

者在介导胃癌淋巴转移的具体机制的研究未见报道。进一步研究 CXCR4 和 MMP-9 在胃癌淋巴转移中的相互作用及其机制,有助于进一步阐明胃癌淋巴转移的具体机制,可能为评估胃癌的淋巴转移情况提供分子标志物,并为进一步治疗和预防胃癌的淋巴转移提供实验数据和理论基础。

综上所述,本研究表明 CXCR4 和 MMP-9 的表达与胃癌的淋巴结转移显著相关,并随淋巴转移的分期增加其阳性表达明显上调,而且两者之间存在协同效应。因此笔者推测, CXCR4 和 MMP-9 可能共同介导胃癌的淋巴转移。但其具体机制尚未明确,有待进一步研究。

参考文献

- 1 Degiuli M, Borasi A, Forchino F, *et al.* Lymph-nodal ratio in gastric cancer staging system [J]. *Minerva Chir*, 2011, 66(3):177-182
- 2 Balkwill F. The significance of cancer cell expression of the chemokine receptor CXCR4 [J]. *Semin Cancer Biol*, 2004, 14:171-179
- 3 Mattern J, Koomagi R, Volm M. Association of vascular endothelial

growth factor expression with intratumoral microvessel density and tumour cell proliferation in human epidermoid lung carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 1996, 73(7):931-934

- 4 吴巨钢,倪晓春,俞继卫,等. 胃癌淋巴转移率和预后的关系 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2009, 12(2):202-203
- 5 吕明,赵文华. CXCL12-CXCR4 生物学轴在肿瘤侵袭与转移中的研究进展 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2008, 35(2):90-92
- 6 Saur D, Seidler B, Schneider G, *et al.* CXCR4 expression increases liver and lung metastasis in a mouse model of pancreatic cancer [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(4):1237-1250
- 7 Kato M, Kitayama J, Kazama S, *et al.* Expression pattern of CXCR4 chemokine receptor-4 is correlated with lymph node metastasis in human invasive ductal carcinoma [J]. *Breast Cancer Res*, 2003, 5(5):R144-R150
- 8 苏一乐,宋静慧,吉亚南. 子宫颈癌和盆腔淋巴结组织中趋化因子受体 CXCR4 及其配体 CXCL12 基因 DNA 的表达及其意义 [J]. *中华妇产科杂志*, 2006, 41(10):717-719
- 9 姬瑞,周永宁,任涛文,等. MMP-9 在胃癌及其淋巴结组织中表达的临床意义 [J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(7):377-380

(收稿:2011-08-16)

(修回:2011-09-05)

运动血压变异性与蛋白尿、动脉硬化的关系

陈如杰 林孟相 庄荣 金胜威 杨鹏麟

摘要 目的 探讨原发性高血压患者运动血压变异性与尿蛋白、动脉硬化的关系。**方法** 50 例健康人,男性女性各半,平均年龄 64.5 ± 5.1 岁,作为对照组。高血压患者 80 例,平均年龄 65.3 ± 5.7 岁,男性女性各半,作为高血压组。分别测运动血压与 24h 尿蛋白、踝臂动脉脉搏波传导速度(baPWV)。**结果** 高血压组运动血压变异性明显大于对照组($P < 0.05$)。高血压组的 24h 尿蛋白含量、baPWV 均大于对照组($P < 0.05$)。运动血压变异性与 24h 尿蛋白含量、baPWV 均正相关($P < 0.05$)。**结论** 运动血压变异性增大是高血压病的重要特征。运动血压变异性增大易导致动脉硬化及肾功能损害。

关键词 运动血压变异性 蛋白尿 动脉硬化

Exercise Blood Pressure Variability, Albuminuria, and Arterial Stiffness in Essential Hypertension. Chen Rujie, Lin Mengxiang, Zhuang Rong, Jin Shengwei, Yang Penglin. *Intensive Care Unit, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China*

Abstract Objective To explore the relationship of exercise blood pressure variability with urinary albumin excretion and arterial stiffness in patients with essential hypertension. **Methods** Fifty normal persons 64.5 ± 5.1 years old were evenly divided by gender as control group. The study group 65.3 ± 5.7 years old consisted of eighty patients with essential hypertension. Exercise blood pressure was measured by treadmill exercise. 24-hour urine protein was detected with Coomassie brilliant blue method, and arterial stiffness was evaluated on the basis of brachial-ankle pulse wave velocity. **Results** Patients with essential hypertension exhibited greater urine protein and higher pulse wave velocity and exercise blood pressure variability compared with those with normal pressure. In hypertensive group,

作者单位:325000 温州医学院附属第二医院重症监护病房(陈如杰、林孟相、庄荣、金胜威);心血管内科(杨鹏麟)

通讯作者:杨鹏麟,电子信箱:Yangpln@163.com

exercise blood pressure variability was related to baPWV ($r=0.576, P<0.01$) and 24h-UPRO ($r=0.510, P<0.01$). In control group, exercise blood pressure variability was related to baPWV ($r=0.423, P<0.01$) and 24h-UPRO ($r=0.376, P<0.05$). The correlativity of exercise blood pressure variability with baPWV and 24h-UPRO in the hypertensive group was greater than in the control group. **Conclusion** The increasing variability of exercise blood pressure is an important clinic character in hypertension, which could induce the decrease of renal function and arterial stiffness at the early stage.

Key words Exercise blood pressure variability; Albuminuria; Arterial stiffness

随着高血压的研究不断深入, 血压变异性 (BPV) 是近年来逐渐被人们认识的一项重要的心血管系统的功能指标, 目前临床上大多是采用 24h 动态血压来计算血压变异性, 而本研究旨在探讨运动试验中的血压变异性与靶器官损害的关系。

资料与方法

1. 研究对象: (1) 资料: 根据 1999 年世界卫生组织和国际高血压联盟 (WHO/ISH) 高血压诊断标准: 收缩压 ≥ 140 mmHg 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg, 选取 2010 年 2 月 ~ 2011 年 3 月在温州医学院附属第二医院体检中心就诊的 I ~ II 级原发性高血压患者 80 例, 男性女性各 40 例, 平均年龄 65.3 ± 5.7 岁, 作为高血压组。纳入标准: ①获得知情同意书; ②未服用降压药或停药 2 周以上的 I ~ II 级原发性高血压患者; ③能完成次极量平板运动试验。排除标准: ①继发性高血压; ②严重的肝肾疾病; ③急性冠脉综合征, 中重度的心瓣膜疾病, 电解质紊乱以及运动受限的患者。同时选取在温州医学院附属第二医院体检中心就诊的血压正常的健康人 50 例, 男性女性各 25 例, 平均年龄 64.5 ± 5.1 岁, 作为对照组。(2) 运动血压测定方法: 采用美国 Mortrax12 活动平板仪, 按 Bruce 方案进行活动平板运动, 目前国内外常用的是按年龄预计可达到的最大心率 ($220 - \text{患者年龄}$) 或亚极量心率 ($85\% \sim 90\%$ 的最大心率) 为负荷目标, 前者称为极量运动试验, 后者称为亚极量运动试验。本实验采用亚极量运动, 当患者达到亚极量运动时用标准水银柱血压计 (玉兔牌, 上海医疗设备厂) 测量受试者右上肢血压, 取 I 期和 V 期柯氏音作为收缩压和舒张压。分别测定运动前 1、3、6、9、12、15min、运动后 3min、运动后 6min 的血压。

3. 肾功能测定: 禁食 12h, 次日早晨抽空腹静脉血, 留晨尿 5ml, 用氢氧化钠溶液调 pH 值至 6.0 ~ 7.5, 取 2ml。24h 尿用甲苯防腐, 计总量。采用酶法测定血清尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Cr)。采用放射免疫分析法测定 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG), 24h 尿微量白蛋白 (UPRO)。

4. baPWV 测量: 采用日本科林公司全自动动脉硬化检测仪 (VP-1000, BP-203RPE II), 在室温 25°C 左右静息状态下测定 baPWV。患者取仰卧位, 将压力敏感器探头置于肱动脉和踝动脉脉搏搏动最明显处, 仪器自动根据脉搏波传导的距离及时间测得 baPWV, 连续测 10 次, 取均值作为最后的 baPWV。

5. 统计学方法: 所有数据采用 SPSS 15.0 版本统计软件进行分析处理, 计量数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两

组间比较采用 t 检验, 采用 Pearson 相关分析血压变异性与 24hUPRO 及 baPWV 的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 高血压组与对照组间运动血压参数的比较: 见表 1。高血压组与对照组间运动前 SBP、3、6、9、12、15minSBP、运动后 3、6minSBP 均有统计学差异 ($P<0.01$), 而两组间舒张压均无统计学差异 ($P>0.05$)。两组间运动 BPV 有显著差异 ($P<0.01$)。

表 1 高血压组与对照组运动血压参数的比较 ($\bar{x} \pm s$)

血压参数	高血压组 ($n=80$)	对照组 ($n=50$)	T	P
运动前 SBP	145.3 ± 5.9	134.2 ± 4.9	9.314	0.000
运动前 DBP	83.2 ± 5.6	81.5 ± 5.3	1.719	0.088
3minSBP	148.8 ± 7.8	137.6 ± 6.9	8.319	0.000
3minDBP	84.3 ± 5.8	82.6 ± 5.6	1.647	0.102
6minSBP	156.2 ± 10.9	143.2 ± 9.3	6.990	0.000
6minDBP	84.5 ± 6.1	83.2 ± 6.5	1.153	0.251
9minSBP	166.4 ± 12.4	151.5 ± 11.3	6.893	0.000
9minDBP	84.8 ± 6.7	83.5 ± 6.8	1.070	0.287
12minSBP	179.3 ± 13.1	161.6 ± 11.5	7.847	0.000
12minDBP	85.1 ± 6.9	83.7 ± 7.3	1.101	0.273
15minSBP	193.3 ± 13.3	170.5 ± 12.1	9.840	0.000
15minDBP	84.8 ± 7.1	84.1 ± 7.5	0.535	0.594
运动后 3minSBP	157.2 ± 10.5	140.1 ± 9.5	9.036	0.000
运动后 3minDBP	84.5 ± 6.1	83.8 ± 6.5	0.621	0.536
运动后 6minSBP	146.3 ± 6.8	135.2 ± 7.1	8.902	0.000
运动后 6minDBP	83.5 ± 6.1	82.1 ± 5.8	1.297	0.197
BPV (%)	14.20 ± 3.21	12.43 ± 2.83	3.198	0.02

BPV: 运动血压变异性

2. 高血压组与对照组间 baPWV 及肾功能的比较: 见表 2。高血压组与对照组间的 baPWV、 β_2 -MG、UPRO 均有统计学差异 ($P<0.01$), 而两组间 Cr、BUN 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3. 对照组运动 BPV 与 baPWV、UPRO 的相关性: 对照组组运动 BPV 与 baPWV 正相关 ($r=0.423, P<0.01$), 运动 BPV 与 UPRO 正相关 ($r=0.376, P<0.05$)。

表 2 高血压组与对照组脉搏波传导速度及肾功能检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

参数	高血压组 (<i>n</i> = 80)	对照组 (<i>n</i> = 50)	<i>T</i>	<i>P</i>
baPWV (m/s)	13.9 ± 1.1	13.1 ± 0.9	4.317	0.000
β ₂ - MG (mg/L)	0.53 ± 0.12	0.43 ± 0.11	4.771	0.000
UPRO (mg/24h)	137.21 ± 30.32	98.35 ± 26.61	7.444	0.000
Cr (μmol/L)	92.5 ± 15.9	89.6 ± 14.3	1.051	0.295
BUN (mmol/L)	5.1 ± 1.3	4.9 ± 1.1	0.904	0.367

bapwv. 踝臂动脉脉搏波传导速度; β₂ - MG. β₂ - 微球蛋白; UPRO. 尿微量白蛋白; Cr. 血肌酐; BUN. 血尿素氮

4. 高血压组运动 BPV 与 baPWV、UPRO 的相关性: 高血压组运动 BPV 与 baPWV 密切相关 ($r = 0.576, P < 0.01$, 图 1), 运动 BPV 与 UPRO 密切相关 ($r = 0.510, P < 0.01$, 图 2)。

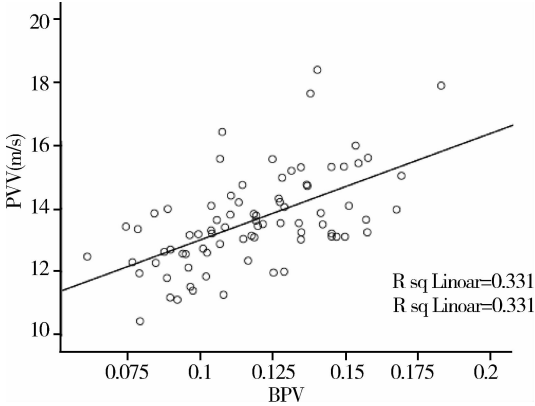


图 1 运动血压 BPV 与 baPWV 的相关性

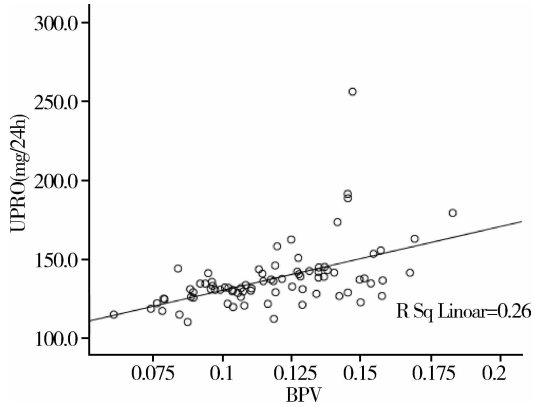


图 2 运动 BPV 与 UPRO 的相关性

讨 论

血压变异性表示一定时间内血压波动的程度,是血压最基本的生理特征,一般以时域指标(即标准差)反映变异的幅度;以频域指标反映变异的程度。血压变异性与靶器官损害显著相关且是其独立的决定因素,也是心血管事件的重要标志,反应心脏与血

管的自动调节能力^[1-3]。运动时血压波动较大,且处于比较高的水平,运动血压变异性是用完成运动试验后各点血压标准差与均数的比值大小来表示。

baPWV 是早期动脉硬化的经典测量指标。心脏将血液搏动性地射入主动脉,主动脉壁产生脉搏压力波,并以一定的速度沿着血管壁向外周血管传导,压力波在动脉传播的速度即为脉搏波传导速度。它与心血管因素密切相关,已经被欧洲高血压指南作为评价心脑血管事件发生的独立危险因素,并逐渐广泛的被应用于基础研究及临床研究来反应早期的动脉硬化程度^[4,5]。在表 1 中我们发现高血压组 baPWV 及运动 BPV 显著高于对照组,说明血压升高可导致大动脉弹性减退,这与前人研究相似,高血压时血压变异性增大可能与动脉压力反射敏感性减退及阻力小动脉结构重塑导致血管收缩反射性增强有关,并且交感神经活性的增强、迷走神经活性减弱等自主神经功能受损可能也是原发性高血压血压变异性增大的主要机制之一^[6,7]。我们在高血压组中分别把运动前 SBP 与运动 BPV 分别与 baPWV 作相关,相关系数分别为 0.31、0.57,说明运动 BPV 与 baPWV 的相关性高于运动前 SBP(图 1)。考虑除了高血压对早期动脉硬化影响外,运动 BPV 的增大可能是引起动脉硬化更重要的因素。血压升高是大动脉弹性减退的重要危险因素,高血压时异常血流动力学作用下动脉壁增厚,管壁细胞外基质增加(主要是胶原的增加),从而动脉顺应性降低,而在动态血压实验中已经证实血压变异性的增加会导致动脉硬化,本研究在运动实验中也得到相似结果^[8,9]。高血压与运动 BPV 及动脉硬化之间可能存在相互恶性循环的过程。当然,动脉硬化还与患者年龄,性别,血脂水平等相关,需要多因素考虑^[10]。

尿微量白蛋白和尿 β₂ - 微球蛋白是反应高血压早期肾功能损害的敏感指标^[11]。尿系列微量白蛋白的出现远较尿常规中的尿蛋白阳性为早,是一种比眼底检查更敏感的高血压所致血管损伤的指标。在表 2 中我们发现高血压组与对照组之间 β₂ - MG、UPRO 均有显著差异,而两者之间肌酐与尿素氮无显著差异,说明高血压可导致早期肾功能损害,但肾功能目前处于代偿期。同时在图 2 中发现运动 BPV 与 UPRO 密切相关,相关系数为 0.51,而运动前收缩压虽然与 UPRO 也相关,但相关系数只有 0.33,这说明运动 BPV 与早期肾功能损害的相关性可能高于血压本身。然而肾功能损害是许多因素共同作用的结果,包

括高血压、糖尿病、肾小球肾炎、尿酸等,需要更深入地研究去证实运动 BPV 对早期肾功能的影响^[12]。

血压变异为什么会引起靶器官的损害呢?一些动物实验中发现,BPV 增大可能导致的靶器官损害的机制可能对我们有帮助:①BPV 增高的直接损伤作用,表现为对组织的灌注时高时低,并造成血管内皮细胞的损伤;②体液系统被激活,其中肾素血管紧张素系统(RAS)最为重要;③心肌细胞凋亡增加;④炎症反应。以上机制需在人的研究中进一步证实。

本实验中高血压组与对照组舒张压无明显变化且两组间无显著差异,因为运动时交感神经兴奋,心肌收缩力增强,心率增快,全身血液重新分布,导致收缩压升高,舒张压不变或稍下降。由于实验者运动量基本相同,且有活动平板试验为基础,故运动血压变异性测量值准确且不易变动,而 24h 动态血压变异性受活动量、情绪、睡眠等诸多因素影响,变动较大,故运动血压变异性可能是反应早期动脉硬化及靶器官损害的一个比较可靠的指标。

参考文献

- 1 Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F, *et al.* Excessive circadian amplitude of blood pressure increases risk of ischaemic stroke and nephropathy[J]. *J Med Eng Technol*, 1997, 21:23 - 30
- 2 Veerman DP, De Blok K, van Montfrans A. Relationship of steady state and ambulatory blood pressure variability to left ventricular mass and urinary albumin excretion in essential hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 1996, 9:455 - 460
- 3 Uusitalo AL, Laitinen T, Väisänen SB. Physical training and heart

- rate and blood pressure variability: a 5 - yr randomized trial[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 286(5):H1821 - 1826
- 4 谭静,华琦,闻静,等. 高血压患者脉搏波速与心血管疾病危险因素[J]. *中华高血压杂志*, 2007, 15(10):807 - 811
- 5 Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, *et al.* Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations[J]. *Am J Hypertens*, 2001, 14(3):91 - 97
- 6 Diedrich A, Jordon J, Tank J, *et al.* The sympathetic nervous system in hypertension: assessment by blood pressure variability and ganglionic blockade[J]. *Hypertens*, 2003 Sep, 21(9):1677 - 1686
- 7 Julien C. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and blood pressure variability[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2008, 35(4):512 - 515
- 8 Erdogan D, Caliskan M, Yildirim I, *et al.* Effects of normol blood pressure, prehypertension and hypertension on left ventricular diastolic function and aortic elastic properties[J]. *Blood Press*, 2007, 16(2):114 - 121
- 9 Mancica G, Parati G, Henning M, *et al.* Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (EISA) [J]. *J Hypertens*, 2001, 19(11):1981 - 1989
- 10 Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoproteins retention as the initiating process in atherosclerosis: update therapeutic implications[J]. *Circulation*, 2007, 116(16):1832 - 1844
- 11 沈丹,哈戴文,孔萍. 原发性高血压患者血尿 β_2 - MG、IgG、尿白蛋白的变化[J]. *高血压杂志*, 2002, 10(4):59 - 61
- 12 何森,陈晓平,蒋凌云,等. 中老年人血尿酸水平和早期肾功能损害的关系[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(17):658 - 661

(收稿:2011 - 06 - 26)

(修回:2011 - 07 - 27)

CMIA、FPIA 及 MS 在全血环孢霉素 A 浓度监测中的对比分析

谢服役 王 峰 吴巧萍

摘 要 目的 通过荧光偏振免疫法(FPIA)、化学发光微粒子法(CMIA)和质谱法(MS)对全血环孢霉素 A(CsA)谷浓度测定结果的比较,了解 3 种方法检测结果的差异,以便更加合理地选择 CsA 浓度监测方式。**方法** 采集分离 100 例肾移植术后患者稳态浓度的血浆样品,以 CMIA、FPIA 以及 MS 法测定 CsA 浓度,并对 3 种方法测定结果进行统计分析。**结果** FPIA 的线性范围在 0 ~ 800ng/ml,最低检测浓度为 43.0ng/ml,而 CMIA 法测定的线性范围在 0 ~ 1500ng/ml,最低检测浓度为 24.1ng/ml;3 种方法中,FPIA 法和 CMIA 法的检测结果与和 MS 的相关系数 r 分别为 0.96 和 0.97;FPIA 和 CMIA 法的检测结果均高于 MS($P < 0.01$),但相比 FPIA 法,CMIA 的测定值明显更低,两组数据差异具有统计学意义($P < 0.01$);Bland - Alman 一致性分析显示,CMIA 法的测定结果较 FPIA 法普遍偏低,平均偏差为 -76.5ng/ml。**结论** CMIA 相比 FPIA 法,灵敏度和特异度更高,是更为客观和理想的 CsA 血药浓度的检测方法,建议可推广入临床常规监测。

关键词 环孢霉素 A 荧光偏振免疫法(FPIA) 化学发光微粒子法(CMIA) 质谱法(MS)