

- 3 武英蕾, 张小平, 程爱国. 创伤与失血性休克实验动物模型的建立[J]. 华北煤炭医学院学报, 2006, 8(5): 613-614
- 4 冯建华, 尤国兴, 王瑛, 等. Wistar 大鼠重度失血性休克模型制备影响因素的研究[J]. 军事医学, 2011, 38(8): 9-12
- 5 郑军, 洪波, 张世范, 等. 严重多发伤一线救护装置的研制与实验观察[J]. 华南国防医学杂志, 2010, 24(3): 211-213
- 6 胡同增, 张自云. 实验外科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 287-296
- 7 郑军, 洪波, 张世范, 等. 一种新型失血性休克动物模型和初级生命救护装置的联合实验和评价[J]. 华南国防医学杂志, 2010, 31(2): 86-88
- 8 韦建革, 叶淦湖, 利天增, 等. 一种创伤失血性休克并全身炎症反应综合征(SIRS)犬模型的建立[J]. 中国急救医学, 2005, 25(8): 578-580
- (收稿: 2012-04-17)
(修回: 2012-05-02)

原发性醛固酮增多症与原发性高血压患者 颈动脉内中膜厚度的比较

王新玲 张德莲 李南方 马 兰 曾 健 祖菲亚 常桂娟 努尔古丽 周克明 王国亮

摘 要 **目的** 通过双侧颈总动脉、颈内动脉及锁骨下动脉内中膜厚度的测定及比较, 判断原发性醛固酮增多症是否会对血管造成更严重的损伤。**方法** 选取 77 名原发性高血压(essential hypertension, EH)患者, 及 77 名原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)患者, 年龄分别为 EH 组 45 ± 6 岁; PA 组 48 ± 9 岁, 行颈动脉超声检查, 测量双侧颈总动脉、颈内动脉及锁骨下动脉内中膜厚度。**结果** PA 组颈动脉内中膜厚度与 EH 组相比明显增厚, 且差异具有统计学意义(P 均 < 0.05)。相关分析结果表明颈部血管内中膜厚度与血浆醛固酮浓度呈正相关(P 均 < 0.05)。**结论** 原发性醛固酮增多症患者颈动脉内中膜厚度较之原发性高血压患者厚, 说明原发性醛固酮增多症患者血管损害较原发性高血压严重。

关键词 颈动脉内中膜厚度 原发性醛固酮增多症 原发性高血压

Comparison of Intima-media Thickness of Carotid Artery of Patients with Primary Aldosteronism and Essential Hypertension. Wang Xinling, Zhang Delian, Li Nanfang, Ma Lan, Zeng Jian, Zu Feiya, Chang Guijuan, Nurguli, Zhou Keming, Wang Guoliang. Hypertension Center of the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Hypertension Institute of Xinjiang Urumqi, Xinjiang 830001, China

Abstract Objective To investigate whether vascular damage could be more serious in priary aldosteronism (PA) compared with essential hypertensive patients (EH) through measuring the intima-media thickness (IMT) of carotid artery. **Methods** Totally 77 cases diagnosed PA and 77 patients with EH were selected. An average age in PA group was 48 ± 9 years old and that of EH group was 45 ± 6 years. IMT of bilateral common carotid artery, internal carotid artery and the subclavian artery were measured by Doppler ultrasonography. **Results** The patients with primary aldosteronism had significantly higher IMT of the common carotid artery than patients with essential hypertension ($P < 0.05$). There was positive correlation between carotid IMT and plasma aldosterone concentrations ($P < 0.05$). **Conclusion** IMT of common carotid in patients with primary aldosteronism was higher than that of essential hypertensives. A likely explanation for the results is the deleterious effects of excess aldosterone which would cause the fibrosis and thickening of the arterial wall, especially in the straight segments of vessels.

Key words Carotid intima-media thickness; Primary aldosteronism; Essential hypertension

原发性醛固酮增多症是以高血压及血浆醛固酮

高分泌为主要特点的综合征, 众所周知高血压为心血管疾病的重要危险因素之一, 其介导心血管疾病的重要机制是导致血管内皮细胞功能紊乱而诱导及加速动脉粥样硬化, 而原发性醛固酮增多症患者, 高血压为其重要的临床特征之一, 其次原发性醛固酮增多症患者体内醛固酮的高分泌亦可介导动脉粥样硬化的发生及发展^[1,2]。Park 等^[3] 研究显示外源性给予大

基金项目: 新疆维吾尔自治区科技成果转化专项基金资助项目 (201154126)

作者单位: 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院高血压中心、新疆高血压研究所

通讯作者: 李南方, 教授, 博士生导师, 电子信箱: lnanfang@yahoo.com.cn

鼠醛固酮 6 周左右大鼠血管发生明显的肥大。相关研究显示醛固酮可导致细胞外基质的堆积,同时刺激胶原基因的表达,是血管硬化的病理生理基础^[4]。Gamliel 等^[5]研究证实醛固酮合酶抑制剂可减轻动脉粥样硬化的发生、发展。目前颈部血管内中膜厚度测定已成为临床广范开展的检查项目,也已广范的应用于对动脉粥样硬化程度的评估工作中^[6]。笔者的研究正是基于上述理论及实验室客观证据,讨论与原发性高血压患者相比原醛患者颈总动脉、椎动脉及锁骨下动脉硬化程度是否较前者严重。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2009 ~ 2010 年于新疆自治区高血压诊疗中心住院的 PA 及 EH 患者各 77 名,PA 组年龄为 48 ± 9 岁, EH 组患者年龄为 45 ± 6 岁,154 名入选患者均于入院前改服多沙唑嗪和(或)盐酸维拉帕米控制血压 4 ~ 6 周(病史中有服用利尿剂病史者药物洗脱期为 6 周)。高血压定义为 3 次非同日血压测定 $> 140\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$) 和(或) 90mmHg 者。病史中使用醛固酮拮抗剂患者未纳入研究人群。

2. 研究方法:(1) 血压测定:患者取坐位用校准过的水银柱血压计进行血压测量,同时使用动态血压描计患者全天血压水平,日间(8:00 ~ 22:00 时) 血压每 20min 测定 1 次;夜间 22:00 ~ 次日早 8:00 血压每 30min 测定 1 次。(2) 实验室检查:PA 诊断为入院后行坐位血浆醛固酮、肾素测定,若醛固酮肾素比值($\text{aldosterone} - \text{to} - \text{renin ratio}$, ARR) ≥ 20 的患者,进一步行盐水负荷试验,若负荷后醛固酮水平未被抑制到 50% 以下和(或)绝对值 $> 6\text{ng/dl}$ 的患者诊断为 PA,给条件允许的患者进一步行肾上腺静脉取血术($\text{adrenal vein sample}$, AVS)分型。原发性高血压的诊断依据 2005 年《中国高血压防治指南》。纳入研究的患者完善血钠、血钾、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、血糖等指标的测定。(3) 颈动脉超声检查:154 名患者常规行颈动脉 B 超检查,患者取仰卧位,颈部向左及向右转 45° 角分别测定双侧颈总动脉及颈内动脉内中膜厚度,以头部取正中位测定双侧锁骨下动脉内中膜厚度。

3. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件,计量资料均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料采用例数(%) 表示,应用 χ^2 检验,应用相关分析及多元回归的统计学方法探讨颈动脉内中膜厚度与血醛固酮浓度的相关性。

结 果

从表 1 可见两组患者仅血钾水平、血浆醛固酮浓度之间差异存在统计学意义($P < 0.05$)。从表 2 可见 PA 组右侧颈内动脉及锁骨下动脉、左侧颈总动脉、锁骨下动脉内中膜厚度均较 EH 组厚且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 PA 组及 EH 组患者基本信息及比较

项目	PA 组($n = 77$)	EH 组($n = 77$)
年龄(岁)	48 ± 9	45 ± 6
男性/女性	40/37	42/35
病程(年)	8.38 ± 7.87	8.41 ± 5.92
BMI(kg/m^2)	27.70 ± 7.90	26.98 ± 6.98
收缩压(mmHg)	141.83 ± 15.88	141.57 ± 4.78
舒张压(mmHg)	92.33 ± 10.36	90.13 ± 5.64
TC(mmol/L)	1.99 ± 1.15	2.22 ± 1.39
HDL(mmol/L)	1.22 ± 0.31	1.19 ± 0.27
LDL(mmol/L)	2.59 ± 0.62	2.53 ± 0.60
TG(mmol/L)	4.60 ± 0.82	4.57 ± 0.93
GLU(mmol/L)	4.96 ± 0.91	4.88 ± 0.69
血钠(mmol/L)	141.63 ± 1.74	139.16 ± 15.78
血钾(mmol/L)	3.72 ± 0.42	$3.92 \pm 0.30^*$
ALD(ng/dl)	18.65 ± 9.18	$12.55 \pm 6.00^*$

与 PA 组比较, * $P < 0.05$

表 2 PA 组及 EH 组患者颈动脉内中膜厚度(mm)

各部位厚度	PA	EH
右颈总动脉内中膜厚度	0.66 ± 0.14	0.62 ± 0.14
右侧颈内动脉内中膜厚度	0.56 ± 0.11	$0.53 \pm 0.12^*$
右侧锁骨下动脉内中膜厚度	0.67 ± 0.11	$0.63 \pm 0.11^*$
左侧颈总动脉内中膜厚度	0.66 ± 0.11	$0.62 \pm 0.16^*$
左侧颈内动脉内中膜厚度	0.55 ± 0.09	0.53 ± 0.10
左侧锁骨下动脉内中膜厚度	0.63 ± 0.09	$0.592 \pm 0.98^*$

与 PA 组比较, * $P < 0.05$

相关性分析:应用相关分析的统计学方法,探讨颈部血管内中膜厚度与血浆浓度的相关性,详见表 3。由表 3 可知颈部血管内中膜厚度与血浆醛固酮浓度呈正相关。

表 3 颈部血管内中膜厚度与血浆醛固酮浓度的相关性分析

各部位厚度	r	P
右颈总动脉中膜厚度	0.216	< 0.05
右侧颈内动脉中膜厚度	0.298	< 0.05
右侧锁骨下动脉中膜厚度	0.312	< 0.05
左侧颈总动脉中膜厚度	0.309	< 0.05
左侧颈内动脉中膜厚度	0.293	< 0.05
左侧锁骨下动脉中膜厚度	0.289	< 0.05

多元回归分析:以颈内动脉内中膜厚度为因变量 Y ,各种危险因素为自变量 X ,进行多元回归分析,得到回归方程: $Y = 0.098 + 0.001 \times \text{血醛固酮浓度} + 0.101 \times \text{病程} + 0.004 \times \text{收缩压}$ ($r^2 = 0.126, P < 0.001$)。从该方程中可以看出颈动脉内中膜厚度与血醛固酮浓度、病程和收缩压呈正相关。

讨 论

醛固酮在体内通过与其受体结合发挥生理功能,相关研究已证实醛固酮受体不仅存在于肾脏,在体内诸如心、脑、血管等重要脏器及组织均存在醛固酮受体,原发性醛固酮增多症的患者体内过多的醛固酮通过与局部醛固酮受体结合,介导重要脏器及组织的纤维化、重塑,同时以参与及加速血管的动脉粥样硬化^[8]。动脉超声测量动脉内中膜厚度,尤其是颈动脉中膜厚度的测定可作为全身动脉情况的反应,可作为早期动脉粥样硬化的预测指标,而且该指标经研究已纳入心脑血管疾病独立危险因素之一^[9]。本研究结果表明 PA 患者动脉内中膜厚度与年龄、身高、体重、甘油三酯、血压水平相匹配的 EH 患者相比前者动脉内中膜厚度明显高于后者,该结果说明 PA 患者动脉粥样硬化过程较 EH 患者严重。

目前醛固酮致动脉粥样硬化的确切机制尚不甚明确,研究表明醛固酮可导致血管平滑肌细胞肥大及增生亦可诱导细胞增殖及血管的重塑,相关学者发现肾上腺切除术后的患者颈动脉内膜厚度明显好转,Stolarz 等^[10-12]学者的研究发现颈总动脉内膜中层的厚度与肾素-血管紧张素-醛固酮系统的基因变异有关;另外与醛固酮受体结合后,还可引起相关的细胞体液及相关活性因子的释放,导致炎症反应、超氧化物的产生,从而造成血管内皮细胞的损伤,血管舒缩功能异常,最终参与动脉粥样硬化病理生理过程的发生发展。相关动物实验结果表明在给予 PA 患者醛固酮受体拮抗剂药物后可明显延缓动脉粥样硬化的发生发展,亦证明醛固酮在动脉粥样硬化的病理生理过程中起着重要的作用^[13-15]。

综上所述,PA 患者较 EH 患者更易发生动脉粥样硬化。相关的研究证实醛固酮在多种心血管疾病中扮演重要的角色。Milliez 等的研究证实,PA 患者发生心脑血管事件的危险性远大于同期的 EH 患者,在临床工作中亦可发现 PA 患者存在与其年龄不相符的靶器官损伤。因此正确的诊断及早期的干预,对于 PA 患者预防心脑血管事件有着重要的意义。

参考文献

- 1 Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, *et al.* Assessment of cardiovascular risk by use of multiple - risk - factor assessment equations. A statement for healthcare Professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology [J]. *Circulation*, 1999, 100(13):1481 - 1492

- 2 Crouse JR, Goldbourt U, Evans G, *et al.* Risk factors and segment - specific carotid arterial enlargement in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort [J]. *Stroke*, 1996, 27(1):69 - 75
- 3 Park JB, Schiffrin EL. ET(A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone - infused rats [J]. *Hypertension*, 2001, 37(6):1444 - 1449
- 4 Strauch B, Petrak O, Wichterle D, *et al.* Increased arterial wall stiffness in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 2006, 19(2):909 - 914
- 5 Gamliel L, Gantman A, Coleman R, *et al.* FAD286, an aldosterone synthase inhibitor, reduced atherosclerosis and inflammation in apolipoprotein E - deficient mice [J]. *Journal of Hypertension*, 2010, 28(9):1900 - 1907
- 6 Joseph FP, Pencina MJ. Common carotid artery intima - media thickness progression as a predictor of stroke in multi - ethnic study of atherosclerosis [J]. *Stroke*, 2011, 42(10):3017 - 3021
- 7 Wu VC, Lo SC, Chen YL, *et al.* Endothelial progenitor cells in primary aldosteronism: a biomarker of severity for aldosterone vasculopathy and Prognosis [J]. *JCEM*, 2011, 96(10):3175 - 3183
- 8 Schmidt BM, Sammer U. Rapid nongenomic effect of aldosterone on the renal vasculature in humans [J]. *Hypertension*, 2006, 47(6):650 - 655
- 9 Azra M, Jobn F. Review: arterial stiffness and the rennin - angiotensin - aldosterone system [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2004, 5(3):102 - 108
- 10 Cascella T, Radhakrishnan Y, Laura A, *et al.* Aldosterone enhances IGF - I - mediated signaling and biological function in vascular smooth muscle cells [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(12):5851
- 11 Lin YH, Lin LU, Chen A, *et al.* Adrenalectomy improves increased carotid intima - media thickness and arterial stiffness in patients with aldosterone producing adenoma [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1):154 - 159
- 12 Stolarz S, Olszanecka A, Wojciechowska W, *et al.* Carotid intima - media thickness in relation to genetic variation in renin - angiotensin - aldosterone system in prospective onbservation [J]. *Hypertension*, 2010, 28(10):584 - 651
- 13 Takai S, Jin D, Muramatsu M, *et al.* Eplerenone inhibits atherosclerosis in nonhuman primates [J]. *J Hypertension*, 2005, 45(5):1135 - 1139
- 14 Vukusich A, Kunsmann S, Varela C, *et al.* A randomized, double - blind, placebo - controlled trial of spironolactone on carotid intima - media thickness in nondiabetic hemodialysis patients [J]. *CJASN*, 2010, 5(8):1380 - 1387
- 15 Matsui Y, Eguchi K, Michael F, *et al.* Association between aldosterone induced by antihypertensive medication and arterial stiffness reduction: the J - CORE study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 215(1):184 - 188

(收稿:2012 - 04 - 26)

(修回:2012 - 06 - 08)