论著

文章编号:1000-5404(2011)09-0944-04

颈动脉内中膜厚度及尿微量白蛋白在多动脉粥样硬化患者心血管危险评估中的作用

肖 华,迟路湘 (400038 重庆,第三军医大学西南医院心血管内科,重庆市介入心脏病学研究所)

【摘要】 **目的** 探讨颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness,CIMT)及尿微量白蛋白(microalbuminuria,MA)与动脉粥样硬化患者的病情程度及心血管事件发生率之间的关系。**方法** 选择发生在多个区域中,动脉狭窄≥50%,已施行血运重建操作的患者149例为试验组;同时选择40例动脉粥样硬化性狭窄<50%的患者作为对照,分别测定IMT和MA。**结果** CIMT≥1.38 mm时,对≥3个区域动脉狭窄的敏感性和特异性分别为90.0%和82.6%。MA≥6.85 mg/dl时,对≥2个区域动脉狭窄的敏感性和特异性分别为54.9%和83.3%。试验组发生心血管事件104例。CIMT第1、2、3、4四分位数Kaplan-Meier两年无心血管事件存活率分别为93.9%、95.7%、73.9%和59.6%;MA第1、2、3、4四分位数Kaplan-Meier两年无心血管事件存活率分别为95.7%、89.6%、72.3%和66.0%。独立的心血管不良事件预测因子在多变量Cox比例风险模型中为:CIMT≥1.38 mm,$RR=1.83$;$CI=1.049\sim3.196$($P<0.001$),MA≥6.85 mg/dl,$RR=0.99$;$CI=0.576\sim1.703$($P<0.001$)。把CIMT引入模型分层显著提高了心血管事件危险的预测($_chi^2=7.098$,$P<0.01$),把MA引入模型分层对心血管事件危险预测影响不显著($_chi^2=0.002$,$P<0.01$)。**结论** 经过血运重建操作的患者,测量颈动脉内中膜厚度对未来心血管危险分层有重要且独立的贡献,CIMT≥1.38 mm与1.8倍有害心血管事件有关,而尿MA≥6.85 mg/dl与近1倍有害心血管事件有关。

【关键词】 多区域动脉粥样硬化;颈动脉内中膜厚度;尿微量白蛋白;心血管事件预测
【中图法分类号】 R543.502;R322.121;R446.122 【文献标志码】 A

Roles of carotid intima-media thickness and microalbuminuria in evaluating cardiovascular risk for polyvascular atherosclerosis patients

Xiao Hua, Chi Luxiang (Department of Cardiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

【**Abstract**】 **Objective** To identify the relationship of carotid intima-media thickness (CIMT), microalbuminuria (MA) level, and atherosclerosis extent with the rate of cardiovascular events in patients with polyvascular atherosclerosis. **Methods** A total of 149 patients with polyvascular atherosclerosis with angiographic arterial stenosis ≥50% in 1, 2, 3 or 4 territories (coronary, supraaortic, renal and/or lower limb arteries) who admitted in our hospital from June 2007 to June 2009 and underwent revascularization procedure in ≥1 arterial territory were enrolled in this study. These patients were divided into 4 groups according to their atherosclerosis extent, group 1 with stenosis in 1 territory ($n=40$), group 2 in 2 territories ($n=40$), group 3 in 3 territories ($n=37$), and group 4 in 4 territories ($n=32$). Baseline mean-CIMT and MA was assessed in the 149 patients and 40 control subjects who were suspected with arterial stenosis but diagnosed without after angiography at the time of hospitalization. Incidence of cardiovascular events were observed during the follow-up of 14.6±4.9 months. **Results** For CIMT ≥1.38 mm (≥3rd quartile), the sensitivity and specificity of ≥3-territory involvement were 90.0% and 82.6%. For MA≥6.85 mg/dl (≥3rd quartile), the sensitivity and specificity of ≥2-territory involvement were 54.9% and 83.3%. Cardiovascular events occurred in 104 subjects of 149 patients. The Kaplan Meier 2-year cardiovascular event-free survival was 93.9% and 95.7%, 95.7% and 89.6%, 73.9% and 72.3%; and 59.6% and 66.0% respectively in patients with mean-CIMT and MA values in the 1st, 2nd, 3rd and 4th quartile. The multivariable Cox proportional hazard model identified that mean-CIMT ≥1.38 mm ($RR=1.83$, 95% $CI=1.049$ to 3.196; $P<0.001$) and MA ≥6.84 mg/dl ($RR=0.99$, 95% $CI=0.576$ to 1.703; $P<0.001$) were independant adverse event predictors. Inclusion of CIMT into the stratification model significantly improved the prediction of cardiovascular event risk ($_chi^2=7.098$, $P<0.01$) whereas the impact of MA was not significant ($_chi^2=0.002$, $P<0.01$). **Conclusion** In

【通信作者】 迟路湘,电话:(023)68754118,E-mail:chi68754271@126.com

patients undergoing revascularization procedure(s), CIMT exerts an important and independent contribution to further cardiovascular risk stratification. The mean-CIMT value ≥1.38 mm is associated with 1.8-fold increased risk of adverse cardiovascular events, and the MA value ≥6.85 mg/dl is associated with nearly 1-fold increased risk of adverse cardiovascular events.

[Key words] polyvascular atherosclerosis; carotid intima-media thickness; microalbuminuria; cardiovascular event rates prediction

Corresponding author: Chi Luxiang, Tel: 86-23-68754118, E-mail: chi68754271@126.com

多区域动脉粥样硬化包括冠状动脉疾病、周围动脉疾病、主动脉上疾病和肾动脉狭窄[1-2],为类似疾病在不同血管区域的表现,它们有相似的危险因素,共同的病理生理过程(虽然各个血管区域有不同权重)。冠状动脉疾病、周围动脉疾病、主动脉上疾病和肾动脉狭窄常常共存[3-5],但是常规血管造影筛查所有重要动脉区域是不被推荐的[6-7]。因此,这就需要寻找替代标志物——既可以反映动脉粥样硬化程度,又能预测心血管事件危险[8-10]。颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness,CIMT)是反映全身动脉粥样硬化的指标。但是目前尚未明确有多区域动脉粥样硬化且已行血运重建操作的患者(外科或介入)CIMT与心血管事件之间的关系。微量白蛋白尿(microalbuminuria,MA)反映肾的血管损害和系统的内皮功能失调,是未来心血管疾病、糖尿病肾病和靶器官受损发生的预测因子[11-12]。但尿MA与多区域动脉粥样硬化患者之间的关系尚不清楚。本研究主要探讨CIMT及尿MA在多区域动脉粥样硬化患者心血管危险评估中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2007年6月至2009年6月本科住院患者,其中研究组纳入149例患者,男性130例,女性19例,年龄38~90(68.4±10.2)岁,至少存在以下1个区域动脉狭窄≥50%:冠状动脉、主动脉上、肾动脉或下肢动脉,且成功在2007-2009年对至少1个有症状区域行血运重建操作。研究组根据动脉粥样硬化程度再分为4个亚组:组1为40例有1个区域狭窄的患者;组2为40例有2个区域狭窄的患者;组3为37例有3个区域狭窄的患者;组4为32例所有4个管区域都有狭窄的患者。对照组40例,男性18例,女性22例,年龄37~76(57.3±8.8)岁,因为怀疑有冠心病和外周血管疾病而行冠状动脉和外周血管造影检查,但被评估区域血管没有明显狭窄。各组性别、年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 多普勒超声和血管造影 血管造影所用仪器为SIEMENS AX10M Artis dTA。术前对试验组4个重要动脉区域进行评估:经多普勒超声检查、常规血管造影评估冠状动脉和肾动脉。用超声心动图检查评价左室射血分数[4]。主动脉上和股动脉通过增加收缩期血流峰值和舒张末期血流速度来评价[5],股动脉狭窄超声参照Ramaswami标准[6]。记录血管狭窄情况,或以前实施过血运重建术的血管区域情况。凡狭窄≥50%的血管同时行外周血管造影检查。操作采用seldinger技术穿刺股或桡动脉,多角度显像显示损害血管狭窄情况。下肢动脉疾病的存在主要依据间歇性跛行症状、踝臂指数<0.9、多普勒超声检查和血管造影检查。

1.2.2 颈动脉内中膜厚度(CIMT)测定 所用仪器为Philips I E 33型脉冲多普勒超声诊断仪。取颈总动脉分叉处、颈内动脉及颈外动脉近心端1.5 cm处在舒张末期测量,结果取3处测量的均值。

1.2.3 实验室和临床检测指标 所有患者测定空腹血脂、超敏C反应蛋白(hs-CRP);留24 h尿液,采用贝克曼比浊试剂检测MA。常规记录患者易发动脉硬化的流行危险因素(糖尿病、高脂血症、高血压、现在或以前吸烟、年龄≥65岁者)、实验室数据、左室射血分数、施行早期血运重建术等情况。各组一般情况见表1。

表1 试验组与对照组一般情况比较

组别	n	体质指数(kg/m²)	高血压[例(%)]	糖尿病[例(%)]	高脂血症[例(%)]	吸烟[例(%)]	心梗病史[例(%)]	左室射血分数(%)	卒中病史[例(%)]
对照组	40	22.9±1.7	25 (62.5)	5 (12.5)	19 (47.5)	16(40.0)	2 (5)	61.0±5.6[a]	3 (7.5)[a]
组1	40	23.6±1.9[a]	35 (87.5)[a]	10 (25.0)[a]	32 (80.0)[a]	26(65.0)[a]	2 (5)[a]	56.4±10.0[a]	12(30.0)[a]
组2	40	24.8±1.0[a]	36 (90.0)[a]	22 (55.0)[a]	32 (80.0)[a]	32(80.0)[a]	12 (30)[a]	50.7±13.4[a]	14(35.0)[a]
组3	37	25.2±1.0[a]	37(100.0)[a]	21(56.8)[a]	31(83.8)[a]	33(89.2)[a]	21(56.8)[a]	47.0±11.0[a]	8(21.6)[a]
组4	32	25.3±1.1[a]	32(100.0)[a]	25(78.1)[a]	25 (78.1)[a]	27(84.4)[a]	25(78.1)[a]	46.2±9.6[a]	19(59.4)[a]

组别	n	MA(mg/dl)	hsCRP(mg/dl)	跛行[例(%)]	血运重建史	冠脉血管重建史	下肢血管重建史	颅外动脉重建史	肾动脉重建史
对照组	40	0.68±0.50	1.3±1.7	0 (0)	0	0	0	0	0
组1	40	4.59±4.52[a]	2.0±2.1[a]	4 (10.0)[a]	5	1	1	2	1
组2	40	8.80±4.74[a]	5.8±5.0[a]	8 (20.0)[a]	11	2	1	8	1
组3	37	10.79±5.76[a]	7.1±3.6[a]	11(29.7)[a]	19	16	3	2	1
组4	32	13.37±5.15[a]	9.3±3.9[a]	24 (75.0)[a]	21	10	13	5	6

a: $P<0.01$,与对照组比较

1.2.4 随访心血管事件 随访1~24(14.6±4.9)个月,记录心血管死亡、心肌梗死、缺血性卒中、腹主动脉瘤破裂或因病变加重而需进行新的血运重建术的发生率。心血管死亡指致死性缺血性卒中、致死性心梗、腹主动脉瘤破裂或其他心血管死亡:如任何突然或无法预料的死亡(睡眠中)除非能通过尸检证明为非心血管原因。缺血性卒中由医院病历记录来确保诊断可靠,病变加重定义为血管造影检查出原有病变处狭窄<50%进展为≥70%而需要进行血运重建操作。

1.3 统计学方法

连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,固定变量用频率和百分比表示。采用SPSS 13.0统计软件,组间分析采用方差分析,频率比较采用独立的 χ^2 检验。CIMT和尿MA与动脉粥样硬化程度的关系用Spearman相关分析。累积的Kaplan-Meier心血管事件存活曲线由动脉粥样硬化程度和CIMT四分位数、尿MA四分位数构成。通过ROC曲线寻找阳性预测值、阴性预测值、敏感性、特异性。可能增加心血管事件危险性的潜在因素首先通过单变量Cox比例风险模型鉴定,同时计算出相对危险度和置信区间,独立的心血管事件预测因子通过多变量Cox比例风险模型寻找。

2 结果

随访期间共发生104个心血管事件,对照组发生2例(5.0%),均为非致死性心梗;研究组发生102例(68.5%),包括26例心血管死亡和76例非致死性心血管事件:38例心梗、14例缺血性卒中、1例腹主动脉瘤破裂和37例病变加重。

Kaplan-Meier 2年心血管事件存活率在对照组、组1、组2、组3、组4分别为97.5%、90.0%、87.5%、75.7%、46.9%;在CIMT第1~4四分位数患者中分别为93.9%、95.7%、73.9%和59.6%;在尿MA第1~4四分位数患者中分别为95.7%、89.6%、72.3%和66.0%。CIMT及尿MA四分位数划分及与动脉粥样硬化程度的关系见表2、3。与对照组相比,组1、组2、组3、组4心血管事件的相对危险性分别为7.8(CI=1.77~34.39,P=0.007)、12.0(CI=2.80~51.32,P=0.001)、14.8(CI=3.55~61.32,P<0.001)、18.6(CI=4.45~77.88,P<0.001)。组1和组2相比,组3和组4心血管事件的相对危险性为1.65(CI=1.09~2.49,P=0.017)。结果显示CIMT(r=0.932,P<0.001)和尿MA(r=0.723,P<0.001)均值基线与≥50%的血管狭窄区域数有非常强的相关性。

表2 各组患者CIMT四分位数动脉粥样硬化程度情况

四分位数	CIMT值(mm)	例数	对照组	组1	组2	组3	组4
第1四分位数	≤0.72	49	32(80.0%)	16(40.0%)	1(2.5%)	0	0
第2四分位数	0.73~1.37	47	8(20.0%)	24(60.0%)	15(37.5%)	0	0
第3四分位数	1.38~1.74	46	0	0	23(57.5%)	23(62.2%)	0
第4四分位数	≥1.75	47	0	0	1(2.5%)	14(37.8%)	32(100.0%)

表3 各组患者MA四分位数动脉粥样硬化程度的情况

四分位数	MA值(mg/dl)	例数	对照组	组1	组2	组3	组4
第1四分位数	≤0.955	47	28(70.0%)	16(40.0%)	1(2.5%)	2(5.4%)	0
第2四分位数	0.956~6.84	48	12(30.0%)	12(30.0%)	15(37.5%)	7(18.9%)	2(6.3%)
第3四分位数	6.85~12.36	47	0	10(25.0%)	12(30.0%)	13(8.1%)	12(37.5%)
第4四分位数	≥12.37	47	0	2(5.0%)	12(30.0%)	15(40.5%)	18(56.2%)

CIMT在第3、4四分位数(≥1.38 mm)对预测至少2个区域血管狭窄的敏感性和特异性分别为90%和82.6%(阳性预测值为97.46%,阴性预测值为74.18%),对预测3个区域血管狭窄的敏感性和特异性分别为89.5%和32.7%(阳性预测值为46.77%,阴性预测值为82.50%);MA在第3、4四分位数(≥6.85 mg/dl)对预测至少2个区域血管狭窄的敏感性和特异性分别为54.9%和83.3%(阳性预测值为95.74%,阴性预测值为21.28%),对预测3个区域血管狭窄的敏感性和特异性分别为50%和59.1%(阳性预测值为34.15%,阴性预测值为73.59%)。单变量Cox比例风险模型显示17个临床和实验室因素与增加的心血管危险性相关(表4),但其中只有7个(主要反应局部动脉粥样硬化存在的标志)在多变量Cox比例风险模型中(chi^2=26.371)被确定为独立的心血管事件预测因子(P<0.05)。当颈动脉内中膜厚度没有包括在多变量Cox模型中时(chi^2=19.283),这个模型明显弱了(_chi^2=7.098,P<0.01),显示颈动脉内中膜厚度是重要且独立的心血管危险预测因子,当尿微量白蛋白没有包括在多变量Cox模型中时(chi^2=26.369),对这个模型影响不明显(_chi^2=0.002,P<0.01)。

表4 心血管事件独立预测因子单及多变量Cox比例风险模型

因素	*RR*	95% *CI*	*P* 值
单变量			
年龄	1.030	1.010~1.050	0.002
男性	2.336	1.215~4.493	0.011
高血压	3.001	1.312~6.866	0.009
糖尿病	1.383	0.937~2.041	0.102
高脂血症	1.304	0.804~2.114	0.282
吸烟	1.979	1.190~3.294	0.009
体质指数	1.211	1.064~1.378	0.004
2个血管有病变	1.631	1.106~2.407	0.014
3个血管有病变	1.599	1.044~2.451	0.031
心梗史	2.735	1.847~4.050	<0.001
左室射血分数	0.177	0.037~0.851	0.031
脑卒中史	2.226	1.508~3.285	<0.001
MA均值≥6.85 mg/dl	1.069	1.039~1.101	0.001
超敏C反应蛋白	1.072	1.030~1.117	0.001
累计≥4个危险因素	2.526	1.412~4.519	0.002
CIMT均值≥1.38 mm	3.126	1.936~5.047	<0.001
下肢跛行	2.210	1.472~3.316	<0.001
多变量			
脑卒中史	1.539	1.022~2.319	0.039
MA≥6.85 mg/dl	0.990	0.576~1.703	<0.001
超敏C反应蛋白	1.005	0.950~1.063	0.011
累计≥4个危险因素	1.092	0.507~2.353	0.046
CIMT≥1.38 mm	1.831	1.049~3.196	<0.001
下肢跛行	1.550	1.014~2.370	0.043
2~3个血管有病变	1.799	1.095~2.956	0.02

3 讨论

本研究显示颈动脉内中膜厚度≥1.38 mm、尿微量白蛋白≥6.85 mg/dl对已存在不止1个区域动脉粥样硬化的患者是重要的预测标志。单一传统危险因素(年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟)在本研究多

变量分析中发现不足以预测未来心血管事件，只有综合4～5个危险因素才独立增加心血管事件的危险性。本研究证实通过增加颈动脉内中膜厚度入传统危险因素分析对个体心血管危险性的评估更精确。本组85.5%有3～4个区域明显动脉粥样硬化的患者颈动脉内中膜厚度在第3和第4四分位数（厚度≥1.38 mm）。颈动脉内中膜厚度在第3和第4四分位数（≥1.38 mm）对预测至少3个区域血管狭窄的敏感性和特异性很高，分别为90%和82.6%（阳性预测值为97.46%，阴性预测值为74.18%）。重要的是，从目前研究发现：随颈动脉内中膜厚度四分位数增加，心血管事件发生频率增加，分别占18.3%、25%、78.2%、100%。颈动脉内中膜厚度≥1.38 mm（≥第3四分位数）与<1.38 mm的患者相比，心血管事件的相对危险性高出1.8倍。不论是否行早期血运重建术或者尽管血运重建开通了闭塞血管，颈动脉内中膜厚度持续预测长期预后。血管内皮细胞舒缩功能受损是动脉粥样硬化疾病的早期阶段[13-14]，并伴随动脉粥样硬化进展而进展。因此评价内皮舒缩功能是综合分析动脉粥样硬化风险，比传统评价危险因素更能准确预测未来心血管事件。研究发现，在普通人群中微量白蛋白尿是心血管疾病的独立危险因子[15]。本研究证实84%有3～4个区域明显动脉粥样硬化的患者尿微量白蛋白在第3和第4四分位数（≥6.85 mg/dl），尿微量白蛋白均值随受累区域数增加而增加，预示了动脉粥样硬化的进展过程和不良预后。尿微量白蛋白均值在第3和第4四分位数（≥6.85 mg/dl）对预测至少2个区域血管狭窄的敏感性和特异性分别为54.9%和83.3%（阳性预测值为95.74%，阴性预测值为21.28%）。随尿微量白蛋白四分位数增加，心血管事件发生频率增加，分别占21.2%、39.6%、70.2%、89.4%。尿微量白蛋白≥6.85 mg/dl（≥第3、4四分位数）与<6.85 mg/dl的患者相比，心血管事件的相对危险性高出近1倍。但在多变量Cox模型中显示尿微量白蛋白没有颈动脉内中膜厚度预测作用强，这是否与研究组病例数少，随访时间短有关，有待进一步分析研究。

本研究结果提示：经过血运重建操作的患者，测量IMT对未来心血管危险分层有重要且独立的指导作用；IMT≥1.38 mm与1.8倍有害心血管事件有关，而MA≥6.85 mg/dl与近1倍有害心血管事件有关。IMT≥1.38 mm或MA≥6.85 mg/dl的患者有高的心血管事件危险性，应给予更详细的评估、随访和治疗。

参考文献：

[1] Lanzer P. Vascular multimorbidity in patients with a documented coronary artery disease[J]. Z Kardiol, 2003, 92(8): 650-659.

[2] Przewlocki T, Kablak-Ziembicka A, Kozanecki A, *et al*. Polyvascular extracoronary atherosclerotic disease in patients with coronary artery disease[J]. Kardiol Pol, 2009, 67(8A): 978-984.

[3] Libby P, Rideker P M. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(9 Suppl 1): A33-A46.

[4] Ridker P M, Libby P. Risk factors for atherothrombotic disease[M]// Zipes D P, Libby P, Bonow R O, *et al*. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Sounders, 2005: 939-958.

[5] Ohman E M, Bhatt D L, Steg P G, *et al*. The REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events-study design[J]. Am Heart J, 2006, 151(4): 786.e1-786.e10.

[6] Rigatelli G, Rigatelli G. Screening angiography of supraaortic vessels performed by invasive cardiologists at the time of cardiac catheterization: indications and results[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2005, 21(2/3): 179-183.

[7] Androes M P, Langan E M 3rd, Kalbaugh C A, *et al*. Is incidental renal arteriography justified in a population of patients with symptomatic peripheral arterial disease?[J]. Vasc Endovascular Surg, 2007, 41(2): 106-110.

[8] Makowsky M J, McAlister F A, Galbraith P D, *et al*. Lower extremity peripheral arterial disease in individuals with coronary artery disease: prognostic importance, care gaps, and impact of therapy[J]. Am Heart J, 2008, 155(2): 348-355.

[9] Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, *et al*. Diagnostic value of carotid intima-media thickness in indicating multi-level atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2007, 193(2): 395-400.

[10] Lorenz M W, von-Kegler S, Steinmetz H, *et al*. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS)[J]. Stroke, 2006, 37(1): 87-92.

[11] Gerstein H C, Mann J F, Yi Q, *et al*. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals[J]. JAMA, 2001, 286(4): 421-426.

[12] Valmadrid C T, Klein R, Moss S E, *et al*. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus[J]. Arch Intern Med, 2000, 160(8): 1093-1100.

[13] Widlansky M E, Gokce N, Keaney J F Jr, *et al*. The clinical implications of endothelial dysfunction[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(7): 1149-1160.

[14] Bonetti P O, Lerman L O, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(2): 168-175.

[15] Hillege H L, Fidler V, Diercks G F, *et al*. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population[J]. Circulation, 2002, 106(14): 1777-1782.

（收稿：2010-12-14 修回：2011-01-21）

（编辑 汪勤俭）