

· 综 述 ·

臂-踝脉搏波传导速度与非酒精性脂肪性肝病及代谢综合征的研究进展

贺星星, 马晓静*, 周 健

(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科, 上海市糖尿病临床医学中心, 上海市代谢性疾病临床医学中心, 上海市糖尿病研究所, 上海市糖尿病重点实验室, 上海 200233)

【摘 要】脉搏波传导速度(PWV)是近年发展起来的一个评估动脉弹性及僵硬度的早期敏感指标, 因其检测具有操作简便、无创、可重复性好等优点而逐渐应用于临床。非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)与代谢综合征均影响动脉硬化的发生和进展, 而应用PWV可以早期检测到这些患者动脉硬化的发生。本文就臂-踝PWV(ba-PWV)与NAFLD及代谢综合征的相关研究进展作一综述。

【关键词】脉搏波传导速度; 心血管疾病; 动脉粥样硬化; 非酒精性脂肪性肝病; 代谢综合征

【中图分类号】 R589

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.04.075

Research progress of brachial-ankle pulse wave velocity in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome

HE Xing-Xing, MA Xiao-Jing*, ZHOU Jian

(Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai Key Clinical Center for Metabolic Diseases, Shanghai Diabetes Institute, Shanghai Key Laboratory of Diabetes Mellitus, Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Pulse wave velocity (PWV), developed in recent years, is an early and sensitive indicator for arterial elasticity and stiffness. It has been gradually applied in clinical practice since it is non-invasive, easy to operate, and of good repeatability. Both non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic syndrome promote the development and progress of atherosclerosis, so PWV is helpful to identify the patients with early-stage atherosclerosis. The article reviewed the literatures concerning brachial-ankle pulse wave velocity (ba-PWV) and NAFLD as well as metabolic syndrome.

【Key words】 pulse wave velocity; cardiovascular diseases; atherosclerosis; non-alcoholic fatty liver disease; metabolic syndrome

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81100563) and the Guiding Project of Medical Research from Shanghai Municipal Commission of Science and Technology (15411963500).

Corresponding author: MA Xiao-Jing, E-mail: maxiaojing@sjtu.edu.cn

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种以肝实质细胞内脂肪沉积和肝酶持续异常为特征的慢性肝脏疾病, 是包括从单纯脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化的一种临床病理综合征。近年来, NAFLD的发病率逐渐上升, 已成为目前最常见的慢性肝脏疾病。NAFLD常与肥胖、高血压、高血糖、血脂异常等代谢综合征组分共存, 与心血管疾病的发生密切

相关。已有研究证实, NAFLD可影响心血管疾病的发生, 且独立于传统的心血管疾病危险因素^[1,2]。

动脉硬化, 即动脉管壁弹性下降和僵硬程度增加, 是多种心血管疾病危险因素对血管壁早期损害的表现, 在心血管疾病的发生发展中有着重要作用。因此, 早期检测动脉硬化对预防心血管疾病有重要的临床意义。作为检测动脉硬化的早期敏感指标之一, 脉搏波传导速度(pulse wave

收稿日期: 2015-08-19; 修回日期: 2015-09-22

基金项目: 国家自然科学基金(81100563); 上海市科委医学引导类项目(15411963500)

通信作者: 马晓静, E-mail: maxiaojing@sjtu.edu.cn

velocity, PWV) 的测量简便、无创, 已逐渐应用于临床。本文就近年来PWV与NAFLD及代谢综合征的研究进展作一综述。

1 PWV概述

1.1 测量原理及方法

心动周期中左心室收缩将血液射入主动脉, 扩张动脉壁产生脉搏波, 脉搏波沿动脉壁传播的速度即为PWV, 其大小主要取决于动脉壁的顺应性及弹性状态。PWV是通过测量两个动脉搏动点之间的体表距离 (distance, D) 和记录脉搏波在这两点间的传导时间 (time, T) 而求得, 为: $PWV = D/T$ 。因此, PWV能反映测量两点间动脉壁的弹性及顺应性大小, 其数值越大, 说明动脉的弹性越差、僵硬程度越高; 反之, 数值越小, 说明动脉的弹性越好、僵硬程度越低。

根据测定部位不同, PWV的测量方法有: 颈-股动脉PWV (carotid-femoral pulse wave velocity, cf-PWV)、臂-踝动脉PWV (brachial-ankle pulse wave velocity, ba-PWV)、颈-桡动脉PWV (carotid-radial pulse wave velocity, cr-PWV)、心脏-颈动脉PWV (heart-carotid pulse wave velocity, hc-PWV) 等。目前临床上最常用的为cf-PWV和ba-PWV。其中cf-PWV能直接反映中央大动脉的僵硬程度, 与动脉硬化关系密切, 但其测量需要暴露腹股沟部位, 且对传感器放置位置的精确度要求高; ba-PWV因其测量范围包含了部分周围肌型动脉, 测定数值比cf-PWV略高, 但操作较cf-PWV简单快速, 适合在大规模人群中应用^[3]。

1.2 临床价值

评估心血管疾病的传统方法有血管超声、磁共振血管造影及数字减影血管造影等, 这些方法能发现血管内粥样斑块或管壁厚度增加、管腔狭窄等血管结构性改变, 是评估动脉硬化的有效检查手段^[4]。其中血管超声测得的动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT) 可以定量评价动脉硬化的严重程度, 是评估动脉硬化的经典指标, 临床上已将其作为心血管疾病的预测因子之一^[5]。与IMT不同的是, PWV反映的是动脉弹性和僵硬程度等功能性改变, 而血管功能性改变才是心血管系统早期病变的表现^[6]。因此, 检测PWV有利于动脉硬化的早期筛查。有研究表明, PWV与IMT联合可有效预测心血管事件的发生情况。2013年, Nagai等^[7]对274名老年受试者进行平均41个月的随访研究, 随访

期间有42人发生了心血管事件。Cox比例风险分析显示IMT与ba-PWV都是心血管事件的独立预测因子, 两者联合应用时预测效果更佳。

2 NAFLD与代谢综合征

代谢综合征是以糖代谢异常、高血压、血脂异常、腹型肥胖等多种代谢危险因素在个体聚集为特征的一组临床症候群。NAFLD常与代谢综合征组分紧密伴随^[8], 而这些代谢异常都是心血管疾病的危险因素, 因此NAFLD、代谢综合征与心血管疾病密切相关。临床上NAFLD与代谢综合征可在同一个体中存在, 有研究者认为NAFLD是代谢综合征在肝脏的表现^[9], 胰岛素抵抗可能是将两者联系起来的关键因素^[10]。但是否将NAFLD纳入代谢综合征的诊断范围目前还存在争议。有研究认为NAFLD不仅是一种肝脏疾病, 也是反映机体代谢紊乱的早期表现。2011年, Fu等^[11]对861名肥胖儿童进行的1项研究显示, NAFLD和代谢综合征的患病率分别为68.18%和25.67%; NAFLD患者中代谢综合征的患病率为37.64%, 远远高于非NAFLD者; 代谢综合征患者中NAFLD的患病率为84.61%, 显著高于高血压 (54.76%)、糖代谢异常 (22.62%) 的患病率, 接近血脂异常的患病率 (89.14%)。也有研究认为, 代谢综合征和其代谢组分一样, 是NAFLD发生的危险因素。2013年, Wang等^[12]的1项研究表明, 代谢综合征患者发生NAFLD的风险是代谢正常者的3.17倍, 即使只含有代谢综合征的1个组分, NAFLD的患病风险也将增加 > 2.6倍。

3 PWV与NAFLD

NAFLD以肝实质细胞内脂肪沉积和肝酶异常为特征, 通过脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激、慢性炎症等机制与动脉硬化等心血管疾病相关联^[13,14]。PWV是检测动脉硬化的指标。近年来, 有多项研究对PWV与NAFLD的关系进行分析。2012年, Lee等^[15]对韩国1442例体检者进行研究, 多元回归分析发现不论是男性还是女性, NAFLD与ba-PWV均独立相关; 且在校正年龄、吸烟、体重指数、血压、空腹血糖、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇等危险因素后, NAFLD仍与ba-PWV四分位数呈分级独立关联。Huang等^[16]对上海嘉定区年龄 ≥ 40岁的8632例受试者进行的1项横断面研究发现, NAFLD的患病率为30.0%, NAFLD患者ba-PWV和颈动脉IMT明显高于非NAFLD者, 即NAFLD患者中

患有心血管疾病的比例比非NAFLD者要高;校正年龄和性别后,进一步分析组间关系发现NAFLD合并代谢综合征组的ba-PWV和颈动脉IMT均明显高于单纯NAFLD组、单纯代谢综合征组和对照组,另外,代谢综合征组的ba-PWV高于NAFLD组;进一步校正代谢综合征各组分和传统的危险因素,NAFLD与ba-PWV和颈动脉IMT仍显著相关。该研究结果提示NAFLD与动脉硬化相关,且独立于代谢综合征和传统的心血管危险因素,NAFLD与代谢综合征对动脉硬化的作用并不完全重叠。2014年,Yu等^[17]对1296例糖耐量正常、非肥胖、非高血压的中青年体检者进行了1项横断面研究,结果显示NAFLD组的ba-PWV显著高于非NAFLD组;以ba-PWV值进行分组比较,ba-PWV升高组NAFLD的患病率显著高于正常组;进一步将ba-PWV值按四分位数进行分组,分析发现NAFLD的患病率随ba-PWV值的增加而相应增加;研究表明NAFLD与ba-PWV独立相关。

以上研究表明,NAFLD与PWV相关,是PWV增快的独立危险因素。因此,对NAFLD患者进行PWV检测是十分必要的,有助于早期发现心血管病变并进行干预和治疗,以降低NAFLD患者心血管疾病的发病率,提高患者生活质量,减少因严重心血管事件引发的病残率及死亡率。

4 PWV与代谢综合征

糖代谢异常、高血压、血脂异常、肥胖等代谢综合征组分均为心血管疾病的危险因素,且代谢组分及数量不同,对心血管疾病的影响程度亦有差异。Hwang等^[18]以颈动脉IMT作为反映颈动脉损伤的指标,以ba-PWV作为反映动脉僵硬度的指标,对1132名体检者的研究结果显示代谢综合征的患病率为25%(依据2005年美国心脏协会关于代谢综合征的定义),颈动脉损伤和动脉硬化程度随着代谢综合征组分的增加而增加,且在调整年龄、性别、生活方式等混杂因素后,这种关系仍然十分显著。研究结果表明血压升高和动脉硬化的关系最密切,中心性肥胖和空腹血糖受损与颈动脉粥样硬化具有相似关联。2015年,Chen等^[19]对8599例体检者研究代谢综合征及其组分与ba-PWV的关系时,发现代谢综合征患者的ba-PWV显著高于非代谢综合征者(依据2009年国际糖尿病联盟关于代谢综合征的定义);另外,ba-PWV随着年龄和代谢组分的增加而增加,且这种关系在女性中更明显。上述研究表明,代谢综合征与ba-PWV密切相关,且ba-PWV随着代谢综合征组分的增加而增加。同时研究发现,年龄和血压

较其他因素与PWV相关更密切。随着年龄的增长,血管结构和功能开始变化,血管弹性减退会导致动脉硬化发生的风险增加,ba-PWV值增加。已有研究证实,年龄是动脉硬化发生的独立危险因素^[20]。因此,在临床研究中,尤其对于中老年患者,需充分考虑到年龄对ba-PWV检测结果带来的影响。

由于代谢综合征与ba-PWV密切相关,且ba-PWV的检测具有简便、无创等优点,因此有学者对ba-PWV应用于代谢综合征早期识别的价值及最佳临界值进行了探讨。2014年,Li等^[21]以社区人群为基础,对上海地区2191名居民进行研究,受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线表明ba-PWV可作为中老年群体代谢综合征的筛查指标,最佳临界值为1350 cm/s。该研究同时也表明了ba-PWV临界值在不同性别中的诊断效率有差异:男性中为1358.5cm/s,曲线下面积(area under curve, AUC)为0.602;女性中为1350cm/s, AUC为0.709。因此,在女性中用ba-PWV临界值预测代谢综合征的价值可能更大。2015年,Wang等^[22]对上海地区1914名中老年居民进行研究,结果显示ba-PWV与代谢综合征所有的组分均相关,ROC曲线表明ba-PWV预测代谢综合征的最佳临界值为1435cm/s。

由于研究人群有限,不同研究中ba-PWV筛查代谢综合征的最佳临界值尚存在差异,可能与各地区饮食习惯、人群特征、测量误差等因素有关,目前尚需要更多的研究来对其进行进一步分析。

5 小 结

代谢性疾病与心血管疾病的关系已得到研究证实。动脉弹性及僵硬改变作为心血管疾病的早期表现,应引起临床医师和患者的重视。ba-PWV作为无创、简便的检测指标,对于早期发现与干预NAFLD和代谢综合征患者动脉硬化等心血管疾病有重要意义。同时,应用ba-PWV对代谢综合征进行早期识别也具有潜在的临床应用价值,但由于目前研究人群局限,其最佳诊断临界值、筛查的灵敏度、经济效益还需进一步的多中心大样本研究来证实。

【参考文献】

- [1] Kim NH, Park J, Kim SH, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population[J]. Heart, 2014, 100(12): 938-943.

- [2] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, *et al.* A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care[J]? *Atherosclerosis*, 2013, 230(2): 258–267.
- [3] Yu WC, Chuang SY, Lin YP, *et al.* Brachial-ankle vs carotid-femoral pulse wave velocity as a determinant of cardiovascular structure and function[J]. *J Hum Hypertens*, 2008, 22(1): 24–31.
- [4] Mo Y, Zhou J, Li M, *et al.* Glycemic variability is associated with subclinical atherosclerosis in Chinese type 2 diabetic patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 15.
- [5] George JM, Bhat R, Pai KM, *et al.* The carotid intima media thickness: a predictor of the clinical coronary events[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(6): 1082–1085.
- [6] van Popele NM, Mattace-Raso FU, Vliegenthart R, *et al.* Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(12): 2371–2376.
- [7] Nagai K, Shibata S, Akishita M, *et al.* Efficacy of combined use of three non-invasive atherosclerosis tests to predict vascular events in the elderly; carotid intima-media thickness, flow-mediated dilation of brachial artery and pulse wave velocity[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(2): 365–370.
- [8] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(7): 1592–1609.
- [9] Tarantino G, Saldamachchia G, Conca P, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: further expression of the metabolic syndrome[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(3): 293–303.
- [10] Asrih M, Jornayvaz FR. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: is insulin resistance the link[J]? *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 418 Pt 1: 55–65.
- [11] Fu JF, Shi HB, Liu LR, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: an early mediator predicting metabolic syndrome in obese children[J]? *World J Gastroenterol*, 2011, 17(6): 735–742.
- [12] Wang Y, Li YY, Nie YQ, *et al.* Association between metabolic syndrome and the development of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(1): 77–84.
- [13] Adiels M, Taskinen MR, Boren J. Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia[J]. *Curr Diab Rep*, 2008, 8(1): 60–64.
- [14] Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 52(1): 59–69.
- [15] Lee YJ, Shim JY, Moon BS, *et al.* The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(1): 196–203.
- [16] Huang Y, Bi YF, Xu M, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2321–2326.
- [17] Yu XY, Zhao Y, Song XX, *et al.* Association between non-alcoholic fatty liver disease and arterial stiffness in the non-obese, non-hypertensive, and non-diabetic young and middle-aged Chinese population[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15(10): 879–887.
- [18] Hwang IC, Suh SY, Seo AR, *et al.* Association between metabolic components and subclinical atherosclerosis in Korean adults[J]. *Korean J Fam Med*, 2012, 33(4): 229–236.
- [19] Chen L, Zhu W, Mai L, *et al.* The association of metabolic syndrome and its components with brachial-ankle pulse wave velocity in south China[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 240(2): 345–350.
- [20] Choi SY, Oh BH, Park JB, *et al.* Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(12): 911–923.
- [21] Li X, Zhang L, Wu J, *et al.* Can we early diagnose metabolic syndrome using brachial-ankle pulse wave velocity in community population[J]? *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(17): 3116–3120.
- [22] Wang G, Zheng L, Li X, *et al.* Using brachial-ankle pulse wave velocity to screen for metabolic syndrome in community populations[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9438.

(编辑: 吕青远)