

原发性高血压患者颈动脉硬化与血清中期因子的关系

彭朝胜, 曹悦鞍, 谢文秀, 张文洛, 夏菁, 杨璐

(中国人民解放军海军总医院特需医疗部, 北京市 100048)

[关键词] 原发性高血压; 颈动脉硬化; 内膜中膜厚度; 中期因子; 胰岛素抵抗

[摘要] 目的 探讨原发性高血压患者颈动脉硬化与血清中期因子水平的关系及其临床意义。方法 选取原发性高血压患者和血压正常者共 110 例, 按颈动脉超声结果分为原发性高血压伴颈动脉硬化组 48 例, 原发性高血压不伴颈动脉硬化组 42 例, 正常对照组 20 例。采用酶联免疫吸附法测定血清中期因子水平, 同时测定胰岛素水平, 计算胰岛素抵抗指数, 对相关数据进行对比分析。结果 原发性高血压伴颈动脉硬化组中期因子水平及胰岛素抵抗指数明显高于其它两组 ($P < 0.05$); 两组原发性高血压患者颈动脉内膜中膜厚度与中期因子水平、收缩压及胰岛素抵抗指数呈正相关 (r 分别为 0.512、0.466、0.408, $P < 0.01$); 中期因子水平与胰岛素抵抗指数也具有显著相关性 ($r = 0.618$, $P < 0.01$)。Logistic 多元回归分析显示, 中期因子水平、胰岛素抵抗指数、高血压病程、收缩压与颈动脉粥样硬化密切相关。结论 高血压患者中期因子水平与颈动脉硬化密切相关, 是颈动脉硬化的危险因素之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relation Between Carotid Atherosclerosis and Levels of Serum Midkine in Patients with Essential Hypertension

PENG Chao-Sheng, CAO Yue-An, XIE Wen-Xiu, ZHANG Wen-Luo, XIA Jing, and YANG Lu

(Special Care Medical Center, Naval General Hospital of PLA, Beijing 100048, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; Carotid Atherosclerosis; Intima-media Thickness; Midkine; Insulin Resistance

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relation and clinic significance between carotid atherosclerosis (CAC) and the level of serum midkine (MK) in patients with essential hypertension (EH). **Methods** The survey was conducted in 110 patients selected from the special care medical center of Naval General Hospital of PLA between February 2009 and October 2012. Based on the results of carotid ultrasound and blood pressure, the patients were divided into three groups: EH with CAC group ($n = 48$), simple hypertension group ($n = 42$) and normal control group ($n = 20$). The level of serum MK was determined by ELISA method. The level of serum insulin and the insulin resistance index (IRI) were also determined. Then the related data were analyzed. **Results** In EH with CAC group, the level of serum MK and IRI were significantly higher ($P < 0.05$). In patients with EH, the level of serum MK, systolic blood pressure (SBP) and IRI were positively correlated with carotid intima-media thickness (IMT) ($r = 0.512, 0.466, 0.408$, all $P < 0.01$); the level of serum MK was positively correlated with IRI ($r = 0.618, P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that the level of serum MK, IRI, course of hypertension, and SBP were related to carotid atherosclerosis closely. **Conclusions** There was correlation between the level of serum MK and CAC in patients with EH. The level of serum MK was one of the risk factors for carotid atherosclerosis.

中期因子 (midkine, MK) 作为肝素结合因子家族的成员之一, 长久以来研究多围绕于恶性肿瘤的发生。近年来发现其在促进血管生长, 调节肾素血管紧张素系统^[1], 抑制急性心肌梗死缺血再灌注损

伤, 改善心肌梗死后心室重构^[2] 发挥着重要作用, 因此其在心血管领域越来越受到重视, 并有一些学者认为其有望成为某些心血管疾病诊治的新靶点。但目前该因子与心血管的常见疾病—原发性高血压

[收稿日期] 2013-03-05

[作者简介] 彭朝胜, 硕士研究生, 副主任医师, E-mail 为 pcsblb@sina.com。通讯作者曹悦鞍, 教授, 主任医师, 主要研究方向为心血管疾病, E-mail 为 txylb@sina.cn。谢文秀, 硕士研究生, E-mail 为 txylb@sina.cn。

(essential hypertension, EH) 伴颈动脉硬化 (carotid atherosclerosis, CAC) 关系的研究尚未见报道。本研究通过观察该病患者血清 MK 水平, 初步探讨其临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2009 年~2012 年北京海军总医院特需医疗部门门诊及住院的原发性高血压患者 90 例, 其中男 56 例, 女 34 例, 年龄 31~82 岁, 平均 53.2 ± 12.8 岁, 诊断标准符合《中国高血压防治指南 2010》^[3], 即在未用抗高血压药物的情况下, 收缩压 ≥ 140 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa); 既往有高血压病史, 目前正在用抗高血压药, 血压虽然低于 140/90 mmHg, 亦诊断为高血压。排除继发性高血压、糖尿病、高脂血症、甲状腺功能亢进、免疫性疾病、肝肾功能不全、慢性炎症等能致血管硬化的疾病。根据彩色多普勒超声下 CAC 标准^[4]分为两组: 伴 CAC 组 (CAC 组) 48 例, 男 30 例, 女 18 例; 不伴 CAC 组 (NCAC 组) 42 例, 男 26 例, 女 16 例。选取同期 20 例健康体检者作对照, 男 12 例, 女 8 例。所有入选者均签署知情同意书。

1.2 一般检查

询问病史 (包括吸烟、饮酒史), 并于受试当日清晨测量身高、体质量, 计算体质指数 (body mass index, BMI)。血压的测量采用标准汞柱式坐位测量法, 每次测量时, 受试者休息 15 min 后用标准袖带式水银血压计, 取坐位测量右上臂血压, 分别以柯氏音第 1 音和第 5 音时的读数记为收缩压和舒张压, 间隔 2 min 重复 1 次, 共 3 次, 取其平均值。

1.3 观察指标检测

行超声检查前, 干燥管抽取空腹 12 h 后的晨起静脉血, 室温静置 1~2 h, 3000 r/min 离心 15 min, 取上清液。采用 Beckman Cx5 全自动生化分析仪测定空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG); 用化学发光法测定空腹胰岛素 (试剂盒购自美国 Bayer 公司), 采用稳态模型 HOMA 计算胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index, IRI)。剩余标本立即置于 -80°C 冰箱冷冻保存, 标本收集完全之后统一采用酶联免疫吸附法测定血清 MK 水平, 操作方法参照人检测系统说明^[5]进行, 检测试剂盒购自北京环亚泰克生物医药技术有限公司。

1.4 颈动脉内膜中膜厚度检测

采用多功能彩色多普勒超声诊断仪 (Acuson-128XP10C 型, 5.0~15 MHz 探头) 检测颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT)。受检者取仰卧位, 头向后仰并偏向对侧, 充分暴露颈部, 探头逐节段探测两侧颈总动脉、分叉部、颅外段颈内动脉的横轴和纵轴实时二维图像, 观察血管解剖结构及走形情况。判断标准^[4]: 任何一侧管腔任意一点内膜面到中膜与外膜交界最大的垂直距离 > 1 mm 诊为 CAC。所有数据均测量 3 个心动周期取其平均值。以病变严重一侧作为统计数据。

1.5 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件分析数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 来表示, 多组比较采用完全随机设计资料的方差分析, 两两比较的结果计量资料采用 SNK 法, 率的比较用 χ^2 检验。IMT 与相关因素进行单因素 Pearson 相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以 Logistic 回归分析筛选危险因素。

2 结果

2.1 一般资料分析

三组在性别、年龄、吸烟、饮酒及 FPG、血脂水平方面差异无统计学意义, CAC 组和 NCAC 组空腹胰岛素、IRI、MK、收缩压、舒张压水平明显高于对照组, CAC 组病程、收缩压、BMI、IRI、MK 水平明显高于 NCAC 组 ($P < 0.05$; 表 1)。

表 1. 三组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of clinical data in the three groups

项目	CAC 组	NCAC 组	对照组
男/女 (例)	48 (30/18)	42 (26/16)	20 (12/8)
年龄 (岁)	54.3 ± 10.9	52.8 ± 11.6	53.1 ± 12.3
高血压病程 (年)	11.2 ± 8.3^c	8.8 ± 6.4	0
吸烟 (例)	18 (37.5%)	16 (38.1%)	7 (35.0%)
饮酒 (例)	25 (52.1%)	22 (52.3%)	9 (45.0%)
BMI (kg/m ²)	23.4 ± 3.1^{ac}	21.8 ± 2.9	21.4 ± 2.6
空腹血糖 (mmol/L)	5.2 ± 0.9	5.1 ± 0.7	5.0 ± 0.8
收缩压 (mmHg)	167.9 ± 19.7^{bc}	158.3 ± 16.4^b	120.4 ± 8.2
舒张压 (mmHg)	95.8 ± 10.5^a	94.9 ± 11.3^a	73.8 ± 8.5
TG (mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.4 ± 0.3	1.2 ± 0.3
总 TC (mmol/L)	5.0 ± 0.4	4.8 ± 0.6	4.7 ± 0.8
空腹胰岛素 (mU/L)	17.7 ± 0.6^a	16.7 ± 0.8^a	12.2 ± 0.5
IRI	4.1 ± 0.9^{ac}	3.8 ± 0.4^a	2.7 ± 0.6
MK ($\mu\text{g/L}$)	1.2 ± 0.24^{bc}	1.08 ± 0.23^a	0.89 ± 0.18

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 NCAC 组比较。

2.2 IMT 与危险因素的单因素相关性分析

两组高血压患者资料合并后 Pearson 相关分析显示,IMT 与 MK、收缩压及 IRI 呈正相关(r 分别为 0.512、0.466、0.408, $P < 0.01$),与舒张压、空腹胰岛素

无相关性($P > 0.05$)。校正 FPG、舒张压、TC、TG、空腹胰岛素水平后,上述相关性依然存在(r 分别为 0.420、0.412、0.365, $P < 0.01$;图 1)。同时 MK 与 IRI 也具有显著的相关性($r = 0.618, P < 0.01$;图 2)。

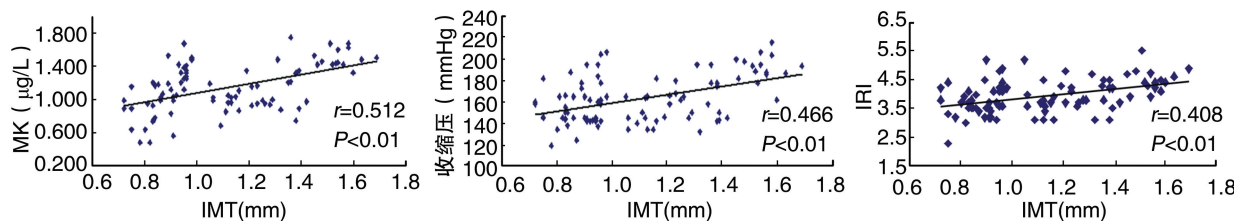


图 1. IMT 与 MK、IRI 及收缩压的相关性($n = 90$)

Figure 1. The relation between IMT and MK, IRI, SBP

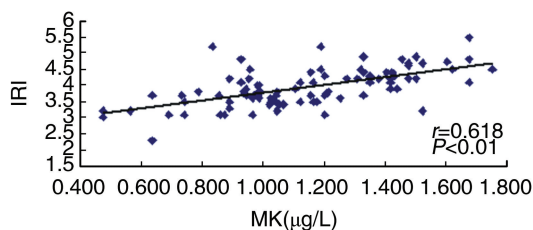


图 2. MK 与 IRI 的相关性($n = 90$)

Figure 2. The relation between MK and IRI

2.3 颈动脉硬化危险因素的多因素分析

两组高血压患者资料合并按有无颈动脉硬化为因变量,选择单因素分析中有意义的 MK、IRI、病程、BMI、收缩压为自变量,经标准化后进行 Logistic 多元回归分析,最终进入颈动脉硬化回归方程的有 4 个因素, MK、IRI、病程、收缩压与动脉硬化密切相关(表 3)。

表 3. 颈动脉硬化斑块影响因素的 Logistic 多元回归分析

Table 3. Logistic regression analysis of risk factors for carotid atherosclerosis

危险因素	回归系数	S. E	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
MK	1.351	0.401	5.203	0.039	1.911	0.873 ~ 2.562
IRI	0.627	0.242	8.105	0.015	1.904	1.205 ~ 3.125
病程	0.101	0.037	8.362	0.032	1.313	1.033 ~ 1.201
收缩压	0.093	0.028	21.302	0.002	1.157	1.062 ~ 1.159

3 讨论

动脉粥样硬化是高血压最基本的病理改变之一,是其导致心脑血管并发症的独立危险因素^[6,7]。其中 CAC 作为全身动脉硬化表现之一,因其表浅,

易于通过高频超声检测,而成为早期评价全身动脉粥样硬化的一个指标^[8]。本研究通过超声检查颈动脉 IMT 显示,90 例高血压患者中, CAC 发生率为 53.3% (48/90)。大型前瞻性研究证实,伴有 CAC 的高血压患者靶器官的损害以及卒中和心血管恶性事件的发生率显著增加^[9]。因此早期发现该病、阐明其发病机制并进行有效干预尤为重要。

MK 是典型的分泌性碱性肝素结合蛋白,其基因首先发现于小鼠文库,基于其大量表达于妊娠中期,出生后只在肾脏有表达而得名。MK 胚胎期广泛分布,出生后以自分泌/旁分泌方式或直接与体内特定部位不同的 MK 受体结合而发挥不同的生物学功能。既往研究认为其主要在神经生长、血管生成、肿瘤发生、组织修复等方面具有重要作用。近年发现其与众多心血管疾病的发生与发展密切相关。Hobo 等^[1]研究发现切除大部肾脏的野生型小鼠可被诱导高血压,但在 MK 基因敲除的小鼠中却不明显。另有研究发现,心肌梗死后 24 h 小鼠体内 MK 表达升高,外源性 MK 注入可以通过抗细胞凋亡作用在急性心肌梗死缺血再灌注损伤中起保护作用,并可减轻梗死区面积及心肌肥厚程度、增加梗死灶边缘血管密度,改善心肌梗死后心室重构、提高远期存活率^[10]。Banno 等^[11]多次重复将 MK 的 siRNA 与去端肽胶原递呈介质混合后注入实验动物的移植血管处,发现可以抑制 MK 的表达,在移植后 28 天,血管内膜中膜比和内膜厚度较对照组均减少 90% 以上,有效控制了新内膜增生。随着对 MK 研究的深入,该因子在心血管疾病中的作用越来越被重视。EH 伴 CAC 作为最常见的心血管疾病之一,其与众多心血管疾病在机制上有着许多共性,由此推测, MK 将在动脉硬化中发挥作用,但临

床上事实是否如此及临床意义如何目前尚缺乏相关研究。

本研究通过对选定人群血清 MK 水平的对比观察显示,在年龄、空腹血糖、TC、TG 等危险因素无统计学差异的情况下,高血压人群 MK 水平升高,其中 CAC 组升高更为明显;多因素 Logistic 回归分析显示 MK 是高血压动脉硬化的危险因素之一,其 OR 值在本研究中高于其它有意义的三个指标(IRI、收缩压、高血压病程)。对数据进一步分析显示其与反映早期动脉硬化及其程度的“窗口”指标 IMT 成正相关。以上结果说明 MK 不仅与 CAC 密切相关,还可能参与了高血压动脉硬化的发生发展,而且其水平也能在一定程度上反映动脉硬化的程度。

目前胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 作为高血压动脉硬化的核心发病机制已成共识。Senqstock 等^[12]通过对非糖尿病高血压动脉硬化患者 IR 的研究结果表明,IR 与动脉硬化有关,且为独立致病因素。我们的研究结果发现,入选的高血压人群胰岛素水平整体升高,并存在不同程度的 IR,其中 CAC 患者体内的 IR 最为严重。Logistic 回归分析也显示 IRI 是高血压动脉硬化的独立危险因素,这也进一步证实了 IR 在高血压动脉硬化中的作用。本研究显示,高血压人群的 MK 与 IRI 呈正相关,提示高血压患者 MK 水平与 IR 关系密切,但孰为因果有待进一步研究。

综上所述,高血压患者 MK 水平与 CAC 密切相关,是 CAC 的危险因子。MK 参与高血压动脉硬化的具体机制目前尚不清楚,可能通过以下途径发挥作用:①影响胰岛素水平,导致体内 IR。②MK 作为炎症趋化剂,能够募集炎性细胞,使血管局部发生炎细胞浸润,导致炎性反应^[13]。目前炎性反应已成为公认的致动脉硬化的主要机制之一。③MK 刺激血管内皮细胞增殖和血管新生^[14]。MK 可以加速细胞内信号的传导,激活 PKC-ERK 通路,从而激活内皮细胞生长因子,引起毛细血管增殖、硬化^[15]。④通过调节肾素-血管紧张素系统,诱导微血管内皮细胞表达血管紧张素转换酶^[1]等。

[参考文献]

- [1] Hobo A, Yuzawa Y, Kosugi T, et al. The growth factor midkine regulates the rennin angiotensin system in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (6): 1 616-625.
- [2] Sumida A, Horiba M, Ishiguro H, et al. Midkine gene

transfer after myocardial infarction in rats prevents remodeling and ameliorates cardiac dysfunction [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86 (1): 113-121.

- [3] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19 (8): 701-743.
- [4] 孙伏清, 陈平, 周晓兰. 高血压病患者心房颤动与动脉粥样硬化的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19 (12): 1 015-019.
- [5] Salama RH, Muramatsu H, Zon P, et al. Midkine, a heparin-binding growth factor, produced by the host enhances metastasis of lewis lung carcinoma cells [J]. *Cancer Lett*, 2006, 233 (1): 16-20.
- [6] 廖明芳, 景在平, 丁茹. 动脉粥样硬化血栓形成疾病的发病机制进展 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2006, 26 (2): 106-109.
- [7] 李迪, 申平, 李霜. 脑梗死与颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21 (9): 1 095-097.
- [8] 许先进, 董旭. 颈动脉内膜中膜厚度的临床研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (8): 665-668.
- [9] Parikh A, Daneman D. Is carotid ultrasound a useful tool in assessing cardiovascular disease in individuals with diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2004, 6 (1): 65-69.
- [10] Shinya F, Satoru Ki, Nariaki M, et al. Therapeutic effect of midkine on cardiac remodeling in infarcted rat hearts [J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 85 (2): 562-570.
- [11] Banno H, Takei Y, Muramatsu T, et al. Controlled release of small interfering RNA targeting midkine attenuates intimal hyperplasia in vein grafts [J]. *J Vasc Surg*, 2006, 44 (3): 633-641.
- [12] Senqstock DM, Yaitkeyicius PV, Supiano MA. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (5): 2 823-827.
- [13] Sato W, Kadomastu K, Yuzawa Y, et al. Midkine is involved in neutrophil infiltration into the tubulointerstitium in ischemic renal injury [J]. *J Immunol*, 2001, 167 (6): 3 463-469.
- [14] Sumi Y, Muramatsu H, Takei Y, et al. Midkine, a heparin-binding growth factor, promotes growth and glycosaminoglycan synthesis of endothelial cells through its action on smooth muscle cells in an artificial blood vessel model [J]. *J Cell Sci*, 2002, 115 (13): 2 659-667.
- [15] Kosugi T, Yuzawa T. Growth factor midkine is involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *J Am J Pathol*, 2006, 168 (1): 9-19.

(此文编辑 文玉珊)