

血浆 Apelin-36 水平与高血压病的相关性研究

张望强 王 忠[△] 王 丽 段军仓 翟志红 李 佳

(石河子大学医学院第一附属医院心内二科 新疆石河子 832000)

摘要 目的 探讨原发性高血压(EH)患者24小时平均血压水平与血浆 Apelin-36 水平的相关性。方法 选择2009年6月—2010年6月在我院心内二科住院的 EH 患者146例为观察组,选择144例血压正常者作为对照组。抽取空腹静脉血,采用放射免疫法(RIA)检测所有研究对象的血浆 Apelin-36 水平。结果 ①血压正常组血浆 Apelin-36 水平 $24.65 \pm 4.10 \text{ pmol/l}$, EH 组 $20.81 \pm 4.98 \text{ pmol/l}$, 两组间比较有显著统计学差异($P < 0.01$)。②EH 患者者血浆 Apelin-36 水平与24小时平均收缩压、白天平均收缩压、夜间平均收缩压均呈负相关($P < 0.05$)。结论 EH 组血浆 Apelin-36 水平显著低于正常对照组,24小时平均血压越高,血浆 Apelin-36 水平越低,且血浆 Apelin-36 水平与24小时平均血压水平呈负相关。

关键词 高血压 动态血压 Apelin-36

中图分类号 R541.3 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2011)07-1308-03

Correlation Between Plasma Level of Apelin-36 and Essential Hypertension

ZHANG Wang-qiang, WANG Zhong[△], WANG Li, DUAN Jun-cang, ZHAI Zhi-hong, LI Jia

(The First Affiliated Hospital of the Medical College of Shihezi University, the Second Department of Cardiology, Shihezi 832008, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between the 24-hour average blood pressure levels in essential hypertension (EH) and the plasma Apelin-36 levels. **Methods:** 146 EH cases was selected for the subjects from the 1st June 2009 to the 1st June 2010, and 144 normal cases were selected for the control group. Fasting venous blood was drawn to detect the plasma Apelin-36 levels by radioimmunoassay (RIA). **Results:** ①The plasma Apelin-36 levels were $24.65 \pm 4.10 \text{ pmol/l}$ in the control group and $20.81 \pm 4.98 \text{ pmol/l}$ in the EH group. There was significant statistical difference between the two groups ($P < 0.01$). ② In the EH group, the plasma Apelin-36 levels were negatively correlated with 24-hour average systolic blood pressure, day average systolic blood pressure and night average systolic blood pressure. **Conclusions:** The plasma Apelin-36 levels in EH group were significantly lower than that in the control group, and the higher of the 24-hour mean blood pressure, the lower of the plasma Apelin-36 levels were. And there was negatively correlation between the plasma Apelin-36 levels and 24-hour average blood pressure.

Key words: hypertension; Apelin-36; ambulatory blood pressure

Chinese Library Classification: R541.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)07-1308-03

Apelin 是近年发现的一种心血管活性肽,广泛分布于中枢神经系统和外周器官,如心脏、肺、肾脏、乳腺和脂肪组织,具有扩张血管、降低血压和正性肌力作用,并可能通过旁分泌和(或)自分泌方式参与心血管疾病的病理生理调节作用。研究发现,Apelin 可使平均动脉压显著降低,而以 Apelin-12 的降压效果最强,其降压效应依次为 Apelin-12 > Apelin-13 > Apelin-36^[1],而目前对 Apelin-36 与高血压关系的研究较少,本研究旨在探讨血浆 Apelin-36 水平与高血压的关系,以期了解该血管活性物质在高血压病发生发展中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象的选取

选择2009年6月—2010年6月在我院心内二科住院的

EH 患者146例,年龄(55.43 ± 7.50)岁,其中男性75例,女性71例,同时选择144例血压正常者作为对照组,年龄(56.27 ± 6.38)岁,其中男性73例,女性71例。EH 组纳入标准:①按2005年中国高血压防治指南的高血压诊断标准:收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和(或)舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$,收集病例;②年龄在35~75岁之间;③所有入选的研究对象实验前2周末服用任何降压药物,并维持饮食和体重的相对稳定。排除标准:①一年内曾接受减肥、降糖、调脂治疗的高血压患者;继发性高血压、糖尿病史;②心肌病、心脏瓣膜病、心功能2级或以上;③脑出血或脑梗塞;④妊娠、哺乳期或长期服用避孕药物。⑤阻塞性睡眠呼吸暂停综合征者。

1.2 方法

所有研究对象均接受24小时动态血压检测,并于入院第二日清晨空腹时抽取静脉血,分为两部分,一部分送检验科用于肝肾功、血糖、血脂等常规化验,一部分离心机2000r/min离心15分钟,收集血浆, -70°C 低温冰箱中保存待测。采用放射免疫法(RIA)测定血浆 Apelin-36 水平。

1.3 统计学处理

作者简介 张望强, (1979), 男, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向: 高血压与冠心病的基础与临床研究 电话: 13579773677。

E-mail: zwqgs@163.com

△通讯作者 王忠, 电话: 1993-2858754, E-mail: wangzshz@163.com

(收稿日期: 2011-01-15 接受日期: 2011-02-10)

数据均以均数± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,使用 SPSS16.0 统计软件包进行统计分析,两组间均数比较采用 t 检验,多因素采用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 判断有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较
实验组与对照组在年龄、血糖(Glu)、血脂(甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL) 相匹配,均无统计学意义 ($P>0.05$) ,见表 1。

表 1 高血压组与对照组基本资料比较
Table 1 The comparison of basic information between EH and control group

变量 (Variable)	高血压组 (EH group)	血压正常组 (Control group)	t 值 (t value)	P 值 (P value)
Age	55.43± 7.50	56.27± 6.38	-0.569	0.571
TG (mmol/l)	2.48± 2.02	2.01± 1.25	1.314	0.192
TC (mmol/l)	4.76± 1.15	5.10± 1.10	-1.464	0.147
LDL (mmol/l)	2.63± 0.71	2.87± 0.70	-1.610	0.111
HDL (mmol/l)	1.41± 0.51	1.33± 0.30	0.848	0.399
Glu(mmol/l)	5.36± 1.13	5.01± 0.74	1.717	0.089

2.2 高血压组与对照组血浆 Apelin-36 水平的比较
高血压组血浆 Apelin-36 水平为 20.81 ± 4.98 pmol/l, 血压正常对照组血浆 Apelin-36 水平 24.65 ± 4.10 pmol/l, 高血压组血浆 Apelin-36 水平明显低于血压正常组 ($P<0.01$) ,差异有显著统计学意义,见表 2。

表 2 高血压组与对照组血浆 Apelin-36 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 The comparison of the plasma Apelin-36 levels between EH and control group

变量 (Variable)	高血压组 (EH group)	血压正常组 (Control group)	t 值 (t value)	P 值 (P value)
例数 (number)	146	144		
Apelin-36(pmol/l)	20.81± 4.98	24.65± 4.10	4.004	0.000

2.3 血浆 Apelin-36 水平与血压的 Pearson 相关分析
将高血压组、血压正常组的水浆 Apelin-36 水平与 24 小时平均收缩压、24 小时平均舒张压、白天平均收缩压、白天平均舒张压、夜间平均收缩压以及夜间平均舒张压进行 Pearson 相关分析,结果显示高血压组血浆 Apelin-36 水平与 24 小时平均收缩压、白天平均收缩压、夜间平均收缩压均呈负相关 ($P<0.05$) 血压正常组血浆 Apelin-36 水平与 24 小时平均收缩压、24 小时平均舒张压、白天平均收缩压、白天平均舒张压、夜间平均收缩压以及夜间平均舒张压均呈负相关 ($P<0.05$) ,见表 3。

表 3 高血压组与对照组血浆 Apelin-36 水平与 24 小时动态血压各指标的 Pearson 相关分析
Table 3 The Pearson correlation about the plasma Apelin-36 levels and dicators of 24-hour ambulatory blood pressure between EH and control group

相关指标 Index of correlation	Apelin-36 (高血压组) Apelin-36 (EH group)		Apelin-36 (对照组) Apelin-36 (Control group)	
	R	P	R	P
24 hourly average systolic blood pressure	-0.591	0.000	-0.321	0.034
24 hourly average diastolic blood pressure	-0.320	0.066	-0.320	0.034
Daytime average systolic blood pressure	-0.420	0.004	-0.321	0.034
Daytime average diastolic blood pressure	-0.121	0.422	-0.341	0.023
At night average systolic blood pressure	-0.611	0.000	-0.381	0.011
At night average diastolic blood pressure	-0.221	0.140	-0.310	0.040

3 讨论

随着我国经济发展、人口老龄化以及不良生活方式的增加, EH 的患病率持续上升。EH 是全世界患病率最高的慢性非传染性疾病之一,也是心血管事件的重要危险因素,能明显增加冠心病、心力衰竭、脑卒中以及肾功能不全的危险性。目前 EH 的发病机制尚不清楚,本研究目的是通过检测原发性高血压患者血浆 Apelin-36 水平,探讨原发性高血压动态血压与 Apelin-36 水平的关系。

动态血压监测 (ambulatory blood pressure monitoring ABPM) 能同时记录多个参数,提供丰富的血压数据,反映血压的波动和变异,能避免单次测量血压之间的客观变异。ABPM 不仅能显示日间血压、夜间血压、24h 血压及其平均值,还可全面反映不同环境的血压变化^[2]。目前各国际心血管治疗指南奠定基础的众多大型研究几乎都使用诊所测量血压来分析收缩压比舒张压更重要;临床医生只重视高血压患者的血压水平,而忽视了动态血压参数的变化。ABPM 能更好的反应高血压病患者全天血压波动情况。

肾素-血管紧张素系统 (RAS) 在原发性高血压的发生、发展中起到很重要的作用,序列研究发现,Apelin 与 Ang II 具有 31% 同源性,均为新近发现的血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 的作用底物^[3],成为 RAS 系统新的组分。与 Ang II 一样,Apelin 也参与血压的调节^[4]。Apelin 是血管紧张素 II 1 型受体 (AT1) 相关蛋白的内源性配体,作为血管内皮中的一种局限性心血管调节因子,在心血管系统中发挥作用^[5]。前 Apelin 原 (preproapelin) 由 77 个氨基酸残基组成, C 末端富含碱性氨基酸残基,内含多个潜在的翻译后加工酶切位点,可生成多种 Apelin 活性多肽片段,经纯化确认的 Apelin 亚型:长肽有 Apelin-36、-31、-28,短肽有 Apelin-19、-17、-13、-12。Apelin-36 属于 Apelin 的长肽片段,各 Apelin 亚型之间,生物学活性存在显著差异^[6]。

国内外试验研究表明:Apelin 参与血压的调节。Lee 等^[7]研究发现:给 Wistar 大鼠静脉注射 Apelin 后,血压立即出现显著性改变,收缩压下降 (10.0 ± 1.9 mmHg),舒张压下降 (13.0 ± 2.8 mmHg),且对心率影响较小。然而有试验研究发现 Apelin 可以引起大鼠动脉血压下降和增加心率,对于神经节阻断的大鼠,Apelin 不改变心率,但可以降低平均动脉压,说明 Apelin 可能是血管扩张药^[8]。关于 apelin 引起血管舒张的机制,目前认为是内皮依赖性的^[9]。apelin 可以引起内皮细胞中 eNOS 的磷酸化和激活,引起内皮细胞合成并释放 NO,进而激活血管平滑肌细胞的鸟苷酸环化酶,导致 cGMP 升高并引起血管平滑肌细胞舒张。研究发现 Apelin-APJ 系统与高血压存在相关性,Apelin 具有降低血压的作用。动物实验^[10]证实,在高血压大鼠中,收缩压与血浆、心血管组织的 Apelin 免疫反应性呈负相关,说明血浆 apelin 水平降低、心血管系统 APJ 下调,Apelin-APJ 活性降低可能是 EH 的病理生理学变化之一。Ishida 等^[11]通过研究 Apelin-APJ 在体内的降压作用表明,APJ 是通过 NOS/NO 途径发挥的降压作用,Apelin 与 APJ 受体结合发挥降压作用的同时,刺激 NOS 使 NO 合成增加来发挥降压作用。有证据表明,由血管内皮细胞产生、释放的 Apelin 结合并活化邻近的 APJ 受体,通过活化血管内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶 (eNOS),刺激 NO 的产生和释放而实现降压效应^[12]。国内 Jia 等^[13]通过

观察孵育的鼠主动脉证实 Apelin 通过 L-精氨酸 (L-Arg)/NOS/NO 途径扩张血管,Apelin 通过激活血管组织的 NOS/NO 系统,增加血管 L-Arg 转运和 NO 生成,引起血管的扩张,导致血压下降。使用 NO 合酶抑制剂能够阻断 Apelin 的这种降压作用^[14]。血浆中的 Apelin 主要是 Apelin-13 和 Apelin-17,而 Apelin-36 的浓度非常低,,ACE2 可作用于 Apelin-36,产生更小的肽片段^[15]。研究发现 Apelin-36 可使平均动脉压显著降低,目前关于 Apelin-36 的认识并不多,多局限于动物实验。Tatemoto 等^[1]给 Wistar 大鼠静脉注射 Apelin-36,发现 Apelin-36 有短暂降压作用。Iturrio 等^[16]研究发现不同长度的 Apelin 片段,和 Apelin 受体结合能力的作用不同。Apelin-36 与 APJ 受体结合后很难分离,因此降压作用更持久^[17]。

在本研究中研究得出对照组与高血压组 Apelin-36 水平有统计学意义,EH 患者血浆 Apelin-36 浓度明显低于对照组。EH 患者血浆 Apelin-36 浓度与 24 小时平均收缩压、白天平均收缩压、夜间平均收缩压均呈负相关,这与动物实验结果相一致,可能的解释是,除血浆 Apelin-36 浓度下降直接与血压升高相关外,由血管内皮细胞产生、释放的 Apelin-36 结合并活化邻近的 APJ 受体,通过活化血管内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶 (eNOS),刺激 NO 的产生和释放而实现降压效应。

综上所述,Apelin-36 水平的下降是高血压的发病机制之一,但其对血管的作用机制尚不明,人血浆中 Apelin-36 的来源还不能完全明确,值得进一步探讨。随着对 Apelin-APJ 系统在心血管方面的研究的深入,对其生物学效应及病理生理作用的逐步认识,将有助于揭示其在高血压病中的作用机制,也为防治高血压等心血管疾病提供新的防治策略。

参考文献 (References)

- [1] Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism [J]. Regul Pept, 2001, 99(2-3):87-92
- [2] Parati G, Ulian L, Santucci C, et al. Clinical value of blood pressure variability [J]. Blood Press Suppl, 1997;2:91-96
- [3] Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptide by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase [J]. J Biol Chem, 2002, 277 (14) :838-843
- [4] De Faco M, De Luca L, Onori N, et al. Apelin expression in normal human tissues [J]. In Vivo, 2002, 16(5): 333-336
- [5] Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. Regul Pept, 2004, 118:119-125
- [6] Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, et al. Molecular properties of apelin; tissue distribution and receptor binding [J]. Biochim Biophys Acta, 2001,1538:162-171
- [7] Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al.Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor[J]. Neurochem, 2000,74 (3) :34-41
- [8] Cheng X, Cheng X S, Pang C C. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor. In conscious rats[J]. Eur J Pharmacol, 2003, 470(3):171-75
- [9] Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin [J]. J Biol Chem, 2000, 275(28): 21061-21067

(下转第 1317 页)

- ti-tumor immunity[J]. Cancer Research, 2008, 35 (3): 236-239
- [5] 谢荣爱, 王吉波. 系统性红斑狼疮[J]. 山东医药, 2005, 45(23):71-72
Xie Rong-ai, Wang Ji-bo. Systemic lupus erythematosus[J]. Shandong Medicine, 2005, 45 (23):71-72
- [6] 苏茵, 韩蕾, 栗占国, 等. 抗核小体抗体测定在系统性红斑狼疮诊断中的意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(8): 474-477
Su Yin, Han Lei, Su Zhan-guo, et al. Anti-nucleosome antibody in the diagnosis of systemic lupus erythematosus[J]. Rheumatology, 2003, 7 (8): 474-477
- [7] 陈雄辉, 叶任高. 720 例系统性红斑狼疮临床和免疫学特征分析[J]. 中华肾脏病杂志, 1999, 15(1): 24-28
Chen Xiong-hui, Ye Ren-gao. 720 cases of systemic lupus erythematosus Clinical and immunological characteristics [J]. Journal of Kidney Diseases, 1999, 15 (1): 24-28
- [8] 周平. 系统性红斑狼疮发病机理研究进展 [J]. 中华临床医学杂志, 2005, 6(4): 40-46
Zhou Ping. Progress in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Journal of Clinical Medicine, 2005, 6 (4): 40-46
- [9] 李向培, 翟志敏, 钱龙, 等. 系统性红斑狼疮患者 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞的变化[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(3):567-569
Li Xiang-pei, Zhai Zhi-min, Qian Long, et al. Systemic lupus erythematosus patients CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells changes[J]. Rheumatology, 2006, 10 (3):567-569
- [10] Cindy AT, Carlo H, Sandra T, et al. CD83 expression on dendritic cells and T cells:Correlation with effective immune responses[J]. European Journal of Immunology, 2007, 37(3):686-695
- [11] 王洋. 可溶性 CD83 与免疫抑制 [J]. 国际免疫学杂志, 2006, 29(6): 385-388
Wang Yang. Soluble CD83 and immune suppression[J]. International Journal of Immunology, 2006, 29 (6):385-388
- [12] Lechmann M, Berchtold S, Steinkasserer A, et al. CD83 on dendritic cells: more than just a marker for maturation [J]. Trends in Immunology, 2002, 23(6):273-275
- [13] 陈明春, 钟幸福. SLE 患者补体解离免疫复合物活性的测定及其临床意义[J]. 中华皮肤科杂志, 1992, 25(1): 37-39
Chen Ming-chun, Zhong Xin-gfu. SLE patients with complement activity of immune complex dissociation and its clinical significance [J]. Chinese Journal of Dermatology, 1992, 25 (1): 37-39

(上接第 1310 页)

- [10] Zhang J, Ren CX, QI YF, et al. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats[J]. Life Sci, 2006, 79, 1153-1159
- [11] ISHIDA J, HASHIMOTO T. Regulatory roles for APJ a seven transmembrane receptor related to angiotension-type I receptor in blood pressure in vivo[J]. J Biol Chem, 2004, 279:274-279
- [12] Jia YX, Lu ZF, Zhang L, et al. Apelin activates L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in rat aortas [J]. Peptides, 2007, 28(10):2023-2029
- [13] Atugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, et al. [(125)I]-(Pyr(1)) Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man[J]. Br J Pharmacol, 2001, 132(6):1255-1260
- [14] Gillian I Rice, Daniel A Thomas, Peter J Grant, et al. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism [J]. Biochemistry, 2004, 383:45-51
- [15] Iturrio ZX, Eimessari S, Demota N, et al. Functional dissociation between apelin receptor signaling and endocytosis Implications for the effects of apelin on arterial blood pressure [J]. Archmal, 2007, 100(8): 704-708
- [16] Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the Apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells [J]. Regul Pept, 2005, 126 (3) 233-240