

• 论 著 •

# 原发性高血压与脂联素、脂蛋白相关磷脂酶 A2 的相关性<sup>\*</sup>

高凌俊<sup>1</sup>, 谢祥妹<sup>2#</sup>, 何凤屏<sup>1△</sup>, 黄 志<sup>2</sup>, 徐 新<sup>1</sup>, 黄志红<sup>2</sup>

(广东韶关粤北人民医院:1. 心内科;2. 老年病科, 广东韶关 512026)

**摘要:**目的 探讨脂联素、脂蛋白相关磷脂酶 A2 与原发性高血压发生、发展的关系。方法 收集 60 例原发性高血压患者,根据血压水平分组,高血压病 1 级、2 级及 3 级各 20 例,同时选取健康对照 20 例,于肘静脉采取,采用 ELISE 法检测脂联素及脂蛋白相关磷脂酶 A2 的浓度,同时检测相关生化指标。结果 1、2、3 级组脂联素的水平均低于健康对照组,且 3 级组脂联素水平明显低于 1 级组( $P<0.01$ );相反,1、2、3 级组脂蛋白相关磷脂酶 A2 的水平均高于健康对照组,且 3 级组脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平明显高于 1 级组( $P<0.05$ );血清脂联素和脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平呈显著负相关( $r=-0.772, P<0.05$ )。结论 原发性高血压的发生、发展与脂联素、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平有密切关系。

**关键词:**原发性高血压; 脂联素; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)08-1026-03

## Correlation between essential hypertension with serum adiponectin and lipoprotein associated phospholipase A2<sup>\*</sup>

Gao Lingjun<sup>1</sup>, Xie Xiangmei<sup>2#</sup>, He Fengping<sup>1△</sup>, Huang Zhi<sup>2</sup>, Xu Xin<sup>1</sup>, Huang Zhihong<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Geriatrics, Yuebei People's Hospital, Shaoguan, Guangdong 512026, China)

**Abstract:** Objective To investigate the relations between adiponectin (APN) and lipoprotein associated phospholipase A2 (LP-PLA2) with the development and progress of essential hypertension. **Methods** 60 patients with essential hypertension were collected and divided into 3 groups of the hypertension grade 1, 2, 3 groups according to the levels of blood pressure, 20 cases in each group. Contemporaneous 20 healthy controls were selected. The peripheral venous blood samples were collected from the cubital vein and the serum levels of APN and LP-PLA2 were measured by ELISE. The related biochemical indicators were simultaneously detected. **Results** The serum APN levels in the hypertension grade 1, 2, 3 groups were significantly lower than that in the control group, moreover which in the hypertension grade 3 group was significantly lower than that in the hypertension grade 1 group ( $P<0.05$ ); on the contrary, serum levels of LP-PLA2 in the hypertension grade 1, 2, 3 groups were significantly higher than that in the healthy control group, moreover which in the hypertension grade 3 group was obviously higher than that in the hypertension grade 1 group ( $P<0.05$ ); serum APN was significantly negatively correlated with LP-PLA2 ( $r=-0.772, P<0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of APN and LP-PLA2 are closely related with the development and progress of essential hypertension.

**Key words:** essential hypertension; adiponectin; lipoprotein associated phospholipase A2

原发性高血压病是一种发病机制尚未完全明确的低度炎症性疾病<sup>[1]</sup>,也是心脑血管疾病最主要的危险因素,脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、慢性肾脏病是其重要并发症。脂联素 (APN)是由脂肪细胞特异性分泌的一种内源性生物活性肽或蛋白质,其在血浆蛋白中的含量高达 0.01%<sup>[2]</sup>。国内外研究已证实脂联素具有增加脂肪酸氧化、改善胰岛素抵抗、抗动脉粥样硬化、抗炎的作用。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2)是心血管疾病中一种新的炎症标记物,于 1995 年被首次成功克隆。人血浆中的 LP-PLA2 由巨噬细胞等炎症细胞分泌生成,具有多方面的生理作用。因此,本研究通过测定高血压患者血清 APN、LP-PLA2 的水平,探讨其与高血压病发生、发展的相关性。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 10 月至 2012 年 10 月在粤北人民医院住院的原发性高血压病患者 60 例纳入病例组,其诊断均符合《2010 年高血压防治指南》的标准:收缩压大于或等于

140 mm Hg 或(和)舒张压大于或等于 90 mm Hg。其中,男 28 例,女 32 例;年龄 40~75 岁。所有受试者均签有知情同意书,并已取得当地卫生局同意,排除标准:继发性高血压患者;有明确的心脑血管疾病患者;有明确的糖尿病病史的患者;有明确诊断的肝肾功能不全、风湿免疫疾病以及目前存在泌尿系统感染者;有明确诊断的恶性肿瘤患者;有明确诊断的慢性阻塞性肺病患者;近六周有使用影响血压、血糖和血脂药物及肝肾功能不全者。

**1.2 分组** 根据血压水平将所有患者进行分组,其中高血压病 1 级、2 级、3 级组各 20 例,选择同期本院体检健康者 20 例作对照组。各组在性别、年龄及体质指数 (BMI) 方面差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

### 1.3 研究方法

**1.3.1 常规检查** 用汞柱血压计测定门诊及入院当天未治疗患者的血压,包括收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP),测量 3 次取平均值,每次间隔 1 min。

<sup>\*</sup> 基金项目:国家临床医药研究专项基金资助项目 (L2012053)。 作者简介:高凌俊,女,检验技师,主要从事微生物分子诊断研究。

<sup>#</sup> 共同第一作者。 <sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: fengp@hotmai. com。

**1.3.2 标本采集** 受试者常规禁食 12 h,早晨采集肘静脉血 6 mL,离心后分离出血浆,至于-70℃冰箱保存,待测血浆 APN、LP-PLA2 的浓度。

**1.3.3 血浆 APN、LP-PLA2 的测定** 用酶联免疫吸附试验(ELISE)测定,操作严格按照试剂说明书进行,所有样品均于同一条件下一次检验完成。

**1.4 统计学处理** 所有数据都采用 SPSS17.0 软件包进行处理,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间或组内比较采用  $t$  或  $t'$  检验,

多组间均数比较用单因素方差分析,变量之间的关联性采用多元线性逐步回归分析,以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 各组一般检测指标比较** 各组间总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FBG)差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),SBP、DBP 比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 各组一般检测指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组( $n=20$ )	1 级组( $n=20$ )	2 级组( $n=20$ )	3 级组( $n=20$ )	$P$
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.06±1.41	24.50±1.28	25.15±1.00	25.10±1.80	>0.05
SBP(mm Hg)	117.00±10.00 <sup>△</sup>	156.00±7.00 <sup>△</sup>	165.00±7.00 <sup>△</sup>	177.00±10.00 <sup>△*</sup>	<0.01
DBP(mm Hg)	76.00±5.00 <sup>△</sup>	95.00±2.00 <sup>△</sup>	101.00±6.00 <sup>△</sup>	114.00±6.00 <sup>△*</sup>	<0.01
TG(mmol/L)	1.87±0.86	1.89±0.43	1.86±0.30	1.91±0.38	>0.05
TC(mmol/L)	5.38±0.84	5.89±0.67	6.06±0.15	5.95±0.76	>0.05
HDL-C(mmol/L)	1.61±0.17	1.60±0.10	1.68±0.13	1.55±0.25	>0.05
LDL-C(mmol/L)	3.49±0.74	3.95±0.55	3.98±0.43	3.87±0.70	>0.05
FBG(mmol/L)	5.44±0.28	5.45±0.36	5.47±0.15	5.34±0.36	>0.05

△: $P < 0.01$ ,与对照组比较;\*: $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ,与 1 级组比较。

**2.2 各组血清 APN 和 LP-PLA2 检测** 各组血清 APN 和 LP-PLA2 浓度见表 2。分析以上数据可发现 1、2 和 3 级组 APN 水平均低于对照组,而 3 级组的 APN 水平明显低于 1 级组( $P < 0.01$ );相反,1、2 及 3 级组 LP-PLA2 的水平均高于对照组,并且 3 级组的 LP-PLA2 水平明显高于 1 级组( $P < 0.01$ )。

表 2 各组血清脂 APN 和 LP-PLA2 比较( $\bar{x} \pm s$ )				
组别	$n$	APN(mg/L)	LP-PLA2(ng/mL)	
对照组	20	12.3±1.5	77.8±9.7	
1 级组	20	8.5±1.2 <sup>△</sup>	107.9±7.9 <sup>△</sup>	
2 级组	20	5.2±1.3 <sup>△</sup>	153.7±11.6 <sup>△</sup>	
3 级组	20	2.6±0.8 <sup>△*</sup>	254.2±9.9 <sup>△</sup>	

△: $P < 0.01$ ,与对照组比较;\*: $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ,与 1 级组比较。

**2.3 血清 APN 和 LP-PLA2 相关性分析** 结果显示两者呈明显负相关( $r = -0.772, P < 0.05$ ),说明 APN 可能具有抑制 LP-PLA2 水平升高的作用。

3 讨 论

高血压病是最常见的心血管疾病之一。在我国,70%脑卒中和 50%心肌梗死的发病与高血压有关<sup>[3]</sup>。原发性高血压的机制目前尚未完全阐明,Mattace-Raso 等<sup>[4]</sup>研究发现,T 细胞和 B 细胞缺乏会导致高血压发病率降低,近几年来,越来越多的研究表明,高血压病与炎症反应之间存在相关性。APN 和 LP-PLA2 水平的改变可能会影响高血压发生与发展。

APN 是脂肪细胞释放的最丰富的脂肪因子,1995 年最先由 Scherer 等<sup>[5]</sup>从鼠的脂肪细胞分离出,由 244 个氨基酸组成。人 APN 基因定位于染色体 3q27 上,其基因表达的调控受性别、种族、药物、饮食、激素等影响,其基因多态性与心血管疾病

密切相关,具有抑制炎症、降血糖及抗动脉粥样硬化等作用<sup>[6]</sup>,Rubio-Guerra 等<sup>[7]</sup>研究发现高血压病患者 APN 水平较对照组降低。

LP-PLA2 是一种新的炎症反应标志物,是水解磷脂酶家族中磷脂酶 A2 的一员,大部分由体内成熟的单核/巨噬细胞、肥大细胞及 T 淋巴细胞等炎症细胞合成和分泌<sup>[8]</sup>,多种因素可影响其活性,可受炎性介质的调节。赵颖等<sup>[9]</sup>研究发现,LP-PLA2 水平与原发性高血压呈正相关,并证实致炎因子的升高可能是原发性高血压发生的一个重要因素。

本研究发现,在排除年龄、性别、肥胖等因素影响的情况下,各病例组 APN 水平低于对照组,并且高血压病 3 级组水平明显低于高血压病 1 级组水平( $P < 0.01$ )。因此,研究者推测低水平的 APN 参与高血压的形成过程,然而其发生机制尚未完全明确,APN 可能通过改善血管内皮功能抑制血管平滑肌细胞的增殖以及抑制炎症反应,导致患者交感神经的活性被抑制,儿茶酚胺分泌减少而使高血压的发生、发展受到抑制。刘凤莲等<sup>[10]</sup>研究发现,APN 的水平可能会影响高血压的发生和发展,原发性高血压患者血清 APN 较健康对照组明显降低。其机制可能为:高血压状态下血管内壁所受应力增加,血管内皮受到损伤而使炎性因子释放增多,以及血液中各种神经体液调节因子及活性肽分泌增加,进而共同抑制 APN 的表达和分泌。在排除上述影响的情况下,各病例组 LP-PLA2 水平明显高于对照组,并且,并且高血压病 3 级组水平明显高于高血压病 1 级组水平( $P < 0.01$ )。本实验结果显示,LP-PLA2 与原发性高血压的发生呈正相关。目前对于 LP-PLA2 引起原发性高血压的作用机制尚未完全清楚。Sonoki 等<sup>[11]</sup>研究证实 LP-PLA2 通过炎症反应引起血管内皮损伤、内皮功能异常,而导致原发性高血压的发生、发展。因此,推测 LP-PLA2 引起原发性高血压的可能机制为:原发性高血压患者体内 LP-PLA2 活性增加,激活 COX-2 和 LOX 后产生大量的(下转第 1031 页)

因高度敏感,其标本主要来源于尿液,引起泌尿道感染,因此临床治疗尿肠球菌引起的泌尿道感染时可首选呋喃妥因。金黄色葡萄球菌 M RSA 检出率呈现下降趋势,与 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测报道一致<sup>[8]</sup>,但检出率明显高于谢良伊等报道的 37.1%<sup>[11]</sup>和 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测的 45.2%<sup>[8]</sup>,万古霉素仍是治疗 MRSA 最有效的药物。碳青霉烯类是一类抗菌活性极强的广谱高效抗菌药物,因与临床常用的第三代头孢菌素无交叉耐药性,已成为治疗铜绿假单胞菌引起严重感染的最常用药物,其中又以亚胺培南应用最广<sup>[12]</sup>,本监测显示铜绿假单胞菌对亚胺培南的耐药率在逐年下降,但美罗培南的耐药率在逐年上升。因此,应用碳青霉烯类进行治疗时应经常进行耐药性监测,尽早发现耐药菌株。鲍氏不动杆菌是医院感染的重要病原菌,主要集中在 ICU,好发于免疫力缺陷的患者,对抗菌药物的耐药率显著高于其他菌株,除对头孢哌酮/舒巴坦的耐药率相对较低外,对亚胺培南和美罗培南的耐药率高达 44.83%,低于 2011 年度全国细菌耐药监测大于 56.80%<sup>[6]</sup>和 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测大于 59.40%<sup>[8]</sup>数据。鲍氏不动杆菌泛耐药株在部分医院中有相对集中的趋势,可能存在耐药克隆的传播风险,应引起高度重视,防止发生医院感染暴发流行。

总之加强细菌的耐药性监测,能及时掌握本医院细菌耐药性变迁动态,从耐药性产生的各个环节多方面多部门协助共同管理,定期分析,不仅指导抗菌药物临床合理使用,同时观察细菌耐药性的控制效果。

参考文献

[1] Otter JA. Superbug; the fatal menace of MRSA[J]. Lancet Infect

(上接第 1027 页)

促炎细胞因子如 PGs、白细胞介素、TX 等,在促炎细胞的作用下导致血管内皮损伤,从而引起血压升高。根据这一结果,证实原发性高血压患者体内 LP-PLA2 活性增加,使炎症因子大量释放,进而抑制 APN 的表达和分泌。同时本研究结果还显示,原发性高血压患者血清 APN 与 LP-PLA 水平呈明显负相关( $r = -0.772, P < 0.05$ ),具体机制目前国内外尚未见相关报道。

综上所述,监测原发性高血压患者血清 APN 和 LP-PLA2 水平的变化对了解患者血压情况及指导临床治疗具有重要价值,但由于本实验入选人数有限,对于 APN 和 LP-PLA2 在原发性高血压的发生、发展中的作用机制仍需扩大实验规模进一步探讨,从而为高血压的防治提供可靠的方法并减少其靶器官损害的发生。

参考文献

[1] Armanini D, Ambrosini G, Sabbadin C, et al. Microalbuminuria and hypertension in pregnancy; role of aldosterone and inflammation[J]. J Clin Hypertens, 2013, 15(9): 612-614.  
[2] Kobalava ZhD, Villeval' de SV, Isikova KhV. The role of adiponectin in development and progression of cardiovascular diseases[J]. Kardiologiia, 2009, 49(1): 51-58.  
[3] 陆惠华. 关注《中国高血压防治指南》的新进展、新理念[J]. 中国老年保健医学, 2011, 9(5): 5-6.  
[4] Mattace-Raso FU, Verwoert GC, Hofman A, et al. Inflammation and incident-isolated systolic hypertension in older adults; the

Dis, 2010, 10(8): 519-520.  
[2] 江海燕, 朱庆平, 钱万强, 等. 如何应对“超级细菌”——我国细菌耐药现状分析及建议[J]. 科技导报, 2012, 30(1): 11.  
[3] 文细毛, 任南, 吴安华, 等. 全国医院感染监控网医院感染病原菌分布及变化趋势[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(2): 350-355.  
[4] 马均宝, 李韶军, 崔东岚, 等. 2005-2009 年感染性疾病病原菌分布与耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 12(22): 2672-2674.  
[5] 凌宙贵, 刘卫, 汪春梅, 等. 医院病原菌的分布特点及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(9): 1906-1908.  
[6] 肖永红, 沈萍, 魏泽庆, 等. 2011 年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(48): 4946-4952.  
[7] Hu F, Chen S, Xu X, et al. Emergence of carbapenem resistant clinical Enterobacteriaceae isolates from a teaching hospital In Shanghai, China[J]. J Med Microbiol, 2012, 61(Pt1): 132-136.  
[8] 胡付品, 朱德妹, 汪复, 等. 2013 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗志, 2014, 14(5): 369-378.  
[9] 张建明, 万长标, 钱玮和, 等. 耐药大肠埃希菌  $\beta$ -内酰胺类、氨基糖苷类获得性耐药基因与可移动遗传元件研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(22): 4658-4664.  
[10] 周彦, 姜建东, 徐燕. 多药耐药肺炎克雷伯菌  $\beta$ -内酰胺酶基因及 ompK36 膜孔蛋白基因突变研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 16(21): 3322-3325.  
[11] 谢良伊, 蔡瑞云. 2008~2010 年临床分离病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 13(22): 2934-2937.  
[12] 周乐翔, 李智山, 杨燕, 等. 铜绿假单胞菌医院感染与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(12): 1781-1783.

(收稿日期: 2014-12-28)

Rotterdam study[J]. J Hypertens, 2010, 28(5): 892-895.  
[5] Scherer PE, William S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45): 26746-26749.  
[6] Aver PJ, Patel SK, Ibrahim IM, et al. Common variation in the adiponectin gene has an effect on systolic blood pressure[J]. J Hum Hypertens, 2011, 25(12): 719-724.  
[7] Rubio-Guerra AF, Cabrera-Miranda LJ, Vargas-Robles H, et al. Correlation between levels of circulating adipokines and adiponectin/resistin index with carotid intima-media thickness in hypertensive type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2013, 125(3): 150-153.  
[8] Miklishanskaia SV, Liakishev AA, Kukharchuk VV. Clinical role of lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. Kardiologiia, 2013, 53(3): 59-70.  
[9] 赵颖, 杨军, 董天威, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与原发性高血压的相关性[J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21(2): 133-136.  
[10] 刘凤莲, 何凤屏, 高凌俊, 等. 原发性高血压患者血浆脂联素和 LOX-1 的水平变化及相关性[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(12): 1927-1929.  
[11] Sonoki K, Iwase M, Ohdo S, et al. Telmisartan and N-acetylcysteine suppress group V secretory phospholipase A2 expression in TNF $\alpha$ -stimulated human endothelial cells and reduce associated atherogenicity[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 60(4): 367-374.

(收稿日期: 2014-12-20)