

# 行政院國家科學委員會補助專題研究計畫成果報告

## 非侵入式週邊動脈血管機械特性量測技術研發(II)

計畫類別： 個別型計畫          整合型計畫

計畫編號：NSC 89-2314-B-002-505 M08

執行期間：89年8月1日至 90年7月31日

計畫主持人：邵耀華

共同主持人：王崇禮、謝正宜

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

執行單位：國立台灣大學應用力學研究所

中 華 民 國 90 年 10 月 31 日

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

## 非侵入式週邊動脈血管機械特性量測技術研發(II)

### Non-invasive measurement of mechanical properties of peripheral arteries

計畫編號：NSC 89-2314-B-002-505 M08

執行期限：89年8月1日至90年7月31日

主持人：邵耀華 國立台灣大學應用力學研究所

#### 一、中文摘要

本研究建立一非侵入式血管材質特性量測系統，利用高頻率超音波同步記錄血管的變形與相同位置血壓的脈動，以建立血管壁應力與應變的變化歷程，進而對於動脈血管的組織(血管硬度、順應性、黏彈特性)提供一種簡便的非破壞性檢測。

實驗對象分為年輕、非糖尿病之老年控制組及糖尿病三組，量測平躺及坐立時之血管性質，觀察姿態改變後血管的因應性及自主神經之控制能力。由結果發現隨著年齡增加，足背動脈的應變減小 ( $8.91 \pm 0.88\%$  vs.  $6.96 \pm 1.95\%$ ,  $p < 0.01$ )，楊氏係數增大 ( $0.90 \pm 0.11 \times 10^6 \text{ dyne/cm}^2$  vs.  $1.51 \pm 0.39 \times 10^6 \text{ dyne/cm}^2$ ,  $p < 0.01$ )，EDR 增加 ( $5.60 \pm 1.29\%$  vs.  $8.08 \pm 1.61\%$ )。年輕組受姿態改變的變化較明顯。年齡增加可能造成下肢動脈之交感神經變差。

糖尿病組之血壓普遍較控制組高，在上肢血管的應變量減小，楊氏係數增加。足背動脈的應變量變小 ( $6.96 \pm 1.95\%$  vs.  $6.36 \pm 2.05\%$ )，楊氏係數增加 ( $1.51 \pm 0.39$  vs.  $1.61 \pm 0.43 \times 10^6 \text{ dyne/cm}^2$ )，EDR 明顯增加 ( $8.08 \pm 1.61\%$  vs.  $11.51 \pm 2.07\%$ )。顯示下肢動脈受糖尿病的影響較大。糖尿病組姿態改變後，下肢管徑的變化量不明顯，表示其腿部交感神經束的作用已經變差。

**關鍵詞：**超音波、動脈黏彈特性、糖尿病

A novel methodology was developed for the detection of arterial mechanical properties non-invasively using high-resolution ultrasound. The vascular

wall motion is recorded simultaneously with the pulsatile pressure, thus the stress-strain relationship can be derived accurately.

The subjects studied were divided into three groups: young, diabetic patients and their age-matched control. Postural change was adopted to investigate the vascular muscle tone and sympathetic response of peripheral arteries. Results show that the vessel distensibility at the dialis pedis artery (DPA) decrease substantially with age ( $8.91 \pm 0.88\%$  vs.  $6.96 \pm 1.95\%$ ,  $p < 0.01$ ), the corresponding arterial elastic modulus increase ( $0.90 \pm 0.11$  vs.  $1.51 \pm 0.39 \text{ Mdyne/cm}^2$ ,  $p < 0.01$ ) and the energy dissipation ratio (EDR) increase ( $5.60 \pm 1.29\%$  vs.  $8.08 \pm 1.61\%$ ). The arterial mechanical properties of young group reacted more effectively to the postural variation, which suggested that the autonomic function in the lower extremity would decay with age.

The diabetic patients have higher mean arterial pressure than the control group, their peripheral arterial distensibility decrease, the pressure-diameter elastic modulus increase and EDR increase notably (DPA:  $8.08 \pm 1.61\%$  vs.  $11.51 \pm 2.07\%$ ). The peripheral arteries in the lower extremity of DM patient were significantly affected by the circulatory diseases than the vessels in the upper trunk, this signifies the lost or degeneration of sympathetic tone in diabetic foot.

**Keywords:** Ultrasound, Peripheral Arterial, Viscoelasticity, Diabetic Mellitus

## 二、緣由與目的

動脈血管在人體循環系統中扮演著重要的角色。動脈粥狀硬化、糖尿病以及高血壓等心血管疾病或周邊循環相關疾病都會引起血管機械性質的變化[1-6]。血管之機械性質，諸如管徑、順應性（compliance）硬度（stiffness）等，對於臨床生理學或診斷都很重要，可提供醫學研究人員對於血管疾病預防及治療之參考。現有偵測人體血管機械特性的方法往往不夠精確或是過於侵入性，而血管黏彈性質(Viscoelasticity)又常被曲解，所以未能推廣應用於臨床診斷。

由於血管硬度隨著年齡也會增加，與各種疾病的關係並無一定的規則性。這一類的研究受限於資料統計，在學理的解釋困難且不很單純。同時，侵入式的導管實驗也證實血管的應變率隨著血壓的增加也會不同[7-8]，所以人體血管的硬度也會隨著血壓值大小變化，在 85-95 mmHg (Mean Arterial Pressure, MAP) 左右會有明顯的斜率改變，而這些結果都不是目前其他非侵入式量測方法可以正確提供的。

在臨床研究上，脈波波速(PWV)常被用來當作血管機械性質的間接指標，雖不夠精確，但是量測方便而無侵入式的缺點，由於沒有其他更好又方便的方法，非常多的人採用脈波波速法[4-6]，可見血管機械性質對臨床診斷的重要。Woolam[9]等使用PWV來做為糖尿病心臟血管動脈硬化的量測，其結果發現糖尿病患者心臟血管的PWV值明顯地比非糖尿病者高，認為可由此指標來預測動脈硬化情形。由於糖尿病患者的血管病變多半從周邊開始發生，於是Scarpello[10]等人利用都卜勒超音波分別量測糖尿病患者上肢和下肢的PWV，比較結果發現糖尿病患者和非糖尿病組的PWV在上肢並無明顯的差異，然而在下肢部分糖尿病患者的PWV值明顯的高於非糖尿病組，由此可證明糖尿病患者的下肢動脈有硬化的現象。

由於動脈血管管壁為多層纖維結構，所以在血壓的作用下，血管的機械性質呈現非線性的特性[11-13]。血管纖維組成比例可能因血管大小、管壁厚度的不同而不同，因為年齡或生理狀態改變(例如高血壓、糖尿病)時，會有明顯的改變。在PWV所反應的區間血管機械性質裡，血管厚度改變、纖維成份比例、血管分支及漸縮的幾何特性，都會影響到血管材質硬度的推算。我們可以說，血管管壁的機械性質是無法以單一的參數(彈性係數或順應性)來代表，需要考量血管動態的特性。

我們希望以動態彈性係數結合血管黏彈能量耗損來顯示血管疾病程度或血管材質的改變。因此，我們發展超音波同步血壓與血管管徑實驗量測系統，藉由影像處理技術，取得同時間的管徑與血壓資料，進而建立血壓與血管管徑應變量之動態特性參數。非侵入式診斷技術容易得到病人的配合，可以迅速與臨床技術結合，應用在糖尿病、高血壓等循環疾病診斷上。

## 三、材料與方法

我們採用高解析度的臨床超音波儀 HDI3000(ATL, Bothell, WA)，搭配 CL10-5 26 mm 10 MHz(ATL)之超音波線性探頭。藉由特殊夾具同時放置超音波探頭及壓力計，以超音波 M-mode 影像記錄血管管徑變化，同時利用電壓放大電路將血壓資料輸入超音波影像。由於壓力訊號及管壁脈動變化儲存於同一影像內，我們用 Cuff 血壓計校正觸診壓力脈波形大小，再以醫學影像處理軟體進行分析(MatLab, C++ 軟體)，計算血管之管徑、管壁脈動、應變、楊氏係數及能量消散率等[14]。

實驗研究對象有三組，分別為年輕組、老年控制組及糖尿病組，以探討年齡與糖尿病對週邊動脈性質所造成的影響：

1. 年輕組：10 人(5 男 5 女)，平均年齡為  $22 \pm 1$  歲。
2. 控制組：18 人(13 女 5 男)，平均年齡  $57 \pm 7$  歲。年輕組與控制組皆無糖尿病及重大心臟血管疾病，無抽煙習慣，量測前 24 小時內無服用其它藥品。

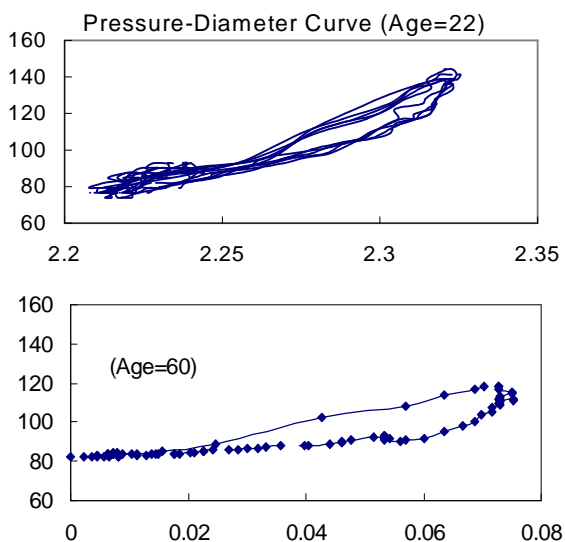
3. 糖尿病組：15 人(7 女 8 男)，平均年齡為  $59 \pm 7$  歲。受測者皆為非胰島素依賴型之糖尿病患，目前無神經病變或心臟血管疾病，定時服用控制血糖之藥物。

所有受測者在實驗之前皆被告知實驗的項目內容，並授權同意實驗的進行。在實驗室溫度保持在  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  及無外界干擾的情境下，我們使受測者靜靜的平躺 5~10 分鐘，待循環達到穩定狀態再進行各部位；肱動脈(BA) 橈動脈(RA)及足背動脈(DPA)之量測。並量取各部位之收縮壓、舒張壓、平均血壓及心跳值。

為研究血管對姿勢的反應，在平躺量測後，我們請受測者由臥姿改變為坐姿，雙腳張開與肩同寬呈放鬆狀態之自然坐姿，為避免受測足會不自主晃動，在足下墊一與足同高之平台，使受測足輕置於此平台上，立即量取姿態改變後足背動脈之血壓值及心跳值，以比較姿態改變前後血壓值之變化量。促成週邊血管機械性質變化的因子可能是造成糖尿病患下肢血管硬化、神經病變、潰瘍，甚或截肢的罪魁禍首。瞬間姿勢改變可以動態觀察糖尿病患之自主神經對下肢血管血壓調整的機制，提供臨床醫學診斷的參數。

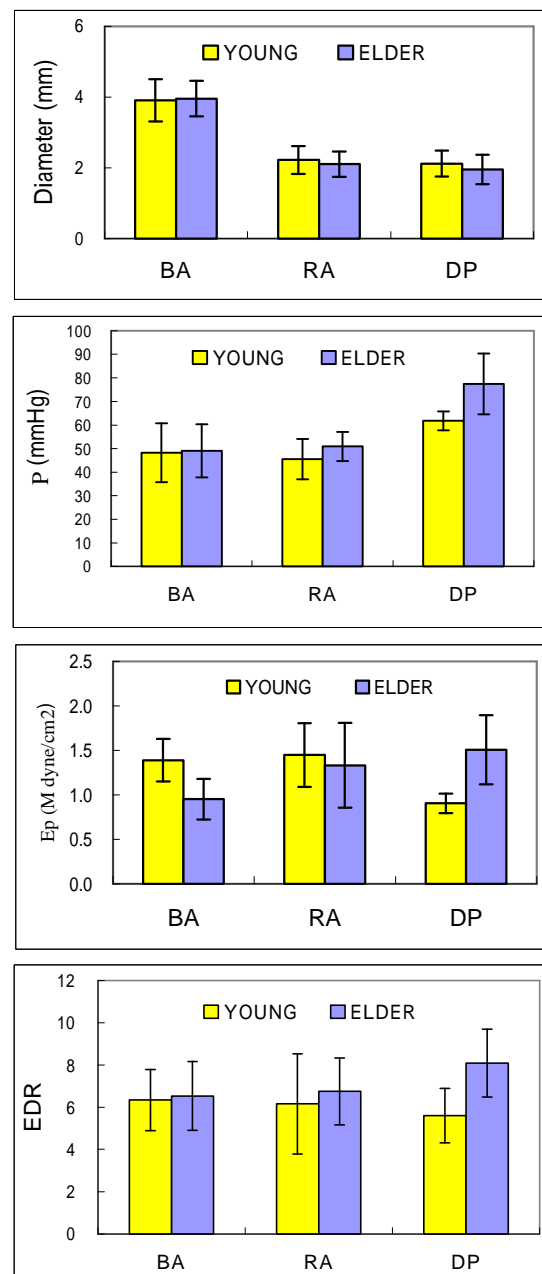
#### 四、結果與討論

##### 年齡對血管機械特性之影響



圖一、年齡對血管負載曲線之影響

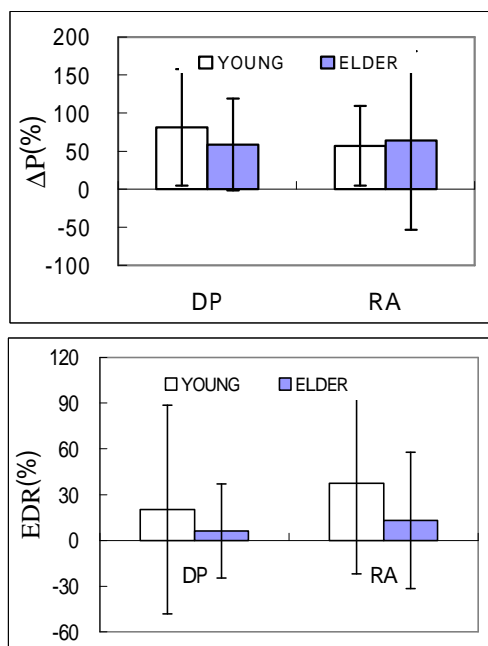
圖一顯示典型年輕人與老年人足背動脈血管壓力與管徑脈動的曲線。顯示血管隨著年齡的增加造成 EDR 增加。在血壓部分，總體而言，老年組之收縮壓及舒張壓皆較年輕組大，脈搏壓( $\Delta P$ )兩組的在下肢部分(DPA)有較明顯之差異 ( $62 \pm 4$  vs.  $77 \pm 13 \text{ mmHg}$ ,  $p=0.06$ )。兩組量測所得之血管管徑大小皆為  $BA > RA > DPA$ (圖二), 僅在 BA 位置老年組比年輕組的管徑略大，其餘皆為年輕組略大一點，兩組的統計結果並無明顯之差異。



圖二、年齡對血管機械特性之影響

年輕組與老年組兩組的楊氏係數在上肢部分的差異不大 (BA:1.39±0.24 vs. 0.95±0.23 Mdyne/cm<sup>2</sup>; RA:1.45±0.36 vs. 1.33 ±0.48 Mdyne/cm<sup>2</sup>),但未達統計意義。而在 DPA 部位之楊氏係數,年輕組明顯地小於老年組 (1.51±0.39 vs. 0.90±0.11 Mdyne/cm<sup>2</sup>, p<0.01)。在 EDR 部分,老年組動脈血管之能量耗損量皆比年輕組大, (BA: 6.34±1.45 % vs. 6.53±1.62% ; RA:6.15±2.37 % vs.6.74±1.58 % ; DPA: 5.60±1.29 % vs.8.08±1.61%,p<0.0)。隨著年齡的增加,上肢動脈血管之機械性質並無明顯的改變,下肢部分 (DPA) 的變化量較大,首先是脈搏壓增大,管徑及管壁脈動變小,使得應變減小,楊氏係數增加而管壁變硬,黏彈性質增加。

在脈搏壓部分,年輕組姿態改變後脈搏壓之變化較老年組大,尤其在 DPA 部位,老年組 DPA 的脈搏壓在姿態改變後並無增加,反而有減小的傾向,可能是由於年齡因素而造成下肢部位之交感神經反應變差所致。在管徑變化部分,兩組由臥姿變為坐姿後,管徑皆略為縮小 ( RA:-8.5±6.3 % vs.-6.1±6.0 % , p=0.05 ; DPA:-8.2±6.4 % vs.-7.4±19.6 % , p<0.01 )。年輕組之變化量皆比老年組大,在 DPA 位置尤其明顯。



圖三、姿態改變對血管機械特性之影響

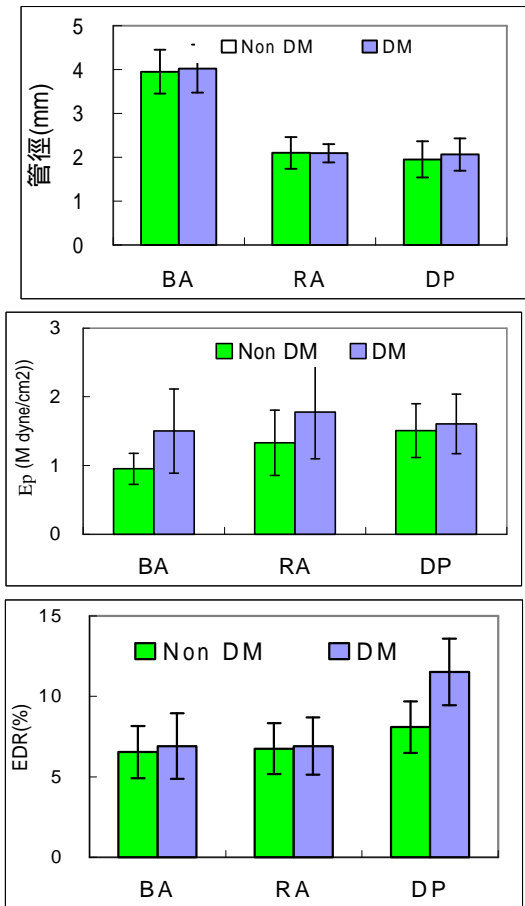
在管壁脈動的變化部分,兩組之管徑脈動皆有減小趨勢,在此老年組之值略大於年輕組,但並無明顯之差異。年輕組之 EDR 改變率皆較老年組大,尤其在 DPA 有明顯之差異,RA 之差異較小。

總體而言,年輕組在姿態改後之變化率皆較老年組大,顯示血管會隨著年齡增加而改變其機械性質,其原因可能來自交感神經作用變差及黏彈性質增加所致。

### 糖尿病對血管機械特性之影響

糖尿病常引起心臟血管病變,如動脈硬化與高血壓,原因是由於糖尿患者本身胰島素的缺乏,無法利用血糖,便在體內尋找脂肪組織代替血糖以作為熱量的來源。當脂肪組織被分解時,會產生大量的游離脂肪酸,除了供給熱量外亦會和肝形成中性脂肪,這些中性脂肪被釋放到血液中即變成血脂肪,血脂肪容易沉積在血管中,且會吸附各種脂質造成血管壁上結締組織增生,血管壁逐漸增厚、彈性降低及管腔變窄,使得血流的阻力增大,心臟必須加大壓力將血液送出,而造成高血壓。患者約有 50% 機率會併發高血壓,以心臟冠狀動脈及腦內血管硬化病變為主,出現心肌梗塞、心絞痛及腦中風;末梢血管硬化導致下肢冰冷,足背動脈脈搏微弱,皮膚乾燥,嚴重者有間歇性跛行,缺血性壞死,足部失去知覺,血管阻塞而產生糖尿病性壞疽,嚴重時必須截肢。糖尿病也會導致周邊神經病變、腎病變、視網膜病變及自主神經病變等四類。罹患糖尿病的時間愈長或病人的年齡愈大,發生神經病變的機率就愈高。

糖尿病組之收縮壓及舒張壓皆較控制組大,控制組和糖尿病組在各部位之收縮壓值分別為: BA 位置 126±14 vs. 146±29 mmHg, p<0.01; RA 位置 139±14 vs. 153±31 mmHg, p<0.01; DPA 位置 156±15 vs. 157±32 mmHg, p<0.01。舒張壓在控制組和糖尿病組: BA 位置 77±11 vs. 81±10 mmHg, p=0.37; RA 位置 86±9 vs. 88±13 mmHg, p<0.01; DPA 位置 78±9 vs. 80±12 mmHg, p<0.01。



圖四、糖尿病對血管機械特性之影響

兩組在收縮壓部分有明顯的差異，而舒張壓部分僅 BA 較無差異，RA 及 DPA 仍有差異，其原因可能由於糖尿病多半會伴隨高血壓發生，由結果發現又以 RA 及 DPA 末梢動脈差異較明顯。

在脈搏壓部分，控制組與糖尿病之值分別為：BA 位置 49±11 vs. 66±21 mmHg,  $p=0.01$ ；RA 位置 51±6 vs. 62±21 mmHg,  $p<0.01$ ；DPA 位置 77±13 vs. 78±17 mmHg,  $p<0.01$ 。糖尿病組之脈搏壓皆略大於控制組，上肢部分的差異較明顯。

控制組與糖尿病組之管徑值分別為：BA 位置 3.96±0.5 vs. 4.02±0.55 mm,  $p=0.37$ ；RA 位置 2.10±0.36 vs. 2.09±0.21 mm,  $p<0.001$ ；DPA 位置 1.95±0.41 vs. 2.07±0.37 mm,  $p=0.27$ 。糖尿病組在 BA 及 DPA 位置皆略大於控制組，但差異不大，而在 RA 位置兩組之平均管徑十分接近，但差異卻很大，可能由於兩組之個體差異量大所致。

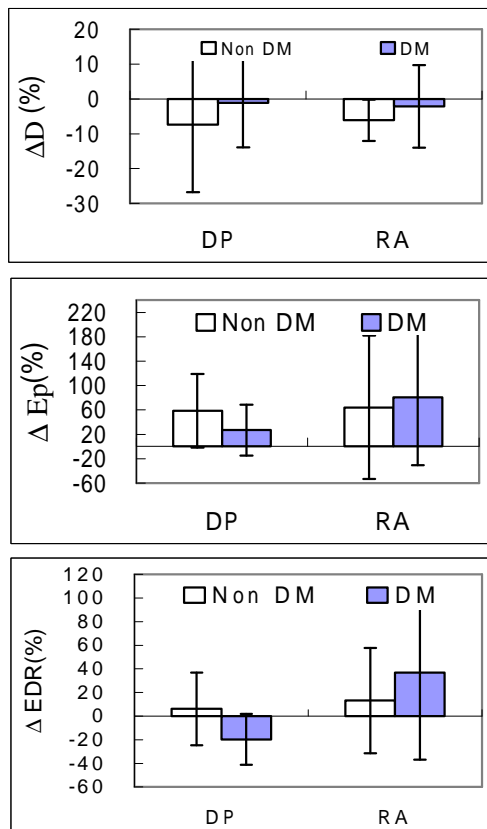
控制組與糖尿病組之管壁脈動值分別為：BA 位置 0.26±0.07 vs. 0.23±0.06mm,  $p=0.17$ ；RA 位置 0.12±0.05 vs. 0.09±0.02 mm,  $p<0.001$ ；DPA 位置 0.13±0.05 vs. 0.13±0.05 mm,  $p=0.24$ 。控制組之脈動皆較糖尿病組為大，在 BA 及 DPA 部位差異不大，而在 RA 部分之差異較大。

控制組與糖尿病組之楊氏係數值分別為：BA 位置 0.95±0.23 vs. 1.50±0.61 Mdyne/cm<sup>2</sup>,  $p<0.01$ ；RA: 1.33 ±0.48 vs. 1.78±0.68 Mdyne/cm<sup>2</sup>,  $p=0.06$ ；DPA: 1.51 ±0.39 vs. 1.61±0.43 Mdyne/cm<sup>2</sup>。糖尿病組之楊氏係數皆較控制組為大，即受到疾病影響使得動脈血管變硬，兩組間又以 BA 及 RA 部位之差異較大。由於受到疾病的影響，糖尿病組之周邊動脈有了不少的改變，如收縮壓增加、管徑變大、脈動變小、應變量減少及管壁變硬等，使得動脈血管的機械性質有變差的傾向。

控制組與糖尿病組在各部位之 EDR 值分別為：BA 位置 6.53±1.62 % vs. 6.91±2.04 % ,  $p=0.2$ ；RA 位置 6.74±1.58 % vs. 6.91±1.78 % ,  $p=0.28$ ；DPA 位置 8.08±1.61 % vs. 11.51±2.07 % ,  $p=0.09$ 。糖尿病組之能量耗損量皆比控制組大，DPA 位置更是明顯，由於疾病的影響使得糖尿病患者之 DPA 部位黏彈特性增加，每個脈動周期需消耗較多的能量於管壁，時間一久，殘留在管壁的能量便會造成管壁材質改變。

糖尿病患者多有周邊循環不良的困擾，實驗假說便建立在此論點上，周邊循環不佳是否是由於血管材質變硬，造成脈動變小，管壁吸收了較多能量所致，由我們的實驗結果發現糖尿病患者的血管應變比非糖尿病者小，楊氏係數較高，這是由於糖尿病造成動脈硬化所致。此外，糖尿病組本身橈動脈之楊氏係數亦較足背動脈高 ( 1.78±0.68 vs. 1.61±0.43,  $p=0.02$  )，而 EDR 則是足背動脈最高，由於糖尿病患者之病變為全身性，其症狀在足部更是明顯，足背動脈阻塞的機會比橈動脈高，其能量又累積在管壁上，易造成足部阻抗增

加，使得足部的機能愈來愈差。



圖五、姿態改變對糖尿病週邊血管機械特性之影響

姿態改變所造成的影響，控制組和糖尿病在脈搏壓變化率分別為：RA 位置  $2.78 \pm 11.14\%$  vs.  $3.99 \pm 23.74\%$ ， $p=0.02$ ；DPA 位置  $0.71 \pm 13.26\%$  vs.  $1.68 \pm 24.12\%$ ， $p=0.03$ ，糖尿病組之脈搏壓皆大於控制組。在管徑部分，控制組姿態改變後管徑之變化率皆大於糖尿病組。在楊氏係數部分，兩組在姿態改變後之管壁硬度皆增加，其中糖尿病組之 RA 增加量最大。在 EDR 部分，除糖尿病組 DPA 之 EDR 為減少外，其餘皆為增加，兩組又以 RA 部位之差異較大。

理論上，由臥姿變為坐姿時，受到交感神經及血管周圍肌肉束作用之影響，動脈管徑會縮小，血壓增高，而糖尿病組姿態改變後，管徑的變化量不明顯，足背動脈壓力並沒有增加，表示其腿部交感神經束的作用已經變差，當姿態改變時，交感神經並沒有或來不及通知中樞，刺激血管上的平滑肌收縮防止血液下流，這也是當

糖尿病患者坐姿時，其足背動脈管徑比控制組大的原因之一。

## 五、計畫成果自評與結論

本實驗成功的發展出一套非侵入式血管機械性質之量測方式，結合臨床超音波儀及觸診式壓力計，同步量取週邊動脈之管壁脈動及壓力值，求得週邊血管的機械性質。量測穩定性與重複性高。藉由新的血管特性參數 EDR，可以提供管壁在心臟周期時所耗損的能量，提供醫師對臨床診斷的參考指標。

由實驗結果發現年輕組之血管機械性質較老年組佳，控制組又較糖尿病組佳，其中又以足背動脈之差異最為明顯。由此可推論年齡及糖尿病的對下肢動脈的影響較大，在上肢變化較不明顯。在姿態改變部分，血管變化率年輕組較老年組大，唯在 RA 之楊氏係數部分，老年組有較大的傾向。而糖尿病組之變化率又較控制組小。

## 六、參考文獻

- [1] Hickler RB. Aortic and large artery stiffness: current methodology and clinical correlations. *Clin Cardiol* 1990; 13:317-322.
- [2] Alva F, Samaniego V, Gonzalez V, Moguel R, Meaney E. Structural and dynamic changes in the elastic arteries due to arterial hypertension and hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 1993; 16:614-618.
- [3] Nerem RM. Vascular fluid mechanics, the arterial wall, and atherosclerosis. *J Biomech Eng* 1992; 114:274-282.
- [4] Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26:485-490.
- [5] Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling RG. Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: in vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol* 1993a; 19:683-710.
- [6] Lehmann ED, Riley WA, Clarkson P, Gosling RG. Non-invasive assessment of

cardiovascular disease in diabetes mellitus. Lancet 1997; 350(suppl 1):SI14-19.

- [7] Ramsey MW, Stewart WR, Jones CJ. Real-time measurement of pulse wave velocity from arterial pressure waveforms. Med Biol Eng Comput 1995; 33:636-642.
- [8] Gillessen T, Gillessen F, Sieberth H, Hanrath P, Heintz B. Age-related changes in the elastic properties of the aortic tree in normotensive patients: investigation by intravascular ultrasound. Eur J Med Res 1995; 1:144-148.
- [9] Woolan, G. L., Schnur, P. L., Vallbona, C. & Hoff, H. E., 1962, "The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects," Circulation, Vol. XXV, pp. 533-539.
- [10] Scarpello, J.H.B., Martin, T.R.P. & Ward, J. D., 1980, "Ultrasound measurements of pulse wave velocity in the peripheral arteries of diabetic subjects," Clinical Science, Vol. 58, pp. 53-57.
- [11] Tanaka TT, Fung YC. Elastic and inelastic properties of the canine aorta and their variation along the aortic tree. J Biomech 1974; 7:357-370.
- [12] Dobrin P, Vascular mechanics, in Handbook of physiology. Part I, Peripheral circulation and organ blood flow. Baltimore, MD: Williams & Wilkins 1983;65-102.
- [13] Milnor WR, Hemodynamics. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989.
- [14] Shau YW, Wang CL, Shieh JY, Hsu TC. Non-invasive assessment of the viscoelasticity of peripheral arteries. Ultrasound Med Biol 1999; 25:1377-88.