

# 原发性高血压患者血浆网膜素 1 水平与左心室肥厚的关系

吴爱平, 刘伟琦, 马琦琳

(中南大学湘雅医院心血管内科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 原发性高血压; 网膜素 1; 一氧化氮; 左心室肥厚; 左心室质量指数

[摘要] **目的** 探讨原发性高血压患者血浆网膜素 1 水平与左心室肥厚(LVH)的关系。**方法** 随机选取原发性高血压患者 55 例,分为高血压无 LVH 组 30 例,高血压伴 LVH 组 25 例,并随机选取 32 例健康体检者作为对照组。检测对照组和高血压患者血浆网膜素 1、一氧化氮(NO)水平。对上述 87 例研究对象行心脏彩色超声检查,计算左心室质量指数(LVMI)。**结果** 高血压患者血浆网膜素 1、NO 水平比对照组明显降低( $P < 0.05$ ),且高血压伴 LVH 组血浆网膜素 1、NO 水平低于高血压无 LVH 组( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析显示网膜素 1 与 NO 水平呈显著正相关( $r = 0.565, P < 0.01$ ),与收缩压、舒张压、平均动脉压、脉压、LVMI 呈显著负相关( $r$  分别为  $-0.713$ 、 $-0.699$ 、 $-0.788$ 、 $-0.311$ 、 $-0.675, P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。多元线性逐步回归分析显示网膜素 1 与收缩压呈独立相关( $b_{\text{网膜素1}} = -2.140, P < 0.05$ ),与舒张压也呈独立相关( $b_{\text{网膜素1}} = -1.382, P < 0.05$ );网膜素 1、高血压病程分别与 LVMI 呈独立相关( $b_{\text{网膜素1}} = -5.980, P < 0.05$ ;  $b_{\text{高血压病程}} = 0.103, P < 0.05$ )。**结论** 原发性高血压患者血浆网膜素 1 水平显著降低,网膜素 1 与 NO 呈显著正相关,与 LVMI 呈显著负相关。网膜素 1 可能是原发性高血压患者左心室肥厚的一个独立预测指标。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

## Relationship Between Plasma Omentin-1 Level and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Essential Hypertension

WU Ai-Ping, LIU Wei-Qi, and MA Qi-Lin

(Department of Cardiology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; Omentin-1; Nitric Oxide; Left Ventricular Hypertrophy; Left Ventricular Mass Index

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between plasma omentin-1 level and left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with essential hypertension (EH). **Methods** We randomly enrolled 55 essential hypertensive patients with or without left ventricular hypertrophy (LVH), and 32 participants with normal blood pressure. We measured plasma omentin-1 and nitric oxide (NO) levels. Left ventricular hypertrophy was assessed by left ventricular mass index (LVMI). **Results** Plasma omentin-1 and nitric oxide levels were significantly decreased in essential hypertensive patients compared to normal control group ( $P < 0.05$ ), and were further reduced in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy compared to those without left ventricular hypertrophy ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that plasma omentin-1 was significantly positively related with NO ( $r = 0.565, P < 0.01$ ), and significantly negatively related with systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial blood pressure, pulse pressure, LVMI ( $r = -0.713, -0.699, -0.788, -0.311, -0.675, P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Multiple linear regression analysis showed that omentin-1 was independently related with systolic blood pressure and diastolic blood pressure in patients with EH ( $b_{\text{omentin-1}} = -2.140, P < 0.05$ ;  $b_{\text{omentin-1}} = -1.382, P < 0.05$ ). Omentin-1 and hypertension course were independently related with LVMI in patients with EH ( $b_{\text{omentin-1}} = -5.980, P < 0.05$ ;  $b_{\text{hypertension course}} = 0.103, P < 0.05$ ). **Conclusions** Plasma omentin-1 level decreases in hypertensive patients. Omentin-1 is positively related with nitric oxide, and is negatively related with LVMI in essential hypertensive patients. Omentin-1 may be an independent indicator for

[收稿日期] 2014-06-04

[修回日期] 2014-09-10

[作者简介] 吴爱平, 硕士研究生, 主要研究方向为高血压病防治, E-mail 为 843952569@qq.com。刘伟琦, 硕士研究生, 主要研究方向为血管内皮功能衰老机制, E-mail 为 liuweiqi007@sina.com。通讯作者马琦琳, 主任医师, 主要研究方向为心血管疾病的发生机制及防治, E-mail 为 mqilin2004@163.com。

## LVH in essential hypertensive patients.

原发性高血压是最常见的心血管疾病之一,近年来呈逐年上升趋势,全球有超过 30% 的成年人患有高血压,其已成为全世界最重要的公共卫生问题。2013 年中国疾病预防控制中心慢性病防控中心公布的一项横断面研究显示,我国高血压患者人数已突破 3.3 亿,每 3 名成人中有 1 人患高血压。但是我国高血压总体知晓率、治疗率、控制率处于较低水平。高血压病严重危害着人类的健康,其危害在于其能导致心、脑、肾、血管等多个器官和系统的病变,导致伤残、死亡。左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)是高血压最常见的心脏并发症,随着患者高血压病程的延长,心脏负荷持续性增加,收缩末期心室壁张力持续性增强,心肌形态学上发生改变,出现 LVH。原发性高血压患者左心室肥厚发病机制十分复杂<sup>[1]</sup>。脂肪因子是由脂肪组织产生并分泌的,脂肪因子除了与胰岛素抵抗、肥胖等相关外,还与高血压、心肌肥厚<sup>[2]</sup>发生、发展相关。

网膜素(omentin)是特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子。人类网膜素基因位于染色体 1q22-23 上,相对分子质量约为 35 kDa,由 313 个氨基酸组成<sup>[3-4]</sup>。网膜素 1 具有调节代谢、免疫炎症和改善胰岛素抵抗等多种重要的生物学功能。新近动物实验表明网膜素 1 对大鼠游离血管有舒张效应,其作用机制为网膜素 1 能够诱导大鼠游离血管内皮细胞一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)第 1117 位丝氨酸的磷酸化,从而激活 NOS,产生一氧化氮(nitric oxide, NO),使血管舒张<sup>[5]</sup>。国内研究发现,与对照组比较,原发性高血压患者血浆网膜素 1 水平明显降低<sup>[6]</sup>。原发性高血压患者血浆网膜素 1 与心肌肥厚的相关性研究国内外鲜有报道。本文通过观察原发性高血压患者血浆网膜素 1 与左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)的关系,探讨原发性高血压患者血浆网膜素 1 水平与左心室肥厚的相关性,为原发性高血压的防治提供新的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

随机入选 2011 年 8 月至 2012 年 12 月来我院心内科门诊就诊的符合条件的原发性高血压患者 55 例,男 27 例,女 28 例,年龄 30~70 岁,平均 51±8 岁。采用心脏彩色超声检测心脏左心室重构指标,用 Devereux 公式计算原发性高血压患者的 LVMI;LVH 标

准;LVMI 男 >125 g/m<sup>2</sup>,女 >110 g/m<sup>2</sup>。根据 LVMI,将 55 例原发性高血压患者分为两组:高血压无 LVH 组 30 例、高血压伴 LVH 组 25 例。另从我院健康体检中心随机选取 32 例正常人作为对照组,其中男 16 例,女 16 例,年龄 30~70 岁,平均 50±7 岁。所有纳入对象自愿参加本研究并签署知情同意书。

研究病例入选标准:(1)符合 2010 年《中国高血压防治指南》规定的标准,至少非同日 3 次不同时间测量血压,收缩压(systolic blood pressure, SBP)≥140 mmHg 和/或舒张压(diastolic blood pressure, DBP)≥90 mmHg;(2)原发性高血压患者分级为 1、2、3 级;(3)首次诊断为高血压病且未服药治疗,或既往已确诊高血压病因自身原因已停用降压药物 2 周以上;(4)年龄在 30~70 岁之间。排除标准:超重、肥胖、高脂血症、白大衣高血压、各种继发性高血压、冠心病、糖尿病、空腹血糖受损、甲亢性心脏病、恶性心律失常、心肌病、酒精性心脏病、瓣膜性心脏病、结缔组织病、类风湿性关节炎、风湿性关节炎、银屑病、恶性肿瘤、肺心病、血液系统疾病、慢性阻塞性肺疾病、急慢性感染性疾病、创伤、失血性休克、外周血管疾病、妊娠及哺乳期妇女、多囊卵巢综合征、克罗恩病、严重的肝肾功能不全及近 2 周内曾服用降压药、超声心动图图像显示不清者。

### 1.2 血压测量

根据 2010 年《中国高血压防治指南》推荐的方法,对研究对象进行血压测量,记录其 SBP、DBP、平均动脉压(mean artery blood pressure, MABP)等。

### 1.3 超声心动图检查

采用 Philips IE33 彩色多普勒超声诊断仪,根据美国超声心动图协会推荐方法,测量心脏各参数,同步记录其心电图。测量并记录以下指标:舒张末期左室内径(LVIDd)、舒张末期室间隔厚度(IVST)、舒张末期左心室后壁厚度(LVPWT)及收缩末期左室内径(LVIDs)、左房内径(LA)、左心室舒张末期容积(Vd)和收缩末期容积(Vs)。测得数据后,计算 LVMI 和左心室射血分数(LVEF)。公式如下:左心室质量(LVM;g)=0.8×[1.04×(IVST+LVIDd+LVPWT)<sup>3</sup>-LVIDd<sup>3</sup>]+0.6g;体表面积(BSA;m<sup>2</sup>)=0.0061×身高+0.0128×体重-0.1529;Devereux 公式:LVMI(g/m<sup>2</sup>)=LVM/BSA;LVEF=(Vd-Vs)/Vd×100%。

### 1.4 血浆标本采集

受检者均晚上 10 点后停止进食,次日清晨空腹

抽取肘正中静脉血 2 mL,置于加有 EDTA 的抗凝管中,室温下凝固 2 h 后以 3000 r/min 离心 10 min,分离血浆,装于 400  $\mu$ L EP 管中,标记研究对象编号,置于  $-80^{\circ}\text{C}$  超低温冰箱冰冻盒中,直至集中检测血网膜素 1、NO 水平。血浆网膜素 1 采用酶联免疫吸附法,血浆 NO 测定用亚硝酸还原法,检测过程均严格按照试剂盒说明书要求操作。

### 1.5 血浆网膜素 1 测定

采用酶联免疫吸附检测法测定。网膜素 1 特异性抗体预先包被至微孔板,形成固相载体。将标准品及血清样本加入微孔板,样本中的网膜素 1 与固相抗体特异性结合。温育后洗涤未结合成分,再加入生物素化的抗网膜素 1 抗体、辣根过氧化物酶标记的亲合素,形成抗体-抗原-酶标抗体复合物。再次温育后洗涤未结合部分,随后加入底物四甲基联苯胺显色。底物在酶的催化作用下变为蓝色。最后加入终止液,在酸的作用下,底物变为黄色。酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光度(吸光度,  $A$ ),底物颜色的深浅和样本中的网膜素 1 浓度、 $A$  值大小呈正相关,根据标准品和样本的  $A$  值,计算样本中网膜素 1 含量。

### 1.6 血浆一氧化氮测定

采用亚硝酸还原法测定。一氧化氮化学性质活泼,半衰期极短,在体内很快转化为亚硝酸盐( $\text{NO}_2^-$ )和硝酸盐( $\text{NO}_3^-$ ),因此测定血浆  $\text{NO}_2^-$  和  $\text{NO}_3^-$  含量,即可准确反映体内 NO 水平。由于  $\text{NO}_2^-$  可进一步转化为  $\text{NO}_3^-$ ,故利用硝酸还原酶特异性地将  $\text{NO}_3^-$  还原为  $\text{NO}_2^-$ ,后者在显色剂的作用下可生成深紫色的含氮化合物。通过显色深浅测定其浓度的高低,从而间接反映体内 NO 水平。

### 1.7 统计学处理

应用 SPSS 17.0 软件包储存和分析数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间各参数的比较采用独立样本  $t$  检验,3 组以上参数比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA);计数资料采用  $\chi^2$  检验。网膜素 1 与 NO、SBP、DBP、MABP、脉压(pulse pressure, PP)、LVMI 的关系判定采用 Pearson 相关分析;采用多元线性逐步回归分析筛选 SBP、DBP、LVMI 的影响因子。差异显著性水准  $\alpha = 0.05$ ,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组一般资料比较

3 组研究对象性别、年龄、体质指数(body mass

index, BMI)、心率、血糖、谷丙转氨酶、尿酸、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、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 lipoprotein cholesterol, LDLC)水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。3 组研究对象吸烟史、高血压家族史、高血压病程、SBP、DBP、MABP、PP 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且高血压伴 LVH 组高血压病程、SBP、DBP、MABP、PP 较高血压无 LVH 组显著增高( $P < 0.05$ ;表 1)。

### 2.2 3 组左心室重构指标比较

3 组 IVST 比较,差异有统计学意义( $F = 50.02$ ,  $P < 0.05$ );3 组之间两两比较,IVST 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。3 组 LVPWT 比较,差异有统计学意义( $F = 59.20$ ,  $P < 0.05$ );3 组之间两两比较,LVPWT 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。3 组 LVIdd 比较,差异有统计学意义( $F = 45.91$ ,  $P < 0.05$ );3 组之间两两比较,LVIDd 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。3 组 LVMI 比较,差异有统计学意义( $F = 126.82$ ,  $P < 0.05$ );3 组之间两两比较,LVMI 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 2)。

### 2.3 3 组血浆网膜素 1、一氧化氮水平比较

3 组血浆网膜素 1 水平比较,差异有统计学意义( $F = 59.37$ ,  $P < 0.05$ );3 组之间两两比较,网膜素 1 水平差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。3 组血浆 NO 水平比较,差异有统计学意义( $F = 89.11$ ,  $P < 0.05$ );3 组之间两两比较,NO 水平差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 3)。

### 2.4 网膜素 1 与 NO、SBP、DBP、MABP、PP、LVMI 的相关性分析

Pearson 直线相关分析结果显示,网膜素 1 与 NO 呈显著正相关,与收缩压、舒张压、平均动脉压、脉压、LVMI 呈显著负相关( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ;表 4)。

### 2.5 SBP、DBP、LVMI 与相关指标的多元线性逐步回归分析

(1)以 SBP 作为因变量,以网膜素 1、NO、吸烟史(无 = 0,有 = 1)、年龄、BMI、高血压家族史(无 = 0,有 = 1)、高血压病程等 7 个可能影响的因素作为自变量进行多元线性逐步回归分析( $\alpha_{入} = 0.05$ ,  $\alpha_{出} = 0.10$ ),结果显示 SBP 的独立影响因素为网膜素 1,SBP 的多元线性回归方程为:SBP = 204.209 - 2.140  $\times$  网膜素 1。决定系数  $R^2 = 0.508$ ,逐步拟合的多元线性回归方程的自变量能够解释因变量(SBP)的百分比为 50.8%。经  $F$  检验( $F = 54.724$ ,  $P = 0.00$ ),所拟合的回归方程有统计学意义(表 5)。

表 1. 3 组一般资料比较

Table 1. Comparison of general data among the three groups

项 目	对照组( <i>n</i> = 32)	高血压无 LVH 组( <i>n</i> = 30)	高血压伴 LVH 组( <i>n</i> = 25)	<i>P</i> 值
男/女(例)	16/16	15/15	13/12	0.698
年龄(岁)	50.2 ± 7.6	51.2 ± 7.9	52.1 ± 7.7	0.634
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 1.8	22.9 ± 1.6	22.6 ± 1.5	0.757
吸烟史(例)	27	16 <sup>a</sup>	14 <sup>a</sup>	0.004
高血压家族史(例)	9	19 <sup>a</sup>	18 <sup>a</sup>	0.000
高血压病程(月)	0	28.2 ± 6.6 <sup>a</sup>	49.6 ± 13.8 <sup>ab</sup>	0.000
心率(次/分)	71.5 ± 14.7	73.3 ± 8.5	75.6 ± 9.1	0.415
SBP(mmHg)	115.0 ± 11.9	160.9 ± 7.5 <sup>a</sup>	169.9 ± 6.5 <sup>ab</sup>	0.000
DBP(mmHg)	72.7 ± 5.9	98.3 ± 5.4 <sup>a</sup>	103.0 ± 4.4 <sup>ab</sup>	0.000
MABP(mmHg)	86.7 ± 7.3	119.2 ± 5.1 <sup>a</sup>	125.3 ± 4.6 <sup>ab</sup>	0.000
PP(mmHg)	42.3 ± 8.6	62.6 ± 7.4 <sup>a</sup>	67.0 ± 5.0 <sup>ab</sup>	0.000
血糖(mmol/L)	4.8 ± 0.2	4.9 ± 0.5	4.8 ± 0.4	0.188
谷丙转氨酶(U/L)	20.4 ± 7.2	20.2 ± 8.2	20.4 ± 4.9	0.992
尿酸(μmol/L)	306.1 ± 60.4	296.9 ± 57.1	315.6 ± 7.1	0.544
肌酐(μmol/L)	76.6 ± 13.4	78.8 ± 14.8	77.1 ± 17.9	0.841
总胆固醇(mmol/L)	4.4 ± 0.7	4.4 ± 1.0	4.5 ± 0.7	0.796
甘油三酯(mmol/L)	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4	1.1 ± 0.3	0.983
HDLC(mmol/L)	1.5 ± 0.3	1.7 ± 0.5	1.5 ± 0.3	0.083
LDLC(mmol/L)	2.4 ± 0.5	2.2 ± 0.8	2.4 ± 0.6	0.349

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与高血压无 LVH 组比较。

表 2. 3 组左心室重构指标比较

Table 2. Comparison of left ventricular remodeling indexes among the three groups

分 组	<i>n</i>	IVST(cm)	LVPWT(cm)	LVIDd(cm)	LVMI(g/m <sup>2</sup> )
对照组	32	0.75 ± 0.10	0.74 ± 0.10	4.32 ± 0.34	62.25 ± 15.88
高血压无 LVH 组	30	0.87 ± 0.10 <sup>a</sup>	0.86 ± 0.11 <sup>a</sup>	4.69 ± 0.40 <sup>a</sup>	87.00 ± 15.12 <sup>a</sup>
高血压伴 LVH 组	25	1.00 ± 0.07 <sup>ab</sup>	1.02 ± 0.07 <sup>ab</sup>	5.31 ± 0.45 <sup>ab</sup>	126.22 ± 13.90 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与高血压无 LVH 组比较。

表 3. 3 组血浆网膜素 1、NO 水平比较

Table 3. Comparison of plasma omentin-1 and NO levels among the three groups

分 组	<i>n</i>	网膜素 1(μg/L)	NO(μmol/L)
对照组	32	24.7 ± 3.8	21.0 ± 1.4
高血压无 LVH 组	30	19.9 ± 1.9 <sup>a</sup>	16.3 ± 1.8 <sup>a</sup>
高血压伴 LVH 组	25	16.4 ± 2.5 <sup>ab</sup>	14.9 ± 2.3 <sup>ab</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与高血压无 LVH 组比较。

表 4. 网膜素 1 与有关指标的相关性分析

Table 4. Correlation analysis between omentin-1 and observation indexes

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
NO	0.565	0.00
SBP	-0.713	0.00
DBP	-0.699	0.00
MABP	-0.788	0.00
PP	-0.311	0.02
LVMI	-0.675	0.00

表 5. 以 SBP 为因变量的多元线性逐步回归分析

Table 5. Multiple linear regression and multiple stepwise regression with SBP as the dependent variable

变 量	b	B	t	P
常数项	204.209	-	38.121	0.00
网膜素 1	-2.140	-0.713	-7.398	0.00

(2)以 DBP 作为因变量,以网膜素 1、NO、吸烟史(无=0,有=1)、年龄、BMI、高血压家族史(无=0,有=1)、高血压病程等 7 个可能影响的因素作为自变量进行多元线性逐步回归分析( $\alpha_{\lambda}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$ ),结果显示 DBP 的独立影响因素为网膜素 1, DBP 的多元线性回归方程为:  $DBP = 125.759 - 1.382 \times \text{网膜素 1}$ 。决定系数  $R^2 = 0.488$ , 逐步拟合的多元线性回归方程的自变量能够解释因变量(DBP)的百分比为 48.8%。经  $F$  检验( $F = 50.542, P = 0.00$ ), 所拟合的回归方程有统计学意义(表 6)。

表 6. 以 DBP 为因变量的多元线性逐步回归分析

Table 6. Multiple linear regression and multiple stepwise regression with DBP as the dependent variable

变 量	b	B	t	P
常数项	125.759	-	34.918	0.00
网膜素 1	-1.382	-0.699	-7.109	0.00

(3)以 LVMI 作为因变量,以网膜素 1、NO、高血压病程、BMI、SBP、DBP、MABP、PP 等 8 个可能影响的因素作为自变量进行多元线性逐步回归分析( $\alpha_{\lambda}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$ ),结果显示 LVMI 的独立影响因素为网膜素 1、高血压病程, LVMI 的多元线性回归方程为:  $LVMI = 210.462 - 5.980 \times \text{网膜素 1} + 0.103 \times \text{高血压病程}$ 。决定系数  $R^2 = 0.507$ , 逐步拟合的多元线性回归方程的自变量能够解释因变量(LVMI)的百分比为 50.7%。经  $F$  检验( $F = 26.772, P = 0.02$ ), 所拟合的回归方程有统计学意义(表 7)。

表 7. 以 LVMI 为因变量的多元线性逐步回归分析

Table 7. Multiple linear regression and multiple stepwise regression with LVMI as the dependent variable

变 量	b	B	t	P
常数项	210.462	-	13.154	0.00
网膜素 1	-5.980	-0.677	-6.953	0.00
高血压病程	0.103	0.228	2.342	0.02

### 3 讨 论

高血压是由遗传因素、环境因素、生活方式等各种因素共同所致,多种神经、内分泌、细胞因子参与其发病过程,如内皮系统、交感神经-肾上腺髓质系统、利钠肽系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin angiotensin aldosterone system, RAAS)等,其中神经内分泌在原发性高血压发生发展过程中起了极其重要的作用。大量研究<sup>[7-9]</sup>表明,脂肪组织能够分泌多种具有生物活性的物质如脂肪因子,它们与肥胖、糖尿病、免疫炎症、血管内皮功能有着密切联系。研究表明,一些脂肪因子通过各种机制影响着游离血管的舒缩性<sup>[10-12]</sup>,和高血压的发生发展密切相关。

网膜素 1 是一种新的内源性的特异性表达于网膜脂肪组织的蛋白质,是 Yang 等<sup>[3]</sup>于 2003 年在对人类脂肪组织的基因表达序列标签(expression sequence tag, EST)进行测序时发现的。网膜素 1 具有调节代谢、炎症及免疫反应和改善胰岛素抵抗等多种重要的生物学功能,并与肥胖、糖尿病、免疫炎症、血管内皮功能有着密切联系。因其具有广泛的生物学效应,国内外学者对其进行了深入的研究。网膜素结构基因位于染色体 1q22-23 上,分子量大约为 35 kDa,由 313 个氨基酸组成,理论等电点为 5.51<sup>[13]</sup>。网膜素广泛分布于人类网膜脂肪组织中,同时也表达于胎盘、卵巢、心脏和肺等。网膜素有网膜素 1 和网膜素 2 两种类型,网膜素 1 是血液循环中的主要形式。

本研究中观察到原发性高血压患者血浆网膜素 1、NO 的水平较正常人明显降低,相关分析显示网膜素 1 与血浆 NO 呈显著正相关,与 SBP、DBP、MABP 呈显著负相关;多元线性逐步回归分析显示网膜素 1 与 SBP、DBP 呈独立相关。正常血压的维持除了有赖于心脏有效泵血外,还和外周血管内皮功能密切相关。血管内皮除了发挥屏障作用外,还能分泌和释放多种具有血管活性的物质,如具有收缩血管作用的内皮素 1、血管紧张素 II、血管内皮收缩因子、血栓素 A2,具有舒张血管作用的一氧化氮、花生四烯酸代谢产物前列环素 II、血管内皮舒张因子。正常情况下,血管内皮产生的上述收缩血管因子和舒张血管因子保持动态平衡,血压保持正常状态<sup>[14]</sup>。在应激、炎症、缺血、缺氧、损伤等情况下,血管内皮功能紊乱或丧失。研究表明,血管内皮功能障碍是高血压的病理基础,在高血压的发生发展中

起着重要作用,与心血管事件初发和再发密切相关<sup>[15]</sup>。NO 作为维持血管稳态最重要的舒血管因子之一,在高血压的研究中一直备受关注。国外研究表明网膜素 1 对预先用去甲肾上腺素处理的主动脉有血管舒张作用,其机制为网膜素 1 可增加血管内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的 1117 位氨基酸的磷酸化从而促进血管内皮产生 NO。网膜素 1 同时对游离肠系膜动脉也有舒张作用,表明其对阻力血管也发挥着重要作用。血浆网膜素 1 降低,血管内皮功能紊乱导致血管内皮 eNOS 磷酸化减少,内皮 NO 产生减少,从而引起血压升高。我国学者研究显示,原发性高血压患者血浆网膜素 1 水平比对照组降低;本研究中观察到原发性高血压患者血浆网膜素 1 较正常人降低,与国内研究结果一致。因此,低网膜素 1 血症可能是原发性高血压的一个发病机制。

左心室肥厚是高血压最常见的靶器官损害之一。随着患者高血压病程的延长,心脏后负荷持续性增加,收缩末期心室壁张力持续性增强,心肌形态学上发生改变,出现左心室肥厚<sup>[16]</sup>。流行病学调查显示,在中国高血压患者左心室肥厚患病率为 25%~35%。左心室肥厚增加中风、冠心病、充血性心力衰竭、心律失常、心脏性猝死的危险性,与心血管疾病患病率、死亡率和全因死亡率密切相关<sup>[17-18]</sup>。因此,早期抑制左心室肥厚可有效减少其并发症的发生发展。

本研究中观察到高血压伴 LVH 组血浆网膜素 1、NO 水平较高血压无 LVH 组明显降低,Pearson 相关分析显示网膜素 1 与 LVMI 呈负相关;多元线性逐步回归分析显示,控制高血压家族史、吸烟、体质指数、血压、NO 后,网膜素 1、高血压病程是 LVMI 的独立影响因素。长期血压升高,动脉管壁上弹性纤维向非弹性纤维转化,导致动脉纤维性硬化、管壁增厚、管腔狭窄,致使周围血管阻力进一步增加;同时交感神经兴奋性增高,释放的儿茶酚胺类物质可刺激心肌细胞蛋白质合成,血液循环和心肌局部 RAAS 的血管紧张素 II、醛固酮可刺激心肌细胞肥大和心肌细胞外基质形成<sup>[19]</sup>。随着高血压病程的延长,上述病理过程加重,左心室肥厚形成。研究表明网膜素 1 通过抑制 p38/JNK 通路抑制血管内皮的血管细胞黏附分子 1 表达<sup>[20]</sup>。Zhong 等<sup>[21]</sup>研究发现网膜素 1 能够通过细胞外信号调节激酶/核因子  $\kappa$ B 途径抑制肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 诱导的黏附分子表达。上述研究表明,网膜素 1 能够抑制血管内皮炎症,调节血管内皮

功能。Bartunek 等<sup>[22]</sup>为了研究 eNOS 与高血压左心室肥厚的关系,长期给正常血压大鼠应用 NOS 抑制剂,结果导致大鼠血压升高、心肌肥厚。Matter 等<sup>[23]</sup>从冠状动脉内往左心室肥厚患者注入 NO 供体后,能抑制心脏胶原纤维的增生,抑制心肌重构,逆转左心室肥厚。外源性网膜素 1 可增加大鼠游离血管 eNOS 磷酸化,促进 NO 产生。Yamawaki 等<sup>[24]</sup>以人体脐静脉内皮细胞为研究对象,结果发现网膜素 1 能够诱导腺苷酸活化蛋白激酶 172 位苏氨酸、eNOS 1117 位丝氨酸磷酸化,抑制 JNK 磷酸化,抑制 TNF- $\alpha$  诱导的环氧合酶 2 表达。

综上所述,血浆网膜素 1 降低,导致血管内皮功能紊乱,血管内皮 NO 产生减少,心脏前后负荷增加,血管生成减少,促进心肌细胞肥大、心肌成纤维细胞形成、心肌细胞外基质蛋白合成。网膜素 1 通过多种途径影响心肌重构的病理生理过程,它可能是原发性高血压患者左心室肥厚的一个独立预测指标。

#### [参考文献]

- [1] 张伟,张连峰. 高血压左心室肥厚机制的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(9): 63-68.
- [2] Northcott JM, Yeganeh A, Taylor CG, et al. Adipokines and the cardiovascular system: mechanisms mediating health and disease[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2012, 90(8): 1 029-059.
- [3] Yang RZ, Huang Q, Xu A, et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 310(3): 927-935.
- [4] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 290(6): E1 253-261.
- [5] Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, et al. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393(4): 668-672.
- [6] 黄瑞,龙莉娟. 42 例原发性高血压患者血浆网膜素 1 水平及与血压、胰岛素抵抗的关系[J]. 重庆医学, 2012, 41(13): 1 290-292.
- [7] Strisciuglio T, Galasso G, Leosco D, et al. Adipokines and coronary artery disease[J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2012, 78(3): 120-128.
- [8] Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(3): 307-310.

- [9] Al-Suhaimi EA, Shehzad A. Leptin, resistin and visfatin; the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity[J]. *Eur J Med Res*, 2013, 18(1): 12.
- [10] Xi W, Satoh H, Kase H, et al. Stimulated HSP90 binding to eNOS and activation of the PI3-Akt pathway contribute to globular adiponectin-induced NO production: vasorelaxation in response to globular adiponectin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(1): 200-205.
- [11] Cheng KK, Lam KS, Wang Y, et al. Adiponectin-induced endothelial nitric oxide synthase activation and nitric oxide production are mediated by APPL1 in endothelial cells[J]. *Diabetes*, 2007, 56(5): 1 387-394.
- [12] Gentile MT, Vecchione C, Marino G, et al. Resistin impairs insulin-evoked vasodilation[J]. *Diabetes*, 2008, 57(3): 577-583.
- [13] Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1732(1-3): 96-102.
- [14] Savoia C, Sada L, Zezza L, et al. Vascular inflammation and endothelial dysfunction in experimental hypertension[J]. *Int J Hypertens*, 2011, 2011: 281-240.
- [15] Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(7): 1 149-160.
- [16] Schmieder RE. End organ damage in hypertension[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(49): 866-873.
- [17] Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study[J]. *N Engl J Med*, 1990, 322(22): 1 561-566.
- [18] Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, et al. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension[J]. *Hypertension*, 2000, 35(2): 580-586.
- [19] Lund O, Emmertsen K, Dorup I, et al. Regression of left ventricular hypertrophy during 10 years after valve replacement for aortic stenosis is related to the preoperative risk profile[J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(15): 1 437-446.
- [20] Kazama K, Usui T, Okada M, et al. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF-alpha-induced superoxide production in vascular smooth muscle cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 686(1-3): 116-123.
- [21] Zhong X, Li X, Liu F, et al. Omentin inhibits TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF-kappa B pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 401-406.
- [22] Bartunek J, Weinberg EO, Tajima M, et al. Chronic N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension: novel molecular adaptation to systolic load in absence of hypertrophy[J]. *Circulation*, 2000, 101(4): 423-429.
- [23] Matter CM, Mandinov L, Kaufmann PA, et al. Effect of NO donors on LV diastolic function in patients with severe pressure-overload hypertrophy[J]. *Circulation*, 1999, 99(18): 2 396-401.
- [24] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(2): 339-343.

(此文编辑 曾学清)