

# 高血压病患者血管内皮依赖舒张功能变化与细胞内钙代谢的关系及氯沙坦的干预作用

何兆初, 苏诚坚, 孙明<sup>1</sup>, 黄帼英, 潘洁贞

(广州医学院附属第一医院心内科, 广东省广州市 510120; 1. 湖南医科大学湘雅医院心内科)

[关键词] 高血压; 内皮, 血管; 钙代谢; 氯沙坦

[摘要] 为探讨血管内皮功能失调与细胞内钙超负荷的关系及氯沙坦的干预作用, 选择原发性轻中度高血压病人 30 例, 正常血压对照组 30 例, 高血压组给予氯沙坦 50~ 100 mg/d 治疗 16 周, 治疗前后用高分辨超声测定肱动脉内皮依赖性血流介导舒张内径变化, 用 Fura2 荧光探针法测量细胞胞液游离钙浓度([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)。结果发现, 治疗前高血压组血流介导肱动脉舒张内径变化显著减少, [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 显著增加, 且血流介导肱动脉舒张内径变化与 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 呈显著负相关; 治疗后血流介导肱动脉舒张内径变化显著增加, [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 显著下降, 血流介导肱动脉舒张内径变化增加值与 [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 下降值呈显著正相关。本研究结果提示, 原发性高血压病人血管内皮功能失调与细胞内钙超负荷密切相关, 氯沙坦可能经过减轻细胞内钙超负荷而纠正内皮功能失调。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

血管内皮功能失调与高血压发生发展及预后密切相关<sup>[1]</sup>。内皮功能失调的有关机制复杂, 有很多可能的因素涉及其中。我们前期的研究结果初步提示原发性高血压病患者内皮功能失调与细胞内钙代谢失衡相关<sup>[2]</sup>, 本研究以新一代降压药物—血管紧张素 $\text{E}$ (angiotensin $\text{E}$ , A $\text{E}$ )<sub>iv</sub>型受体(AT1)拮抗剂氯沙坦(losartan)作为干预药物, 观察氯沙坦治疗前后内皮依赖舒张功能变化, 及细胞内钙代谢的相应改变, 进一步评价血管内皮功能失调与细胞内钙代谢的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 对象

1.1.1 高血压组 随机选择轻中度原发性高血压<sup>[3]</sup>病人 30 例, 其中男性 17 例, 女性 13 例, 平均年龄 52.3 $\pm$ 7.5 岁, 收缩压 152.6 mm Hg $\pm$ 8.2 mm Hg (1 mm Hg= 0.133 kPa), 舒张压 99.7 mm Hg $\pm$ 3.2 mm Hg。所有病例经病史询问、体检、实验室和器械检查排除继发性高血压、冠状动脉疾病、高脂血症、糖尿病和心力衰竭; 并且无吸烟史。

1.1.2 对照组 30 例健康志愿者为正常血压对照组, 男性 17 例, 女性 13 例, 平均年龄 52.2 $\pm$ 7.1

岁, 无高血压家族史和吸烟史, 经常规体检、X 线和 EKG 排除心血管疾病。

### 1.2 血管内皮依赖舒张功能检测

应用本实验室已建立的方法<sup>[2,4]</sup>, 采用 AI5200s ENISION 彩色多普勒超声诊断系统和 7.5 MHz 探头, 对每位受试者分别测量基础状态、血流介导血管舒张和含服硝酸甘油后肱动脉舒张末期内径。后者二者血管内径变化以基础状态测定值的百分数表示。

### 1.3 外周血淋巴细胞胞液游离钙测定

用本实验室已建立的 Fura2 荧光探针法测定外周血淋巴细胞胞液游离钙(cytosolic free calcium)浓度([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)<sup>[2,5]</sup>。

### 1.4 服药方法

入选高血压组病例经 2 周洗脱期(washout period), 然后每日早晨口服氯沙坦 50 mg, 4 周后舒张压如仍高于 90 mm Hg, 则剂量加倍, 总疗程 16 周, 治疗前后进行上述项目检测。

### 1.5 统计学方法

统计学分析用 Microsoft Excel 数据统计软件进行。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 分组资料比较用  $t$  检验, 同组治疗前后比较用配对  $t$  检验, 两组计量资料相关分析用直线相关,  $P < 0.05$  为差异有统计学显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前两组有关参数比较

[基金项目] 广东省自然科学基金(编号 950369)资助

[作者简介] 何兆初, 男, 1962 年出生, 博士, 心内科副主任医师, 副教授。苏诚坚, 男, 1941 年出生, 心内科教授。孙明, 男, 1933 年出生, 心内科教授, 博士研究生导师。

服药前与对照组比较, 高血压组血流介导舒张性肱动脉内径变化显著减少, 而 $[Ca^{2+}]_i$ 显著增加(表1)。

表1. 治疗前两组有关参数比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

参 数	对照组	高血压组
血流介导肱动脉内径变化(%)	8.9±3.1	3.5±1.5 <sup>c</sup>
含硝酸甘油后肱动脉内径变化(%)	15.8±7.2	15.2±9.1
$[Ca^{2+}]_i$ (nmol/L)	72.9±5.3	95.4±13.8 <sup>c</sup>

c: 与对照组比较,  $P < 0.001$

## 2.2 高血压组治疗前后血压改变

所有入选病例均坚持服药到结束, 其间无明显副作用, 其中12例4周后舒张压降至正常水平( $< 90$  mm Hg), 占40%, 其余18例氯沙坦加量至100 mg/d, 16周时血压全部降至正常。

## 2.3 治疗后高血压组有关参数变化

表2显示, 与治疗前比较, 高血压组治疗后血流介导肱动脉内径变化显著增加, 而 $[Ca^{2+}]_i$ 则显著下降。

表2. 高血压组治疗前后有关参数比较( $n=30, \bar{x} \pm s$ )

参 数	治疗前	治疗后
血流介导肱动脉内径变化(%)	3.5±1.5	7.5±3.2 <sup>c</sup>
$[Ca^{2+}]_i$ (nmol/L)	95.4±13.8	81.5±10.5 <sup>c</sup>

c: 与治疗前比较,  $P < 0.001$

## 2.4 血流介导肱动脉内径变化与 $[Ca^{2+}]_i$ 的相关性分析

高血压组治疗前血流介导肱动脉内径变化与 $[Ca^{2+}]_i$ 呈显著负相关( $r = -0.78, P < 0.001$ ), 而治疗后血流介导肱动脉内径增加值与 $[Ca^{2+}]_i$ 下降值呈显著正相关( $r = 0.74, P < 0.001$ )。

## 3 讨论

自从Celermajer等<sup>[4]</sup>开始应用高分辨率超声影像技术在临床上评价血管内皮功能, 大量研究结果已证实该实验方法具有简单方便、无创伤性、重复性好、准确度高等优点。由于淋巴细胞的代谢特性, 近年来一直被用于反映高血压个体细胞内钙代谢状态, 尤其适合于在体研究<sup>[6]</sup>。本研究显示, 高血压组病人血流介导肱动脉内径变化显著减少, 而 $[Ca^{2+}]_i$ 显著上升, 血流介导肱动脉内径变化与 $[Ca^{2+}]_i$ 呈显著负相

关, 此结果与我们前期的研究一致<sup>[2]</sup>, 而且, 氯沙坦治疗后血流介导肱动脉内径变化增加同时 $[Ca^{2+}]_i$ 下降, 血流介导肱动脉内径变化增加值与 $[Ca^{2+}]_i$ 下降值呈显著正相关, 以上结果进一步提示高血压病患者血管内皮功能失调与细胞内钙超负荷密切相关。

最近有动物实验结果显示, 血管紧张素 $\text{I}(\text{A})$ 在血管内皮功能失调中起重要作用, 且这种失调能被氯沙坦逆转<sup>[7,8]</sup>, 本研究资料证实了在临床上氯沙坦有同样作用。A $\text{I}(\text{A})$ 可以通过血管紧张素iv型受体(AT1)促进钙离子内流<sup>[5]</sup>, 从而导致细胞内钙超负荷, 我们推测, 可能通过阻滞AT1受体, 阻断了A $\text{I}(\text{A})$ 促进钙内流的作用, 从而减轻了内皮细胞的钙超负荷, 使内皮功能失调得以纠正, 但其确切机制有待进一步研究。

综上所述, 本研究结果提示原发性高血压病人血管内皮功能失调与细胞内钙超负荷密切相关, 氯沙坦可能通过减轻细胞内钙超负荷而纠正血管内皮功能失调。

## 参考文献

- [1] Ferro CJ, Webb DJ. Endothelial dysfunction and hypertension [J]. *Drug*, 1997, **53** (Suppl 1): 30-41
- [2] 何兆初, 苏诚坚, 孙明, 等. 原发性高血压患者血管内皮依赖舒张功能变化与细胞内游离钙代谢的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2000, **10** (3): 41-43
- [3] The sixth report of the Joint National committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure [J]. *Arch Intern Med*, 1997, **157** (21): 2413-446
- [4] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, **340**: 1111-1115
- [5] Lijnen P, Fagard R, Petrov V. Cytosolic calcium changes induced by angiotensin $\text{I}(\text{A})$  in human peripheral blood mononuclear cells are mediated via angiotensin $\text{I}(\text{A})$  subtype iv receptors [J]. *J Hypertens*, 1997, **15**: 871-876
- [6] Rivera A, Conlin PR, Williams GH, et al. Elevated lymphocyte cytosolic calcium in a subgroup of essential hypertensive subjects [J]. *Hypertension*, 1996, **28**: 213-218
- [7] Maeso R, Rodrigo E, Munoz Garcia R, et al. Factors involved in the effects of Losartan on endothelial dysfunction induced by aging in SHR [J]. *Kidney Int*, 1998, **68** (Suppl): S30-S35
- [8] Hoshino J, Nakamura T, Kurashina T, et al. Antagonism of Ang $\text{I}(\text{A})$  type iv receptors protects the endothelium during the early stages of renal hypertension in rats [J]. *Am J Physiol*, 1998, **275** (6 pt 2): 1950-1957

(此文2001-04-11收到, 2001-07-05修回)

(此文编辑 胡必利)