm 3.18
吸烟(例)	53(73.6%) ^a	23(52.3%)
高血压病史(例)	42(58.3%)	30(68.2%)
糖尿病史(例)	27(37.5%)	20(45.5%)
脑卒中史(例)	10(13.9%)	3(6.8%)
心肌梗死史(例)	7(9.7%)	9(20.5%)
PCI(例)	5(6.9%)	6(13.6%)
CABG(例)	1(1.4%)	0(0%)
冠心病家族史(例)	9(12.5%)	4(9.1%)
总胆固醇(mmol/L)	4.73 \pm 0.99	4.58 \pm 1.00
LDLC(mmol/L)	2.64 \pm 0.56	2.59 \pm 0.60
HDLc(mmol/L)	1.0 \pm 0.2	1.0 \pm 0.3
甘油三酯(中位数,mmol/L)	1.64	1.47
cTnT(中位数, μ g/L)	2.42 ^a	1.10
LVEF	55.46% \pm 9.47%	57.93% \pm 11.85%
冠状动脉病变(例)	67(93.1%) ^a	36(81.8%)
单支(例)	12(17.9%)	9(25.0%)
双支(例)	24(35.8%)	4(11.1%)
三支(例)	29(43.3%)	20(55.6%)
左主干(例)	2(3.0%)	3(8.3%)
心肌梗死部位		
前壁(例)	22(40.7%)	9(36.0%)
前间壁(例)	2(3.7%)	5(20.0%)
下壁(例)	17(31.5%)	7(28.0%)
后壁(例)	3(5.6%)	0(0%)
下壁+右心室(例)	6(11.1%)	2(8.0%)
下壁+后壁(例)	3(5.6%)	2(8.0%)
侧壁(例)	1(1.9%)	0(0%)
住院期间用药		
ACEI(例)	48(66.7%)	33(75.0%)
他汀类(例)	69(95.8%)	44(100.0%)
β 受体阻滞剂(例)	53(73.6%)	33(75.0%)
阿司匹林(例)	71(98.6%)	44(100.0%)
硝酸酯类(例)	1(1.4%)	0(0%)
出院后随访		
未戒烟(例)	7(17.9%)	15(18.1%)
ACEI(例)	38(53.5%)	26(60.5%)
他汀类(例)	66(93.0%)	38(88.4%)
β 受体阻滞剂(例)	55(77.5%)	29(67.4%)
阿司匹林(例)	69(97.2%)	41(95.3%)

a 为 $P < 0.05$,与内皮功能正常组比较。

以住院期间发生主要不良心血管事件次数或出院后发生主要不良心血管事件次数为因变量,性别、年龄、心肌梗死部位、病变冠状动脉数量、吸烟、家族史、高血压病、糖尿病、心肌梗死病史、PCI 史、CABG 史、缺血性脑卒中史、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、cTnT、左心室射血分数、RHI、是否服用 ACEI、他汀类、 β 受体阻滞剂、阿司匹林药物为自变量,分别行 Cox 回归分析,结果显示 RHI 不是 AMI 患者住院期间及出院后发生 MACE 的独立决定因素。

表 2. 两组患者主要不良心血管事件发生情况(例)

Table 2. Cardiovascular events between groups during hospitalization follow-up and long-term follow-up (cases)

项目	内皮功能障碍组 (n = 72)	内皮功能正常组 (n = 44)
住院期间		
RAMI	2(2.8%)	1(2.3%)
RUA	18(25.0%)	6(13.6%)
PCI	14(19.4%)	5(11.4%)
CABG	2(2.8%)	1(2.3%)
住院期间总计	36(50.0%)	13(29.5%)
出院后		
心源性死亡	1(1.4%)	1(2.3%)
RAMI	2(2.8%)	3(6.8%)
缺血性脑卒中	0(0%)	2(4.5%)
PCI	1(1.4%)	3(6.8%)
CABG	1(1.4%)	0(0%)
再住院	5(6.9%)	3(6.8%)
出院后总计	10(13.9%)	12(27.3%)

3 讨论

有关外周动脉张力测定与急性冠状动脉综合征患者再发心血管事件的相关性目前尚未见公开报道。本研究显示外周动脉张力测定不能预测急性心肌梗死患者再发主要不良心血管事件,外周动脉张力测定对急性心肌梗死预后不具有预测价值。

血管内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化发生发展的重要始动因素^[9],已有研究显示肱动脉血管内皮舒张功能与冠状动脉粥样硬化病变程度呈负相关^[10],血管内皮细胞功能与冠心病患者预后具有相关性^[6]。外周动脉张力测定作为一项无创评估血管内皮功能的技术引人关注,因其对血管内皮功能的反映与肱动脉超声结果显著相关^[11],并且可能

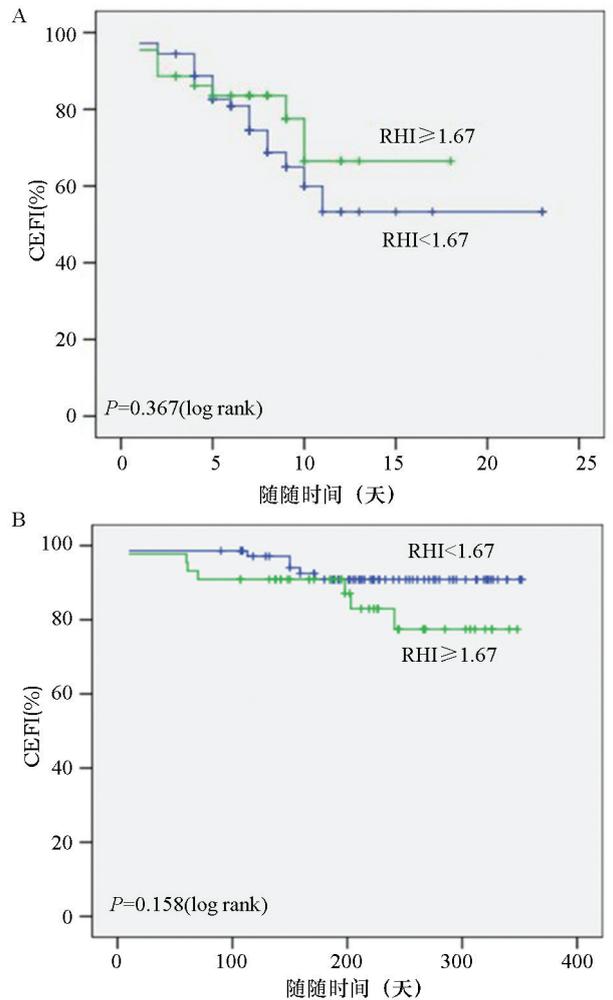


图 1. PAT 检测血管内皮功能与 AMI 预后的相关性 A 为住院期间累积无心血管事件发生率;B 为出院后累积无心血管事件发生率。

Figure 1. Correlation between endothelial dysfunction evaluated by peripheral arterial tonometry and prognosis of acute myocardial infarction

因其弥补了肱动脉超声的某些缺陷而较后者更灵敏、特异地反映血管内皮功能。首先,PAT 反映的是指端动脉血管床血流变化的总效应,故敏感度高;其次,PAT 技术可通过同步测量对侧上肢的血管张力变化校正测量过程中全身性因素的影响,达到自身对照的目的;最后,PAT 技术是非操作者依赖的。在成年志愿者、胸痛患者及 1 型糖尿病青少年人群中开展的多项临床研究显示,PAT 具有良好的可重复性^[12-15]。

然而本研究与已发表研究得出的结论即内皮依赖性血管舒张功能可以预测冠心病或急性冠状动脉综合征患者再发心血管事件不相一致,分析产生此结果的原因,可能涉及以下几个方面:

(1) 是否只需取单一时间点测定血管内皮功能

尚存在争议。近期发表的研究结果显示,仅入院后单次测量血流介导的血管舒张(flow mediated dilation, FMD)对冠心病患者的预后并无指导意义,而复查肱动脉超声显示存在持续性内皮细胞功能障碍的冠心病患者,即使经过二级预防治疗,其预后仍较内皮细胞功能改善的冠心病患者差^[6]。

(2)患者的治疗方案可能影响血管内皮功能测定。本研究中静脉应用硝酸酯类药物的患者在病情允许的情况下停药 3 h 以上再进行测试,以减少血管活性药物对血管内皮功能测定的影响。但 Gokce 等认为在测定血管内皮功能之前是否停用心血管药物并不会对结果造成显著影响^[16]。

(3)组间基本资料存在差异。两组间基本资料对比,吸烟史、cTnT、冠状动脉病变情况存在统计学差异。内皮功能障碍组(反应性充血指数 < 1.67)吸烟者比例、cTnT 水平、病变冠状动脉数量均高于内皮功能正常组(反应性充血指数 ≥ 1.67)符合已有研究的结论,而本研究并未排除这些差异对外周动脉张力测定预测急性心肌梗死预后可能造成的影响。

(4)外周动脉张力测定技术反映血管内皮功能的能力有限。尽管外周动脉张力测定技术评价血管内皮功能与金标准相比,其敏感度 82%,特异度 77%^[17],但仍不能完全将 PAT 测定结果等同于冠状动脉内皮细胞功能。也许采用 Kitta 等^[6]复查血管内皮功能再进行随访的方法可以使 PAT 技术更具有临床价值。

此外本研究尚存在样本量小、随访时间短的局限性。住院期间内皮功能障碍组的累积无心血管事件发生率具有低于内皮功能正常组的趋势,尽管差异无统计学意义。PAT 可能具有预测 AMI 患者住院期间再发主要不良心血管事件的能力,但有待大规模临床试验证实。

4 结 论

本研究中外周动脉张力测定未能预测急性心肌梗死患者再发主要不良心血管事件,外周动脉张力测定对急性心肌梗死预后预测价值较小。

[参考文献]

[1] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study[J]. *Lancet*, 1997, 349(9064): 1 498-504.

- [2] Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(23): 2 155-165.
- [3] Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes[J]. *JAMA*, 1999, 281(8): 707-713.
- [4] Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro heart survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(19): 2 285-293.
- [5] Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient[J]. *Circulation*, 2004, 110(14): 1 926-932.
- [6] Kitta Y, Obata J, Nakamura T, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(4): 323-330.
- [7] Hamburg NM, Benjamin EJ. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2009, 19(1): 6-11.
- [8] Costa C, Virag R. The endothelial-erectile dysfunction connection: an essential update[J]. *J Sex Med*, 2009, 6(9): 2 390-404.
- [9] 于光耀. 血管内皮功能障碍与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 1996, 4(2): 145-148.
- [10] 李孟魁, 商蓉. 颈动脉粥样硬化和肱动脉内皮功能与冠状动脉病变的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(11): 929-932.
- [11] Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude[J]. *Am Heart J*, 2003, 146(1): 168-174.
- [12] Reisner Y, Lusky R, Shay-El Y, et al. Reproducibility of endothelial function and arterial stiffness assessed using finger peripheral arterial tonometry[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(Suppl): 484.
- [13] Selamet Tierney ES, Newburger JW, Gauvreau K, et al. Endothelial pulse amplitude testing: feasibility and reproducibility in adolescents[J]. *J Pediatr*, 2009, 154(6): 901-905.
- [14] Tomfohr LM, Martin TM, Miller GE. Symptoms of depression and impaired endothelial function in healthy adolescent women[J]. *J Behav Med*, 2008, 31(2): 137-143.
- [15] Haller MJ, Stein J, Shuster J, et al. Peripheral artery tonometry demonstrates altered endothelial function in children with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2007, 8(4): 193-198.
- [16] Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, et al. Acute effects of vasoactive drug treatment on brachial artery reactivity[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(4): 761-765.
- [17] Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(11): 2 137-141.