

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.035

血管活性物质与高血压的相关性研究*

章洪英¹ 朱立群^{1△} 戴颖楠² 李元十¹ 韩颖¹ 陈叶萍¹ 富路¹

(1 哈尔滨医科大学附属第一医院 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 哈尔滨医科大学附属第四医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的:研究尾加压素 II (Urotensin-II, U-II)、内皮素(Endocilin, ET)、肾上腺素质素(Adrenomedullin, ADM)在高血压患者血浆中含量的变化并探讨其临床意义。**方法:**采用放射免疫法测定 40 例正常人和 120 例原发性高血压(所有患者既往未服用过降压药物)患者血浆中尾加压素、内皮素、肾上腺素质素的血浆含量。**结果:**高血压患者血浆中 U-II、ET 及 ADM 含量明显高于正常对照组 (3.275 ± 1.257 pmol/L vs 1.802 ± 0.639 pmol/L, $P < 0.01$), (65.884 ± 10.882 vs 51.831 ± 6.488 pmol/L), (38.467 ± 10.496 vs 21.319 ± 5.646 pmol/L)。患者血浆中 U-II 水平与收缩压($r=0.371$, $P < 0.01$)及舒张压($r=0.262$, $P < 0.01$)水平呈正相关。血浆中 U-II 水平与 ET 水平无显著相关性($r_{ET}=0.08$, $P > 0.05$), 血浆中 U-II 水平与 ADM 水平正相关($r_{ADM}=0.253$, $P < 0.05$)。**结论:**多种血管活性物质共同参与高血压的病理生理过程。U-II、ET 及 ADM 的含量变化可能作为高血压严重程度程度的指标。

关键词:高血压;尾加压素 II;内皮素;肾上腺髓质素

中图分类号:R544.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)28-5536-03

Relationship of Vasoactive Substances and Hypertension*

ZHANG Hong-ying¹, ZHU Li-qun^{1△}, DAI Ying-nan², LI Yuan-shi¹, HAN Ying¹, CHEN Ye-ping¹, FU Lu¹

(1 The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To observe the changes of plasma urotensin-II, ET and ADM levels in patients with hypertension and to illustrate clinical significance of its changes. **Methods:** 120 patients with HP and 40 age and gender-matched control subjects were studied. Plasma U-II, ET and ADM levels of 120 patients with HP and 40 control subjects were measured by radioimmunoassay. **Results:** The plasma U-II, ET and ADM levels were significantly higher in patients with HP than that in control subjects (3.275 ± 1.257 VS 1.802 ± 0.639) pmol/L, (65.884 ± 10.882 vs 51.831 ± 6.488 pmol/L), (38.467 ± 10.496 vs 21.319 ± 5.646 pmol/L). The plasma U-II levels have direct correlation to systolic pressure ($r=0.371$, $P < 0.01$) and diastolic pressure ($r=0.262$, $P < 0.01$). The plasma U-II levels have no correlation to ET levels ($r_{ET}=0.08$, $P > 0.05$), but have direct correlation to ADM levels ($r_{ADM}=0.253$, $P < 0.05$). **Conclusion:** In the process of hypertension, plasma levels of U-II, ET and ADM showed gradually increasing changes. U-II, ET and ADM might play a certain role in the pathophysiology of HP. The plasma levels of U-II, ET and ADM maybe assess the severity of HP.

Key words: Hypertension; Urotensin-II; Endocilin; Adrenomedullin

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5536-03

高血压是当今世界上心血管疾病最肯定、最重要的危险因素。高血压严重危害心、脑、肾等重要脏器,可导致脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、大血管损害及肾功能障碍,是导致多种心血管疾病死亡的主要危险因素之一。血管活性物质的变化在高血压的病程中发挥重要的作用。本文主要的目的在于研究血管活性物质尾加压素 II、内皮素、肾上腺髓质素在高血压中的变化,探讨其参与高血压病理生理过程的可能机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2005-9~2006-9 哈尔滨医科大学附属第一临床医学院心血管内科收治的 120 例原发性高血压患者(既往未接受过降压药物治疗),男 67 例,女 53 例,平均年龄 62.8 岁,根据 1999

WHO 有关高血压的诊断标准入选病例。对照组 40 例,男 20 例,女 20 例,平均年龄 61.3 岁。对照组来自我院健康体检中心,所有研究对象均无糖尿病、高脂血症、风湿免疫性疾病、肝肾系统疾病及恶性肿瘤。高血压组与对照组在性别及年龄上无统计学差异。

1.2 标本的采集

所有受试者于清晨取空腹肘静脉血 4 mL,立即注入 10% EDTA- Na_2 ($15 \mu\text{L} \cdot \text{mL}^{-1}$)和抑肽酶 ($50 \mu\text{L} \cdot \text{mL}^{-1}$)抗凝并充分摇匀,于 4℃ 条件下离心并分离血浆,离心时间为 15 min,离心机的转速为 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,分离后的血浆置于 -80℃ 低温冰箱保存待测。

1.3 血浆 U-II、ET 和 ADM 含量的测定

血浆中 U-II、ET、ADM 的含量的测定采用放射免疫法,均

* 基金项目:黑龙江省教育厅基金面上项目(11521151)

作者简介:章洪英,女,副主任医师,副教授,主要研究方向:冠心病及高血压病的临床与基础研究

△ 通讯作者:朱立群,电话:0451-85555241, E-mail: zhuliquan_7609@126.com.cn

(收稿日期:2014-03-14 接受日期:2014-04-12)

严格按照试剂盒说明书的操作规程进行操作,所有的标本检测均在同一时间并采用同批试剂完成检测。人 U-II、ET、ADM 试剂盒购自北京华英生物技术有限公司。

1.4 统计学处理

应用 SPSS13.0 软件包处理数据,所有实验结果以中位数 $\pm$ 平均差($M \pm A$)表示,采用非参数检验方法进行统计学分析,两组间资料差异性比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有非常显著意义。

2 结果

表 1 病例组与对照组 U-II、ET 和 ADM 比较

Table 1 Comparison of U-II, ET and ADM between two groups

	U-II (pmol/L)	ET(pg/ml)	ADM (pg/ml)
Control	1.802 $\pm$ 0.639	51.831 $\pm$ 6.488	21.319 $\pm$ 5.646
Hypertention	3.275 $\pm$ 1.257*	65.884 $\pm$ 10.882*	38.467 $\pm$ 10.496*

Note: * $P < 0.01$

2.2 血浆中 U-II 水平与收缩压、舒张压水平的相关关系

高血压患者血浆中 U-II 水平与收缩压水平呈正相关($r=0.371$, $P < 0.01$); 高血压患者血浆中 U-II 水平与舒张压水平呈正相关($r=0.262$, $P < 0.01$)。

2.3 血浆中 U-II 含量的变化与 ET 及 ADM 关系

血浆中 U-II 含量的变化与 ET 的含量变化无显著相关性($r_{ET}=0.08$, $P > 0.05$), 血浆中 U-II 含量的变化与 ADM 的含量变化正相关($r_{ADM}=0.253$, $P < 0.05$)。

3 讨论

U-II 是一种环型结构的调节肽,最初从鱼脊椎尾部下垂体中分离出来,具有影响脂质^[1]和葡萄糖代谢^[2]等作用,1999 年 Ames 等发现,心血管组织中富含 U-II,并且人体中存在 U-II 的特异性受体,是一种孤立的 G 蛋白偶连受体 GPR14,主要分布于心血管系统,包括血管平滑肌、内皮系统、心肌组织、冠状动脉粥样硬化斑块中,U-II 与 GPR14 结合后可以引起血管收缩、心肌抑制,是迄今为止发现的最强的缩血管物质,有较强的缩血管作用,其缩血管作用较内皮素强约 8-110 倍^[3]。U-II 的外周心血管效应可因种属及解剖部位的差异而表现明显不同,而 U-II 的中枢心血管效应却变异不大^[4]。U-II 在肺动脉高压的形成过程中发挥重要的作用^[5],在提取的人类单核巨噬细胞中促进泡沫细胞的形成进而在高血压患者中加速动脉粥样硬化的形成^[1]。大量研究表明,U-II 通过 Ca^{++} 、酪氨酸激酶、蛋白激酶 C、磷脂酶 C、RhoA/Rho 激酶等多种途径参与缩血管作用^[6-10]; U-II 参与血管的增生与重塑^[11]以及心肌细胞的增殖与重构^[12-15],因此推测 U-II 可能在高血压的病程中发挥重要的作用。

本研究发现高血压患者血浆中 U-II 水平明显高于正常对照组,提示 U-II 可能参与了高血压的病理生理调节。Cheung BM^[16]等的研究表明高血压患者血浆中 U-II 的浓度升高,且血浆中 U-II 的水平与收缩压的高低具有一定的相关性($r=0.31$, $P < 0.001$),年龄与收缩压的高低具有一定的相关性($r=0.28$, $P = 0.001$)并在高血压的形成中大约占 10%的比重。由此推断,U-II 在高血压的形成中与年龄因素起到大致相同的作用。本研究

2.1 高血压患者与正常对照组血浆中 U-II、ET、ADM 含量的变化

高血压患者血浆中 U-II 含量明显高于正常对照组 (3.275 ± 1.257 pmol/L vs 1.802 ± 0.639 pmol/L, $P < 0.01$), 高血压患者血浆中 ET 含量明显高于正常对照组 (65.884 ± 10.882 vs 51.831 ± 6.488 pmol/L, $P < 0.01$), 高血压患者血浆中 ADM 含量明显高于正常对照组 (38.467 ± 10.496 vs 21.319 ± 5.646 pmol/L, $P < 0.01$)。

所得出的结论与 Cheung BM 的研究具有一致性,U-II 的水平与收缩压水平有一定的相关性($r=0.37$, $P=0.0003$)。本研究还发现血浆中 U-II 的水平与舒张压水平亦具有一定的相关性($r=0.26$, $P=0.008$)。本研究的结果表明血浆中 U-II 的水平与收缩压的水平具有更良好的相关性,提示 U-II 所引起的血压水平增高可能以收缩压水平增高为主。

ET 是一种强烈的缩血管物质,通过其强烈的缩血管作用增加周围血管阻力,产生高血压^[17]。ADM 是 1993 年日本学者 Kitamura 等^[18,19]发现的一种血管活性肽,具有降低血压、扩张血管、利尿、抑制血管紧张素 II、刺激醛固酮分泌以及抑制血管平滑肌细胞增生的作用。本研究表明高血压组血浆中 ET、ADM 的水平较正常对照组升高,与以往的报道一致。本研究发现,血浆中 U-II 及 ET 的水平无明显相关性,而是一种平行关系,其原因可能有两方面:(1)U-II 及 ET 可能是两个独立的致高血压因素;(2)人体内存在多种血管收缩因子和血管舒张因子,高血压发生时中枢神经系统的调节作用使血浆中 U-II 及 ET 的水平无良好的相关性。体外实验证实^[20],U-II 可以刺激血管内皮细胞分泌 ADM,本研究发现血浆中 U-II 的水平与 ADM 的水平有良好的相关性,且呈正相关关系,提示在高血压病程中机体可能通过自分泌和旁分泌作用使血浆中 U-II 水平增高,U-II 刺激血管内皮细胞分泌 ADM 进而起到对机体的保护作用。

高血压患者血浆中 U-II、ET 及 ADM 的水平均发生了一定的变化,但是它们是否真正参与了高血压的病理生理过程及其机制有待于进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Takuya Watanabe, Toshiaki Suguro, Tomoko Kanome, et al. Human Urotensin II Accelerates Foam Cell Formation in Human Monocyte-Derived Macrophages[J]. Hypertension, 2005, 46: 738-744
- [2] Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, et al. Increased plasma urotensin II levels in patients with diabetes mellitus[J]. Clin Sci (Lond), 2003, 104: 1-5
- [3] Watanabe T, Suguro T, Kanome T, et al. Human urotensin II accelerates foam cell formation in human monocyte derived macrophages[J].

- Hypertension, 2005, 469: 738-744
- [4] Mei Y, Jin H, Tian W, et al. Urapidil alleviates monocrotaline induced pulmonary arterial hypertension in Wistar rats [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24(4): 386-393
- [5] Talija Djordjevic, Rachida S BelAiba, Steve Bonello, et al. Human Urotensin II Is a Novel Activator of NADPH Oxidase in Human Pulmonary Artery Smooth Muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 519-525
- [6] Ishihata A, Ogaki T, Aita T. Role of prostaglandins in urotensin II induced vasodilatation in the coronary arteries of aged rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 523(1-3): 119-126
- [7] Gray GA, Jones MR, Isam S. Human urotensin II increases coronary perfusion pressure in the isolated rat heart: potentiation by nitric oxide synthase and cyclooxygenase inhibition [J]. *Life Sciences*, 2001, 69(2): 175-180
- [8] Bito V, Heinzel FR, Biesmans L, et al. Cross talk between L-type Ca^{2+} channels and the sarcoplasmic reticulum: alterations during cardiac remodeling [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 77(2): 315-324
- [9] Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, et al. Effects of Ca^{2+} channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(5): H2187-2191
- [10] Simonis G, Briem SK, Schoen S P, et al. Protein kinase C in the human heart: differential regulation of the isoforms in aortic stenosis or dilated cardiomyopathy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 305(1-2): 103-111
- [11] Zhang YG, Li J, Li YG. Urotensin-II induces phenotypic differentiation, migration, and collagen synthesis of adventitial fibroblasts from rat aorta [J]. *J Hypertens*, 2008, 26(6): 1119-1126
- [12] Zhang YG, Li YG, Liu BG, et al. Urotensin-II accelerates cardiac fibrosis and hypertrophy of rats induced by isoproterenol [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(1): 36-43
- [13] Tzanidi SA, Hannan RD, Thomas WG, et al. Direct actions of Urotensin II on the heart: implications for cardiac fibrosis and Hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2003, 93(3): 246-253
- [14] Onan D, Pipolo L, Yang E, et al. Urotensin II promotes hypertrophy of cardiac myocytes via mitogen-activated protein kinases [J]. *Mol Endocrinol*, 2004, 18(9): 2344-2354
- [15] Papadopoulos P, Boussette N, Giaid A. Urotensin-II and cardiovascular remodeling [J]. *Peptides*, 2008, 29(5): 764-769
- [16] Cheung BM, Leung R, Man YB, et al. Plasma concentration of urotensin II is raised in hypertension [J]. *Hypertension*, 2004, 22(7): 1341-1344
- [17] Shepherd J T, Zvonimir S. Endothelium derived vasoactive factor. Endothelium dependent relaxation [J]. *Hypertension*, 1991, 18: 76
- [18] Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, 192(2): 553-560
- [19] Sugo S, Minamino N, Kangawa K, et al. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994, 201: 1160-1166
- [20] 石向东, 吕志梁, 唐朝枢, 等. 尾加压素 II 促血管内皮细胞分泌肾上腺髓质素的作用 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(9): 836-839
- Shi Xiang-dong, Lv Zhi-liang, Tang Chao-shu, et al. Urotensin II vascular endothelial cell secretion of adrenomedullin [J]. *Chinese Journal of cardiovascular disease*, 2005, 33(9): 836-839
- (上接第 5513 页)
- [9] 陈文彬, 潘祥林. 诊断学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 349-349
- Chen Wen-bin, Pan Xiang-lin. *Diagnosis* [M]. 7th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 349-349 (In Chinese)
- [10] Crubb AO. Cystatin c-properties and use as diagnostic marker [J]. *Adv Clin Chem*, 2000, 35: 63-99
- [11] Nitta K, Hayashi T, Uchida K, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of glomerular filtration rate in patients with various renal diseases [J]. *Intern Med*, 2002, 41(11): 931-935
- [12] Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury [J]. *Indian J Nephrol*, 2013, 23(3): 180-183
- [13] Symonides B, Wieteska M, Bobilewicz D. The usefulness of plasma cystatin c determination as a marker of glomerular filtration rate [J]. *Przegl Lek*, 2007, 64(1): 54-58
- [14] Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 1985, 45(2): 97-101
- [15] Shlipak MG, Matsushita K, Arnlöv J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(10): 932-943
- [16] Christensson A, Ekberg J, Grubb A, et al. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation. *Nephron Physiol* [J]. 2003; 94(2): 19-27
- [17] 李强, 王维平, 房洁渝, 等. 胱抑素 C 及肌酐监测休克患者急性肾损伤的研究 [J]. *中华急救医学杂志*, 2010, 19(10): 1074-1077
- Li Qiang, Wang Wei-ping, Fang Jie-yu, et al. Study of CysC and Scr used to evaluate acute renal injury of patients with shock [J]. *Chin J Emerg Med*, 2010, 19(10): 1074-1077 (In Chinese)
- [18] Krishnamurthy N, Arumugasamy K, Anand U, et al. Serum cystatin c levels in renal transplant recipients [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2011, 26(2): 120-124
- [19] Gheissari A, Rezaei Z, Merrikhi A, et al. Association of neutrophil gelatinase associated lipocalin and cystatin c with kidney function in children with nephritic syndrome [J]. *Int J Prev Med*, 2013, 4(8): 956-963
- [20] 肖玉联, 邓会英. 血清胱抑素 C 在危重患儿急性肾损伤早期诊断中的临床价值 [J]. *中国综合临床*, 2013, 29(6): 574-576
- Xiao Yu-lian, Deng Hui-ying. The value of serum cystatin c in the early diagnosis of acute kidney injury in critically ill children [J]. *Clinical Medicine of China*, 2013, 29(6): 574-576 (In Chinese)
- [21] 代瑛, 沈建军, 张喆, 等. 肾综合征出血热患者血清 Cys-C 测定临床意义 [J]. *陕西医学杂志*, 2011, 40(7): 884-886
- Dai Ying, Shen Jian-jun, Zhang Zhe, et al. The value of serum cystatin C detection in sera from patients with hemorrhagic fever with renal syndrome [J]. *Shanxi Medical Journal*, 2011, 40(7): 884-886 (In Chinese)