

原发性高血压合并 2 型糖尿病患者肾素前体表达水平及与血管损伤的相关性

李孟野, 姜一农

(大连医科大学附属第一医院特需医疗科, 辽宁省大连市 116000)

[关键词] 原发性高血压; 2 型糖尿病; 肾素前体; 颈-股动脉脉搏波传导速度

[摘要] **目的** 探讨原发性高血压合并 2 型糖尿病患者肾素前体表达水平及与血管损伤的相关性。**方法** 入选原发性高血压患者 78 例, 原发性高血压合并 2 型糖尿病患者 41 例。采集病史, 并进行血压、颈-股动脉脉搏波传导速度的测量及生物化学指标的检查, 应用酶联免疫吸附法测定患者血浆肾素前体浓度, 应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 应用 *t* 检验比较两组间各指标均数是否具有统计学差异, 采用 Pearson 相关分析肾素前体与颈-股动脉脉搏波传导速度及各指标的相关性, 运用多元线性回归分析脉搏波传导速度的独立相关因素。**结果** 两组间年龄、体质指数、舒张压、脉压、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。原发性高血压合并 2 型糖尿病组收缩压、空腹血糖、甘油三酯均高于原发性高血压组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。原发性高血压合并 2 型糖尿病组肾素前体与原发性高血压组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 原发性高血压合并 2 型糖尿病组颈-股动脉脉搏波传导速度值高于原发性高血压组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对颈-股动脉脉搏波传导速度的相关因素进行分析显示, 年龄、收缩压、脉压与颈-股动脉脉搏波传导速度相关 ($P < 0.05$), 多元线性回归分析显示颈-股动脉脉搏波传导速度与年龄、收缩压独立相关 ($P < 0.05$)。**结论** (1) 原发性高血压合并 2 型糖尿病患者血浆肾素前体水平与原发性高血压患者无差异。(2) 原发性高血压合并 2 型糖尿病时血管损伤加重, 但与肾素前体间未见明确相关性。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association Between Plasma Prorenin and Vascular Damage in Essential Hypertension and Type 2 Diabetes Mellitus Patients

LI Meng-Ye, and JIANG Yi-Nong

(Ward of VIP, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; Type 2 Diabetes Mellitus; Prorenin; Carotid-femoral Pulse Wave Velocity

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the level of the prorenin and the association between prorenin and vascular damage in essential hypertension and diabetes patients. **Methods** The cases were divided into essential hypertension (EH) group ($n = 78$), hypertension and type 2 diabetes mellitus (EH + T2DM) group ($n = 41$). Collect the history of hypertension and diabetes. The plasma concentrations of prorenin were evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) system, the carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was tested by the non-invasive vasculare testing device. SPSS 19.0 statistical software was applied to analyse the data. Unpaired independent t-test was used to analyze the comparisons between means. Pearson's correlation coefficient was used to assess the association between prorenin and cfPWV. Multiple regression analysis was used to evaluate the independent determinants of cfPWV. **Results** Age, body mass index (BMI), creatinine, total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDLC), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), diastolic blood pressure and pulse pressure were not statistically different between the two groups ($P > 0.05$), systolic blood pressure, triglyceride (TG) and fasting plasma glucose (FPG) in EH + T2DM group were higher than in EH group ($P < 0.05$). Prorenin were not statistically different between the two groups ($P > 0.05$). cfPWV in EH + T2DM group were higher than in EH group ($P < 0.05$). Pearson's correlation coefficient showed the ag-

[收稿日期] 2013-06-13

[作者简介] 李孟野, 硕士, 医师, 研究方向为高血压, E-mail 为 lmy_623@163.com。通讯作者姜一农, 博士, 主任医师, 研究方向为高血压, E-mail 为 jiangyn64510@yahoo.com.cn。

e, diastolic blood pressure and pulse pressure were associated with cPWV. Multiple regression analysis showed the age and systolic blood pressure were the independent determinants of cPWV. **Conclusions** (1) Prorenin were not statistically different between EH + T2DM group and EH group. (2) Essential hypertension in patients with type 2 diabetes increased the vascular damage, but the levels of plasma prorenin had no relationship with the vascular damage.

自从 1971 年 Lumbers 首次在人体羊水中发现大量可激活肾素以来,有很多研究表明,肾素前体(prorenin)在体外激活后立即具有肾素活性^[1]。肾素前体本身被认为是无功能的,它需要通过与肾素前体受体结合后经血管紧张素途径和非血管紧张素途径发挥重要作用。脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)可综合反映高血压、高血糖、高血脂等危险因素对血管的损伤,具有良好的可靠性和可重复性^[2]。目前肾素前体与血管损伤相关性的研究甚少。本研究通过讨论肾素前体水平与血管损伤的指标是否具有相关性,从而提供评价原发性高血压合并糖尿病患者早期血管病变的生物化学指标,有利于帮助控制心血管危险的多重因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

(1)入选标准及分组:入选 2011 年 3 月至 2012 年 4 月于大连医科大学附属第一医院心内科入院就诊的原发性高血压(essential hypertension, EH)患者 78 例(EH 组),其中男性 35 例,女性 43 例,年龄 24~58 岁,平均 49 ± 13 岁。原发性高血压合并 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者 41 例(EH + T2DM 组),其中男性 18 例,女性 23 例,年龄 30~74 岁,平均 53 ± 11 岁。(2)排除标准:排除年龄 > 75 岁、继发性高血压、冠心病、心力衰竭、心律失常、心脏瓣膜病、心脏外科手术、1 型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、肝肾疾病、妊娠或哺乳期妇女、脑卒中、恶性肿瘤等。

1.2 一般临床基础资料

采集入院患者病史,在同一时间两次测定体重和身高,取均值记录,并计算患者体质指数(body mass index, BMI)。

1.3 生物化学指标测定

所有受试对象均隔夜禁食 10 h 以上,次日晨留取患者空腹静脉血标本 5 mL 送检,测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipopro-

tein cholesterol, LDLC)、肌酐等指标。

1.4 肾素前体的测定

两组受试者均隔夜禁食 10 h 后,均于次日晨起空腹抽取静脉血 5 mL,加入用肝素作为抗凝剂的试管,标本采集后 30 min 内于 $2 \sim 8^{\circ}\text{C}$ 以 2 000 r/min 离心 15 min,吸取 300 μL 上清分装入 Eppendorf 管中,放入 -80°C 冰箱保存。检测时,解冻后的样品再次离心。血浆肾素前体采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测。

1.5 血压测量

测量在上午 7:00~8:00 之间进行,且在 PWV 检测的当天进行。

1.6 颈-股动脉脉搏波传导速度的检测

本研究采用颈-股动脉脉搏波传导速度(carotid-femoral pulse wave velocity, cPWV)作为评估大动脉弹性功能的指标。其正常参考值 $< 9 \text{ m/s}$ ^[3]。

1.7 统计学方法

所有实验数据应用统计软件 SPSS 19.0 进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。EH 组与 EH + T2DM 组,非正态分布的变量进行对数转换为符合正态分布,两组间比较用独立样本资料的 *t* 检验进行分析,变量间采用 Pearson 相关分析(正态分布资料)或 Spearson 相关分析(非正态分布资料)进行简单因素相关分析,与 PWV 有相关性的多因素指标进行多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 EH 组与 EH + T2DM 组一般临床资料的比较

EH + T2DM 组收缩压(systolic blood pressure, SBP)、空腹血糖、TG 均高于 EH 组,差异有统计学意义($P < 0.05$; 表 1);两组间年龄、BMI、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、脉压、肌酐、TC、HDLC、LDLC 的差异无统计学意义($P > 0.05$; 表 1)。

2.2 EH 组与 EH + T2DM 组肾素前体、cPWV 的比较

EH + T2DM 组与 EH 组肾素前体自然对数比较差异无统计学意义($P > 0.05$; 表 2);EH + T2DM 组 cPWV 值高于 EH 组,差异有统计学意义($P < 0.05$; 表 2)。

2.3 cfPWV 的相关因素分析

对 cfPWV 的相关因素进行分析显示,年龄、收缩压、脉压与 cfPWV 相关($P < 0.05$;表 3),其中年龄、收缩压与 cfPWV 显著相关($P < 0.01$;表 3);性别、BMI、舒张压、肌酐、空腹血糖、TC、TG、HDLc、LDLc、肾素前体与 cfPWV 无相关趋势($P > 0.05$;表 3)。

表 1. EH 组与 EH + T2DM 组一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of clinical data between EH and EH + T2DM group ($\bar{x} \pm s$)

项 目	EH 组($n=78$)	EH + T2DM 组($n=41$)
男/女(例)	35/43	18/23
年龄(岁)	49.17 ± 12.92	53.00 ± 11.01
BMI(kg/m ²)	26.07 ± 3.71	26.96 ± 5.24
收缩压(mmHg)	137.51 ± 12.30	142.84 ± 10.59 ^a
舒张压(mmHg)	83.46 ± 11.37	86.49 ± 9.43
脉压(mmHg)	54.05 ± 12.17	56.34 ± 7.89
肌酐(μmol/L)	68.15 ± 43.54	65.24 ± 24.19
空腹血糖(mmol/L)	5.37 ± 0.67	7.43 ± 2.64 ^a
TC(mmol/L)	186.78 ± 37.68	189.59 ± 45.47
TG(mmol/L)	134.59 ± 85.42	212.76 ± 153.88 ^a
HDLc(mmol/L)	47.26 ± 10.92	47.59 ± 11.53
LDLc(mmol/L)	117.45 ± 27.52	116.02 ± 29.01

a 为 $P < 0.05$,与 EH 组比较。

表 2. EH 组与 EH + T2DM 组肾素前体、cfPWV 的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of prorenin and cfPWV between EH and EH + T2DM group ($\bar{x} \pm s$)

项 目	EH 组($n=78$)	EH + T2DM 组($n=41$)
肾素前体自然对数	0.34 ± 0.18	0.40 ± 0.21
cfPWV(m/s)	7.19 ± 2.13	8.08 ± 2.68 ^a

a 为 $P < 0.05$,与 EH 组比较。

表 3. cfPWV 的相关因素分析

Table 3. Analysis of the association between cfPWV and related factors

相关因素	r 值	P 值
年龄	0.250	0.006
性别	-0.023	0.801
BMI	-0.075	0.416
收缩压	0.261	0.004
舒张压	0.078	0.398
脉压	0.212	0.021
肌酐	-0.014	0.877
空腹血糖	0.067	0.469
TC	0.012	0.895
TG	-0.105	0.257
HDLc	-0.026	0.779
LDLc	0.004	0.969
肾素前体自然对数	-0.125	0.177

2.4 cfPWV 与相关因素的多元逐步回归分析

以 cfPWV 作为因变量,以年龄、收缩压、脉压为自变量,回归分析显示年龄、收缩压是 cfPWV 的独立相关因素(表 4)。

表 4. cfPWV 的多元线性回归分析

Table 4. Multiple regression analysis of cfPWV

相关因素	回归系数	t 值	P 值
年龄	0.292	3.386	0.001
收缩压	0.302	3.497	0.001

3 讨 论

肾素前体在一些病理情况下例如糖尿病患者中水平明显升高,而与肾素水平无关,肾素前体的升高早于微量白蛋白尿的产生^[4]。Franken 等^[4,5]研究发现在糖尿病患者中肾素前体水平的升高与糖尿病肾病及视网膜病变的发生有相关性。尽管已经证实实在糖尿病合并微血管病变患者中肾素前体浓度升高,然而无并发症糖尿病患者,肾素前体水平并不升高^[6]。本研究发现原发性高血压合并糖尿病,虽危险因素增多,但并未发现肾素前体水平的差异。近年来的实验研究已经表明肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)成员血管紧张素原、血管紧张素 I 转化酶、血管紧张素 II 受体以及活性肾素都与高血压相关并可导致血管损伤。自从肾素前体被发现以来,还无证据表明肾素前体在循环系统中起作用,直到肾素前体受体(prorenin receptor, PRR)被发现^[7]。PRR 对于心血管疾病及肾脏损伤的直接病理作用是通过过表达 PRR 的转基因大鼠表现出肾小球硬化、蛋白尿及血压升高而发现的^[8,9]。研究发现肾素和肾素前体与 RPR 结合后分子构型发生改变,其非蛋白水解酶活性增强^[10],一方面通过生成血管紧张素 I(angiotensin I, AngI)产生 AngII 而起作用;另一方面,能促使丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)1/2 活化,后者在诱导某些 DNA 合成同时可以刺激转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)生成, TGF $\beta 1$ 引起纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、纤维连接蛋白(fibronectin)和胶原蛋白 1(collagen-1)的增加^[9-11]。它们与心血管、肾脏结构重塑过程中的许多机制例如生长、增殖、纤维化、细胞粘连、凝血异常等都有密切关系,并且该作用不能被血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting en-

zyme inhibitor, ACEI) 及血管紧张素II 型受体(angiotensin II receptor type-1, AT1)拮抗剂所抑制,提示这些作用是不依赖于血管紧张素II而产生的。因而单纯肾素前体水平的高低不一定具有生物学效应,肾素前体本身的作用仍然不确定^[12]。本研究同样证实肾素前体与PWV 未见明确的相关性,因此考虑肾素前体与血管损伤无相关性。

本研究简单因素相关分析提示 cfPWV 与年龄、血压显著相关,多元线性回归分析显示年龄、收缩压是 cfPWV 的独立相关因素。PWV 增加是动脉硬化的重要标志,也是心血管病危险及预后的独立预测因素^[13]。cfPWV 是 PWV 各种指标中的“金标准”,被《欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)/欧洲高血压学会(European Society of Hypertension, ESH)高血压指南》列为亚临床靶血管损害的评价指标^[14]。PWV 受到年龄、动脉血压的影响很大^[15]。Naijar 等^[16]研究显示 PWV 是收缩压升高的独立决定因素($P = 0.003$)。本研究与这些研究的结果相符。PWV 随着血压增高而上升,动脉硬化的进展是许多临床急性综合征的主要原因^[17],因而控制血压是降低 PWV、预防动脉硬化、减少高血压合并糖尿病患者心脑血管事件发生的关键措施。

本研究还发现, EH + T2DM 组 cfPWV 值高于 EH 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示糖尿病患者动脉硬化加重。糖尿病是动脉粥样硬化的独立危险因素,糖尿病大血管病变形并发展的原因之一就是内皮功能障碍^[16]。Kimoto 等^[18]研究显示糖尿病与中心动脉 PWV 呈独立显著相关,该研究表明 2 型糖尿病对中心动脉 PWV 有着更重要的影响。Cruickshank 等^[19]所做的研究结果表明,在任何 SBP 水平时,糖尿病患者的 cfPWV 都比血糖正常的人高。本研究均与这些研究结果相符,证实了糖尿病患者动脉硬化的程度增高。如果 EH 同时合并 T2DM,则能进一步促进动脉粥样硬化的发展^[20]。

[参考文献]

[1] Nguyen G. Renin and prorenin receptor in hypertension: What's new[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2011, 13(1): 79-85.

[2] Naidu MU, Reddy BM, Yashmaina S, et al. Validity and reproducibility of arterial pulse wave velocity measurement using new device with oscillometric technique: a pilot study[J]. *Biomed Eng Online*, 2005, 4(1): 49-49.

[3] 徐艳秋, 崔炜. 脉搏波速度的测定及临床意义[J]. *临床荟萃*, 2008, 23(10): 759-761.

[4] Franken AA, Derkx FH, Schalekamp MA, et al. Association of

high plasma prorenin with diabetic retinopathy [J]. *J Hypertens Suppl*, 1988, 6(5): 461-463.

- [5] Franken AA, Derkx FH, Blankestijn PJ, et al. Plasma prorenin as an early marker of microvascular disease in patients with diabetes mellitus[J]. *Diabete Metab*, 1992, 18(2): 137-143.
- [6] Schrotten NF, Gaillard CA, van Veldhuisen DJ, et al. New roles for renin and prorenin in heart failure and cardiorenal crosstalk [J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(2): 191-201.
- [7] Nguyen G, Muller D. The biology of the (pro) renin receptor [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(1): 18-23.
- [8] Christelle C, Bracquart D, Contrepas A, et al. Potential role of the prorenin receptor in cardiovascular and kidney diseases [J]. *J Nephrol*, 2010, 23(05): 508-513.
- [9] Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, et al. Renin increases mesangial cell transforming growth factor-beta1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II independent mechanisms [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(1): 105-113.
- [10] 熊力, 王南丽. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统与心血管病的研究进展 [J]. *中国循环心血管医学杂志*, 2013, 5(2): 203-205.
- [11] Huang Y, Noble NA, Zhang J, et al. Renin-stimulated TGF-beta 1 expression is regulated by a mitogenactivated protein kinase in mesangial cells [J]. *Kidney Int*, 2007, 72(1): 45-52.
- [12] Sealey J, Rubattu S. Prorenin and renin as separate mediators of tissue and circulating system [J]. *Am J Hypertens*, 1989, 2(5): 358-366.
- [13] Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta analysis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(13): 1318-327.
- [14] 孙宁玲. 高血压综合评估的重要性 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10(5): 81-82.
- [15] Lantelme P, Milton H, Gharib C, et al. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses [J]. *Hypertension*, 1998, 31(4): 1021-029.
- [16] Naijar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore longitudinal study of aging [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(14): 1377-383.
- [17] 刘军, 郝炎. 直接肾素抑制剂抗动脉粥样硬化作用研究进展 [J]. *中国医师杂志*, 2011, 2(22): 208-210.
- [18] Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003, 52(2): 448-452.
- [19] Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? [J]. *Circulation*, 2002, 106(3): 2085-090.
- [20] Wiwanitkit V. Endothelin-I and protein kinase C coexpression in the pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *J Diabetes Complicat*, 2007, 21(4): 359-362.