

# 盐水负荷试验盐敏感者的大动脉弹性变化及其与C反应蛋白和单核细胞趋化蛋白1的相关性研究\*

卫娜, 杨小丽, 尚亮

(陕西省人民医院西院二病区, 西安 710068)

**摘要:**目的 观察人群中盐敏感者的大动脉弹性变化及其与C反应蛋白、单核细胞趋化蛋白1的相关性。方法 选择原发性高血压患者64例以及正常对照组60例,通过口服盐水负荷试验及速尿缩容法将人群分别分为盐敏感者(SS)以及盐不敏感者(SR)。通过检测脉压指数、脉压、踝踝脉搏波传导速度(baPWV)作为大动脉弹性指标,使用ELISA法测定各组血清C反应蛋白(CRP)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),并观察其与大动脉弹性指标之间的相关性。结果 对照组中盐敏感者的脉压,baPWV明显高于盐不敏感者( $61 \pm 18$  vs  $53 \pm 9$  mmHg,  $t=7.71$ ,  $P<0.05$ ;  $13.1 \pm 1.9$  vs  $11.9 \pm 2.8$  m/s,  $t=3.65$ ,  $P<0.05$ );高血压组盐敏感者的脉压,baPWV亦高于盐不敏感者( $71 \pm 15$  vs  $63 \pm 17$  mmHg,  $t=13.86$ ,  $P<0.05$ ;  $15.7 \pm 2.1$  vs  $14.3 \pm 1.8$  m/s,  $t=4.04$ ,  $P<0.05$ ),差异均有统计学意义。对照组中盐敏感者的CRP, MCP-1水平高于盐不敏感者( $6.89 \pm 2.75$  vs  $5.24 \pm 1.55$  mg/L,  $t=22.02$ ,  $P<0.05$ ;  $155.32 \pm 20.66$  vs  $100.11 \pm 10.75$  pg/ml,  $t=75.97$ ,  $P<0.05$ );高血压组中盐敏感者的CRP, MCP-1水平亦高于盐不敏感者( $8.28 \pm 3.61$  vs  $7.02 \pm 2.53$  mg/L,  $t=21.86$ ,  $P<0.05$ ;  $260.42 \pm 35.59$  vs  $200.18 \pm 45.17$  pg/ml,  $t=63.72$ ,  $P<0.05$ ),差异均有统计学意义。CRP, MCP-1与脉压( $r=0.451, 0.374$ ,  $P<0.05$ ), baPWV( $r=0.390, 0.237$ ,  $P<0.05$ )呈正相关性。结论 与盐不敏感者比较,盐敏感者的大动脉弹性降低,炎症反应可能参与了其大动脉弹性降低的过程。

**关键词:**盐敏感性;大动脉弹性;C反应蛋白;单核细胞趋化蛋白-1

中图分类号:R392.1 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)02-049-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.015

## Relation between C-reaction Protein, Monocyte Chemoattractant Protein1 and the Change of Arterial Elasticity in Salt Sensitivity Patients

WEI Na, YANG Xiao-li, SHANG Liang

(Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

**Abstract: Objective** To investigate the change of arterial elasticity in salt sensitivity patients and relation between inflammatory factors level. **Methods** 60 healthy people and 64 mild to moderate hypertensive patients were recruited in this study. According to acute oral saline loading and furosemide volume-depletion tests, patients were divided into salt-sensitive group (SS) and non-salt-sensitive group (SR). The serum C-reaction protein (CRP) and monocyte chemoattractant protein1 (MCP-1) were measured by ELISA assay. Arterial elasticity was reflected by detecting pulse pressure (PP), pulse pressure index (PPI), ankle arteries-brachial artery pulse wave velocity (baPWV), and its relationship to CRP and MCP-1 were observed. **Results** In the control group, pulse pressure (PP), ankle arteries-brachial artery pulse wave velocity (baPWV) were increased in SS group ( $61 \pm 18$  vs  $53 \pm 9$  mmHg,  $t=7.71$ ,  $P<0.05$ ;  $13.1 \pm 1.9$  vs  $11.9 \pm 2.8$  m/s,  $t=3.65$ ,  $P<0.05$ ). In the hypertension group, the PP and baPWV were increased in SS group ( $71 \pm 15$  vs  $63 \pm 17$  mmHg,  $t=13.86$ ,  $P<0.05$ ;  $15.7 \pm 2.1$  vs  $14.3 \pm 1.8$  m/s,  $t=4.04$ ,  $P<0.05$ ). In the control group, the CRP, MCP-1 were increased in SS group ( $6.89 \pm 2.75$  vs  $5.24 \pm 1.55$  mg/L,  $t=22.02$ ,  $P<0.05$ ;  $155.32 \pm 20.66$  vs  $100.11 \pm 10.75$  pg/ml,  $t=75.97$ ,  $P<0.05$ ). In the hypertension group, the CRP and MCP-1 were increased in SS group ( $8.28 \pm 3.61$  vs  $7.02 \pm 2.53$  mg/L,  $t=21.86$ ,  $P<0.05$ ;  $260.42 \pm 35.59$  vs  $200.18 \pm 45.17$  pg/ml,  $t=63.72$ ,  $P<0.05$ ). The serum CRP and MCP-1 were positively correlated with PP ( $r=0.451, 0.374$ ,  $P<0.05$ ) and baPWV ( $r=0.390, 0.237$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The arterial elasticity of SS was decreased compared with the SR, the increase of inflammatory factors may promote the arterial elasticity.

**Keywords:** salt sensitivity; arterial elasticity; C-reaction protein; monocyte chemoattractant protein1

随着对动脉疾病的深入研究,人们逐渐认识到大动脉壁结构和功能受损是各种心血管疾病发生的基础。研究发现,高血压患者中的盐敏感者与盐

不敏感者比较,更容易出现各种终末器官的损害,比如内皮功能失调、左室肥厚、肾脏损害以及胰岛素抵抗增加等等<sup>[1]</sup>。炎症反应在动脉硬化以及高

\* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2012K15-01-04)。

作者简介:卫娜(1982-),女,硕士,主治医师,主要从事老年医学工作, Tel:18992859729, E-mail:weina20071@126.com。

血压的发生、发展过程中起着重要作用,减轻炎症反应会降低动脉硬化的程度<sup>[2]</sup>。本研究观察正常人及高血压患者中盐敏感者的大动脉弹性变化并观察其与炎症因子的相关性。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 收集来我院就诊的原发性高血压患者,共计64例,其中女性患者30例,男性患者34例。入选患者均为初诊高血压,按照2010年修订版中国高血压防治指南作为诊断标准,近期至少2周内未服用任何降压药物。再次选择年龄、性别相似的血压正常者,共计60例作为对照组,其中女性25例,男性35例。排除标准:糖尿病患者;严重心、脑血管意外患者;继发性高血压患者;急慢性感染;伴有明显肝肾功损害患者;甲状腺功能亢进或有其他内分泌疾病者;患有其他疾病如恶性肿瘤患者。高血压组、对照组的盐敏感者、盐不敏感者在血糖, TG, TC, LDL, HDL等方面均无差异。

1.2 仪器与试剂 日本OMRON公司生产的科林动脉硬化测定仪;武汉博士德公司提供的ELISA试剂盒。

## 1.3 方法

1.3.1 血压测量:由专业人员进行测量,受试者血压测量前至少安静休息10 min以上,坐位,采用袖带汞柱式血压计测量右上臂血压,每人连续测量3次,每次时间间隔2 min,取3次数据的平均值作为测量数据。

1.3.2 盐敏感性的判定方法:本实验采用的是口服盐水负荷试验以及速尿缩容方法;清晨检查者安静休息30 min后,测量血压3次,取3次血压的平均值作为基础血压。随后让受检者在2 h内口服

生理盐水2 000 ml,2 h后再口服呋塞米40 mg。从口服生理盐水到速尿2 h末期间,每1 h测量1次血压。凡是平均动脉压于口服盐水负荷2 h末较试验前升高与利钠试验2 h末较服药前血压下降之和 $\geq 15$  mmHg者判定为盐敏感者(SS),小于者则为盐不敏感者(SR)。

1.3.3 动脉弹性测定:baPWV测定:本研究使用测定记录肱动脉-日本OMRON公司生产的科林动脉硬化测定仪踝动脉脉搏波传导速度(baPWV),分别测量5次取平均值记录。

1.3.4 脉压测定:所有研究对象均于盐水负荷实验前三日使用美国Spacelabs全自动无创袖带式血压监测仪进行24 h动态血压监测。袖带置于左上臂,白天每间隔20 min测量1次血压(6:00~22:00),夜间每隔30 min测量1次血压(22:01~5:59),选用24 h的脉压(PP)和脉压指数(PPI=PP/SBP)作为监测对象,记录时间大于24 h。

1.3.5 CRP, MCP-1测定:所有研究者均于盐水负荷试验前一日,空腹12 h采取静脉血检测常规生化指标,如血糖,血脂等,样本均使用我院自动生化仪进行测定。空腹采静脉血5~10 ml,离心后取血清-20℃冷藏,采用ELISA法测定CRP, MCP-1。

1.4 统计学分析 所有数据均输入计算机,用SPSS16.0统计软件进行分析处理,实验数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间均数比较采用 $t$ 检验;CRP, MCP-1水平与脉压、脉压指数, baPWV之间的关系进行Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果 见表1。

表1 各组实验结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组				高血压组			
	SR	SS	$t$ 值	$P$ 值	SR	SS	$t$ 值	$P$ 值
脉压(mmHg)	53 $\pm$ 9	61 $\pm$ 18	7.71	<0.05	63 $\pm$ 17	71 $\pm$ 15	13.86	<0.05
脉压指数	0.38 $\pm$ 0.01	0.42 $\pm$ 0.08	3.01	<0.05	0.43 $\pm$ 0.05	0.46 $\pm$ 0.07	14.61	<0.05
baPWV(m/s)	11.9 $\pm$ 2.8	13.1 $\pm$ 1.9	3.65	<0.05	14.3 $\pm$ 1.8	15.7 $\pm$ 2.1	4.04	<0.05
CRP(mg/L)	5.24 $\pm$ 1.55	6.89 $\pm$ 2.75	22.02	<0.05	7.02 $\pm$ 2.53	8.28 $\pm$ 3.61	21.86	<0.05
MCP-1(pg/ml)	100.11 $\pm$ 10.75	155.32 $\pm$ 20.66	75.97	<0.05	200.18 $\pm$ 45.17	260.42 $\pm$ 35.59	63.72	<0.05

2.1 各组大动脉弹性指标的比较 高血压盐敏感者较盐不敏感者脉压升高(71 $\pm$ 15 vs 63 $\pm$ 17 mmHg,  $t=13.86$ ,  $P < 0.05$ ), 脉压指数亦升高(0.46 $\pm$ 0.07 vs 0.43 $\pm$ 0.05,  $t=14.61$ ,  $P < 0.05$ )。对照组盐敏感者较盐不敏感者的脉压升高(61 $\pm$ 18 vs

53 $\pm$ 9 mmHg,  $t=7.71$ ,  $P < 0.05$ ), 脉压指数也升高(0.42 $\pm$ 0.08 vs 0.38 $\pm$ 0.01,  $t=3.01$ ,  $P < 0.05$ )。

高血压组盐敏感者较盐不敏感者 baPWV 升高(15.7 $\pm$ 2.1 vs 14.3 $\pm$ 1.8 m/s,  $t=4.04$ ,  $P <$

0.05)。对照组盐敏感者较盐不敏感者 baPWV 也升高( $13.1 \pm 1.9$  vs  $11.9 \pm 2.8$  m/s,  $t=3.65$ ,  $P<0.05$ );

2.2 各组 CRP, MCP-1 水平比较 血压正常盐敏感者较盐不敏感者 CRP 水平升高( $6.89 \pm 2.75$  vs  $5.24 \pm 1.55$  mg/L,  $t=22.02$ ,  $P<0.05$ ); 高血压组盐敏感者较盐不敏感者 CRP 水平亦升高( $8.28 \pm 3.61$  vs  $7.02 \pm 2.53$  mg/L,  $t=21.86$ ,  $P<0.05$ ); 差异均有统计学意义。

血压正常盐敏感者较盐不敏感者 MCP-1 水平升高( $155.32 \pm 20.66$  vs  $100.11 \pm 10.75$  pg/ml,  $t=75.97$ ,  $P<0.05$ ); 高血压组盐敏感者较盐不敏感者 MCP-1 水平亦升高( $260.42 \pm 35.59$  vs  $200.18 \pm 45.17$  pg/ml,  $t=63.72$ ,  $P<0.05$ ); 差异均有统计学意义。

2.3 CRP, MCP-1 与大动脉弹性指标的相关性分析 血压正常对照组及高血压组患者的 CRP, MCP-1 水平与 baPWV ( $r=0.390, 0.237$ ,  $P<0.05$ ), 脉压 ( $r=0.451, 0.374$ ,  $P<0.05$ ) 均呈正相关性。

3 讨论 我国高血压患者目前已超过 2 亿, 高血压已经成为我国重要的心血管疾病危险因素之一。原发性高血压是一种遗传以及环境因素相互作用的疾病, 而盐则是其重要的环境因素之一, 人群内不同的个体对盐负荷或者限盐后表现出不同的血压反应, 此即是盐敏感性问题。

盐敏感性可以增加高血压病人及正常人的致病率, 以及降低生存率。有研究表明血压盐敏感性具有潜在的危险性, 在剔除了年龄的影响后, 盐敏感性是导致死亡的一个独立危险因素。Weinberger<sup>[3]</sup>对血压正常的盐敏感者进行了一项长达 27 年的随访, 研究发现盐敏感者的远期累计死亡率和高血压者相当, 而盐不敏感者的生存率则明显提高。Morimoto 也发现高血压盐敏感者的 18 年远期累积心血管事件发生率高于盐不敏感者, 盐敏感性是原发性高血压的一个危险因素。盐敏感者通常表现有一系列的生化代谢及内分泌异常, 主要表现为: 肾脏潴钠倾向、钠的代谢异常、胰岛素抵抗性增加、交感神经调节缺陷以及血管内皮功能失调等等。

作为反映动脉弹性参数的脉压, 其在预测心脑血管疾病等方面较收缩压和舒张压更有价值, 脉压是心血管疾病发生以及死亡的独立危险因素, 而脉压指数则能更好地反映动脉硬化。以循证医学为基础的许多大型的临床试验结果都显示: 脉压以及单纯的收缩期高血压增大都是高血压心脑血管并发症发生、死亡的重要危险因素之一<sup>[4]</sup>, 研究还显

示脉压是高血压靶器官损害的独立危险因素, 与收缩压、舒张压相比较, 脉压是更强的靶器官损害以及死亡发生的预测指标<sup>[5]</sup>。在一项前瞻性随访中发现, 脉压  $\geq 63$  mmHg 的患者心肌梗死和脑卒中发生率与病死率明显高于脉压  $\leq 46$  mmHg 的患者。

现在已经有许多无创的检测指标如脉搏波传导速度(PWV)能反映大动脉弹性及管壁僵硬, PWV 的测定方法快捷、简单、重复性好, 其测定的主要是大动脉弹性。国外许多关于动脉弹性的研究已将 PWV 作为评价的指标, 近期也有文献报道脉搏波传导速度是动脉僵硬的一种标记物并且有很好的临床实践性<sup>[6]</sup>。本研究采用脉压、脉压指数、baPWV 等多项指标作为评价大动脉弹性的指标。本研究发现对照组的盐敏感者较盐不敏感者的脉压、脉压指数、baPWV 明显升高, 高血压患者中盐敏感者的脉压、脉压指数、baPWV 也明显升高, 结果证明无论血压正常的盐敏感者还是高血压组的盐敏感者其大动脉弹性均较盐不敏感者降低。

CRP 是动脉疾病患者体内炎症反应应答的标志物之一, 在动脉粥样硬化的形成过程中, 它通过与极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白结合形成相应的复合物, 该复合物再激活经典补体途径诱导泡沫细胞的形成, 进而促进了动脉粥样硬化的发生。有研究显示 CRP 水平对 2 型糖尿病患者并发动脉粥样硬化有较高的预测阳性率<sup>[7]</sup>。MCP-1 又称单核细胞趋化和激活因子, 其属于 CC 亚家族成员之一, MCP-1 是由机体的多种细胞比如巨噬细胞、单核细胞、血管内皮细胞等合成, 并且分泌到外周血液的一类趋化蛋白, 它可以特异的激活和趋化血液中的淋巴细胞以及单核细胞到炎症部位, 进而引起血管的慢性炎症。有研究显示, MCP-1 在高血压血管并发症的发生、发展过程中起到了非常重要的作用<sup>[8]</sup>。国内有实验报道 MCP-1 mRNA 表达水平升高参与了正常高值血压者动脉硬化的病理生理过程<sup>[9]</sup>。本实验研究显示高血压及血压正常的盐敏感者较盐不敏感者的 CRP, MCP-1 水平均明显升高, 结果提示盐敏感者体内的炎症反应增强。研究亦显示各组血清的 CRP, MCP-1 水平与大动脉弹性指标如脉压指数、baPWV 之间有相关性, 提示 CRP, MCP-1 等炎症反应指标可能与盐敏感者的大动脉弹性降低有关。

通过本研究发现与盐不敏感者比较, 盐敏感者的大动脉弹性降低, 炎症反应可能参与了其大动脉弹性降低的过程。所以应尽早排查人群中的盐敏感者并及早通过控制炎症反应, 可能会减轻盐敏感性的靶器官损害。

## 参考文献:

- [1] Choi HY, Park HC, Ha SK. Salt sensitivity and hypertension: a paradigm shift from kidney malfunction to vascular endothelial dysfunction [J]. *Electrolyte Blood Press*, 2015, 13(1): 7-16.
- [2] Van Bussel BC, Schouten F, Henry RM, et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period [J]. *Hypertension*, 2011, 58(4): 588-95.
- [3] Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, et al. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans [J]. *Hypertension*, 2001, 37 [part 2]: 429-432.
- [4] Zhao L, Song Y, Donq P, et al. Brachial pulse pressure and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: a meta-analysis of prospective observational studies [J]. *J Clin Hypertens*, 2014, 16(9): 678-85.
- [5] White WB. The systolic blood pressure versus pulse pressure controversy [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87(11): 1278-1281.
- [6] Rocha E. Pulse wave velocity: a marker of arterial stiffness and its applicability in clinical practice [J]. *Rev Port Cardiol*, 2011, 30(9): 699-702.
- [7] 宋立彪, 宋 瑛, 裴 峰, 等. 血清高敏 C 反应蛋白水平对 2 型糖尿病患者并发动脉粥样硬化的监测意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(5): 126-128, 131.
- [8] Song LB, Song Y, Pei F, et al. Monitor signification of high sensitive C-reactive protein level in patient with type 2 diabetes complicated with atherosclerosis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2013, 28(5): 126-128, 131.
- [9] Sardo MA, Campo S, Mandraffion G, et al. Tissue factor and monocyte chemoattractant protein1 expression in hypertensive individuals with normal or increased carotid intima-media wall thickness [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(5): 814-823.
- [10] 王舒健, 路方红, 赵振东, 等. 正常高值血压者单核细胞趋化因子 1 与动脉僵硬度的相关性 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(7): 663-667.
- [11] Wang SJ, Lu FH, Zhao ZD, et al. Relationship between monocyte chemoattractant protein1 and arterial stiffness in prehypertensives [J]. *Chinese Journal of Hypertension*, 2011, 19(7): 663-667.

收稿日期: 2015-12-05

修回日期: 2016-02-23

(上接 48 页) AR 的发生和发展具有重要意义, 对预防和治疗儿童 AR 具有重要的临床意义, 为儿童 AR 临床治疗提供新的方向。

## 参考文献:

- [1] Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis [J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100(6): 576-582.
- [2] Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, et al. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 152(1 Suppl): S1-43.
- [3] Luo Y, Deng Y, Tao Z, et al. Regulatory effect of microRNA-135a on the Th1/Th2 imbalance in a murine model of allergic rhinitis [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(4): 1105-1110.
- [4] Mou Z, Shi J, Tan Y, et al. Association between TIM-1 gene polymorphisms and allergic rhinitis in a Han Chinese population [J]. *J Invest Allergol Clin Immunol*, 2010, 20(1): 3-8.
- [5] Curtiss ML, Gorman JV, Businga TR, et al. Tim-1 regulates Th2 responses in an airway hypersensitivity model [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(3): 651-661.
- [6] Lin Z, Zhou L, Luo X, et al. Suppression of TIM-1 predicates clinical efficacy of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in children [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2013, 77(8): 1345-1349.
- [7] Liu W, Luo R, Chen Y, et al. Interleukin-31 promotes helper T cell type-2 inflammation in children with allergic rhinitis [J]. *Pediatr Res*, 2015, 77(1): 20-28.
- [8] 任兴斌, 诸葛宝忠, 季海生. 湿疹患者外周血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞和血清 IL-4, IL-10, TGF- $\beta$  检测及临床研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2010, 25(3): 131-136.
- [9] Ren XB, Zhuge BZ, Ji HS. Detection of nTreg cell and IL-4, IL-10, TGF $\beta$ 3 in peripheral blood of eczema patients and its clinical significance [J]. *Journal of Modern Laboratory Medical*, 2010, 25(3): 131-136.
- [10] Kuchroo VK, Umetsu DT, de Kruffy RH, et al. The TIM gene family: emerging roles in immunity and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(6): 454-462.
- [11] de Souza AJ, Oriss TB, O'malley KJ, et al. T cell Ig and mucin 1 (TIM-1) is expressed on in vivo-activated T cells and provides a costimulatory signal for T cell activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(47): 17113-17118.

收稿日期: 2015-08-04

修回日期: 2015-12-31