

原发性高血压不同时间段左室重构与血管内皮损伤和炎症因子关系的研究

蔡久英 翟桂兰 高薇 朱莉 李妍

【摘要】 目的 探讨原发性高血压不同时间段左室重构与血管内皮损伤和炎症因子的关系。方法 选择 169 例原发性高血压患者,按照高血压病程进行分组,6 个月~1 年为对照组(35 例),其余 134 例按患病年限分为 3 年组(38 例)、5 年组(32 例)、8 年组(33 例)、13 年组(34 例)、15 年组(32 例)。用超声心动图仪测量左房内径(LAD)、舒张末期室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(PWT);用硝酸还原酶法测定血清一氧化氮(NO)水平;用放射免疫法测定血浆内皮素-1(ET-1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α);用速率反射比浊法测定人超敏 C-反应蛋白(hs-CRP);用酶联免疫吸附法测定白细胞介素-6(IL-6)。结果 高血压 3 年组超声心动图各指标、内皮功能和炎症介质水平与对照组比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05);随病程延长,高血压患者的左室重构改变明显,且 NO 水平降低,ET-1、hs-CRP、TNF- α 、IL-6 均明显增高,各组间比较差异均有统计学意义($F_{LAD}=5.89$, $F_{IVST}=6.58$, $F_{PWT}=9.84$, $F_{NO}=7.58$, $F_{ET-1}=6.21$, $F_{hs-CRP}=9.80$, $F_{TNF-\alpha}=12.45$, $F_{IL-6}=6.53$, P 均 <0.01),且各组指标两两比较差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。结论 原发性高血压病程越长,左室重构变化越明显,内皮损伤越严重;炎症因子有促进内皮损伤和左室重构的作用,血管内皮损伤和炎症因子是促进动脉粥样硬化的主要因素。

【关键词】 原发性高血压; 病程; 内皮素-1; 炎症因子

A study of the relationship between remodeling of left ventricle and endothelial injury and pro-inflammatory mediators in different stages of essential hypertension CAI Jiu-ying*, ZHAI Gui-lan, GAO Wei, ZHU Li, LI Yan. * Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Jinzhou Medical College, Jinzhou 121001, Liaoning, China

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between left ventricular remodeling and vascular endothelial injury and pro-inflammatory mediators in different stages of essential hypertension. **Methods** Patients were grouped in according to the duration of the disease. The control group consisted of patients with history of hypertension for 6 months to 1 year (35 cases), patients with a history of 3 years were categorized as group A (38 cases), patients with 5-year history as group B (32 cases), 8-year history as group C (33 cases), 13-year history as group D (34 cases), 15-year history as group E (32 cases). Ultrasonic measurements included left atrial diameter (LAD), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular posterior wall thickness (PWT). Nitric oxide (NO, nitrate reductase method), plasma endothelin-1 (ET-1, radioimmunity method), tumor necrosis factor- α (TNF- α , radioimmunity method), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP, turbidimetry method) and interleukin-6 (IL-6, enzyme linked immunosorbent assay) were determined. **Results** There was no significant difference in ultrasonic measurements, vascular endothelial function and pro-inflammatory factors between control group and group A (all $P>0.05$). With prolongation of disease, there was obvious change in left ventricular remodeling, and the level of NO lowered, but the levels of ET-1, hs-CRP, TNF- α , IL-6 were elevated ($F_{LAD}=5.89$, $F_{IVST}=6.58$, $F_{PWT}=9.84$, $F_{NO}=7.58$, $F_{ET-1}=6.21$, $F_{hs-CRP}=9.80$, $F_{TNF-\alpha}=12.45$, $F_{IL-6}=6.53$, all $P<0.01$). Compared with the control group, LAD, IVST, PWT, and the levels of NO, ET-1, hs-CRP, TNF- α , IL-6 showed statistically significant differences ($P<0.05$ or $P<0.01$). There were significant differences among groups B, C, D and E when compared one another (all $P<0.01$). **Conclusion** The longer the duration of essential hypertension, the more obvious changes are found in left ventricular remodeling and endothelial injury. Pro-inflammatory factors promote endothelial injury and left ventricular remodeling. The vascular endothelial injury and pro-inflammatory mediators are the main promoters of atherosclerosis.

【Key words】 essential hypertension; course time; endothelin-1; pro-inflammatory factor

基金项目:辽宁省医药卫生科研基金资助项目(20060517)

作者单位:121001 锦州,辽宁医学院附属第一医院(蔡久英、翟桂兰、高薇、朱莉);124001 辽宁盘锦市第一人民医院(李妍)

作者简介:蔡久英(1953-),女(汉族),辽宁省人,医学硕士,教授,硕士生导师,主任医师,主持省厅级课题 9 项,获成果奖励 9 项,主编著作 3 部,参编 2 部,发表论文 50 余篇,Email:caijuying@163.com。

大规模的流行病学调查及研究结果证明,原发性高血压是心脑血管疾病的主要危险因素之一^[1-3],高血压是促进动脉粥样硬化的因素。近年来一些学者提出,原发性高血压与动脉粥样硬化一样,均有内皮功能受损及血管壁炎症反应,活化的炎性细胞及

血管壁周围有细胞分泌炎症因子,与原发性高血压的发病过程密切相关^[4]。本研究旨在探讨不同高血压病程患者左室重构程度与血管内皮损伤和炎症因子的关系以及致左室重构的机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2005 年 9 月—2007 年 12 月本院门诊和住院的原发性高血压患者 169 例,其中男 94 例,女 75 例;年龄 42~78 岁,平均(56.7±9.6)岁;体质指数(BMI)为(24.68±1.62)kg/m²。原发性高血压的诊断符合 1999 年世界卫生组织(WHO)国际高血压学会的诊断标准,即收缩压(SBP)≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP)≥90 mm Hg,除外继发性高血压和肝、肾功能不全、痛风及其他心脏病、糖尿病、感染性疾病、风湿病。169 例患者按病程长短分为 3 年组(38 例)、5 年组(32 例)、8 年组(33 例)、13 年组(34 例)、15 年组(32 例);另外病程<1 年的 35 例患者为对照组。

1.2 研究方法

1.2.1 心脏结构变化:采用 HP-SONOS550 型超声心动图仪测量左房内径(LAD)、舒张末期室间隔厚度(IVST)及左室后壁厚度(PWT)。

1.2.2 血管内皮损伤指标及炎症因子测定^[5]:用硝酸还原酶法测定血清一氧化氮(NO),试剂盒购自南京建成生物工程研究所;用放射免疫法检测血浆内

皮素-1(ET-1)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α),试剂盒由天津千叶生物技术有限公司提供;应用速率反射比浊法测定人超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)浓度,试剂盒由美国 BECRMAN 公司提供;采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞介素-6(IL-6),检测敏感度为 0.7 ng/L,操作均按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理:应用 SPSS 10.0 分析软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析和独立样本 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 彩色多普勒结果(表 1):与对照组比较,病程 3 年组 LAD、IVST、PWT 有不同程度变化,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。随病程延长,LAD、IVST、PWT 明显增加,15 年组显著高于其他各组,且组间两两比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。

2.2 内皮功能及炎症因子指标比较(表 2):与对照组比较,病程 3 年组 NO、ET-1 及 hs-CRP、TNF-α、IL-6 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);随病程延长,NO 显著下降,ET-1、hs-CRP、TNF-α、IL-6 均显著升高,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),且各指标组间两两比较差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。

3 讨论

高血压时会导致大动脉弹性降低,长时间大动脉扩张性差,左室的后负荷阻力增强,久而久之,使左室心肌细胞肥大、间质增生、IVST 和 PWT 增厚,

表 1 各组原发性高血压患者血压及超声心动图检查结果的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	LAD(cm)	IVST(cm)	PWT(cm)
对照组	35	148±11	94±8	0.34±0.12	0.92±0.12	0.89±0.11
3 年组	38	153±13	96±10	0.36±0.19	1.08±0.11	1.06±0.13
5 年组	32	156±12 ^{bc}	93±12 ^{bc}	0.41±0.12 ^{bd}	1.10±0.12 ^{bd}	1.08±0.14 ^{bd}
8 年组	33	160±11 ^{bc}	98±11 ^{bc}	0.43±0.11 ^{bdf}	1.12±0.11 ^{bdf}	1.10±0.11 ^{bdf}
13 年组	34	158±12 ^{bc}	92±9 ^{bc}	0.46±0.11 ^{bdfh}	1.16±0.12 ^{bdfh}	1.13±0.12 ^{bdfh}
15 年组	32	162±11 ^{bc}	98±13 ^{bi}	0.48±0.13 ^{bdfhj}	1.21±0.14 ^{bdfhj}	1.18±0.11 ^{bdfhj}
<i>F</i> 值		11.52	6.08	5.89	6.58	9.84
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,^b $P < 0.01$;与 3 年组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与 5 年组比较,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$;与 8 年组比较,^g $P < 0.05$,^h $P < 0.01$;与 13 年组比较,ⁱ $P < 0.05$,^j $P < 0.01$

表 2 各组原发性高血压患者内皮功能和炎症指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NO(μmol/L)	ET-1(ng/L)	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(ng/L)	IL-6(ng/L)
对照组	35	58.32±28.33	68.28±7.85	4.86±2.46	1.82±0.18	14.26±2.11
3 年组	38	54.28±24.21	70.36±6.46	5.54±2.11	2.06±0.21	16.23±2.16
5 年组	32	46.28±21.16 ^{ad}	85.47±5.21 ^{ad}	6.61±3.02 ^{ad}	2.16±0.26 ^{ad}	20.86±3.12 ^{ad}
8 年组	33	41.21±20.12 ^{adfi}	89.51±6.23 ^{adfi}	7.16±2.13 ^{adfi}	2.28±0.23 ^{adfi}	24.36±4.18 ^{adfi}
13 年组	34	39.46±18.17 ^{adfh}	91.38±7.16 ^{adfh}	8.76±2.26 ^{adfh}	2.31±0.12 ^{adfh}	28.16±3.17 ^{adfh}
15 年组	32	31.38±16.13 ^{adfhj}	96.12±8.20 ^{adfhj}	8.70±2.42 ^{adfhj}	2.52±0.21 ^{adfhj}	31.26±3.14 ^{adfhj}
<i>F</i> 值		7.58	6.21	9.80	12.45	6.53
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 3 年组比较,^d $P < 0.01$;与 5 年组比较,^f $P < 0.01$;与 8 年组比较,^h $P < 0.01$;与 13 年组比较,^j $P < 0.01$

最终左室结构发生改变。国外研究表明,高血压时大动脉的弹性降低,这种改变与左室结构变化密切相关,SBP 水平、年龄、左室舒张功能状态是与大动脉扩张性关系最密切的因素^[6]。本研究表明,促进原发性高血压左室重构的因素除年龄、SBP 水平外,高血压病程长短及内皮功能损伤和炎症因子也参与左室重构。

内皮功能和炎症因子是动脉粥样硬化和左室重构的重要危险因素。白晓谊等^[5]观察了稳定型心绞痛(SA)、不稳定性心绞痛(UA)、急性心肌梗死(AMI)患者急性期和恢复期的 hs-CRP 水平,结果显示 hs-CRP 均明显高于正常对照组,且急性期高于恢复期,且冠状动脉病变支数越多者水平越高。本研究表明,原发性高血压病程越长,左室重构改变程度越重,内皮功能、血管扩张功能、NO 水平越低,ET-1 及炎症因子 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平越高。hs-CRP 影响高血压的发生发展机制为:①hs-CRP 直接参与局部和全身炎症反应损伤血管内皮细胞,使血管对内皮依赖性舒血管物质的反应性减弱,NO 浓度降低。②hs-CRP 损伤血管内皮细胞,这样内皮细胞释放的 NO 及前列腺素减少,使其舒血管作用减弱,加重高血压的病理过程。③hs-CRP 可促进血管内皮细胞增生、迁移,动脉内膜增厚,促进动脉粥样硬化的形成与发展^[7]。④炎症介质可以激活内皮细胞、巨噬细胞和多形核白细胞释放 ET-1 及 ET-1 样免疫激活物,使血管收缩^[8]。因此,血浆 hs-CRP 水平升高,可能参与了内皮功能失衡的发生。

随着原发性高血压病程延长,在其左室重构程度改变明显的情况下,炎症因子 TNF- α 、IL-6 主要是致炎因子,通过自身分泌的形成,左心功能局部产生明显的浓度变化,决定了它们在心肌肥厚发生发展中起到重要的直接作用^[9]。本研究证明,原发性高血压病程越长,左室重构改变越明显,内皮功能损伤

也越严重;炎症因子参与了左室重构形成的过程。因此,如有效控制炎症因子,对改善血管内皮功能和延缓原发性高血压患者左室重构有重要意义。

参考文献

- [1] 周伟君,童建菁,叶静,等.超敏 C-反应蛋白与脑血管疾病危险因素的相关性研究[J].中国危重病急救医学,2007,19(6):325-328.
- [2] Shimamoto K, Kita T, Mabuchi H, et al. The risk of cardiovascular events in Japanese hypertensive patients with hypercholesterolemia; sub-analysis of the Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT) Study, a large-scale observational cohort study [J]. Hypertens Res, 2005, 28(1):879-887.
- [3] 谢幼娟.活血通络法治疗高血压病探讨[J].中国中西医结合急救杂志,2007,14(2):128.
- [4] Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al. Expression of angiotensin I and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques; potential implications for inflammation and plaque instability[J]. Circulation, 2000, 101(12):1372-1378.
- [5] 白晓谊,郑金仕,刘美霞,等.不同类型冠心病患者血清血管性假血友病因子与 C-反应蛋白检测的临床意义[J].中国危重病急救医学,2004,16(3):182-183.
- [6] Puhakka M, Magga J, Hietakorpi S, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in relation to myocardial infarct size and collagen formation[J]. J Card Fail, 2003, 9(4):325-332.
- [7] Hayaishi-Okano R, Yamasaki Y, Katakami N, et al. Elevated C-reactive protein associates with early-stage carotid atherosclerosis in young subjects with type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2002, 25(18):1432-1438.
- [8] Zeiher AM, Goebel H, Schächinger V, et al. Tissue endothelin-1 immuno-reactivity in the active coronary atherosclerotic plaque; a clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina [J]. Circulation, 1995, 91(4):941-947.
- [9] Sakata Y, Yamamoto K, Mano T, et al. Activation of matrix metalloproteinases precedes left ventricular remodeling in hypertensive heart failure rats; its inhibition as a primary effect of Angiotensin-converting enzyme inhibitor [J]. Circulation, 2004, 109(17):2143-2149.

(收稿日期:2008-04-14)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

2-乙酰氨基丙烯酸甲酯减轻脓毒症诱导的小鼠急性肾损伤

最近美国科研人员发现乙基丙烯酸盐类似物 2-乙酰氨基丙烯酸甲酯(M2AA)对盲肠结扎穿孔术(CLP)诱导的脓毒症 CD-1 小鼠具有抗炎作用。M2AA 可能改善 CLP 小鼠生存率、肾功能、肾损伤、肝损伤、脾细胞凋亡和下端细胞因子水平。当 M2AA 延迟 6 h 处理也可显著减少肾损伤、肝损伤、脾细胞凋亡并短暂激活脾中 M2AA 靶点细胞因子核转录因子- κ B (NF- κ B),且在 6 h 达到峰值;NF- κ B 在肾和肝中稳定提高,在 12~24 h 到达平台期。M2AA 在 6 h 减少脾 NF- κ B 活性,肾和肝中 24 h 达到该效果。脾切除后 M2AA 对以白细胞介素-6(IL-6)为代表的细胞因子作用减弱,但对肾和肝仍有效,说明,脾中的 NF- κ B 不是 M2AA 起效的惟一途径;脾切除后氯喹对细胞因子和器官损伤无效,表明在脾中存在氯喹特异性靶点。因为 M2AA 和氯喹作用不同,我们尝试两种药物联合使用,结果显示,联合用药组 96 h 生存率为 57%,氯喹组生存率为 38%,M2AA 组生存率为 47.2%;联合用药效果超过单独用药组,但无明显差异,表明两种药物效果存在交叉。因此研究者认为伤后 6 h M2AA 的治疗靶点不是脾中 NF- κ B。研究新靶点和下游信号 wfnynf 通路可能会延长治疗窗,并且联合氯喹治疗对病情有较好改善作用。

李响,周国勇,编译自《Am J Physiol Renal Physiol》,2008-10-15(电子版);胡森,审核