

代谢综合征患者颈动脉内中膜厚度与 PAI-1 的关系

徐燕, 李永杰, 高旭光

[摘要] 目的 观察代谢综合征(MS)患者颈动脉内中膜厚度(IMT)与血浆纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)的关系。方法 根据 NCEP-ATP III 的 MS 诊断标准,323 例住院患者分为 MS 组(160 例)和非 MS 组(163 例),采用 ELISA 法测定血浆 PAI-1 水平,应用高频多普勒超声检测颈动脉 IMT 及颈动脉粥样硬化斑块。结果 MS 组的 PAI-1 水平为 (30.52 ± 11.02) ng/ml,颈动脉 IMT 为 (0.92 ± 0.21) mm,粥样斑块发生率为 63.1%,而非 MS 组分别为 (26.57 ± 11.09) ng/ml、 (0.86 ± 0.20) mm 和 49.1%,两组间差异有显著性意义($P < 0.05 \sim 0.01$),其中颈动脉 IMT 及粥样斑块发生率随着 MS 诊断条件数的增加而逐渐增加,差异有显著性意义($P < 0.05$)。多元逐步回归分析显示,PAI-1 与颈动脉 IMT 独立相关(标准化回归系数 $\beta = 0.105$, $P < 0.05$)。结论 MS 患者易引起颈动脉粥样硬化,PAI-1 可能与动脉粥样硬化密切相关。

[关键词] 代谢综合征;血浆纤溶酶原激活物抑制物-1;内中膜厚度;动脉粥样硬化

Relationship between Carotid Artery Intima-media Thickness and PAI-1 in Patients with Metabolic Syndrome XU Yan, LI Yong-jie, GAO Xu-guang. The Department of Neurology, Beijing University People's Hospital, Beijing 100044, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between carotid artery intima-media thickness and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) in patients with metabolic syndrome (MS). **Methods** According to the definition of MS by NCEP-ATP III, 323 patients were divided into the MS group (160 cases) and without MS group (163 cases). The PAI-1 level was assayed by ELISA. The carotid artery intima-media thickness (IMT) and atherosclerotic plaque were measured by high-frequency Doppler ultrasound. **Results** The PAI-1 level, carotid IMT and incidence rate of plaque of the MS group were 30.52 ± 11.02 ng/ml, 0.92 ± 0.21 mm and 63.1% respectively. Those of the without MS group were 26.57 ± 11.09 ng/ml, 0.86 ± 0.20 mm and 49.1% respectively. There was a significant difference between two groups ($P < 0.05 \sim 0.01$). Moreover, with the increasing of the number of MS components, the carotid artery intima-media thickness (IMT) and incidence rate of plaque were gradually increased ($P < 0.05$). The stepwise regression analysis showed that PAI-1 was independently associated with the carotid IMT (standardized coefficients = 0.105, $P < 0.05$). **Conclusion** MS tends to cause carotid atherosclerosis, the increase of PAI-1 is possibly correlated with carotid artery atherosclerosis.

Key words: metabolic syndrome; plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1); intima-media thickness; artery atherosclerosis

[中图分类号] R589 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)02-0144-03

[本文著录格式] 徐燕,李永杰,高旭光. 代谢综合征患者颈动脉内中膜厚度与 PAI-1 的关系[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(2): 144-146.

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)是包括高血压、高血糖、血脂异常和肥胖在内的多种危险因素聚集,可引起血管内皮功能障碍,促进和加速动脉粥样硬化(artery atherosclerosis, AS),最终导致心脑血管病。颈动脉内中膜厚度(intima-media thickness, IMT)和血管壁粥样斑块作为反映 AS 的指标,与冠心病和脑卒中的发生密切相关^[1],颈动脉 IMT 常先于斑块发生。近年来发现,纤溶系统活性降低可促进 AS 的发生和发展,纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)是组织型纤溶酶原激活物的生理抑制剂,是血浆纤溶系统的主要抑制因子。研究显示,PAI-1 与 MS 的各组分密切相关。目前,对 MS 这种多重心脑血管病危险因素共存情况下,PAI-1 与颈动脉粥样硬化关系的报道不多,本研究将对此做进一步探讨。

1 资料与方法

作者单位:北京大学人民医院神经内科,北京市 100044。作者简介:徐燕(1970-),女,北京市人,主治医师,主要从事神经内科专业。通讯作者:高旭光(1956-),男,辽宁丹东市人,博士,主任医师,教授,博士生导师,主要研究方向:癫痫、神经科疑难疾病等的诊断与治疗。

1.1 一般资料 选择北京大学人民医院神经内科和高血压科 2005 年 12 月~2007 年 4 月收治的住院患者 323 例,其中男性 172 例、女性 151 例,年龄 (60.1 ± 12.4) 岁,按有无 MS 分为 MS 组 160 例、非 MS 组 163 例。1 型糖尿病和继发性糖尿病、继发性高血压、严重肝肾功能不全、急性感染、肿瘤或进行激素治疗的患者除外。

MS 诊断根据美国胆固醇教育计划(NCEP-ATP III)标准,符合以下 3 个或 3 个以上条件者确定为 MS: ①空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) ≥ 6.1 mmol/L; ②收缩压(systolic blood pressure, SBP) ≥ 130 mm Hg 和(或)舒张压(diastolic blood pressure, DBP) ≥ 85 mm Hg; ③三酰甘油(triglycerides, TG) ≥ 1.70 mmol/L; ④高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C),男性 < 1.04 mmol/L,女性 < 1.29 mmol/L; ⑤腹围,男性 > 102 cm,女性 > 88 cm。其中,高血压还包括 2 周内服用降压药者;高 FBG 还包括有糖尿病史且近 1 个月内服用降糖药或使用胰岛素者。

1.2 方法

1.2.1 临床及生化指标测定 所有患者于静息状态

下测量血压;以软皮尺经脐水平绕腹 1 周测量腹围;受试者于清晨空腹取血分别用于 FBG、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、尿酸(uric acid, UA)、胆固醇(total cholesterol, TC)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及 TG 测定。FIB 测定在 ACL3000PLUS 血凝自动分析仪上进行;FBG、UA、TC、HDL、LDL、TG 检测在日立 7170 自动生化分析仪上进行;PAF-1 检测采用 ELISA 法,以 3.8%枸橼酸钠(10:1)抗凝,单位以 ng/ml 表示。

1.2.2 颈动脉彩色超声检查 固定两位专业医师操作,应用 GE 公司 VIVID7 高频彩色多普勒超声仪,高频探头 13 MHz。受检者取仰卧位,横、纵断面结合扫描颈动脉。测量部位在颈总动脉分叉点水平,选择近心端距分叉处约 1 cm 处测量双侧 IMT 及内径,计算均值得出颈动脉平均 IMT 及内径。IMT ≥0.9 mm 定义为颈动脉 IMT 增厚,IMT ≥1.3 mm 定义为斑块。根据颈动脉超声发现粥样斑块的患者与该组患者总例数的百分比计算斑块发生率。

1.3 统计学处理 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,应用 SPSS 11.0 统计软件进行组间比较独立样本 *t* 检验与单因素方差分析,计数资料进行 χ^2 检验。颈动脉 IMT 与其他自变量的相关分析采用多元线性逐步回归分析。

2 结果

2.1 MS 组与非 MS 组各项临床指标比较 两组患者的年龄差异无显著性意义,性别构成比差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。与非 MS 组比较,MS 组患者的腹围、SBP、FBG、TC、TG 明显增高($P < 0.01$),HDL 明显降低($P < 0.01$)。MS 组血浆 PAF-1 及颈动脉 IMT 均明显高于非 MS 组($P < 0.01$),斑块发生率也高于非 MS 组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 MS 组非 MS 组患者一般资料及生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	非 MS 组(n=163)	MS 组(n=160)
性别(男/女)	102/61	70/90 ^b
年龄(岁)	59.20 ± 13.7	61.00 ± 10.9
腹围(cm)	90.10 ± 10.6	99.10 ± 10.0 ^b
SBP(mm Hg)	139.20 ± 23.2	146.50 ± 20.8 ^b
DBP(mm Hg)	82.90 ± 13.1	84.60 ± 13.0
FBG(mmol/L)	4.85 ± 1.06	6.20 ± 2.84 ^b
UA(μmol/L)	311.90 ± 91.4	318.80 ± 98.5
TC(mmol/L)	4.87 ± 0.85	5.23 ± 1.17 ^b
HDL-C(mmol/L)	1.30 ± 0.28	1.09 ± 0.26 ^b
LDL-C(mmol/L)	2.89 ± 0.76	3.07 ± 1.00
TG(mmol/L)	1.45 ± 1.16	2.52 ± 2.09 ^b
FIB(mg/ml)	308.09 ± 84.00	327.01 ± 87.65
PAF-1(ng/ml)	26.57 ± 11.09	30.52 ± 11.02 ^b
颈动脉 IMT(mm)	0.86 ± 0.20	0.92 ± 0.21 ^b
斑块发生率[n(%)]	80(49.1)	101(63.1) ^a

注:a.与非 MS 组比较, $P < 0.05$;b.与非 MS 组比较, P

< 0.01 。

2.2 具备不同 MS 诊断条件数的颈动脉 IMT、粥样斑块发生率及 PAF-1 比较 MS 诊断条件数为 0 个(20 例)、1~2 个(143 例)、3 个以上(160 例)的颈动脉 IMT 值分别为(0.68 ± 0.13) mm、(0.87 ± 0.19) mm 和(0.92 ± 0.21) mm;颈动脉粥样斑块的发生率分别为 18.2%、51.7%和 63.1%;PAF-1 分别为(23.46 ± 7.19) ng/ml、(26.81 ± 11.32) ng/ml 和(30.52 ± 11.02) ng/ml。随着所具备诊断条件数的增加,颈动脉 IMT 及粥样斑块发生率逐渐增加($P < 0.05$)。具备 3 个以上 MS 诊断条件的 PAF-1 水平均高于 0 个诊断条件者($P < 0.05$),明显高于 1~2 个诊断条件者($P < 0.01$)。

2.3 多元逐步回归分析 以颈动脉 IMT 为因变量,年龄、腹围、SBP、DBP、FBG、FIB、UA、TC、TG、HDL-C、PAF-1 为自变量进行多元逐步回归分析,结果显示 PAF-1、年龄、SBP、FIB、TC 及 HDL-C 进入回归方程,见表 2。

表 2 以颈动脉 IMT 为因变量的多元回归分析

变量	标准化回归系数(β)	<i>t</i>	<i>P</i>
SBP	0.242	4.676	< 0.01
FIB	0.179	3.405	< 0.01
年龄	0.174	3.310	< 0.01
HDL-C	-0.173	-3.307	< 0.01
TC	0.123	2.354	< 0.05
PAF-1	0.105	2.039	< 0.05

3 讨论

AS 是导致心、脑及周围血管发生闭塞性病变的主要原因,而许多血管闭塞性病变患者常存在 MS。美国第三次国家健康和营养(NHANES)调查结果显示,根据 NCEP-ATP III 的诊断标准,美国 20 岁及 40 岁以上的成年人中,MS 的患病率分别超过 20%和 40%^[2]。在有心肌梗死和脑卒中病史的人群中,MS 的患病率超过 40%^[3]。MS 不仅使冠心病和脑卒中的患病率显著增加^[4,5],还增加心脑血管病引起的死亡和各种病因所致的总病死率^[6]。美国心脏病协会指南中已把 MS 列为心血管疾病的中等危险因素,因此应高度关注 MS 这一人群。

纤溶系统是机体防止血管内血栓形成的重要保护途径,体内纤溶活性降低是血栓形成的主要原因,而 PAF-1 是血浆纤溶系统的主要抑制因子,对组织型纤溶酶原激活物和尿激酶型纤溶酶原激活物起抑制作用,从而使纤溶酶生成减少导致纤维蛋白降解障碍,易形成血栓。目前的资料显示,PAF-1 与 MS 各个组分相关。Juhan-Vague 等建议,将 PAF-1 作为 MS 成员之一^[7]。以 NCEP-ATP III 和 WHO 标准为诊断标准的研究显示,MS 患者 PAF-1 水平明显增高,而且随着

MS 组成成分增加而增加^[8-11]。本研究结果显示, MS 组患者血浆 PAI-1 水平明显高于非 MS 组, 支持 PAI-1 是 MS 的特征之一。

AS 的早期病变包括内皮功能受损、动脉管壁内中膜增厚等, 后期形成粥样斑块。颈动脉 IMT 是诊断早期 AS 的良好指标, 可以预测心脑血管事件的发生。以往的研究大多强调 MS 某一成分对血管病变的影响, 实际上血管病变是多重因素共同作用的结果。研究显示, MS 与颈动脉 IMT 的增加及斑块的发生率增高有关, 独立于其他已知危险因素, 且随着 MS 组成成分的增加而增加^[12,13]。本研究结果显示, MS 组斑块发生率及颈动脉 IMT 均明显高于非 MS 组, 表明 MS 可促进 AS 的发生。此外, 随着危险因素的增加, 颈动脉 IMT 及斑块发生率明显增高, 提示多重危险因素对血管壁的损害具有叠加作用, 随着危险因素的增加, 血管病变逐渐加重, 最终可以导致心脑血管病的风险呈几何倍数增加。

已知血浆中的 PAI-1 主要来源于血管内皮细胞, 故 PAI-1 可作为血管内皮细胞受损的标志物。而内皮功能失调作为 AS 发生的始动因素的观点已被广泛接受, 因此两者之间的关系也日益受到重视。研究显示, PAI-1 合成和释放增加是心脑血管病的独立危险因素, 而颈动脉与冠状动脉及脑动脉几乎同时或先后经历 AS 过程, 并且有着共同的病理基础。危险因素及显著的相关性。本研究多元回归分析显示, MS 患者的血浆 PAI-1 与颈动脉 IMT 独立相关, 表明 MS 患者存在动脉内皮细胞功能紊乱, PAI-1 水平升高影响颈动脉 AS 的发生发展, 可作为发生心脑血管病的预测因子。基础及病理研究发现, AS 病变局部 PAI-1 表达增高有助于其形成和发展, 但目前尚不明确在这一病理过程中, PAI-1 是原因还是结果, 或两者兼而有之。在诱发颈动脉损伤的载脂蛋白 E (apoE) 缺乏小鼠中, 血浆 PAI-1 水平显著升高^[14], 原位杂交和免疫组化分析显示, PAI-1 mRNA 不仅在动脉粥样硬化血管增厚的内膜平滑肌细胞, 特别是巨噬细胞中表达增强, 而且在尚未增厚的内膜中也呈阳性表达。AS 病变局部 PAI-1 表达增高降低了局部纤溶酶的活性和基质金属蛋白酶的激活, 从而抑制基质的降解, 基质大量沉积增加内膜厚度而使管腔狭窄^[15]。纤溶酶生成减少促进了平滑肌细胞的增殖, 并阻止其迁移而妨碍损伤的动脉内膜修复。此外, 局部纤溶活性的降低, 促进了纤维蛋白在动脉壁的沉积, 从而促进 AS 的发展。

综上所述, MS 患者颈动脉粥样硬化明显, PAI-1 水平增高是 MS 特征之一, PAI-1 与颈动脉 IMT 密切相关。全面控制 MS 危险因素, 降低血浆 PAI-1 水平对控制 AS、预防心脑血管病有重要意义。

[参考文献]

- [1] Touboul PJ, Labreuche J, Vicaud E, et al. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk [J]. *Stroke*, 2005, 36(8): 1741—1745.
- [2] Ford ES, Giles WH, Dietz WH, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *JAMA*, 2002, 287(3): 356—359.
- [3] Ninomiya JK, L'Italiani G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Circulation*, 2004, 109(1): 42—46.
- [4] Ford ES, Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 575—581.
- [5] Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association conference on scientific issues related to definition [J]. *Circulation*, 2004, 109(3): 433—438.
- [6] Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-cause: findings from National Health and Nutrition Examination Survey Mortality Study [J]. *Atherosclerosis*, 2004, 173(2): 309—314.
- [7] Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J, et al. Involvement of the hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group [J]. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13(12): 1865—1873.
- [8] Mertens I, Verrijken A, Michiels JJ, et al. Among inflammation and coagulation markers, PAI-1 is a true component of the metabolic syndrome [J]. *Int J Obesity*, 2006, 30(8): 1308—1314.
- [9] 崔清华, 王立. 代谢综合征组成成分与血浆纤溶酶原激活物抑制因子-1 水平的关系 [J]. *临床内科杂志*, 2005, 22(12): 806—808.
- [10] Anand SS, Yi Q, Gerstein H, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease [J]. *Circulation*, 2003, 108(4): 420—425.
- [11] Agevall S, Boekmark L, Wikstrand J, et al. Insulin sensitivity and hemostatic factors in clinically healthy 58-year old men [J]. *Thromb Haemost*, 2000, 84(4): 571—575.
- [12] Empana JP, Zureik M, Garipey J, et al. The metabolic syndrome and the carotid artery structure in noninstitutionalized elderly subjects [J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 893—899.
- [13] 刘芳, 张红叶, 刘晓宁, 等. 代谢综合征与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2003, 83(15): 1317—1320.
- [14] Schäfer K, Müller K, Hecke A, et al. Enhanced thrombosis in atherosclerosis-prone mice is associated with increased arterial expression of plasminogen activator inhibitor-1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(11): 2097—2103.
- [15] Sobel BE, Taatjes DJ, Schneider DJ, et al. Intramural plasminogen activator inhibitor type-1 and coronary atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(11): 1979—1989.