DOI:10.16016/j.1000-5404.201603097

外周动脉反应性充血指数在冠心病患者血管内皮功能评价中的临床价值

谢德波[1],何 云[1],成小凤[1],吴 峰[2],晋 军[1],黄 岚[1] (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军心血管病研究所[1];400038 重庆,第三军医大学西南医院全军临床病理学研究所[2])

[摘要] **目的** 对比观察冠心病患者外周动脉反应性充血指数(reactive hyperemia index,RHI)和循环内皮祖细胞(endothelial progenitor cells,EPCs)水平,探讨 RHI 在冠心病患者血管内皮功能评价中的应用价值,为冠心病病情评估、调脂治疗评价、预后评估提供临床手段。**方法** 选取 2015 年 9-12 月在第三军医大学新桥医院全军心血管病研究所住院患者 195 例,其中男性 115 例,女性 80 例;平均年龄 61 岁,中位年龄 60 岁。根据冠状动脉造影结果分为冠心病组(129 例)及对照组(66 例)。冠心病组进一步按照心脏外科与介入治疗狭窄冠脉协同研究积分法(SYNTAX 积分)分为低积分组、中积分组和高积分组。采用流式细胞术检测外周血中的 EPCs,并使用外周血管内皮张力计 Endo-PAT2000 检测受试人群动脉 RHI,比较 RHI 和 EPCs 评价冠心病危险因素的特异度和灵敏度。**结果** 与对照组比较,冠心病组外周血中 EPCs 数量显著减少,RHI 显著降低($P<0.05$),外周血 EPCs 水平与动脉 RHI 呈显著正相关趋势($r=0.269$,$P<0.05$)。各冠心病亚组中,中、高积分组较低积分组 EPCs 水平与 RHI 显著降低($P<0.05$)。糖尿病、高血压病和吸烟可影响 RHI 和循环 EPCs 水平($P<0.05$),糖尿病是影响 RHI 的主效应因素。**结论** RHI 因其操作便利、无创,可直观反映血管内皮功能以及可靠的灵敏度和准确性,在评价冠心病患者血管内皮功能方面较循环 EPCs 更有优势。

[关键词] 内皮功能;冠心病;内皮祖细胞;外周动脉反应性充血指数
[中图法分类号] R322.12;R540.4;R541.4 [文献标志码] A

Clinical value of peripheral arterial reactive hyperemia index in evaluation of endothelial function in patients with coronary heart disease

Xie Debo[1], He Yun[1], Cheng Xiaofeng[1], Wu Feng[2], Jin Jun[1], Huang Lan[1] ([1]Institute of Cardivascular Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037; [2]Institute of Clinical Pathology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To apply reactive hyperemia index (RHI) of peripheral arteries and circulating endothelial progenitor cells (EPCs) proportion in the patients with coronary heart diseases (CHD), and determine the application value of the index in the evaluation of endothelial function in order to provide clinical measure for disease assessment, anti-lipid therapy evaluation and prognosis. **Methods** A total of 195 patients admitted in the institute of cardiovascular diseases of Xinqiao Hospital from September to December 2015 were enrolled in this study. They were 115 males and 80 females, at an average age of 61 and median age of 60. According to the results of coronary angiography, the 195 patients were divided into the CHD group ($n=129$) and control group ($n=66$). Then CHD group was subdivided into low-, moderate- and high-risk subgroups based on Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) Scoring System. The circulating EPCs was determined by flow cytometry and the RHI by noninvasive peripheral arterial tonometry (Endo-PAT 2000). The specificity and sensitivity were compared between the index and the proportion of EPCs in evaluating risk factors of CHD. **Results** Compared with the control group, the proportion of circulating EPCs was significantly decreased, and RHI was lower in CHD group ($P<0.05$). A

[基金项目] 科技部惠民计划项目(CSTC2015JCSF10005)
[通信作者] 黄 岚,E-mail:huanglan260@126.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160612.0901.003.html(2016-06-12)

positive correlation was observed between the proportion of ERPs and RHI ($r = 0.269$, $P < 0.05$). In SYNTAX subgroups, the proportion of EPCs and RHI were obviously reduced in the moderate- and high-risk subgroups than the low-risk subgroup ($P < 0.05$). Diabetes, hypertension and smoking may have influences on RHI and EPCs proportion ($P < 0.05$), and among them, diabetes contributed most. **Conclusion** RHI is superior to EPCs in noninvasion, easy to operation, and directly display endothelial function, as well as its reliable sensitivity and accuracy.

[**Key words**] endothelial function; coronary heart diseases; endothelial progenitor cells; reactive hyperemia index, peripheral arteries

Supported by the Projects of Public Wellbeing of Ministry of Science and Technology (CSTC2015JCSF10005). Corresponding author: Huang Lan, E-mail: huanglan260@126.com

冠心病(coronary heart disease,CHD)是严重威胁人类健康和生命的常见病。长期以来,评估冠心病血管病变严重程度主要依赖动脉造影、血管内超声等影像学手段。然而,血管病变严重程度不等同于其功能受损程度,相同病变程度的患者却常常有着不同的预后差异。依赖影像学评估制定血运重建治疗策略仅仅是冠心病治疗的一个起点,稳定并改善内皮功能才是延长患者生命、提高患者生活质量的关键。因此,内皮功能评价的临床地位越来越重要[1]。

传统理论认为血管内皮功能的维持依赖循环内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的动员补充。循环 EPCs 对血管修复、维持血管稳定的生物学功能具有重要意义。EPCs 是一类来源于骨髓,具有自我更新和定向分化为内皮细胞能力的前体细胞,它具有血管受损时动员、归巢并再内皮化的能力[2-4]。因此,计数循环中 EPCs 是评估损伤血管内皮修复潜力的重要指标。然而,检测循环 EPCs 数量主要依赖血液流式细胞术,由于易受多种因素的影响,只能间接反映血管内皮功能状态,因此也未能广泛应用于临床。目前,一种新的评估方法,也就是反应性充血外周张力法(peripheral arterial tonometry,PAT)测定外周动脉反应性充血指数(reactive hyperemia index,RHI),可无创、自动、数字化定量反映内皮细胞介导的舒张效应[5],弥补了冠脉造影、肱动脉超声等评价手段的不足。PAT 技术在我国起步相对较晚,目前尚未完全用于临床检测。而内皮功能参数 RHI 与经典指标循环 EPCs 水平两者间的关系尚不清楚,两者与冠心病血管病变程度分层的相关性亟待探讨。本研究将通过测定 RHI 和循环 EPCs 水平,并与冠心病危险因素及心血管疾病评分所反映的冠脉病变程度进行分析,以此评价不同程度冠心病患者的内皮功能表现。

1 资料与方法

1.1 研究对象及纳入排除标准

本研究选取 2015 年 9 – 12 月在新桥医院心内科住院患者 195 例,其中男性 117 例,年龄 34 ~ 81(61 ± 11)岁,女性 78 例,年龄 42 ~ 80(65 ± 9)岁。纳入标准:年龄 > 18 岁通过冠状动脉造影检查正常或冠心病患者(男女不限)。按照冠状动脉造影结果分为正常对照组(66 例)和冠心病组(129 例)。其中冠心病组又按照心脏外科与介入治疗狭窄冠脉协同研究(Synergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery,SYNTAX)积分法积分,并进一步分为低积分组(70 例)、中积分组(38 例)、高积分组(21 例)3 个亚组。病例排除标准为:冠状动脉支架置入术后、冠状动脉搭桥术后、半年内有心脑血管意外事件(急性心肌梗死、脑出血、脑栓塞等)、生命体征不稳需要 ICU 治疗、有心肌病、急性心衰、恶性肿瘤、严重贫血、严重感染、自身免疫性疾病、严重肝肾功能不全、有包括外周动脉硬化、多发性动脉炎等在内的血管疾病史、有血管介入治疗手术史、对造影剂、麻醉剂过敏、近期使用过硝酸酯类药物治疗以及不同意参与研究的病例。本研究已通过第三军医大学新桥医院伦理委员会审批(批号:伦审研第 2015022 号),入选病例均已对本研究知晓并签署知情同意书。

1.2 基本临床资料

收集并记录所有入选病例姓名、性别、年龄、ID 号、身高、体质量、血压,采集既往病史、服药史、吸烟饮酒史、家族史。入院后第 2 天抽血空腹静脉血,检测血常规、肝肾功、血脂、血糖。

1.3 反应性充血外周张力检测

所有病例在晨起未抽血、未服药、空腹状态下,采用无创反应性充血外周张力检测仪 EndoPAT-2000(Itamar Medical Inc.,Israel)检测外周动脉内皮功能并测定 RHI 值。具体方法:受试者取平卧位,休息 30 min 后,双上肢放松置于躯干两侧,非惯用侧上臂佩戴可充气袖带,双手食指各接探测指套,使用配套计算机系统为探测指套充放气,使其压力均匀充分作用

于食指指端,内置传感器将指端血管床血流信号传入计算机,待血流信号稳定时即可开始测量。首先记录5 min指端血管床血流信号为基线信号,然后操作者立即对袖带充气至200 mmHg直至显示指端血流信号消失,此时记录5 min阻断信号,然后立即释放袖带压力归零,指端血流信号恢复,再记录5 min后测量结束。根据阻断前后指尖血流信号比,得出反应性充血指数值。根据双侧指尖信号比,控制非内皮依赖性的信号噪音。

1.4 流式细胞术检测外周血循环EPCs数量

所有受试者入院后采集晨起空腹血5 mL,血样置于肝素抗凝真空管中,室温保存。实验前,取200 μL血样置于1.5 mL离心管中,先后加入2 μL异硫氰酸荧光素(fluorescein isothiocyanate, FITC)标记的抗人CD34抗体(bs-8996R-FITC,北京博奥森)及2 μL藻红蛋白(P-phycoerythrin,PE)标记的抗人VEGFR-2抗体(bs-0565R-PE,北京博奥森)双染色作为实验组;另取200 μL血样置于离心管中,加入2 μL PE标记的同型对照IgG蛋白(bs-0295P-PE,北京博奥森)作为对照组。上述样本混匀后避光静置1 h,然后加入800 μL红细胞裂解液(Roche公司)混匀静置10 min,以500×g离心3 min,弃上清并使用1 mL细胞洗涤液(天津灏洋)洗涤细胞,再次以500×g离心3 min,流式缓冲液500 μL重悬细胞,上机(FACS Calibur, BD)检测计算EPCs在全血单核细胞中的比例。

1.5 冠状动脉造影检查及SYNTAX积分

采用Seldinger法穿刺,按以下投照体位(LAO+CRAN、LAO+CAUD、AP+CRAN、AP+CAUD、RAO+CRAN、RAO+CAUD)造影,以血管狭窄大于50%作为标准,采用SYNTAX积分法[6]对多支血管进行积分并分组:<22分为低积分组,23~32分为中积分组,>33分为高积分组。

1.6 统计学分析

数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用统计软件SPSS(版本号20.0,IBM公司)处理。冠心病组与对照组组间量值比较采用独立样本t检验;不同SYNTAX积分亚组组内及组间比较采用单因素方差分析;不同因素水平间主效应分析采用双因素方差分析;频数相关性分析采用χ^2检验,相关性分析采用K-Pearson及Spearman检验;绘制受试者工作特征曲线(receiver operative characteristic curve, ROC曲线)并计算曲线下面积(area under curve, AUC)和约登系数(Youden index)判定RHI、EPCs水平作为检验指标衡量冠心病及其危险分度的合理性及其决断值(cut-off value)。

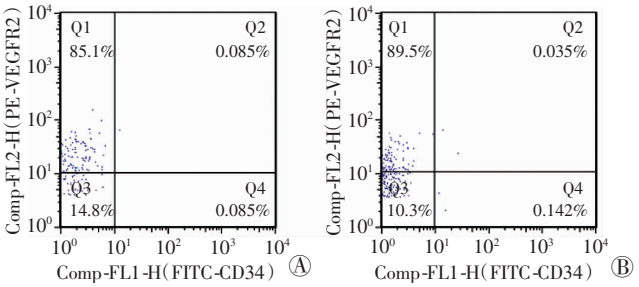
2 结果

2.1 基础资料的比较

我们对冠心病组及对照组受试者的年龄、身高、体质量、体质量指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、血浆总胆固醇(total cholesterol, Tch)、甘油三酯(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、血浆尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine,Cr)、空腹血糖(glucose, GLU)等生理生化指标进行了比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

2.2 RHI及循环EPCs水平与冠心病的相关性分析

与正常对照组比较,冠心病组RHI(1.47±0.34)降低,循环EPCs数量减少,两个指标在两组间的差异均具有显著的统计学意义($P<0.01$)。受试195例中,循环EPCs数量与动脉RHI呈正相关($r=0.269$, $P<0.01$,图1、表2)。



A:正常对照组;B:冠心病组

图1 流式细胞术检测冠心病组与对照组外周血中循环EPCs数量

表1 两组受试者一般资料对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
冠心病组	129	62±11	162.4±7.5	66.5±10.3	25.19±3.30	133.36±18.85	79.24±11.93
正常对照组	66	62±9	162.0±8.0	63.3±9.8	23.68±3.10	130.63±20.66	76.36±10.55
组别	Tch(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)	BUN(mmol/L)	Cr(mmol/L)	GLU(mmol/L)
冠心病组	4.02±0.98	1.88±1.53	2.40±0.78	1.03±0.35	5.56±1.83	77.27±21.46	5.72±1.74
正常对照组	4.08±1.03	1.66±1.23	2.56±0.90	1.16±0.28	6.23±3.22	78.64±32.54	5.78±1.22

表2 SYNTAX积分亚组RHI和循环中EPCs水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	RHI	EPCs(%)
低积分组	70	1.58±0.31	0.041±0.033
中积分组	38	1.35±0.38[a]	0.028±0.022[a]
高积分组	21	1.28±0.18[a]	0.021±0.025[a]

a:$P<0.05$,与低积分组比较

2.3 RHI及循环EPCs水平在冠心病SYNTAX积分亚组中的比较

总体来看,随着SYNTAX积分的增高,冠心病者中RHI评分逐渐减小,循环EPCs水平也逐渐降低。SYNTAX积分组间比较,低积分组、中积分组和高积分组差异有统计学意义($P<0.05$,表2);组间比较来看,中积分组和高积分组RHI和循环EPCs水平均较低积分组明显降低,其差异有统计学意义($P<0.05$)。而中积分组与高积分组之间比较,无论是RHI指数还是循环EPCs水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 RHI及循环EPCs水平与冠心病危险因素的相关性分析

2.4.1 RHI与受试人群危险因素暴露数量密切相关 RHI在不同暴露数量的情况下分别为:1.78±0.58(0个),1.96±0.73(1个),1.69±0.32(2个)和1.55±0.47(3个以上)。组间比较有显著统计学差异($P<0.05$)。其中暴露数2个和3个以上的人群,RHI测值较暴露1个组显著下降($P<0.01$)。

2.4.2 各类危险因素与测量指标的相关性 在所有被试中,RHI与受试者为男性、有糖尿病、高血压病、吸烟存在相关性($P<0.05$),表现为女性、无糖尿病、高血压病及非吸烟者的RHI较男性、合并糖尿病、高血压病患者及吸烟者高;另一方面,循环EPCs水平则与受试者是否合并高血压病、吸烟、饮酒之间存在相关性($P<0.05$),表现为无高血压病、非吸烟者和非饮酒者EPCs较有上述因素者高。其他因素则差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4.3 主效应因素 冠心病是影响RHI和EPCs在糖尿病、高血压、吸烟危险因素之间存在差异的主效应因素($P<0.05$),另外,糖尿病也是RHI指标在冠心病组与对照组之间存在统计学差异的主效应因素($P<0.05$)。而吸烟、饮酒、高血压等则不是本试验中RHI和EPCs在上述因素分组中存在差异的主效应因素($P>0.05$,表3、4)。

2.5 RHI指数与循环EPCs水平作为冠心病评价指标的效果

结果显示:①RHI和循环中EPCs水平均可作为预判是否冠心病的检查指标($AUC_{RHI}=0.8$,$AUC_{EPC}=0.781$)。本研究中RHI预判冠心病的决断值为1.685,此时的敏感度为0.719,特异度为0.907;EPCs的阴性预判决断值为0.045%,此时的敏感度为0.875,特异度为0.705;②RHI可作为冠心病低危状态预判的指标($AUC=0.868$)。其中RHI预判低危状态的阳性决断值为1.425,此时的敏感度为0.857,特异度为0.881;EPCs对低危状态的预判稍差($AUC=0.624$),其阳性决断值为0.0435%,此时的敏感度为0.429,特异度为0.814;联合RHI与EPCs判断冠心病的效果最好($AUC_{联合}=0.889$),联合预测敏感度为0.682,特异度为0.937;③现有数据表明,RHI和循环EPCs水平尚不能作为中高危状态的预判指标(图2)。

表3 所有被试、冠心病组和对照组不同因素下RHI检测分析结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	男性	女性	糖尿病	无糖尿病	高血压病	无高血压病	吸烟者	非吸烟者	饮酒者	非饮酒者
所有被试	195	1.60±0.49[a]	1.78±0.63	1.49±0.27[b]	1.72±0.60	1.56±0.43[c]	1.82±0.66	1.53±0.41[d]	1.74±0.60	1.58±0.46	1.70±0.56
冠心病组	129	1.49±0.39	1.41±0.21	1.35±0.19[bf]	1.49±0.36[f]	1.46±0.39[f]	1.47±0.26[f]	1.50±0.37	1.44±0.32	1.53±0.41	1.44±0.31
正常对照组	66	1.86±0.19	2.09±0.20	1.78±0.27	2.07±0.16	1.86±0.22	2.05±0.19	1.87±0.42	1.96±0.15	1.77±0.21	1.86±0.25

a:$P<0.05$,与女性比较;b:$P<0.01$,与无糖尿病比较;c:$P<0.05$,与无高血压病比较;d:$P<0.05$,与非吸烟者比较;e:$P<0.05$,与非饮酒者比较;f:$P<0.05$,与正常对照组比较

表4 所有被试、冠心病组和对照组不同因素下EPCs检测分析结果[($\bar{x} \pm s$)%]

组别	n	男性	女性	糖尿病	无糖尿病	高血压病	无高血压病	吸烟者	非吸烟者	饮酒者	非饮酒者
所有被试	195	0.041±0.029	0.049±0.032	0.045±0.030	0.041±0.031	0.040±0.031[e]	0.050±0.029	0.035±0.029[d]	0.048±0.030	0.036±0.031[e]	0.047±0.030
冠心病组	129	0.031±0.027	0.040±0.036	0.028±0.024	0.036±0.031	0.032±0.030[f]	0.039±0.031[f]	0.030±0.026[f]	0.037±0.032[f]	0.028±0.027	0.037±0.031
正常对照组	66	0.056±0.030	0.071±0.015	0.068±0.02	0.064±0.028	0.062±0.025	0.069±0.031	0.062±0.016	0.081±0.033	0.052±0.017	0.071±0.026

a:$P<0.05$,与女性比较;b:$P<0.01$,与无糖尿病比较;c:$P<0.05$,与无高血压病比较;d:$P<0.05$,与非吸烟者比较;e:$P<0.05$,与非饮酒者比较;f:$P<0.05$,与正常对照组比较

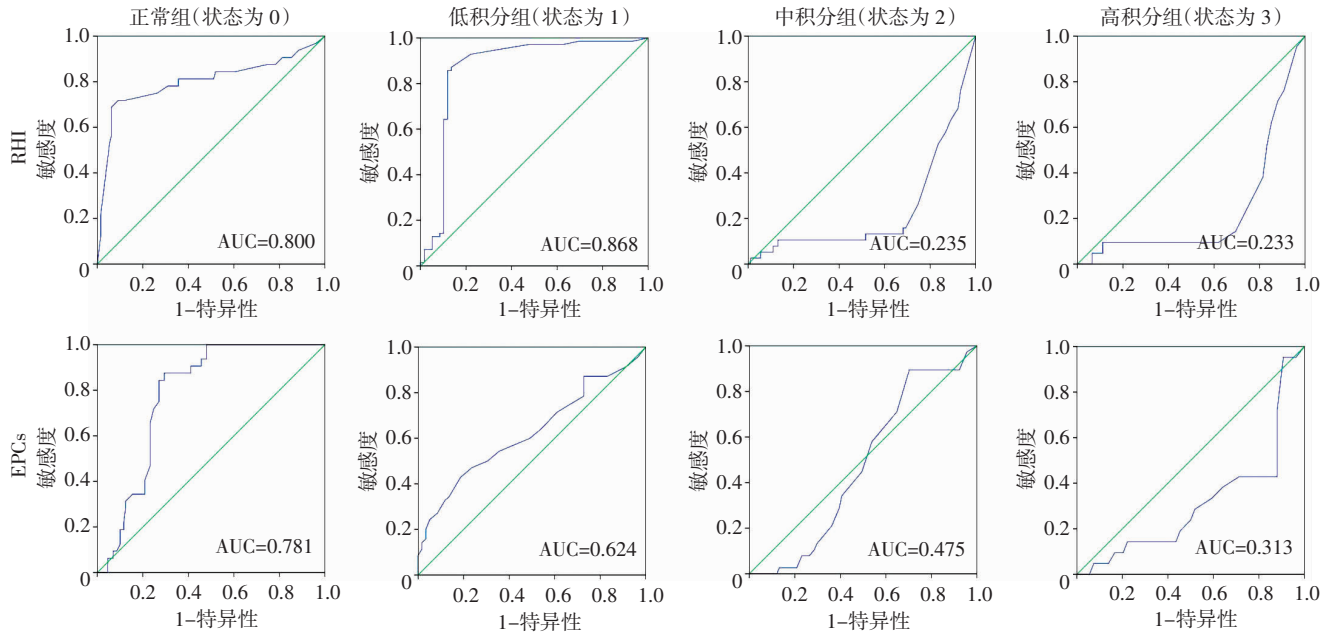


图2 参数 RHI 与外周血循环 EPCs 数量作为冠心病及危险分层判断指标的效果评价

3 讨论

血管内皮细胞是被覆于血管腔面的单层扁平细胞,具有影响血流稳定、血管通透性、血液凝固与纤溶动态平衡等多种生理功能[7]。在 CHD 发生以前,暴露于高脂血症、高血压、糖尿病等危险因素的人群就已经存在血管内皮功能异常;内皮功能受损常常又进一步促进动脉粥样硬化和 CHD 的发生发展[8-9]。血管内皮功能异常主要可表现为血管舒张能力下降、组织血流灌注异常、血栓形成、通透性改变等。既往研究[10-11]显示,包括急性脑卒中、急性心肌梗死等心脑血管事件患者,其肱动脉内皮依赖性舒张能力均降低,强烈提示血管内皮功能降低与梗死发生密切相关。因此,恢复或改善内皮功能,是继梗死后血运重建策略后又一值得关注的治疗策略。

血管内皮功能一个重要的特征就是舒张。一氧化氮(NO)是一种极为重要的内皮舒张因子,内皮细胞借由合成和分泌 NO 来调节血管舒张[12]。基于末梢血管床在缺血状态下依赖 NO 介导的内皮舒张效应,本研究采用 PAT 法检测 RHI 从而反映血管内皮功能,RHI 在冠心病组显著低于对照组,提示 RHI 下降与严重冠心病患者内皮功能障碍程度密切相关,研究发现与临床预期及文献[13]报道一致。Hamburg 等[14]开展的一项研究证明,Endo-PAT 和多种心血管危险因素存在显著负相关,包括性别、BMI 指数、Tch/HDL 比值、糖尿病、吸烟等。笔者研究结果显示:RHI 与受试人群所暴露的 CHD 危险因素个数密切相关。线性回归分析显示,CHD 危险暴露因素越多,RHI 值越低,提示 RHI 受到多重危险因素的影响。进一步分析揭示:独立影响 RHI 的因素包括冠心病及糖尿病,反映了 RHI 作为功能性评价指标,可用于包括糖尿病、冠心病等多种疾病所致的血管内皮功能异常。同时,本研究探索的 RHI 临界值为 1.685,与目前公认的 1.67 基本一致。冠心病危险因素使 RHI 下降的原因,推测与各种心血管危险因素引起内皮细胞损伤和内皮功能不全、动脉粥样硬化形成使得血管顺应性降低,管壁弹性下降,进而导致舒张功能受损有关。本研究发现 RHI 变化与循环 EPCs 水平变化显著正相关,推测危险因素既直接作用于血管内皮细胞,从而损伤内皮功能,又作用于循环中的 EPCs,间接导致 EPCs 介导的血管修复能力受损,影响血管功能再恢复。

有关循环 EPCs 在 CHD 发生、发展中的研究表明,外周血 EPCs 细胞数量是动脉粥样硬化的独立危险因素,与 CHD 发展密切相关[15]。课题组前期研究[16]发现循环 EPCs 细胞与冠心病危险因素分数密切相关,提示冠脉内皮损伤又缺乏足够循环 EPCs 时可能影响冠心病的病情程度及临床表现。本研究发现循环 EPCs 数量在冠心病组中显著降低,分析可能包括以下几个原因:①EPCs 在外周血中本底值较低,急性心梗后一过性增高,但慢性 CHD 患者水平更低[2],本研究受试排除了急性心梗患者,使得循环 EPCs 检出阈值下降;②循环 EPCs 作为一种介于造血干细胞和成熟内皮细胞之间的一种中间状态细胞,其动员、分化受到多种因素的调控,其表型在离体外周血中难以稳

定维持。留取血样后是否及时检测,以及抗体标记EPCs的效果都使得EPCs检测数据离散度较大,甚至个别CHD患者流式测不出EPCs(存在假阴性)。

本研究ROC结果提示,作为内皮功能受损的反映指标,RHI特异性和灵敏度都较EPCs高,而从临床操作来看,PAT检查也较流式检测EPCs更易操作。遗憾的是,本研究发现RHI和循环EPCs虽能提示CHD,但无法有效提示CHD中高危状态,分析原因可能为:①中高危因素暴露下的CHD患者,存在多重危险因素的交错复杂作用,指标与危险因素间不再具有线性关系。同时,RHI测试指端末梢血管舒张状态,虽较为敏感,但仍不能等同于同一个体的冠状动脉内皮功能,因此,需要进一步通过大样本研究,结合其他标准等进行校正。②循环EPCs常常在急性心肌梗死后一过性升高。部分中高危因素暴露的CHD患者,由于其冠脉解剖病变常常较重,不排除其往往反复发作"微梗死"所致循环EPCs升高,使得该指标敏感性降低。

总之,本研究结果提示冠心病与内皮细胞功能不良密切相关,RHI和EPCs两指标者作为评估冠心病内皮功能受损的指标在应用中各有特点。RHI主要反映内皮舒张功能受损情况,EPCs则反映内皮修复功能储备情况。两指标下降均强烈提示血管内皮功能受损。无创性PAT检查通过检测指端终末血管床舒张和血流变化的效应定量计算RHI,敏感度较超声进一步提高;同时通过阻断/释放血流对比前后,同步测试对侧指端信号,有效提高了信噪比,上述优点提示PAT检查可在临床推广应用。RHI因由PAT检查获得,其操作便利、无创,可直观反映血管内皮功能,可靠的灵敏度和准确性较循环EPCs更有优势。

参考文献:

[1] Poredos P, Jezovnik M K. Testing endothelial function and its clinical relevance[J]. J Atheroscler Thromb, 2013, 20(1): 1-8.

[2] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, *et al*. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis[J]. Science, 1997, 275(5302): 964-967.

[3] Fadini G P, Losordo D, Dimmeler S. Critical reevaluation of endothelial progenitor cell phenotypes for therapeutic and diagnostic use[J]. Circ Res, 2012, 110(4): 624-637. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243386

[4] Behfar A, Crespo-Diaz R, Terzic A, *et al*. Cell therapy for cardiac repair--lessons from clinical trials[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(4): 232-246. DOI: 10.1038/nrcardio.2014.9

[5] Hamburg N M, Benjamin E J. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry[J]. Trends Cardiovasc Med, 2009, 19(1): 6-11. DOI: 10.1016/j.tcm.2009.03.001

[6] Rastan A J, Boudriot E, Falk V, *et al*. Frequency and pattern of de-novo three-vessel and left main coronary artery disease; insights from single center enrolment in the SYNTAX study[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 34(2): 376-383. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.04.029

[7] Cahill P A, Redmond E M. Vascular endothelium-Gatekeeper of vessel health[J]. Atherosclerosis, 2016, 248: 97-109. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007

[8] Gutierrez E, Flammer A J, Lerman L O, *et al*. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2013, 34(41): 3175-3181. DOI: 10.1093/eurheartj/eht351

[9] Veerasamy M, Bagnall A, Neely D, *et al*. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state of the art review[J]. Cardiol Rev, 2015, 23(3): 119-129. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000047

[10] Schoenenberger A W, Urbanek N, Bergner M, *et al*. Associations of reactive hyperemia index and intravascular ultrasound-assessed coronary plaque morphology in patients with coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 2012, 109(12): 1711-1716. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.02.011

[11] Daiber A, Steven S, Weber A, *et al*. Targeting vascular (endothelial) dysfunction[J]. Br J Pharmacol, 2016. DOI: 10.1111/bph.13517. [Epub ahead of print]

[12] Lundberg J O, Gladwin M T, Weitzberg E. Strategies to increase nitric oxide signalling in cardiovascular disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(9): 623-641. DOI: 10.1038/nrd4623

[13] Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sugamura K, *et al*. Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(16): 1688-1696. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.073

[14] Hamburg N M, Keyes M J, Larson M G, *et al*. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study[J]. Circulation, 2008, 117(19): 2467-2474. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748574

[15] Berezin A E, Kremzer A A. Relationship between circulating endothelial progenitor cells and insulin resistance in non-diabetic patients with ischemic chronic heart failure[J]. Diabetes Metab Syndr, 2014, 8(3): 138-144. DOI: 10.1016/j.dsx.2014.07.001

[16] 崔斌, 黄岚, 宋耀明, 等. 冠心病患者循环内皮祖细胞与相关危险因素及冠状动脉病变的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2005, 33(9): 785-788. DOI: 10.3760/j:issn:0253-3758.2005.09.004

(**收稿**:2016-03-15;**修回**:2016-06-03)

(编辑 栾 嘉)