

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

男性脊髓損傷患者冠狀動脈心臟病危險因子之研究

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2314-B-002-119-

執行期間：93年08月01日至94年07月31日

執行單位：國立臺灣大學醫學院復健科

計畫主持人：王顏和

共同主持人：黃天祥，王宗道

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 94 年 10 月 29 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

男性脊髓損傷患者冠狀動脈心臟病危險因子之研究

**The study of risk factors for coronary heart disease in
men with spinal cord injury**

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 93-2314-B-002-119

執行期間：93 年 08 月 01 日至 94 年 07 月 31 日

計畫主持人：台灣大學醫學院復健科 王顏和

共同主持人：台灣大學醫學院醫學系 黃天祥

台灣大學醫學院內科 王宗道

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告

執行單位：國立台灣大學醫學院復健科

中華民國 94 年 10 月 28 日

一、中英文摘要

中文摘要

目的：欲瞭解男性脊髓損傷患者與心臟血管疾病危險因子之相關性，並評估其頸動脈硬化的決定因子。

材料與方法：87位脊髓損傷的男性病人參與本研究。每位病人先接受隔夜空腹十小時的血液檢查，再進行75克的口服葡萄糖耐受性測試，及頸動脈硬化檢查。檢查用的HP4500 SONOS頸動脈超音波，配備3-10MHz的高顯像的即時M-mode,及3.6MHz的杜卜勒的探頭。基本的血脂值、血清發炎指標和葡萄糖耐量試驗所測血中葡萄糖值、胰島素及相關因子，則用來與頸動脈內中皮層厚度做相關的分析。

結果：空腹2小時的曲線下血糖值與葡萄糖面積值皆是總頸動脈內中皮層厚度重要的決定因子。混合迴歸分析年齡及身體質量比皆是重要的頸動脈內中皮層的決定因子。血壓值，無論是收縮壓或舒張壓，皆不是頸動脈內中皮層厚度的決定因子。

結論：除了身體質量比外，75克葡萄糖耐量試驗發現血中葡萄糖值，無論是空腹或糖水負荷後，皆是總頸動脈內中皮層厚度重要的決定因子。為了預防心血管疾病，應鼓勵脊髓損傷病人，多運動及預防過重。

關鍵詞：脊髓損傷、頸動脈內中皮層厚度、口服葡萄糖耐受性測試

Abstract

Aim: To identify the associated risk factors for cardiovascular disease in male patients with spinal cord injury (SCI) and to study their determinants of

carotid atherosclerosis.

Material and Methods: Eighty-seven male patients with traumatic SCI were recruited. After overnight fasting for 10 hours, baseline venous blood sample was obtained and then a 75-g oral glucose tolerance test (OGTT) was performed for each patient. HP 4500 SONOS carotid ultrasound equipped with 3-10 MHz high-resolution real-time M-mode and 3.6 MHz Doppler was also performed for each patient. Baseline lipid profile, serum inflammatory marker (hs-CRP) and blood glucose and insulin levels before and after OGTT were used to evaluate the associations with carotid intima-media thickness (IMT) in different segments of common carotid arteries (CCA). Multivariate regression analysis with mixed models was used to evaluate the associated determinants of CCA IMT.

Results: Post-load 2-h glucose levels and glucose area under curve after OGTT were found as important determinants for CCA IMT in different segments. In addition to age, body mass index (BMI) also was identified as important determinant for carotid IMT. However, office systolic and diastolic blood pressures were not significant predictor for CCA IMT.

Conclusion: OGTT identified glucose level at 120 minutes and BMI are two most important determinants for carotid atherosclerosis in male SCI patients. To

prevent cardiovascular disease in SCI subjects, exercise and weight control should be emphasized.

Key words: Spinal cord injury, carotid intima-media-thickness, oral glucose tolerance test

二、緣由與目的

脊髓損傷(spinal cord injury, SCI)係一嚴重悲慘的傷害，常造成肢體癱瘓及大小便功能失常。在 1940 年代，患者 43% 死於腎臟泌尿問題，後因抗生素發明及泌尿照顧進步，到 1980 年代，死於該病因之患者者約 10% (1)。由於脊髓損傷病人壽命延長，與社會上年紀大的一般人一樣，心臟血管疾病遂成為主要死因之一 (1,2)。心臟血管疾病不但是年紀超過 60 歲脊髓損傷患者主要死因，也是存活超過三十年患者的主要死因，更比一般人更容易發生在年輕患者身上 (1-3)。近年來心臟血管疾病的發生率在國內外都有增加的趨勢，而心臟血管疾病和高膽固醇血症有著密切的關係，尤其是低密度脂蛋白膽固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)是造成血管粥狀硬化的主因，而降低低密度脂蛋白膽固醇，不但可減少血管硬化斑塊之形成，更可降低心臟血管疾病死亡率 (4)。

Yekutiel 等報告男性脊髓損傷罹患缺血性心臟病(ischemic heart disease)的比例是年齡相稱之一般人的 2.45 倍 (5)。受傷後活動力減低與身體組成改變，使脊髓損傷患者發生明顯的代謝變化，因而影響冠狀動脈心臟病

(coronary artery disease)的進行及嚴重度 (6)。脊髓損傷與某些冠狀動脈心臟病明顯危險因子有關 (7-12)，如：久坐不動、生活型態、血中高密度脂蛋白膽固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)濃度降低、葡萄糖耐受力不良(glucose intolerance)及肥胖等。Cardus 等人運用 Framingham 模式對 96 位男性脊髓損傷患者作多項變數分析，並以 96 位年齡相稱未受訓練正常男性作對照，來探討 6 年內發生冠狀動脈心臟病的可能性。結果發現兩組的冠狀動脈心臟病危險性相似。在脊髓損傷患者，發生冠狀動脈心臟病的危險性隨年齡而增加，此與一般人相同，且和患病時間沒有關聯，而受傷部位或嚴重度也不是冠狀動脈心臟病危險性之獨立因素 (13)。Bauman 等人 (6) 指出脊髓損傷患者在上半身手搖機運動後，經放射性核素心肌灌注顯影檢查顯示 19 位下半身癱瘓患者有 12 位出現遲發性冠狀動脈心臟病，也就是亞臨床心肌缺氧，患者本人並不知道。

患有糖尿病及葡萄糖耐受性不良的人，其罹患冠狀動脈心臟病危險性增高。Bauman 等人 (14) 報告脊髓損傷患病碳水化合物代謝不正常、胰島素阻抗及高胰島素血症。Bauman 等人 (6) 研究 45 位下半身癱瘓患者的葡萄糖耐受性，結果 9 位有糖尿病，13 位耐受性不良，其年齡都比正常耐受性患者來的高些。而葡萄糖耐受性不正常者的血中胰島素濃度偏高。Duckworth 等人透過口服葡萄糖耐受性測試(oral glucose tolerance test)，發

現 41 位脊髓損傷患者中，23 位有糖尿病傾向，這其中 12 位出現高胰島素血症，他們認為脊髓損傷與胰島素抗性有關 (15)。

顱外頸動脈的動脈硬化和短暫性缺血性發作及腦梗塞的相關性極為密切，就如同冠狀動脈硬化與心絞痛、心肌梗塞及猝死之相關性一樣(16,17)。頸動脈硬化及阻塞程度與冠狀動脈疾病及缺血性中風呈密切之正相關，亦為許多研究所證實(17,18)。使用頸動脈超音波測量頸動脈內皮中皮層厚度及頸動脈動脈硬化塊。這個檢查基本上既簡單又具有相當高的準確度及可信度，所以頸動脈的硬化檢查目前被大部分的動脈硬化研究所引用。並且這個檢查方式目前在本土研究，如金山社區心臟血管疾病世代研究，已經證實高血壓與抽煙是台灣人頸動脈硬化主要的危險因子(19)。所以針對高危險群，可藉由頸動脈超音波檢查提供很好的早期診察。

基於脊髓損傷患者在受傷後生活型態改變，常常躺臥久坐不動，葡萄糖耐受力不良，身體組成改變等情況，這些都與冠狀動脈心臟病危險因子有關，且有報告指出男性脊髓損傷患者罹患缺血性心臟病的比例比年齡相稱一般人高 (5)。因此本計畫乃針對脊髓損傷患者冠狀動脈心臟病危險因子與早期頸動脈硬化作研究，特別著重在葡萄糖耐量試驗前後的血糖值、血脂質、發炎因子(hs-CRP) 與頸動脈硬化關係之探討。

三、研究方法

87 位脊髓損傷的男性病人參與本研究。每位病人皆接受隔夜空腹血脂值、血清發炎指標(hs-CRP)檢查，75 克的口服葡萄糖耐受性測試所測血中葡萄糖值、胰島素值，及頸動脈硬化檢查。頸動脈硬化的評估，是以高解析度的 B-mode 超音波附有脈動杜卜勒分析器之機器，我們用 HP SONOS 4500 型超音波影像系統，以 3-11MHz 的掃描器及 5.6MHz 的杜卜勒分析器來做測量。病人則是平躺，頭後傾向對側邊，以縱切及橫切的方式檢查總頸、內頸及外頸動脈，球體部(carotid bulb)。所有檢查皆用 super-VHS 錄影存檔以作後續之判讀及分析。動脈硬化之研究，我們選擇頸動脈球體部(carotid bulb)，及其與總頸動脈的遠端交界處的 0-1 公分當作 CCA1 和 1-2 公分 (CCA2)，測量左頸和右頸動脈遠壁的 CCA1 和 CCA2，以及內頸動脈的最大內皮加中皮層厚度(maximal intima-media thickness，簡稱 IMT)。我們將個別用不同部位之頸動脈內皮厚度，或將四個數值平均得到其平均的頸動脈內皮厚度與相關之動脈硬化危險因子做相關之分析。

我們用 Sutton 氏設計的顱外頸動脈動脈硬化評分法(20)，經過修改後的評分方式(19)，當作本研究顱外頸動脈硬化評分(ECCA scoring)之依據。檢查包括橫切及縱切面測量總頸動脈近端 (距離頸動脈球體部分叉點 ≥ 2 公分的近端)，總頸動脈

遠端（距離頸動脈球體部分叉點 <2 公分的遠端），頸動脈球體部，內頸動脈及外頸動脈共五個部位，左右兩側分別評估其動脈硬化塊的分數。對每一部位之動脈硬化塊的計分如下：等級 0，正常或無可見之動脈硬化塊；等級 1，有一個小硬化塊其狹窄直徑 $<30\%$ ；等級 2，有一中等硬化塊其直徑狹窄介於 $30\sim49\%$ ，或有數個等級 1 的小硬塊；等級 3，有一大硬化塊其直徑狹窄介於 $50\sim99\%$ ，或有數個硬化塊其中至少有一等級 2 的硬化塊；等級 4，是 100% 完全阻塞。將所有五個部位的硬化塊級數加起來，即得到 ECCA scores。

四、結果與討論

參與本研究的男性 SCI 病人，平均年齡是 40.5 ± 11.5 歲，平均脊髓損傷時間是 11.8 ± 6.9 年，頸髓損傷四肢癱瘓佔 32.1% ，胸髓損傷下半身癱瘓則佔 60.9% ，而胸髓第 6 節或以上損傷者佔 54.0% 。其 BMI 平均值是 $22.8\pm 4.2\text{kg/m}^2$ 。血壓平均值是收縮壓 $111.8\pm 16.0\text{mmHg}$ ，舒張壓 $75.6\pm 11.3\text{mmHg}$ 。空腹血糖值是 $88.1\pm 20.6\text{mg/dL}$ ，OGTT 後 120 分鐘血糖平均值是 $140.1\pm 54.6\text{mg/dL}$ ，而其 HbA1c 平均值是 $5.65\pm 0.52\%$ 。平均血清發炎指標 $0.93\pm 1.26\text{mg/dL}$ ，平均低密度膽固醇值是 $111.2\pm 3.0\text{mg/dL}$ ，平均高密度膽固醇值是 $34.7\pm 6.1\text{mg/dL}$ ，平均三酸甘油酯值是 $148.3\pm 94.8\text{mg/dL}$ 。

我們發現了各不同測量部位的總頸動脈內中皮層厚度與 OGTT 檢查所

得的葡萄糖值之間的相關性。OGTT 後 90 分鐘、120 分鐘及曲線下葡萄糖面積值，糖化血色素值皆與平均的 CCA IMT 值或動脈硬化塊相關。混合迴歸模式分析發現糖水負荷前後的血糖值，年齡及 BMI 皆是總頸動脈內中皮層厚度的決定因子。多變項負迴歸邏輯式分析，表現糖水負荷後 120 分鐘的血糖值及年齡是叫後頸動脈厚度的危險因子。

本研究發現 OGTT 後 120 分鐘及 BMI 皆是總動脈重要的決定因子。葡萄糖耐量試驗可以幫助脊髓損傷的男性病人，找出其是否屬於心臟血管疾病的高危險群。本研究應是第一次發現 OGTT 所得的血糖值及肥胖指標 (BMI)，是 SCI 病人頸動脈硬化的危險因子。

過去的研究已經指出 OGTT 後的血糖值比空腹血糖值更重要，其較能預測心血管疾病的發生 (21)。現在因為抗生素及治療技術的進步，許多 SCI 的病人可以存活很久，而 SCI 病人因為受傷以致較無法進行傳統的運動，因而易肥胖，且與代謝相關的荷爾蒙有不利的變化 (10,15,22)，皆使其較易致動脈硬化的趨向。因而針對 SCI 病人做動脈硬化檢查，找出其動脈硬化的影響因素，值得我們關注。

本研究發現，年齡、糖水負荷後血糖值及身體質量比，皆是 SCI 病人頸動脈硬化的決定因素。所以鼓勵 SCI 病人多運動，避免肥胖，改善胰島素阻抗，應是預防心血管疾病的主要方法。

五、參考文獻

01. Whiteneck G. Learning from empirical investigations. In: Menter R, Whiteneck G, eds. Perspectives on aging with spinal cord injury. New York: Demos Publ., 1992.
02. Geisler WO, Jousse AT, Wynne-Jones M, et al. Survival in traumatic spinal cord injury. *Paraplegia* 1983;21:364-73.
03. Whiteneck GG, Charlifue SW, Frankel HL, et al. Mortality, morbidity, and psychosocial outcomes of persons with spinal cord injured men more than 20 years ago. *Paraplegia* 1992;30:617-30.
04. Lauer MS, Fontanarosa PB. Updated guidelines for cholesterol management. *JAMA* 2001;285:2508-9.
05. Yekutieli M, Brooks ME, Ohry A, et al. The prevalence of hypertension, ischaemic heart disease and diabetes in traumatic spinal cord injured patients and amputees. *Paraplegia* 1989;27:58-62.
06. Bauman WA, Spungen AM, Raza M, et al. Coronary artery disease: metabolic risk factors and latent disease in individuals with paraplegia. *Mt Sinai J Med* 1992;59:163-8.
07. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984;76:4-12.
08. Castelli WP. The triglyceride issue: a view from Framingham. *Am Heart J* 1986;112:432-7
09. Bauman WA, Spungen AM, Zhong YG, et al. Depressed serum high density lipoprotein cholesterol levels in veterans with spinal cord injury. *Paraplegia* 1992;30:697-703.
10. Dearwater SR, LaPorte RE, Robertson RJ, et al. Activity in the spinal cord-injured patient: an epidemiologic analysis of metabolic parameters. *Med Sci Sports Exerc* 1986;18:541-4.
11. Nuhlicek DN, Spurr GB, Barboriak JJ, et al. Body composition of patients with spinal cord injury. *Eur J Clin Nutr* 1988;42:765-73.
12. La Porte RE, Brenes G, Dearwater S, et al. HDL cholesterol across a spectrum of physical activity from quadriplegia to marathon running. *Lancet* 1983;1(8335):1212-3.
13. Cardus D, Ribas-Cardus F, McTaggart WG. Lipid profiles in spinal cord injury. *Paraplegia*. 1992;30:775-82.
14. Dallmeijer AJ, van der Woude LH, van Kamp GJ, et al. Changes in lipid, lipoprotein and apolipoprotein profiles in persons with spinal cord injuries during the first 2 years post-injury. *Spinal Cord* 1999;37: 96-102.
15. Duckworth WC, Solomon SS, Jallepalli P, et al. Glucose intolerance due to insulin resistance

- in patients with spinal cord injuries. Diabetes 1980;29:906-10.
16. Durward QJ, Ferguson GG, Barr HW, et al. The natural history of asymptomatic carotid bifurcation plaques. Stroke 1982;13:459-464.
17. Autret A, Pourcelot L, Saudeau D, et al. Stroke risk in patients with carotid stenosis. Lancet 1987;1: 888-90.
18. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb 1991;11:1245-49.
19. Su TC, Jeng JS, Chien KL, et al. Hypertension status is the major determinant of carotid atherosclerosis: a community-based study in Taiwan. Stroke. 2001;32: 2265-71.
20. Sutton-Tyrrell K, Wolfson SK Jr, Thompson T, et al. Measurement variability in duplex scan assessment of carotid atherosclerosis. Stroke 1992;23:215-20.
21. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet 1999 21;354:617-21.
22. Wang YH, Huang TS, Liang HW, et

al. Fasting serum levels of adiponectin, ghrelin, and leptin in men with spinal cord injury. Arch Phys Med Rehabil 2005;86:1964-8.

六、計畫成果自評

本計畫已達到原來預期目標，本計畫發現男性脊髓損傷者頸動脈硬化的危險因子。了解影響脊髓損傷者心血管的危險因素，對於此類病人的長期照顧及衛教上應有相當助益。

