

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2008)16-07-0556-03

高血压患者血浆 Apelin 与左心室肥厚及颈动脉粥样硬化的关系

李莉, 李瑞杰, 宋丽芬, 耿敖, 高蕾

(北京市垂杨柳医院心脏中心, 北京市 100022)

[关键词] 病理学与病理生理学; 高血压; 左心室肥厚; 颈动脉粥样硬化; Apelin

[摘要] 目的 观察高血压患者血浆 Apelin 水平变化, 探讨其与左心室肥厚和颈动脉粥样硬化的关系。方法 选择原发性高血压患者 125 例, 根据超声结果分为心肌肥厚组、内膜中膜增厚组、颈动脉斑块组和单纯高血压组, 另选 31 例经体检筛选的健康者为对照组。采用酶联免疫分析法测定血浆 Apelin 含量。结果 心肌肥厚组血浆 Apelin 含量(616 ± 112 ng/L)明显低于对照组(757 ± 176 ng/L)和单纯高血压组(715 ± 170 ng/L, $P < 0.001$ 或 0.05); 并且血浆 Apelin 含量在内膜中膜增厚组(613 ± 133 ng/L)和颈动脉斑块组(592 ± 146 ng/L)均显著低于单纯高血压组和对照组($P < 0.001$ 或 0.05)。相关分析表明, 血浆 Apelin 水平与左心室质量指数、内膜中膜厚度和斑块指数均呈明显负相关(r 分别为 -0.253 、 -0.255 和 -0.246 , P 均 < 0.05)。结论 血浆 Apelin 水平可能参与高血压心室重构和动脉硬化发生与发展过程。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Correlation of Plasma Apelin to Left Ventricular Hypertrophy and Carotid Atherosclerosis in Patients with Essential Hypertension

LI Li, LI Ruijie, SONG Lifen, GENG Ao, and GAO Lei

(Department of Cardiology, Chuiyangliu Hospital of Beijing, Beijing 100022, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; Left Ventricular Hypertrophy; Carotid Atherosclerosis; Apelin

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship of plasma Apelin with left ventricular hypertrophy and carotid artery disease, and to observe the change of plasma Apelin levels in patients with hypertension. **Methods** 125 essential hypertensive patients and 31 healthy controls were selected. All patients with hypertension were divided into left ventricular hypertrophy group, intima-media thickness group, carotid artery plaque group and simple hypertension group according to the measuring results by ultrasonography. The levels of plasma Apelin were determined by enzyme immunoassay. **Results** The plasma Apelin levels were significantly lower in left ventricular hypertrophy group (616 ± 112 ng/L) than in control group (757 ± 176 ng/L) and simple hypertension group (715 ± 170 ng/L, $P < 0.01$ or 0.05). The plasma Apelin levels were decreased in intima-media thickness group (613 ± 133 ng/L) and carotid artery plaque group (592 ± 146 ng/L) compared with control group and simple hypertension group ($P < 0.001$ or 0.05). There were negative correlation between left ventricular mass index, intima-media thickness, carotid artery plaque index and plasma Apelin (respectively $r = -0.253$, $r = -0.255$ and $r = -0.246$, $P < 0.05$).

Conclusion Apelin may participate in the pathophysiological process of myocardial hypertrophy and atherosclerosis.

Apelin 是近年新发现的心血管活性肽^[1], 是孤儿 G 蛋白偶联受体的内源性配体, 广泛存在于心血管组织中。目前研究发现, 与以往发现的小分子心血管活性肽如内皮素和尾加压素等对心脏和血管的作用不同, Apelin 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)自分泌方式参予心血管疾病的病理生理调节作用。但 Apelin 的水平与心肌肥大以及颈动脉病变的关系尚不清楚。探讨

血浆 Apelin 与高血压伴有左心室肥厚和颈动脉病变的关系, 以期了解该血管活性物质在心肌肥厚和动脉粥样硬化发生发展中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选自 2006 年 10 月至 2007 年 12 月在本院心血管科就诊的原发性高血压患者 125 例(男 61 例, 女 64 例), 平均年龄 56.33 ± 9.81 岁, 均经临床常规检查除外明确的冠心病、继发性高血压、糖尿病、心力衰竭、肝肾功能不全以及多器官损害者。根据超声结果分为: 心肌肥厚组 31 例, 其中男 16 例, 女 15

[收稿日期] 2008-03-24 [修回日期] 2008-06-26

[作者简介] 李莉, 硕士, 主任医师, 教授, 主要从事心血管疾病的临床和基础研究, E-mail 为 jmslili@sina.com。李瑞杰, 硕士, 主任医师, 教授, 主要从事心血管疾病的临床研究和介入治疗。宋丽芬, 硕士, 主治医师, 主要从事心血管病临床基础研究。

例,经心脏超声检测左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)增高;④内膜—中膜增厚组 30 例,其中男 14 例,女 16 例,颈动脉超声检测颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)大于 0.9 mm 且小于 1.2 mm;⑤颈动脉斑块组 32 例,其中男 17 例,女 15 例,颈动脉超声检测 IMT ≥ 1.2 mm 或伴有动脉斑块者;单纯高血压组 32 例,其中男 14,女 18 例,经超声检测 LVMI 正常、IMT < 0.9 mm 且无动脉粥样斑块形成的高血压患者。以上各组高血压患者临床常规应用降血压药物治疗,选择的用药种类各组间差异无显著性。另经体检筛选年龄和性别匹配且生物化学检测、心电图、心脏超声和颈动脉超声均无异常的 31 例健康者为对照组,其中男 15 例,女 16 例,平均年龄 54.46 ± 12.75 岁。

1.2 血浆 Apelin 含量测定

对选择的原发性高血压患者及经体检筛选的正常人于清晨空腹抽取静脉血 2 mL,立即应用 10% EDTA 抗凝,并加用抑肽酶抑制肽酶活性,充分混匀后全血离心(3 000 r/min, 0~4 °C, 10 min),取上清液置于-70 °C低温冰箱中保存待测。血浆 Apelin 含量测定采用酶联免疫分析法,试剂盒由美国 Phoenix Pharmaceuticals Inc 提供。Apelin 标准品与 Apelinr 12 (Human)、Apelinr 13 (Human) 和 Apelinr 36 (Human) 交叉反应性 100%,与其他血管活性肽如内皮素 1、缓激肽、C 肽、脑钠尿肽以及心房钠尿肽均无交叉反应,线性范围 0.09~0.99 $\mu\text{g/L}$,实验按说明书操作。

1.3 左心室厚度、颈动脉内膜—中膜厚度和颈动脉斑块测定

由超声科医师专人操作,受检者取平卧位或左侧卧位。使用美国 HP5500 彩色超声诊断仪,用 2.5

MHz 探头进行检查,测量舒张期末左室内径、室间隔及左心室后壁厚度和左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),连测 3 个心动周期取均值。然后按 Devereux 公式计算 LVMI, $\text{LVMI} \geq 125 \text{ g/m}^2$ (男) 或 111 g/m^2 (女) 判断为左心室肥厚。

使用同一仪器,用 7.5 MHz 探头对受检者行颈动脉超声检查。颈总动脉近分叉处远端 10 mm 处测定管腔内膜界面与中膜外膜界面之间的距离,即动脉后壁纵向超声显像表现为由相对较低回声分隔的两条平行亮线之间的距离为 IMT,左右颈总动脉各测量三次,取三次测量的平均值。按照欧洲高血压指南将 IMT ≥ 0.9 mm 定义为 IMT 增厚,以 IMT ≥ 1.2 mm 为粥样斑块,视为颈动脉粥样硬化指标,探测所有斑块并测量其大小,计算斑块指数。

1.4 统计学处理

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,相关性检验应用直线相关分析。

2 结果

2.1 基线资料

高血压各组病例数、年龄、性别、体质指数、病程、收缩压及舒张压水平、空腹血糖、血肌酐和 LVEF 差异均无显著性($P > 0.05$)。与对照组相比,各高血压组收缩压与舒张压升高($P < 0.001$,表 1)。

2.2 血浆 Apelin 与左心室肥厚的关系

心肌肥厚组血浆 Apelin 含量明显低于对照组和单纯高血压组($P < 0.001$ 和 0.05);心肌肥厚组 LVMI 亦明显高于对照组和单纯高血压组(P 均 < 0.001 ,表 2)。

表 1. 各组基线资料比较

基线资料	对照组 ($n=31$)	心肌肥厚组 ($n=31$)	IMT 增厚组 ($n=30$)	颈动脉斑块组 ($n=32$)	单纯高血压组 ($n=32$)
年龄(岁)	54.46 ± 12.75	56.15 ± 10.99	55.57 ± 10.36	57.35 ± 7.59	56.91 ± 10.36
男/女(例)	15/16	16/15	14/16	17/15	14/18
体质指数(kg/m^2)	23.11 ± 11.2	24.22 ± 10.64	23.89 ± 11.06	24.34 ± 12.13	23.54 ± 10.91
病程(年)	—	11.92 ± 11.49	14.36 ± 12.64	13.66 ± 10.66	13.00 ± 11.40
收缩压(mmHg)	123 ± 10	167 ± 12^a	161 ± 12^a	162 ± 13^a	159 ± 13^a
舒张压(mmHg)	72 ± 7	97 ± 10^a	98 ± 9^a	91 ± 9^a	89 ± 9^a
血糖(mmol/L)	5.51 ± 0.42	5.69 ± 1.66	5.75 ± 1.09	5.64 ± 1.61	5.64 ± 0.92
血肌酐(mmol/L)	69.94 ± 13.56	76.36 ± 17.14	75.33 ± 13.99	78.56 ± 16.75	70.28 ± 13.4
LVEF	$69.4\% \pm 5.7\%$	$63.2\% \pm 10.0\%$	$62.2\% \pm 9.2\%$	$61.5\% \pm 8.1\%$	$65.0\% \pm 7.5\%$

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.3 血浆 Apelin 与颈动脉粥样硬化的关系

内膜中膜增厚组和颈动脉斑块组血浆 Apelin 含

量明显低于对照组和单纯高血压组($P < 0.001$ 和 0.05);并且 IMT 和斑块指数在各组之间差异有显著

性(P 均 < 0.001 , 表 3)。

表 2. 血浆 Apelin 和左心室质量指数

组 别	例数	Apelin (ng/L)	LVMI(g/m^2)
对照组	31	757 \pm 176	106.8 \pm 9.8
心肌梗厚组	31	616 \pm 112 ^{ab}	149.8 \pm 23.6 ^{ac}
单纯高血压组	32	715 \pm 170	114.6 \pm 10.4

a 为 $P < 0.001$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$, c 为 $P < 0.001$, 与单纯高血压组比较。

表 3. 各组血浆 Apelin 和超声参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	Apelin (ng/L)	IMT (mm)	斑块指数
对照组	31	757 \pm 176	0.67 \pm 0.09	0
IMT 增厚组	30	613 \pm 133 ^{ac}	1.19 \pm 0.19 ^{bc}	0
颈动脉斑块组	32	592 \pm 146 ^{bd}	2.83 \pm 0.21 ^{bd}	3.89 \pm 1.15 ^{bd}
单纯高血压组	32	715 \pm 170	0.71 \pm 0.11	0

a 为 $P < 0.01$, b 为 $P < 0.001$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.001$, 与单纯高血压组比较。

2.4 血浆 Apelin 与左心室质量指数、颈动脉内膜—中膜厚度和斑块指数的关系

直线相关分析结果表明, 血浆 Apelin 水平与 LVMI、IMT 和斑块指数均呈显著负相关(r 分别为 -0.253 、 -0.255 和 -0.246 , P 均 < 0.05)。

3 讨论

高血压导致心肌肥厚是靶器官损害的标志, 心肌肥厚是心肌工作超负荷的一种适应性反应。在心肌肥厚过程中有神经内分泌因素和许多血管活性物质参与, 如生长因子、细胞因子、血管紧张素 $\text{I}\alpha$ (angiotensin $\text{I}\alpha$)、Ang II 、内皮素、儿茶酚胺及机械牵拉等。Szokodi 等^[2]在动物实验中发现, 在受机械牵拉的培养乳鼠心肌细胞以及慢性心室压力超负荷所致的心室肥厚模型中, Apelin 含量显著减少, 提示 Apelin 的水平与心肌肥大可能存在着某种联系。最近国内学者研究^[3]发现, Apelin 能够抑制体外实验中 Ang II 诱导的乳鼠心肌细胞肥大。本研究观察到伴有左心室肥厚的高血压患者血浆 Apelin 含量明显低于无左心室肥厚的单纯高血压组; 从临床角度说明 Apelin 减少可能对心肌肥大的发生发展具有促进或协同作用, 据报道 Apelin 在抑制 Ang II 的促肥大作用时, 一氧化氮含量增加, 提示 Apelin 及其受体可能通过激活心肌细胞中的一氧化氮合酶促进一氧化氮的生成抑制 Ang II 的促心肌细胞肥大作用。这是否

说明 Apelin 抑制心肌肥厚是一种间接作用, 它的含量减少, 从而促使 Ang II 增加心肌肥厚的过程, 这为探索心肌肥大的防治提出了新的思路。

Apelin 在心血管方面的生物学效应已引起广泛的兴趣。由于 Apelin 及其受体广泛分布于心血管组织^[2,4], 尤其是大血管的内皮细胞及血管平滑肌细胞, 提示其具有重要的血管内皮病理生理调节功能。本研究亦观察到高血压伴有颈动脉 IMT 增厚和颈动脉斑块形成的患者血浆 Apelin 含量明显降低, 提示 Apelin 可能也与血管病变的发生以及动脉粥样硬化的形成有关。有研究表明, Apelin 有血管生成因子的作用^[5], 血浆 Apelin 浓度下降会导致血管内皮修复障碍, 促进血管重塑和动脉粥样硬化进程。

另外, 有报道 Apelin 具有内皮依赖性扩血管作用, 其机制是通过作用于血管内皮细胞引起一氧化氮生成、抑制 Ang II 产生, 并抵消其与血管平滑肌受体结合产生的缩血管作用, 舒张血管平滑肌, 降低血压^[1,6]。本研究还观察到, 在单纯高血压组血浆 Apelin 含量降低不明显, 但在伴靶器官损害的疾病组则显著降低, 这可能与 Apelin 主要作为血管内皮中的一种局限性心血管调节因子发挥作用有关。只有在高血压导致靶器官损害时显现出病理意义的改变, 同时也提示这种保护性心血管活性肽可能是靶器官损害的血浆标志物, 这对临床高血压危险分层具有一定指导意义。

综上所述, Apelin 可能直接或间接参与高血压的病理生理过程, Apelin 生成减少可能是加重心肌肥厚和血管重构以及动脉粥样硬化形成的重要因素之一, 但其作用机制还不完全清楚, 有待进一步研究探讨。

[参考文献]

- [1] Tatenoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptors [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, **251** (2): 471-476.
- [2] Szokodi I, Tavi P, Foldes G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility [J]. *Circ Res*, 2002, **91** (5): 434-440.
- [3] 余洋, 黄得嘉. Apelin 对心肌细胞肥大的影响[J]. *心脏杂志*, 2006, **18** (2): 185-189.
- [4] 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.
- [5] Saint-Geniez M, Masri B, Malecize F, et al. Expression of the murine MSR/APJ receptor and its ligand apelin is upregulated during formation of the retinal vessels [J]. *Mech Dev*, 2002, **110** (1-2): 183-186.
- [6] Cheng X, Cheng XSH, Pang CCY. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, **470** (8): 171-175.

(此文编辑 许雪梅)