

# 老年高血压病患者早期肾损害中组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂的作用

叶显华, 袁 洪

(中南大学湘雅医学院附属第三医院心内科, 长沙 410013)

[主题词] 高血压, 老年; 纤溶酶原激活物, 组织型; 纤溶酶原激活物抑制剂; 转铁蛋白; 视黄醇结合蛋白

[摘要] 为研究老年高血压病患者纤溶活性异常与肾脏损害的关系, 选择 52 例血清肌酐正常的老年原发性高血压患者和 22 例血压正常的老年人, 用发色底物法测定血浆组织型纤溶酶原激活物和纤溶酶原激活物抑制剂活性, 用酶联免疫吸附法测定尿微量转铁蛋白和视黄醇结合蛋白含量, 并进行相关分析。结果发现, 老年高血压病患者与正常血压者比较, 血浆组织型纤溶酶原激活物活性显著下降, 血浆纤溶酶原激活物抑制剂活性和尿微量转铁蛋白、视黄醇结合蛋白含量显著升高; 血浆组织型纤溶酶原激活物活性与尿转铁蛋白( $r = -0.7928$ )、视黄醇结合蛋白( $r = -0.8522$ )含量呈显著负相关( $P < 0.0001$ ), 而血浆纤溶酶原激活物抑制剂活性与尿转铁蛋白( $r = 0.7497$ )、视黄醇结合蛋白( $r = 0.8269$ )含量呈显著正相关( $P < 0.0001$ ), 提示老年高血压病患者存在的纤溶活性异常可能在其肾脏损害进程中起重要作用。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

近年来, 高血压与肾脏损害的关系日益受到关注, 这是因为降压治疗后心脑血管病发生率有较大幅度下降, 但高血压所致的终末期肾脏病变发生率却相对有所上升。高血压(恶性高血压除外)性肾脏损害进展缓慢, 其确切机制尚未阐明。有报道纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1)水平增高和/或活性增强与肾脏损害关系密切, 本研究旨在探讨纤溶活性异常在老年高血压性肾损害早期进展中的作用。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

1.1.1 老年高血压组 选择血压  $\geq 160/95$  mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 或既往血压  $\geq 160/95$  mm Hg 现正在接受抗高血压药物治疗的 52 例患者, 男 28 例, 女 24 例, 平均年龄  $67.6 \pm 4.4$  岁。同时剔除下列情况: (1) 继发性高血压; (2) 心肌病、冠心病、瓣膜性心脏病; (3) 心功能  $\text{IV}$  级; (4) 糖尿病; (5) 痛风; (6) 肾脏疾病, 或血肌酐  $\geq 20$  mg/L (166.67  $\mu\text{mol/L}$ ); (7) 严重肺部疾病; (8) 严重肝脏疾病; (9) 血液系统疾病; (10) 恶性肿瘤; (11) 既往有脑卒中病

史; (12) 正在服用阿司匹林等影响纤溶活性药物者; (13) 正在服用各种类固醇激素患者。

1.1.2 正常对照者 选择血压  $< 140/90$  mm Hg 22 例, 男 12 例, 女 10 例, 平均年龄  $66.2 \pm 5.3$  岁。剔除标准同上。

### 1.2 标本采集

采血前 12 h 禁食等。当日上午 7:30~9:00 抽取肘静脉血 3.6 mL, 置于含 0.4 mL 0.109 mol/L 枸橼酸钠塑料管中, 尽快低温离心 (3 000 r/min) 10 min, 分离血浆, 取 200  $\mu\text{L}$  血浆与等体积的酸化液酸化处理, 与剩余未经酸化的血浆一起置  $-70^\circ\text{C}$  冰箱保存待测。同时留取尿液(早晨第一次尿除外), 离心, 收集上清液, 置于干净的容器中,  $-70^\circ\text{C}$  保存备用。

### 1.3 检测方法

组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)、PAI 采用发色底物法测定, 将发色底物 S2251、共价物、纤溶酶原混合, 加 tPA 标准品或待测血浆,  $37^\circ\text{C}$  恒温 180 min, 加终止液后在酶标仪上测定 A405 值。尿微量转铁蛋白(transferrin, TRF)、视黄醇结合蛋白(retinolbinding protein, RBP) 含量采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定, 经洗涤、加酶标抗体、再洗涤、显色、加终止液后在酶标仪上测定 A492 值。药盒由福建太阳生物技术公司提供, 均严格按照说明书操作。

[作者简介] 叶显华, 男, 1972 年出生, 硕士, 现在杭州市第一人民医院心内科工作; 袁洪, 男, 1958 年出生, 湖南人, 内科学教授、主任医师, 湖南医科大学附属第三医院心内科副主任、医院中心实验室主任。

## 1.4 统计学方法

所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  描述, 组间平行对照采用卡方检验, 直线相关回归与分析在 SPSS9.0 统计软件上进行。

## 2 结果

### 2.1 受试者一般资料

老年高血压患者平均收缩压为  $171.4 \pm 18.5$  mm Hg, 舒张压为  $91.9 \pm 8.9$  mm Hg; 正常血压对照者平均收缩压为  $127.6 \pm 8.6$  mm Hg, 舒张压为  $72.1 \pm 6.7$  mm Hg, 两组比较, 差异非常显著 ( $P < 0.001$ )。两组其它已测指标均无显著差异。

### 2.2 两组纤溶活性与尿微量蛋白的比较

老年高血压患者血浆 tPA 活性显著下降, 血浆 PAI 活性和尿微量 TRF、RBP 含量均显著升高, 与对照者比较有显著差异 (表 1,  $P$  均  $< 0.001$ )。

对老年高血压患者血浆 tPA、PAI 活性分别与尿 TRF、RBP 含量等进行直线相关与回归分析, 结果发现血浆 tPA 活性与尿 TRF 含量呈显著负相关 ( $r = -0.7928$ ,  $P < 0.0001$ ), 相关方程为  $Y = 3.78 - 7.31X$ ; 与尿 RBP 含量呈显著负相关 ( $r = -0.8522$ ,  $P < 0.0001$ ), 相关方程为  $Y = 605.52 - 849.50X$ 。血浆 PAI 活性与尿 TRF 含量呈显著正相关 ( $r = 0.7497$ ,  $P < 0.0001$ ), 相关方程为  $Y = -5.65 + 7.15X$ ; 与尿 RBP 含量呈显著正相关 ( $r = 0.8269$ ,  $P < 0.0001$ ), 相关方程为  $Y = -506.93 + 843.86X$ 。尿 TRF 与 RBP 含量呈显著正相关 ( $r = 0.8179$ ,  $P < 0.0001$ )。血浆 tPA、PAI 活性以及尿 TRF、RBP 含量与收缩压、舒张压均无明显相关关系。

表 1. 老年高血压患者与正常血压者纤溶活性与尿微量蛋白的比较

| 指标               | 正常血压对照者           | 老年高血压患者             |
|------------------|-------------------|---------------------|
| <i>n</i>         | 22                | 52                  |
| tPA (kIU/L)      | $0.454 \pm 0.125$ | $0.297 \pm 0.109^c$ |
| PAI (kAU/L)      | $0.790 \pm 0.102$ | $1.016 \pm 0.101^c$ |
| TRF (mg/L)       | $0.840 \pm 0.219$ | $1.548 \pm 0.882^c$ |
| RBP ( $\mu$ g/L) | $214.1 \pm 75.3$  | $350.1 \pm 102.7^c$ |

c: 与正常血压对照者比较,  $P < 0.001$ 。

## 3 讨论

纤溶酶原激活物 (PA) 与 PAI-1 是细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 降解过程中保持蛋白质溶解与抗溶解间平衡的主要参与者<sup>[1]</sup>。在组织内

PAI-1 水平增高和 (或) 活性增强, 能够有效地抑制 PA 对纤溶酶的活化, 从而有效地抑制纤维蛋白水解和 ECM 降解, 促进组织内纤维蛋白沉积和 ECM 积聚, 导致组织纤维化。

虽然原因尚未阐明, 但高血压患者纤溶活性紊乱已得到国内外许多研究证实, 具体表现为 tPA 活性下降和 PAI 活性增高, 本组研究结果与上述结论一致。tPA 和 PAI 是调节纤溶系统状态的关键性物质。tPA 是纤溶酶原生理性激活物, PAI 是 PA 的生理性抑制剂, PAI-1 是其中最重要的一种, 其作用占血浆中 PAI 抑制作用的 60%。

老年高血压患者血浆 tPA 活性显著下降, PAI (主要是 PAI-1) 活性显著增高, 一方面抑制纤溶酶原的活化, 从而抑制纤维蛋白水解和 ECM 降解, 促进纤维蛋白沉积和 ECM 积聚, 导致组织纤维化; 另一方面细胞过度表达 PAI-1, 也可直接导致 ECM 积聚<sup>[2]</sup>, 进一步加剧肾小球内皮细胞和系膜细胞重塑。而且纤溶系统紊乱还可引起肾小球内凝血而导致肾损伤, 激活的凝血酶可以促进肾小球内皮细胞和系膜细胞增殖<sup>[3]</sup>, 促进肾小球内皮细胞从肾小球基底膜上脱落<sup>[4]</sup>, 同时又促进肾小球系膜 PAI-1 蛋白活性和 mRNA 表达<sup>[5]</sup>, 进一步放大其生物学效应, 使肾小球、小管间质病变进行性恶化, 最终导致肾小球硬化和间质纤维化, 肾脏功能进行性减退。

本研究揭示, 老年高血压病患者血浆 PAI 活性与反映早期肾小球、肾小管损害的尿微量 TRF、RBP 含量均呈显著正相关, 而 tPA 活性则与尿微量 TRF、RBP 含量呈显著负相关, 这正是 tPA 和 PAI 活性改变在老年高血压性肾损害中起重要作用的体现。

## 参考文献

- [1] Mignati P. Extracellular matrix remodeling by metalloproteinases and plasminogen activators [J]. *Kidney Int*, 1995, **47** (Suppl 49): S12- S14
- [2] 于志恒, 陈香美, 廖洪军, 等. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 基因转导对肾小球系膜细胞外基质积聚的影响 [J]. *中华内科杂志*, 1999, **38**: 541- 545
- [3] 徐启河, 陈香美, 傅搏. 凝血酶对肾小球内皮细胞和系膜细胞增殖的影响 [J]. *解放军医学杂志*, 1997, **22**: 440- 441
- [4] 徐启河, 陈香美, 傅搏, 等. 凝血酶导致肾小球内皮细胞增殖与脱壁机制的研究 [J]. *中华内科杂志*, 1997, **36**: 599- 602
- [5] 何庆南, 陈香美, 叶一舟, 等. 凝血酶上调人肾小球系膜细胞 PAI-1 表达的细胞内信号转导研究 [J]. *解放军医学杂志*, 1999, **24**: 168- 172

(此文 2000- 07- 10 收到, 2001- 04- 23 修回)

(此文编辑 胡必利)