

血管紧张素 II 介导的炎症反应与高血压晨峰的相关性研究

易甲其¹, 范艳平¹, 吴敏², 邱群芳³ (广东省深圳市龙华新区人民医院: 1. 景龙社区健康服务中心; 2. 三联社区健康服务中心; 3. 检验科 518109)

【摘要】目的 通过检测血浆单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)/CC 类趋化因子受体 2(CCR2) 炎症反应因子, 探讨血管紧张素 II (Ang II) 介导的炎症反应与高血压晨峰(MBPS) 的相关性。**方法** 将纳入研究的 235 例高血压患者根据是否存在 MBPS(即血压晨峰超过 30 mm Hg) 分为晨峰组(121 例) 和非晨峰组(114 例), 比较 2 组患者的 MCP-1/CCR2、血糖、血脂、体质量指数(BMI) 以及 24 h 动态血压水平。**结果** 晨峰组 MCP-1/CCR2 明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 2 组患者上午的最高值血压差异无统计学意义($P > 0.05$), 但夜间均值血压差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示, MCP-1/CCR2 分别与血压晨峰值高度相关($r = 0.642, 0.628; P < 0.05$)。**结论** Ang II 介导的炎症反应与 MBPS 可能存在密切的相关性, 临床控制 BMPS 应有助于控制 Ang II 介导的炎症反应危害。

【关键词】 高血压晨峰; 单核细胞趋化蛋白-1; CC 类趋化因子受体 2; 血管紧张素 II; 炎症反应

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.051 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)16-2423-02

Study on correlation between angiotension II mediated inflammatory reaction and morning surge in hypertension YI Jia-qi¹, FAN Yan-ping¹, WU Min², QIU Qun-fang³ (1. Jinglong Community Health Service Center; 2. Sanlian Community Health Service Center; 3. Department of Clinical Laboratory, Longhua New District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518109, China)

【Abstract】Objective To investigate the correlation between angiotension II (Ang II) mediated inflammatory reaction and morning blood pressure surge (MBPS) by detecting plasma MCP-1/CCR2 inflammatory factor. **Methods** 235 cases of hypertension patients were divided into the morning surge group (121 cases) and the non-morning surge group (114 cases) according to the presence of MBPS. The levels of MCP-1/CCR2, blood glucose, blood lipid, body mass index (BMI) and the 24 h ambulatory blood pressure were compared between two groups. **Results** The MCP-1 and CCR2 levels were significantly increased in the morning peak group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$); There was no statistically significant difference in the highest value of blood pressure during the forenoon in two groups ($P > 0.05$), but the mean blood pressure at the night had statistical difference between two groups ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis showed that MCP-1 and CCR2 was highly correlated with MBPS respectively ($r = 0.642, 0.628, P < 0.05$). **Conclusion** The close correlation may exist between the Ang II mediated inflammatory reaction with MBPS, the clinical control of BMPS should help to control the damage of Ang II mediated inflammation reaction.

【Key words】 morning surge of hypertension; MCP-1; CCR2; angiotension II; inflammatory reaction

慢性炎症反应在高血压及其并发症的发病机制中具有重要作用, 其中血管紧张素 II (Ang II) 介导的炎症反应发挥着关键作用, 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、CC 类趋化因子受体 2(CCR2) 作为其中一类炎症反应因子近年来逐渐成为研究热点^[1]。有研究表明晨峰血压(MBPS) 异常增高是心血管疾病的独立危险因素, 而 Ang II 介导的炎症反应在其中亦起到独特的作用^[2]。本研究通过分析 MCP-1/CCR2 与 MBPS 的关系来进一步探讨 Ang II 介导的炎症反应与高血压晨峰的相关性, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 7 月至 2014 年 5 月深圳市龙华新区人民医院确诊为高血压后转诊至社区健康服务中心建立有效健康管理档案并跟踪管理的原发性高血压患者, 所有患者均符合 2004 年版《中国高血压防治指南》中的诊断标准。排除标准: (1) 各类继发性高血压或高血压合并严重并发症; (2) 合

并糖尿病、心、肝、肾及造血系统严重疾病及肿瘤、甲状腺疾病、精神病患者以及近期感染者; (3) 未签署知情同意书者。依据是否存在 MBPS(即血压晨峰超过 30 mm Hg) 将纳入研究的高血压患者分为晨峰组和非晨峰组。晨峰组 121 例, 其中男 67 例, 女 54 例; 年龄 36~80 岁, 平均(59.7±13.2) 岁; 高血压病程(9.4±5.3) 年; 高血压等级: I 级 35 例, II 级 58 例, III 级 28 例。非晨峰组 114 例, 其中男 64 例, 女 50 例; 年龄 33~79 岁, 平均(57.3±16.5) 岁; 高血压病程(10.5±6.7) 年; 高血压等级: I 级 37 例, II 级 51 例, III 级 26 例。2 组性别、年龄、病程及高血压等级等方面的比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 仪器与试剂 全自动酶标读数仪(美国 BIO-RAD2550 型), 试纸购自上海蔚通实业有限公司(批号 2012052014 至 2014012720); 流式细胞仪(美国贝克曼库尔特有限公司); Spacelabs-90217 型无创便携式动态血压监测仪(美国太空实

实验室),检测前已进行校准,如标本出现溶血、凝聚后重新抽血检测,操作由具备资质的同一人在同一仪器上操作完成。

1.3 方法 所有研究病例均空腹 10 h 后于清晨 7:30 左右抽取肘静脉血 2 mL,放入加有乙二胺四乙酸抗凝的干净试管中,立即置于 4 ℃,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离出血浆,置-70 ℃冰箱中待测 MCP-1 及 CCR2;同时抽取肘静脉血 3 mL 加入肝素抗凝的干净试管中,进行血脂分析,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、空腹血糖(FGP)等。采用动态血压记录仪自动测量患者 24 h 内血压读数 36 次,有效血压测量次数多于获得血压次数的不低于 90% 以上者入选,最后数据采用专用的动态血压分析软件分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件进行数据处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。变量间相关

性用 Pearson 相关分析。

2 结 果

2.1 2 组患者血压比较 2 组患者最高收缩压、平均收缩压、最低收缩压、最高舒张压、平均舒张压、最低舒张压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者血脂、FGP、体质质量指数(BMI)比较 2 组患者 TG、TC、HDL-C、LDL-C 及 FGP、BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组患者 MCP-1、CCR2 及相关血压指标比较 晨峰组 MCP-1、CCR2 明显升高,2 组比较差异有统计学意义($P > 0.05$);2 组患者上午最高血压差异无统计学意义($P > 0.05$),但夜间均值血压差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,MCP-1、CCR2 分别与血压晨峰值有强相关(r 分别为 0.642,0.628, $P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组患者血压比较($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

组别	<i>n</i>	最高收缩压	平均收缩压	最低收缩压	最高舒张压	平均舒张压	最低舒张压
晨峰组	121	157.60 ± 9.27	135.43 ± 8.60	116.23 ± 8.57	107.63 ± 8.33	76.53 ± 7.53	59.37 ± 6.72
非晨峰组	114	155.56 ± 8.63	136.38 ± 9.03	115.61 ± 9.22	104.21 ± 9.15	75.84 ± 6.23	57.86 ± 7.53

表 2 2 组患者血脂、FGP 及 BMI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	FGP(mmol/L)	BMI(kg/m ²)
晨峰组	121	2.56 ± 1.66	6.84 ± 1.73	1.52 ± 0.39	3.94 ± 1.60	5.43 ± 0.64	25.72 ± 3.79
非晨峰组	114	2.49 ± 1.97	6.63 ± 1.64	1.59 ± 0.47	3.83 ± 1.88	5.43 ± 0.47	24.18 ± 3.24

表 3 2 组患者 MCP-1、CCR2 及晨峰高血压相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MCP-1(pg/mL)	CCR2(%)	上午最高值血压(mm Hg)	夜间均值血压(mm Hg)	血压晨峰值(mm Hg)
晨峰组	121	87.68 ± 3.26	5.07 ± 0.63	156.28 ± 13.27	126.94 ± 17.45	39.34 ± 4.36
非晨峰组	114	13.51 ± 4.27	9.37 ± 3.06	153.61 ± 16.22	139.65 ± 26.18	17.27 ± 9.28

3 讨 论

目前 MBPS 的危害已得到较高的关注,MBPS 发生后血管壁短时间内所受压力的剧烈波动是导致其危害性增加的主要原因^[3]。MBPS 的发生会导致心、脑等重要脏器的严重损伤,是导致脑卒中、急性心肌梗死的重要危险因素。虽然目前医学界已经认识到这种危害并进行了广泛的研究,但 MBPS 的分界值尚未取得完全的统一,但较为公认的是睡-谷晨峰更具有临床价值^[4]。本研究中也采用睡-谷晨峰为研究对象,在参考文献的基础上使用血压不低于 30 mm Hg 作为研究 MBPS 的分界值。

MBPS 的出现会导致心、脑等重要脏器的严重损伤,这一系列损伤与炎症反应有直接关系^[5],血压升高过程中小动脉上出现炎症细胞浸润,细胞因子及化学因子的释放、表皮黏附因子与其受体的过度表达,并且一些相关的信号传导途径被激活,这些均提示慢性炎症与高血压关系密切^[6-7]。其中,Ang II 介导的炎症反应被认为起关键作用,该反应与高血压相关的血管通透性异常、细胞的生长和纤维化-血管修复、细胞黏着/逸出和化学趋化、ROS 的作用、核因子- κ B 的表达有密切联系^[8]。本研究检测的 MCP-1/CCR2 炎症反应因子就属于 Ang II 介导的炎症反应中的一环。研究显示实验大鼠静脉注射 Ang II 后

MCP-1 表达增加,且随 Ang II 浓度的升高而升高,可以推测, MCP-1/CCR2 的反应水平可以反映 Ang II 介导的炎症反应的激烈程度^[9]。事实上,正常血管壁不表达 MCP-1,而血管所受压力增高时 MCP-1 及其受体 CCR2 的表达会大幅增加,这一反应就是 Ang II 诱导血管内皮细胞、平滑肌细胞所表达的^[10]。MBPS 越大说明血压短时间内的变化越剧烈,则血管所受刺激越大,本研究的结果显示此时 MCP-1/CCR2 的表达水平也就越高,提示 Ang II 介导的炎症反应越为激烈,而 MCP-1、CCR2 与血压晨峰相关系数高达 0.642、0.628,提示 Ang II 介导的炎症反应与高血压晨峰密切相关。

本研究中晨峰组和非晨峰组之间 BMI、血糖、血脂差异无统计学意义,但也有资料显示上述指标亦与 MBPS 关系密切^[11-12]。高血糖被认为是 MBPS 的独立危险因素,但在本研究中未有体现,可能与 2 组中糖尿病患者比例差异不大有关;血脂异常是动脉硬化的主要危险因素,而动脉硬化后血管顺应性降低会使 MBPS 极易出现,且动脉硬化后的血管炎症反应会诱发血压增高,但在本研究中 2 组血脂差异无统计学意义,也可能是样本偏小有关,需要进一步的研究。BMI 在其中的趋同性亦考虑为样本量太小,肥胖者比例偏低有关。

综上所述,MCP-1/CCR2 与高血压晨峰(下转第 2427 页)

调查研究,其研究报告指出,病毒诊断率由高到低依次为:直肠拭子、粪便标本、疱疹拭子、咽拭子。但是,本研究结果却发现,对于大部分患儿而言,咽拭子是阳性诊断率最高的单一标本:在 205 例具备全套标本的患儿中,其阳性诊断率为 152 例(74.15%);在 680 例受测患儿中,其阳性诊断率为 478 例(70.29%)。

HFDM 患儿的疱疹一般出现在起病初期,通常几天后消失,应提示临床选择最佳的检测时机。有学者曾从 4 例患儿的疱疹拭子中分离出了病毒^[8]。在本实验室检测的病例中,有近一半患儿出现了皮肤疱疹,研究结果证明,疱疹拭子检测有较高的阳性检出率。在出现疱疹表征的患儿中,疱疹拭子的诊断率列第 2 位,205 例接受检测患儿的阳性检出率为 138 例(67.31%),相对无菌的疱疹液在病原学诊断上也更有价值。

为了找出标本组合的最优数量,在采集疱疹拭子时,可试着采集多个单独的疱疹拭子并进行叠加。研究发现,当为每位受测患儿采集 1 个疱疹拭子时,阳性检出率为 63.03%;当该数量增至 2 个时,阳性检出率达到 66.07%;当该数量增至 3 个时,阳性检出率升至 67.04%,当大于等于 4 个时阳性率不再增加。因此建议,在采集疱疹液时,1 个疱疹拭子应同时擦拭吸取 2~3 个水疱的疱疹液。这种做法可以使病毒检出率最大化,而无需增大标本处理量。

本研究报告显示,血清和脑脊液的病毒检出率较低,76 例合并无菌性脑膜炎的 HFMD 患儿中仅发现血清检出 1 例,脑脊液检出 2 例,这一发现与有关报道相吻合^[9]。

此外,本研究还逐一单个标本进行了检查,以期发现最有效的标本组合。具体方法为:确定一种首选标本,再根据不同临床表现组合其他类型的标本,从而提高诊断阳性率。在 HFMD 的大规模流行期,在为患儿诊断时最好同时采集(至少)2 个标本——咽拭子与另一其他类型拭子。若患儿未出现疱疹表征,则第 2 标本应为直肠拭子;若患儿出现了疱疹表征,

则第 2 标本应为疱疹拭子(采集至少 2 个水疱的水疱液)。为患儿采集全套标本,在检测中根据阶梯分析法,从最有效的标本着手,进行合理的组合检测,可以更加准确地为重症病例提供病原学诊断依据。

参考文献

[1] 朱启镛,曾玫.手足口病的流行现状及挑战[J].微生物与感染,2012,7(2):82-88.
 [2] 卫生部.手足口病预防控制指南(2009 版)[J].全科医学临床与教育,2010,8(2):125-127.
 [3] 何颜霞,付丹,操德智,等.重症手足口病分组监护治疗 80 例分析[J].中华儿科杂志,2009,47(5):338-343.
 [4] 毛国顺,罗玲,刘晓琳,等.手足口病轻症与重症患者临床特征比较[J].中华传染病杂志,2008,26(7):387-390.
 [5] 初艳慧,刘潇潇,孙小宇,等.重症手足口病例的临床特征和流行病学分析[J].实用预防医学,2014,21(9):38-39.
 [6] 李丽.手足口病普通和重症病例临床特征及病原学研究[J].实用医学杂志,2011,27(14):2660-2662.
 [7] 杨晓红,吴茜,温柏平,等.2010 年昆明地区儿童手足口病病原分子流行病学调查研究[J].中国当代儿科杂志,2012,14(3):163-166.
 [8] Chan LG,Parashar UD,Lye FG,et al. Deaths of children during an outbreak of hand,foot,and mouth disease in Sarawak, Malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group[J]. Clin Infect Dis,2000,31(3):678-683.
 [9] 李娟娟,苏明,王玉肖.不同标本及其组合在手足口病诊断中的意义[J].实用预防医学,2014,21(1):1006-1009.

(收稿日期:2015-02-22 修回日期:2015-05-08)

(上接第 2424 页)

关系密切,也提示 Ang II 介导的炎性反应与高血压晨峰之间存在一定的相关性。临床上为降低 MCP-1、CCR2 等炎性因子的损伤,有必要对高血压患者血压晨峰异常者加以干预,通过各种方式减少血压晨峰的出现,从而减少心血管事件的发生,这对维护患者的健康有积极意义。

参考文献

[1] 黄红,周燕,李惠仙,等.老年高血压患者血压晨峰与颈动脉粥样硬化及缺血性脑卒中发病的相关性[J].中国老年学杂志,2012,32(22):4885-4887.
 [2] 曹琳,倪琦,陈芳,等.老年人高血压晨峰现象对颈动脉粥样硬化的影响[J].中国基层医药,2010,17(24):3337-3339.
 [3] 孔繁荣,郭红梅,丁秀萍,等.老年原发性高血压患者晨峰现象与靶器官损害[J].实用老年医学,2009,23(5):376-378.
 [4] 周国良,冯瑞儿,廖娅玲.高血压患者昼夜血压变化类型及降压治疗的影响[J].广州医学院学报,2007,35(5):24-26.
 [5] 刘芳超,康金锁,黄辰,等.血压晨峰与血糖、血脂的关系初步探讨[J].中国循环杂志,2013,28(8):586-589.
 [6] 胡小亮,路方红,刘振东,等.原发性高血压患者血压晨峰

与心血管疾病危险因素相关性分析[J].中华高血压杂志,2012,27(8):800.

[7] 宋越红,李建英,黄国秀.老年原发性高血压患者血压晨峰与心血管疾病危险因素相关性研究[J].临床心血管病杂志,2008,24(5):366-368.
 [8] 裴志勇,姚依群.血压晨峰现象的研究现状[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(7):767-769.
 [9] 李雅丽,张巧俊,袁海峰,等.自发性高血压大鼠海马区 MCP-1、COX-2、NF-κB 表达及神经元损伤的增龄性变化[J].西安交通大学学报:医学版,2014,35(4):437-441.
 [10] 蔡智刚,唐新征,张毅. MCP-1/CCR2 在老年高血压不同证型中的表达[J].临床合理用药杂志,2013,6(23):88-89.
 [11] 朱飞云,刘卫红,王小晓,等.瞬时受体电位香草酸亚型 1 受体及 C-C 趋化因子受体 2 在盐敏感性高血压所致肾脏损害中的作用[J].中国医学科学院学报,2014,36(5):488-495.
 [12] 孙邈,崔琳,刘卫红,等. C-C 趋化因子受体 2 在盐敏感性高血压所致肾脏损害中的作用[J].中国医学科学院学报,2013,35(1):29-35.

(收稿日期:2015-02-20 修回日期:2015-04-20)