

促肾上腺皮质激素,皮质醇节律变化 与原发性高血压的关系探讨*

江 梅,狄长春,郭 磊,申黎阳,段红兴

(焦作市第二人民医院,河南理工大学第一附属医院,河南焦作 454001)

摘要:目的 探讨不同时间点血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)与皮质醇(Cor)节律变化与原发性高血压的关系。方法 选取焦作市第二人民医院2012年7月~2014年3月期间住院及门诊原发性高血压患者90例并进一步经冠状动脉造影术和头颅磁共振成像(MRI)或计算机断层扫描(CT)分为3组:(B组)单纯原发性高血压组(42例),(C组)原发性高血压伴冠心病组(17例)和(D组)原发性高血压并发缺血性脑卒中组(31例)及(A组)健康查体者60例作为对照组。均采用放射免疫法进行24h内血浆ACTH和血清Cor 8:00,16:00,24:00不同时点检测,结果进行统计学分析。结果 血浆ACTH 8:00,16:00,24:00水平,D组($18.23 \pm 6.36, 11.29 \pm 7.35, 5.69 \pm 3.02$ pg/ml)低于A组($24.83 \pm 8.98, 15.56 \pm 8.56, 9.45 \pm 2.22$ pg/ml),差异有统计学显著性意义($t=4.56, P=0.012$)。其余B组,C组与A组血浆ACTH 8:00,16:00,24:00比较差异无统计学意义($t=1.021 \sim 1.766, P$ 值均 >0.05)。血清Cor 8:00,16:00,24:00水平,D组($326.53 \pm 56.3, 176.9 \pm 59.6, 165.2 \pm 42.5$ ng/ml)和C组($310.03 \pm 45.01, 167.6 \pm 55.0, 161.9 \pm 49.6$ ng/ml)均较B组($227.6 \pm 65.2, 127.9 \pm 29.7, 121.6 \pm 15.4$ ng/ml)的表达为高,差异有统计学显著性意义($t=3.26, 4.62, P=0.016$);三者与A组($127.6 \pm 21.3, 87.9 \pm 18.5, 27.9 \pm 6.5$ ng/ml)比较差异均有统计学显著性意义($t=6.39, 6.89$ 和 $7.23, P=0.001$)。结论 原发性高血压患者尤其有缺血性脑卒中时血浆ACTH水平更低。单纯原发性高血压患者血清Cor水平升高;当并发冠心病或缺血性脑卒中时,血清Cor水平则更高。

关键词:促肾上腺皮质激素;皮质醇;单纯原发性高血压;原发性高血压伴冠心病;原发性高血压并发缺血性脑卒中

中图分类号:R544.11;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2016)06-013-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.06.004

Relationship Receach on Adrenocorticotrophic Hormone, Cortisol of Patients with Essential Hypertension about Rhythmic Variation

JIANG Mei, DI Chang-chun, GUO Lei, SHEN Li-yang, DUAN Hong-xing

(the Second People's Hospital of Jiaozuo,

the First Affiliated Hospital of Henan Polytechnic University, Henan Jiaozuo 454001, China)

Abstract: Objective To explore rhythmic variation about the relationship of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol (Cor) with the essential hypertension at different time. **Methods** Chose 90 cases of patients in hospital and outpatient who visited the Second People's Hospital of Jiaozuo between July 2012 and March 2014 with essential hypertension (EH) and further by coronary angiograph and head MRI or CT, they was divided into three groups: B groups ($n=42$), C groups ($n=17$) and D group ($n=31$). 60 cases of healthy physical examination was as a control group. Detected plasma ACTH and serum Cor at 8:00, 16:00, 24:00 o'clock with the radioimmunoassay. **Results** The plasma ACTH at 8:00, 16:00, 24:00 o'clock of D group ($18.23 \pm 6.36, 11.29 \pm 7.35, 5.69 \pm 3.02$ pg/ml) were lower than A group ($24.83 \pm 8.98, 15.56 \pm 8.56, 9.45 \pm 2.22$ pg/ml) with significant diffences ($t=4.56, P=0.012$). and other groups B, C, A showed no significant change ($t=1.566, P>0.05$). Serum cortisol levels, D group ($326.53 \pm 56.3, 176.9 \pm 59.6, 165.2 \pm 42.5$ ng/ml) and B groups ($310.03 \pm 45.01, 167.6 \pm 55.0, 161.9 \pm 49.6$ ng/ml) were higher than C groups ($227.6 \pm 65.2, 127.9 \pm 29.7, 121.6 \pm 15.4$ ng/ml) with significant difference ($t=3.26, 4.62, P=0.016$). Three groups compared with the B group ($127.6 \pm 21.3, 87.9 \pm 18.5, 27.9 \pm 6.5$ ng/ml) had very significant difference ($t=6.39, 6.89$ and $7.23, P=0.001$). **Conclusion** ACTH levels were lower with cerebral ischemic stroke. There were elevated Cor in serum of pure essential hypertension patients, with amalgamative coronary heart disease (CHD) or ischemic stroke, serum cortisol levels were higher.

Keywords: adrenocorticotrophic hormone; cortisol; simple essential hypertension; primary hypertension with coronary heart disease; primary hypertension complicated with ischemic stroke

原发性高血压(EH)是最常见的高血压类型, 康^[1]。在美国,高血压占有所有死亡原因的10%。会导致一系列心脑血管事件,严重危害人类健康 流行病学资料显示,49.45%的原发性高血压患者

* 作者简介:江 梅(1973-),女,硕士研究生,副主任检验技师,研究方向:细胞生物学和分子生物学, Tel:13069453885。

存在心理障碍,其中焦虑患者占45.09%^[2]。皮质醇(cortisol, Cor)和血浆促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)是下丘脑-垂体-肾上腺轴的重要激素,二者的分泌是脉冲式的和应变的,其释放的频率和幅度与昼夜交替节律性相关^[3,4],节律的改变表明体内发生了变化,有助于相关疾病的诊断与预后。胡荣权等^[5]研究过老年高血压并发心衰患者较单纯高血压患者表现出异常的血清 Cor,血浆 ACTH 水平升高的情况,国内尚没有同时研究这两者在不同组别原发性高血压患者中的变化节律。本文通过对不同组别原发性高血压患者血浆 ACTH 及血清 Cor 分泌的动态观察,初步探讨原发性高血压与这两者的关系,为高血压的防治提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 所有原发性高血压患者均选自在我院住院及门诊的患者,均无肾脏疾病和糖尿病史。共90例,均符合《中国高血压防治指南2010》的诊断标准^[1]其中单纯高血压组42例,其中男性25例,女性17例,平均年龄 61.4 ± 9.5 岁;原发性高血压伴冠心病患者的诊断符合1997年10月世界卫生组织及国际心脏病学会制定的冠心病诊断标准(17例),其中男性10例,女性7例,平均年龄 63.9 ± 12.1 岁;原发性高血压并发缺血性脑卒中患者病程均超过6个月,经头颅CT和(或)MRI证实,符合全国第四届脑血管病会议修订的诊断标准(31例),其中男性20例,女性11例,平均年龄 64.5 ± 10.2 岁。随机选取同期在医院就诊的60例健康体检者作为对照组,男性32例,女性28例,平均年龄 56.5 ± 10.8 岁。既往无肾脏疾病、糖尿病和高血压病史。所有入选对象入组前三个月未服用任何精神药品或已过药物的5个半衰期,排除高血压严重并发症及其它严重躯体疾病及继发性高血压,也排除神经系统疾病及精神疾病。对照组与单纯原发性高血压组年龄、体质量指数、血脂(胆固醇、三酰甘油、HDL-C、LDL-C)、肌酐水平差异无统计学意义。

1.2 试剂和仪器 血清皮质醇、血浆 ACTH 检测试剂盒采用北京北方生物技术研究所有限公司的放射免疫专用试剂盒。皮质醇批准文号20141220,促肾上腺皮质激素批准文号20151027,仪器使用中国原子能科学研究所 GC-2010 γ 放射免疫计数仪,每次检测均做标准曲线和高、中、低不同浓度的质控物。

1.3 方法 所有研究对象均在8:00,16:00,24:00静脉采血4~5 ml,2~3 ml皮质醇使用促凝管,2 ml血浆促肾上腺皮质激素用含 EDTA 试管。

低温分离血清和血浆并-20℃保存待检,每份标本冻前检测皮质醇和促肾上腺皮质激素活性,试验前解冻标本,做室内质控结果均在正常范围,严格按试剂说明书要求操作。血清皮质醇的正常参考值:8:00(66.0~286.0 ng/ml),16:00(22.0~154.0 ng/ml),24:00(20.0~50.0 ng/ml)。血浆 ACTH 的正常参考值:8:00(7.9~32.1 pg/ml),16:00(5.0~30.5 pg/ml),24:00(0~10.0 pg/ml)。

1.4 统计学分析 实验数据以 Excel 软件建立数据库,数据处理采用 SPSS17.0 统计软件进行统计学分析,计量资料结果用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对所测定结果进行正态性检验,两组样本均数的比较方差齐时采用配对 *t* 检验,用 pearson 相关系数分析变量间的相关性。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,即 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组不同时间点血清 Cor 水平变化 见表1。

表1 各组高血压患者与健康对照组不同时间点的血清 Cor 结果($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	n	8:00	16:00	24:00
A	60	127.6 \pm 21.3	87.9 \pm 18.5	27.9 \pm 6.5
B	42	227.6 \pm 65.2	127.9 \pm 29.7	121.6 \pm 15.4
C	17	310.0 \pm 45.0	167.6 \pm 55.0	161.9 \pm 49.6
D	31	326.5 \pm 56.3	176.9 \pm 59.6	165.2 \pm 42.5

注:A组:健康对照组;B组:单纯原发性高血压组;C组:原发性高血压伴冠心病组;D组:原发性高血压并发缺血性脑卒中。

单纯原发性高血压组、原发性高血压伴冠心病组和原发性高血压并发缺血性脑卒中组,患者血清8:00,16:00,24:00的血浆皮质醇水平均高于健康对照组,组间差异有统计学显著性意义($P<0.01$),三组患者8:00血浆皮质醇水平高于16:00与24:00,差异有统计学显著性意义($P<0.05$),健康对照组8:00,16:00,24:00的血浆皮质醇水平两两比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。

表2 各组高血压患者与健康对照组不同时间点的血清 Cor 关系比较

t_1	t_2	t_3	t_4	t_5	t_6	P_1	P_2	P_3	P_4	P_5	P_6
1.203	3.263	7.231	6.896	6.391	4.620	0.742	0.016	0.001	0.029	0.022	0.016
1.596	2.593	3.269	3.594	4.851	3.563	0.853	0.029	0.013	0.019	0.023	0.405
0.532	2.756	4.211	4.029	3.562	3.594	0.849	0.292	0.015	0.016	0.014	0.454

注:A组:健康对照组;B组:单纯原发性高血压组;C组:原发性高血压伴冠心病组;D组:原发性高血压并发缺血性脑卒中; t_5 , P_5 为A:B; t_4 , P_4 为A:C; t_3 , P_3 为A:D; t_6 , P_6 为B:C; t_2 , P_2 为B:D; t_1 , P_1 为C:D;方差不齐,为 *t* 值。

2.2 各组不同时间点血浆 ACTH 水平比较 见

表3。原发性高血压并发缺血性脑卒中组患者8:00, 16:00, 24:00的血浆ACTH水平均低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 单纯原发性高血压组与原发性高血压伴冠心病组血浆8:00 ACTH水平也均低于健康对照组, 但组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 同时这两组16:00的ACTH水平均高于健康对照组, 组间差异无统计学意义($P > 0.05$), 24:00的ACTH水平均低于健康对照组, D组与A组比较, 差异有统计学意义($t = 4.56, P < 0.01$)。其余B, C组与A组比较, 差异无统计学意义($t = 1.021 \sim 1.766, P$ 值均 > 0.05)。

表3 各组高血压患者与健康对照组

不同时间点的血浆ACTH结果($\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$)

组别	n	8:00	16:00	24:00
A	60	24.83 \pm 8.98	15.56 \pm 8.56	9.45 \pm 2.22
B	42	22.63 \pm 5.26	17.89 \pm 3.48	8.97 \pm 2.07
C	17	21.58 \pm 4.05	19.59 \pm 5.21	9.08 \pm 1.04
D	31	18.23 \pm 6.36	11.29 \pm 7.35	5.69 \pm 3.02

注: A组:健康对照组; B组:单纯原发性高血压组; C组:原发性高血压伴冠心病组; D组:原发性高血压并发缺血性脑卒中。

3 讨论 皮质醇是一种天然的糖皮质激素, 具有调节糖、蛋白质和脂肪的生物合成和代谢作用, 大量的研究表明皮质醇的分泌受下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA轴)调节。有研究显示老年高血压患者的HPA轴功能亢进, 唾液皮质醇升高且有地塞米松抑制脱抑制现象^[6]。由于原发性高血压的预后不仅与血压升高的水平有关, 而且也与其它心血管危险因素存在有关。如何评价其危险因素是进行预防和干预高血压的基础。同时, 血压与皮质醇水平正相关, 血压越高, 清晨或夜间皮质醇水平越高^[7]。已有文献报道皮质醇分泌有明显的昼夜节律, 高峰期在上午7:00~9:00左右, 低谷期多发生在半夜。在本研究中, 单纯原发性高血压组、原发性高血压伴冠心病组和原发性高血压并发缺血性脑卒中不同时间段的血清皮质醇均显著高于健康对照组。这与国内吴俊, 王东霞等^[8]研究的老年高血压伴脑卒中, 或伴冠心病, 或伴糖尿病3个时间点血清皮质醇水平高于老年高血压无并发症者的研究结果相符。杜娟等^[9]曾用流式细胞仪对健康男性外周血单个细胞糖皮质激素受体及相关激素节律进行研究, 他们分析了ACTH和糖皮质激素受体与糖皮质激素的关系, 发现ACTH和糖皮质激素的受体昼夜节律并不明显, 可能与我们组选择的研究对象不同而有差别。单纯原发性高血压的预后不仅与血压升高的水平有关, 而且与其他心血管危险因

素存在有关。单纯原发性高血压组、原发性高血压伴冠心病组和原发性高血压并发缺血性脑卒中的血清皮质醇分泌在下午16:00与晚上24:00出现紊乱, 失去了正常节律, 这表明检测患者体内的激素水平, 掌握其节律的变化可以帮助临床进一步了解患者的病情发展, 老年高血压患者应加强激素水平检查, 尤其是皮质醇的筛查。由于晚上24:00时间段的抽血不容易, 所以还应加大样本来观察不同组别原发性高血压患者血清皮质醇的节律, 下一步课题内容应考虑血清中的皮质醇是否与脑脊液的节律有关联。原发性高血压并发缺血性脑卒中不同时间段血清皮质醇测定值最高, 本组认为, 这可能是因为原发性高血压并发缺血性脑卒中患者的下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱及脑组织损伤所产生的淋巴因子导致了血清皮质醇水平的增高, 而且机体损伤时的应激反应及神经递质的调节也促使皮质醇的分泌。同时也应后期追踪这类患者的脑脊液皮质醇的筛查。

促肾上腺皮质激素(ACTH)是腺垂体分泌的微量多肽激素, 是肾上腺皮质活性的主要调节者, 其释放的频率和幅度具有昼夜节律性。清早, 血液中促肾上腺皮质激素水平可达到高峰, 而半夜熟睡时则为低潮^[10~12]。由于ACTH分泌的节律波动使糖皮质激素的分泌也呈现相应的波动。本研究对于三个时间点的ACTH水平检测后发现, 单纯原发性高血压组与原发性高血压伴冠心病组血浆8:00和24:00 ACTH水平也均低于健康对照组, 16:00的ACTH水平高于健康对照组, 考虑可能有其他因素对其产生影响。周志菁等^[13]研究认为急性脑梗死患者的皮质醇和ACTH激素水平预后差的患者出现昼夜节律紊乱的现象比预后好的患者频繁。国外研究ACTH在心脏及血管受损时呈现较佳的保护及调节作用^[14], 在我们研究中发现原发性高血压并发缺血性脑卒中患者血浆促肾上腺皮质激素水平明显降低, 可能是脑卒中患者长期处于应激状态, 导致下丘脑-垂体肾上腺轴功能紊乱, 海马应激关闭系统障碍, 导致ACTH持续下降。这就提示临床医生对原发性高血压患者并发缺血性脑卒中者不仅要重视心脑血管并发症的情况, 也要关注外周激素的变化。当然, 由于本组来源于单个中心, 国内外目前尚缺乏大样本的类似研究, 尚需要更多的循证医学证据。

综上所述, 本研究认为, 监测单纯原发性高血压组、原发性高血压伴冠心病组和原发性高血压并发缺血性脑卒中患者在不同时间点的血浆促肾上腺皮质和血清皮质醇激素水平的变化, 对于高血压早期干预和治疗具有重要的临床意义。

参考文献:

- [1] 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]. 中华心血管病, 2011, 39(7): 579-616.
Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2011, 39(7): 579-616.
- [2] 龙本栋, 区丽明, 陈 剑, 等. 原发性高血压合并焦虑抑郁障碍现状调查[J]. 临床心身疾病杂志, 2010, 16(2): 144-146.
Long BD, Qu LM, Chen J, et al. A survey on anxious and depressive disorders in essential hypertension patients[J]. J Clin Psychosom Dis, 2010, 16(2): 144-146.
- [3] 吕云利, 付学峰, 姚向荣, 等. 急性脑出血患者 24h 不同时点血浆促肾上腺皮质激素和皮质醇变化的临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(17): 2674-2676, 2679.
Lü YL, Fu XF, Yao XR, et al. Change of plasma ACTH and cortisol levels at 3 different time in 24 hours on acute cerebral hemorrhages[J]. China Journal of Modern Medicine, 2006, 16(17): 2674-2676, 2679.
- [4] Lesperance F, Frasere SN, Theroux P, et al. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule1, interleukin 6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes[J]. Am J Psychiatry, 2004, 161(2): 271-277.
- [5] 胡荣权, 苏伟青. 老年高血压合并心力衰竭患者血清神经内分泌激素水平的表达及与心力衰竭严重程度的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(15): 60-62.
Hu RQ, Su WQ. Relevant research on the expression of neuroendocrine hormone levels and the severity degree of heart failure in patients with hypertension combined with cardiac failure[J]. China Medical Herald, 2013, 10(15): 60-62.
- [6] Martins LC, Conceicao FL, Muxfeldt ES, et al. Prevalence and associated factors of subclinical hypercortisolism in patients with resistant hypertension[J]. J Hypertens, 2012, 30(5): 967-973.
- [7] Carstea D, Trasca DM, Carstea AP, et al. Study on the dynamics of cortisol secretions in hypertensive elderly patients[J]. Int J Hypertens, 2012(2012): 791412.
- [8] 吴 俊, 王东霞, 顾 平. 老年高血压患者血浆皮质醇节律的变化[J]. 中华高血压杂志, 2013(5): 469-472.
Wu J, Wang DX, Gu P. Plasma cortisol rhythm changes in elderly patients with hypertension[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2013(5): 469-472.
- [9] 杜 娟, 凌昌全, 易婷娇. 健康年轻男性外周血单个核细胞糖皮质激素受体及相关激素节律的探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(1): 1-5.
Du J, Ling CQ, Yi TJ. Circadian rhythm of glucocorticoid receptor and serum cortisol adrenocorticotrophic hormone, and corticotropin releasing hormone concentrations in peripheral blood of healthy young men[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2009, 24(1): 1-5.
- [10] 马 荣, 郭英全, 贾建平. 急性脑血管病应激状态下外周血皮质醇、淋巴细胞和 T 细胞亚群的变化[J]. 吉林大学学报(医学版), 2005, 31(4): 580-583.
Ma R, Wu YQ, Jia JP. Change of peripheral blood cortisol lymphocytes and T lymphocytes subsets in patients with acute cerebrovascular diseases in state of stress[J]. Journal of Jilin University(Medicine Edition), 2005, 31(4): 580-583.
- [11] 吴晨娟. 急性脑梗死胰岛素抵抗和皮质醇变化的临床意义探讨[J]. 浙江临床医学, 2003, 5(11): 808-809.
Wu CJ. To explore the clinical significance of insulin resistance and hydrocortisone changes in acute cerebral infarct[J]. Zhejiang Clinical Medicine Journal, 2003, 5(11): 808-809.
- [12] 耿 直, 张朝东. 脑卒中后抑郁患者血浆皮质醇变化的初步观察[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6(4): 310-311.
- [13] 周志菁, 符尚林, 王 丰, 等. 不同时间点测定血浆促肾上腺皮质激素和皮质醇对急性脑梗死的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(2): 159-160.
Zhou ZJ, Fu SL, Wang F, et al. Clinical significance of plasma adrenocorticotrophic hormone and cortisol of patients with acute cerebral infarction at different time[J]. Int J Lab Med, 2014, 35(2): 159-160.
- [14] Alehagen U, Dahlström U, Rehfeld JF, et al. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure[J]. JAMA, 2011, 305(20): 2088-2095.

收稿日期: 2015-05-16

16 修回日期: 2016-09-07

(上接 12 页)

- [13] Griffiths-Jones S, Saini HK, van Dongen S, et al. miRBase: tools for microRNA genomics[J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36(Database issue): D154-158.
- [14] Duan Y, Chen Q. TGF-beta1 regulating miR-205/miR-195 expression affects the TGF-beta signal pathway by respectively targeting SMAD2/SMAD7[J]. Oncology Reports, 2016, 36(4): 1837-1844.
- [15] Dou L, Li J, Zheng D, et al. MicroRNA-205 down-regulates mixed-lineage-AF4 oncogene expression in acute lymphoblastic leukemia[J]. Onco Targets and Therapy, 2013, 6(1): 1153-1160.
- [16] Dou L, Zheng D, Li J, et al. Methylation-mediated repression of microRNA-143 enhances MLL-AF4 oncogene expression[J]. Oncogene, 2012, 31(4): 507-517.
- [17] Hu Y, Qiu Y, Yague E, et al. miRNA-205 targets VEGFA and FGF2 and regulates resistance to chemotherapeutics in breast cancer[J]. Cell Death & Disease, 2016, 7(6): e2291.

收稿日期: 2016-07-25

修回日期: 2016-09-22