

大量使用,侵入性操作的增多均有密切的关系。其中 2007 年环丙沙星对 PA 的敏感性有所上升,为 71.6%,也许和喹诺酮类抗生素的用量有关,2008 年又降至 66.7%。氨基糖苷类抗生素阿米卡星,虽然它对 PA 的敏感率一直在 70% 左右,但由于其临床应用中的肾毒性和耳毒性,使得其在治疗中的应用受到了限制。

PA 的耐药机制十分复杂,它可以产生各种灭活酶或修饰酶,细胞外膜主动外排系统 MexAB - OprM 和 MexCD - OprJ 的表达、外膜蛋白改变导致通透性下降、青霉素结合蛋白改变以及形成生物膜而对抗生素产生耐药性,几种耐药机制可单独或同时存在,这使得 PA 的临床治疗效果欠佳。就 2008 年数据来看,治疗 PA 的首选仍然是碳青霉烯类抗生素,其敏感率为 71.3%,但随着临床应用的增加,多种碳青霉烯酶的检出,使得碳青霉烯类抗生素耐药株陆续被分离,VIM - 2 型碳青霉烯酶首先在 PA 中发现。据文献[3]报道,日前,耐亚胺培南的铜绿假单胞菌(IR-PA)的分离率也日益增高,据表 3 可以看出,我院 IR-PA 的分离率已由 2005 年的 15.7% 提高至 2008 年的

26%。而且 Aloush 等研究发现,亚胺培南相比于头孢拉定、哌拉西林、环丙沙星,更易诱导耐药株出现^[4]。IRPA 其耐药性较其他 PA 更强,治疗也更加困难,需联合用药,更应引起医护人员的重视。

近年来,医院内感染越来越严重,各种机会致病菌感染也日益增加。为减少高耐药和多重耐药菌株的出现,临床用药时,应参照实验室药敏试验的结果,优先选用 CLSI 推荐的 A 组抗生素,必要时进行联合用药,既可提高疗效,亦可减轻不良反应。

参考文献

- 1 Giske CG, Buar L, Sundsfjord A, *et al*. Alterations of porin, pumps, and penicillin - binding proteins in carbapenem resistant clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist*, 2008, 14(1): 23 - 30
- 2 何美琳, 刘静. 1909 株铜绿假单胞菌的临床分布及耐药分析. *医学研究杂志*, 2008, 12(37): 99 - 101
- 3 白海霞, 郑伟. 耐亚胺培南的铜绿假单胞菌耐药性分析. *中国实验诊断学*, 2008, 11(12): 1463 - 1464
- 4 Aloush V, Navorr Venezia S, Seiman - Igra Y, *et al*. Multidrug - resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50(1): 43 - 48

(收稿: 2009 - 03 - 03)

正常高值血压患者高敏 C 反应蛋白与尿微量清蛋白的相关性

杜佩珊 鹿育萨

摘要 **目的** 观察正常高值血压患者血清高敏 C 反应蛋白(hs - CRP)与尿微量清蛋白(ALB)的水平,分析两者之间的相关性。**方法** 选择正常高值血压患者 110 例,对照组为同期体检健康者 87 例,用 ELISA 法分别测定血清 hs - CRP、ALB;空腹血糖(FBG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、体重指数(BMI)。**结果** 正常高值血压组血清 hs - CRP、ALB 水平显著高于对照组($P < 0.05$);且存在性别差异,男性显著高于女性($P < 0.05$)。hs - CRP 与 ALB 呈正相关($P < 0.01$, $r = 0.47$),TC、TG、BMI、FBG、LDL 均与二者呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 正常高值血压患者血清 hs - CRP、ALB 水平明显升高,提示机体已存在炎症反应。TC、TG、BMI、FBG、LDL 均是炎症反应的相关因素,雌激素可能对女性心血管系统有保护作用。

关键词 正常高值血压 炎症反应 高敏 C 反应蛋白 尿微量清蛋白 雌激素

Association of High Sensitivity C - reaction Protein and Albuminuria with Prehypertension. Du Peishan, Lu Yusa. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital, Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract Objective To investigate the changes of serum high sensitivity C - reactive protein level (hs CRP) and albuminuria (ALB) level in patients with prehypertension and to investigate the relationship between hs CRP and ALB. **Methods** Total FBG, TC, TG, BMI and LDL were measured in 110 patients with prehypertension and 87 normal controls. Serum CRP and ALB concentration was measured by ELISA. **Results** Serum hs - CRP, urinary albumin concentration in patients with prehypertension was significantly high and had difference between male and female ($P < 0.05$). hs - CRP and ALB had positive correlation with TC, TG, BMI, FBG and LDL

(All $P < 0.05$)。 **Conclusion** The serum hs - CRP and ALB level increased obviously in the patient with prehypertension, which indicated that an inflammation reaction existed in body. The elevated levels of TC, TG, FBG, LDL and BMI all correlate with inflammation. Estrogen may have protective effects on the female cardiovascular system.

Key words Prehypertension; Inflammatory reaction; hs CRP ; Albuminuria; Estrogen

心血管疾病严重影响了人们的生活质量,高血压作为心血管疾病最重要的危险因素,如何对其进行防治受到越来越多医学工作者的关注。高血压诊断标准是人为规定的,实际上高血压与正常血压之间并无明确界线,血压从 115mmHg/75mmHg (1mmHg = 0.133kPa) 开始,每增加 20mmHg/10mmHg,心血管疾病风险增加 1 倍^[1]。尿微量清蛋白和高敏 C 反应蛋白 (hs - CRP) 被广泛认同是机体炎症反应、心血管炎症反应的两个灵敏指标。本文旨在通过观察正常高值血压时尿微量清蛋白和 hs - CRP 的水平研究它对心血管系统有无损害。

资料与方法

1. 研究对象: 根据《2004 年中国高血压防治指南》选择 2008 年 9 ~ 11 月本院体检中心正常高值血压者 (120 ~ 139mmHg/80 ~ 89mmHg) 110 例, 平均年龄 41.74 ± 11.02 岁及正常血压者 (<120mmHg/80mmHg) 87 例, 平均年龄 (39.64 ± 9.36) 岁, 男性 112 例, 女性 85 例。排除标准: 已确诊为高血压病及正在服用降压药患者, 正在服用抗感染及降脂药物者, 继发性高血压, 糖尿病, 原发性、继发性肾脏病, 尿路感染, 痛风, 心功能不全, 脑卒中, 恶性肿瘤, 严重肝功能不全等。

2. 方法: (1) 血压测量: 应用标准台式水银血压计测量右上肢肱动脉坐位血压, 以 Korotokoff 第 1 音和第 5 音定义为收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP), 测压前安静休息 15min。 (2) 指标测量: 所有研究对象均禁食水 12h 后清晨空腹抽取静脉血

于促凝管中离心, 收集血清于 -70℃ 冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 测定 hs - CRP, 试剂由德国德赛公司提供, 采用美国雅培全自动生化分析仪 (AEROSSET), 实验步骤严格按照说明书操作。留取入选者早晨中段尿液 5ml 于 -70℃ 冰箱保存 (1 个月内测定)。测定前 8h 样品于 4℃ 冰箱保存解冻, 2500r/min 离心 5min, 取尿液上清部分, 用酶联免疫法 (ELISA) 严格按照试剂说明书操作测定尿微量清蛋白 (试剂由上海太阳生物技术公司提供) 同时定义尿微量清蛋白阳性 $\geq 5\text{mg/L}$, 阴性 $< 5\text{mg/L}$ 。按常规方法测量 TC、TG、FBG 和 LDL。体重指数 (BMI) = 体重 (kg) / [身高 (m)]²。

3. 统计学方法: 采用 SPSS13.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间进行 t 检验, 变量间的关系采用 Spearman's 秩相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 正常高值血压组与正常血压组相比 hs - CRP、ALB、TC、TG、LDL、FBG、BMI 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 1)。

2. hs - CRP、ALB 水平男性较女性高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (表 2)。

3. 各检验指标间用 Spearman's 秩相关分析, hs - CRP 与 ALB 呈正相关, hs - CRP、ALB 分别与 TC、TG、FBG、LDL、BMI 呈正相关 (表 3)。

表 1 正常高值组与正常组各临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)	FBG (mmol/L)	HS - CRP (mg/L)	ALB (mg/L)
高值组	110	41.74 ± 11.02	25.57 ± 2.21	4.92 ± 0.94	1.73 ± 1.18	2.79 ± 1.13	5.94 ± 0.60	3.40 ± 2.28	3.34 ± 2.12
正常组	87	39.64 ± 9.36	23.39 ± 2.41	4.51 ± 0.72	1.33 ± 1.02	2.28 ± 0.85	5.55 ± 0.47	0.97 ± 0.94	1.06 ± 1.01

表 2 男女间 hs - CRP、ALB 比较 ($\bar{x} \pm s$)

	n	年龄 (岁)	hs - CRP	ALB
男性	112	39.92 ± 10.05	2.78 ± 2.31	2.62 ± 2.44
女性	85	41.99 ± 10.67	1.72 ± 1.82	2.03 ± 1.40

讨 论

人群血压水平与心血管病发生率呈连续性正相

关, 即血压水平越高, 发病危险就越高, 我国 35 ~ 64 岁人群中正常高值血压者占 32.1%, 是高血压患者的 1.2 倍, 而且, 该人群中 10 年发展成高血压的比例在 50% 以上^[2]。对该人群进行防治可有效预防和降低心脑血管并发症, 同时它也是一项长期而艰巨的任务。

表 3 hs - CRP、ALB 与各因素相关分析 (r/P)

CRP	ALB	FBG	TC	TG	LDL	BMI
CRP 1.00	0.47/0.01	0.25/0.01	0.16/0.03	0.22/0.01	0.17/0.02	0.28/0.01
ALB 0.47/0.01	1.00	0.24/0.01	0.16/0.03	0.15/0.04	0.30/0.01	0.21/0.01

2005 年的 ASH 会议上提出血管功能的减退在高血压的发生与发展中起了决定作用。有研究发现微量清蛋白尿是血管内皮功能减退早期指标之一,它不仅反映高血压病早期靶器官出现损害,并且可以预测动脉粥样硬化相关的缺血性心脑血管事件的发生、发展^[3,4]。hs - CRP 是机体非特异性炎症反应的敏感标志物,是动脉粥样硬化发展中敏感性的检测指标。在高血压病患者微量清蛋白尿和 hs - CRP 同时升高可提示心血管危险性增加^[5]。本研究结果显示:与对照组相比,正常高值组尿微量清蛋白和血清 CRP 浓度显著增高,二者升高时对心血管系统的损伤机制可能为:(1)动脉粥样硬化不仅是脂质聚集,而且是一个慢性炎症过程。炎症反应是高血压患者内皮功能异常的重要因素。在炎症过程中,机体的巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞产生和分泌一些细胞因子(如白细胞介素 6)作用于肝细胞,使之分泌 hs - CRP,从而导致 hs - CRP 增高。另一方面 hs - CRP 可通过激活补体系统而介导血管内皮坏死,可促使巨噬细胞等炎症细胞进入血管内皮,从而进一步促进动脉粥样硬化的形成和发展^[6]。ALB 作为各种炎症刺激引起的补体激活、巨噬细胞、中性粒细胞及内皮激活等的最终通路,与血管通透性增加有关,最终促进动脉粥样硬化过程^[7]。(2)按照 WHO 标准,ALB 是代谢综合征的一个组成部分,往往同时存在血压、血脂、血糖水平升高。本实验中正常高值组血脂、血糖水平均较正常组升高,表明在正常高值血压患者中可能存在代谢综合征;它的出现可进一步加重靶器官的损害,因此尿微量清蛋白和 C 反应蛋白可作为筛查正常高值血压患者靶器官损害的灵敏指标。

正常高值血压组中尿微量清蛋白和 C 反应蛋白浓度女性显著低于男性,可能与雌激素改善血管内皮功能的作用有关:(1)雌激素及其受体对血管紧张性的影响:已知内皮依赖性血管舒张功能主要是由内皮细胞释放的一氧化氮(NO)所介导。雌激素可通过受体介导途径上调内皮型 NO 合成酶(eNOS)的基因表达,增加 eNOS 的合成或使其活性增强,从而促进 NO 的合成和释放。(2)对血管平滑肌增生和移行的影响:现已发现人类血管平滑肌存在功能性 ER,对人颈动脉研究证实,长期存在雌激素可减少血管新生内膜和平滑肌细胞的增生及血管的重塑^[8]。(3)雌激素与肾素 - 血管紧张素系统对血压的调控:肾素 - 血管紧张素系统(RAS)是血压、血流和体内水电解质平衡的重要调节系统。RAS 系统主要成分血管紧张素 II(Ang II)由血管紧张素转换酶(ACE)催化 Ang I 产生,通过与靶器官上特殊受体结合发挥生物作用;其

受体分为两种:AT1 介导 Ang II 的主要生物学效应,包括收缩血管、升高血压、刺激肾上腺皮质分泌醛固酮、促进细胞增生等;AT2 介导的生物学效应不甚明了。有研究表明高血压和心血管疾病发生的性别差异可能与 RAS 系统的活性相关。有研究表明,去势鼠主动脉平滑肌细胞 AT1 受体表达上调,实施 ERT 后该受体表达下调;且 AT1 受体在已知的、能升高血压和促进动脉硬化发生条件下,均出现过表达。提示雌激素作用与 RAS 系统的活性相关。尽管大多数观察性研究显示生理浓度的雌激素具有明显的血管保护作用,但临床应用激素替代治疗(HRT)后其保护作用尚未得到肯定,同时雌激素的非血管作用如致子宫内膜癌、乳腺癌、深静脉血栓、肺栓塞等不利影响在治疗中有所增加。因此,临床上对是否应用 HRT 进行心血管疾病的预防和治疗仍有争议,有待于进一步研究,以更好地应用于临床。

本研究证实正常高值血压患者机体内存在炎症反应,可能已经有靶器官损害。应加强对该人群的重视,宣传健康的生活方式,包括减轻体重、限盐、限酒、戒烟等,同时应根据不同年龄段的特点及合并的其他心血管危险因素制定个体化方案,对有适应证的患者进行适当的药物干预。

参考文献

- 1 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; the JNC7 report. *JAMA*, 2003, 289: 2560 - 2572
- 2 王薇, 赵冬, 孙佳艺, 等. 中国正常高值血压人群的心血管病发病危险. *中华高血压杂志*, 2007, 15(12): 984 - 987
- 3 Clansen P, Jensen I J S, Jensen J, *et al.* Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation*, 2001, 103: 1869 - 1874
- 4 Jay PG, George LB. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vascular medicine*, 2002, 7: 35 - 43
- 5 Roberto P, Dell'Omo G, Di Bello V, *et al.* Low - Grade Inflammation and Microalbuminuria in Hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2004, 24: 2414
- 6 Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, *et al.* Relationship between C - reactive protein and progression of early carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. *Stroke*, 2004, 35: 1625 - 1630
- 7 Jay PG, George LB. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vascular medicine*, 2002, 7: 35 - 43
- 8 Dubey RK, Jackson EK, Gillespie DG, *et al.* Clinically used estrogens differentially inhibit human aortic smooth muscle cell growth and mitogen - activated protein kinase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 964 - 972

(收稿: 2009 - 10 - 20)

(修回: 2009 - 11 - 27)