

肥胖伴隐匿性高血压患者血清中期因子水平分析

曹悦鞍 彭朝胜 何继东 夏菁 张文洛 杨路 谢文秀 王宇

摘要 **目的** 探讨肥胖伴隐匿性高血压(masked hypertension, MH)患者血清中期因子(midkine, MK)水平及临床意义。**方法** 选择诊所血压(CBP)正常的肥胖者100例和体质量正常的健康体检者50例作为对照组,均行24h动态血压监测(ABPM)。按日间血压监测结果,肥胖组被分为肥胖MH组(诊所血压正常,日间动态血压高于正常值)41例和单纯肥胖组59例。采用酶联免疫吸附法检测检测外周血MK含量。对比分析两组血清MK水平及其与日间血压的关系。**结果** (1)MK比较:与单纯肥胖组和对照组比较,肥胖MH组血清MK明显升高(P 均 <0.05);单纯肥胖组与对照组比较差异无统计学意义。(2)血压比较:肥胖MH组的dSBP、dDBP均明显高于单纯肥胖组和对照组(P 均 <0.01)。Pearson相关分析显示,肥胖MH组血清MK水平与dSBP、dDBP均呈正相关(P 均 <0.01)。**结论** 肥胖患者MH与血清MK水平有关,MK可能参与了肥胖患者高血压的发生发展过程。

关键词 肥胖 隐匿性高血压 中期因子 血清

Analysis of Serum Midkine Level in Patients with Masked Hypertension and Obesity. Cao Yuean, Peng Chaosheng, He Jidong, Xia Jing, Zhang Wenluo, Yang Lu, Xie Wenxiu, Wang Yu. Naval General Hospital of PLA Special Care Medical Center, Beijing 100048, China

Abstract **Objective** To investigate the level and clinical significance of serum midkine in patients with masked hypertension and obesity. **Methods** Based on the results of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and body mass index (BMI), 150 subjects with normal clinical blood pressure were divided into three groups, obesity with masked hypertension group ($n=41$), single obesity group ($n=59$) and healthy control group ($n=50$). The level of serum MK was detected by elisa method. The level of three groups' serum MK was compared and the relationship between serum MK level and daytime blood pressure was comparatively analysed. **Results** (1) MK compare, the serum MK level of obesity with masked hypertension group was significantly higher than that of obesity group ($P<0.05$). there was no significant difference in serum MK between single obesity group and healthy control group. (2) Blood pressure compare, the dSBP and dDBP of besity with masked hypertension group was significantly higher than that of the other two groups ($P<0.01$). Pearson correlation analysis indicated that the serum MK level of obesity with masked hypertension group was positively correlated with the level of dSBP ($P<0.01$) and dDBP ($P<0.01$). **Conclusion** The level of serum MK may be associated with masked hypertension and obesity. MK may be involved with the occurrence and development of masked hypertension in obesity patients.

Key words Obesity; Masked hypertension; Midkine; Serum

研究显示,不管以传统的肥胖指标(腰臀比、体质量指数、腰围)为评定标准,还是以内脏脂肪堆积程度为诊断标准,肥胖人群比正常人群更加容易发生高血压^[1]。隐匿性高血压(MH)与肥胖密切相关,并极易发展为持续性高血压,其心血管病事件发生相对危险与持续性高血压接近^[2]。血清中期因子(MK)能够刺激血管内皮细胞增殖,调控新生血管的形成,且参与调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),可能与原发性高血压关系密切^[3]。本研究采用酶联免疫吸附法测定肥胖伴MH患者的血清MK水平,初步探讨肥胖伴MH患者血清MK与血压

的相关性。

对象与方法

1. 研究对象:2012年1月~2013年1月笔者医院门诊或住院的体检者,入选者需排除患有高血压病、糖尿病及心脑血管等疾病,均为晨起空腹测量身高、人体质量。采用世界卫生组织亚洲太平洋地区肥胖诊断标准^[4],人体质量指数(BMI) $\geq 25\text{kg/m}^2$ 者纳入肥胖组,共100例,其中男性89例,女性11例,患者年龄 $45\sim 59(48.9\pm 9.1)$ 岁。对照组50例,BMI在 $18.5\sim 23.0\text{kg/m}^2$ 的健康体检者,其中男性38例、女性12例,年龄 $45\sim 59(49.3\pm 9.2)$ 岁。所有受检者均行ABP监测,肥胖组中41例合并MH,进入肥胖MH组;59例未发现MH,进入单纯肥胖组。对照组3例合并MH者未列入研究,其余47例未发现MH,进入结果分析。

2. CBP测量:采用标准汞柱血压计,测量前入选者休息15min以上,连续测量受试者左上臂坐位血压3次,每次间隔

1min, 以 Korotkoff 第 1 音为收缩压,第 5 音为舒张压。取 3 次测量的平均值,均为正常范围,即收缩压 < 140mmHg (1mmHg = 0.133kPa) 及舒张压 < 90mmHg。

3. 24h 动态血压监测:采用美国产 Space - labs 90207 型无创便携式动态血压监测仪连续监测 24h,日间 (6:00 ~ 21:59) 间隔 20 min、夜间 (22:00 ~ 次日 5:59) 间隔 30min 测量血压 1 次,所得有效数据在 85% 以上,否则重测。分析 24h 平均收缩压、舒张压 (24hSBP、24hDBP),日、夜平均收缩压 (dSBP、nSBP) 及日、夜平均舒张压 (dDBP、nDBP)。

4. MH 诊断标准:诊室血压 < 140/90mmHg,而动态血压监测 dSBP ≥ 135mmHg 和 (或) dDBP ≥ 85mmHg^[5]。

5. 实验室检测:所有患者均空腹 12h 后,取早晨静脉血,于半小时内以 3000r/min 离心 15min,取上层血清置于 - 80℃ 保存。采用酶联免疫吸附法测定血清 MK 含量,操作方法参照人检测系统说明进行,检测试剂盒购自北京环亚泰克生物医药技术有限公司,品牌 BlueGene,型号 E01MI0292。总胆固醇 (TC)、甘油三脂 (TG) 等指标用 Beckman Cx5 全自动生化分

析仪测定。
6. 统计学方法:资料分析采用 SPSS 12.0 统计软件。计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验,对双变量进行 *Pearson* 相关性分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:3 组年龄、身高差异无统计学意义 (*P* > 0.05);肥胖组的 BMI 高于对照组 (*P* < 0.01);24h 动态血压比较显示,单纯肥胖组的 dSBP 高于对照组 (*P* < 0.05),其余各时间段的血压无明显差异;肥胖伴 MH 组的 dSBP、dDBP 均明显高于对照组和单纯肥胖组 (*P* 均 < 0.01),诊所血压、夜间血压无显著差异。肥胖组 MH 发生率 41.0% (41/100),对照组 6% (3/50), $\chi^2 = 19.70, P < 0.01$;肥胖 MH 组血清 MK 水平显著高于对照组和单纯肥胖组 (*P* 均 < 0.01),见表 1。

表 1 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i> (男性/女性)	BMI (kg/m ²)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	诊所血压 (mmHg)		动态血压 (mmHg)				血清 MK ng/ml
					SBP	DBP	dSBP	dDBP	nSBP	nDBP	
对照组	47(36/11)	23.4 ± 1.6	5.01 ± 1.1	1.68 ± 0.51	124.5 ± 4.4	79.3 ± 3.8	123.2 ± 3.6	78.8 ± 2.7	115.2 ± 4.2	72.1 ± 3.3	0.89 ± 0.19
单纯肥胖组	59(54/5)	27.1 ± 1.3 ^b	5.09 ± 0.9	2.73 ± 0.56 ^a	124.6 ± 4.9	80.4 ± 3.8	127.6 ± 3.3 ^a	80.2 ± 3.1	116.7 ± 4.8	74.5 ± 3.4	0.91 ± 0.22
肥胖 MH 组	41(35/6)	27.2 ± 1.7 ^b	5.14 ± 1.4	2.76 ± 0.77 ^a	125.3 ± 4.7	80.6 ± 3.3	142.4 ± 3.6 ^{bc}	91.3 ± 2.6 ^{bc}	117.5 ± 4.7	75.3 ± 3.7	1.32 ± 0.24 ^{bc}

与对照组比较,^a*P* < 0.05,^b*P* < 0.01;与单纯肥胖组比较,^c*P* < 0.01

3. MH 组血清 MK 和日间血压的相关性分析:对 MH 组进行的 *Pearson* 相关分析显示,血清 MK 与 dSBP (*r* = 0.472)、与 dDBP (*r* = 0.490),均呈正相关 (*P* 均 < 0.01),见图 1、图 2。

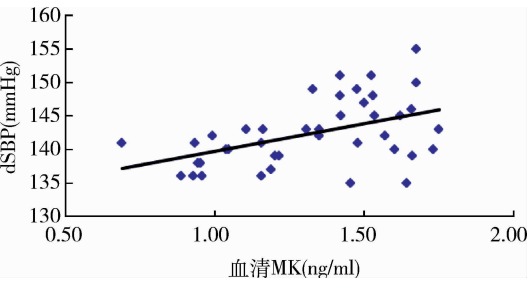


图 1 MH 组 dSBP 与血清 MK 水平的相关性 (*n* = 41 例)

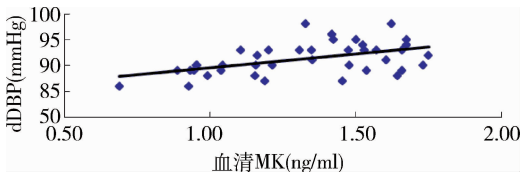


图 2 MH 组 dSBP 与血清 MK 的相关性 (*n* = 41 例)

讨 论

隐匿性高血压 (MH) 尚无统一标准,一般将诊所血压正常,而动态血压高于正常值者称为 MH,多数研究以诊室血压 < 140/90mmHg,而动态血压监测 dSBP ≥ 135mmHg 和 (或) dDBP ≥ 85mmHg 为诊断标准。普通人群中 MH 的发生率为 10% ~ 20%,其未来发生临床高血压的可能性明显增加^[6]。超重和肥胖与高血压的发生独立相关,肥胖是引起高血压的主要危险因素^[7]。由于诊室血压易受多种因素影响,难以对隐蔽性或白大衣高血压进行正确的评估与诊断。本研究应用 24h 动态血压监测显示,肥胖组人群白天平均血压明显高于正常体质量组,100 例诊所血压正常的肥胖患者,经动态血压检测显示 MH 发生率达 41% (41/100),明显高于普通人群的 6% (3/50),提示肥胖患者的 MH 发生率显著高于普通人群。

研究表明,肥胖为脂肪细胞代谢紊乱性疾病,是一种“低度炎症状态”,该炎症状态主要体现于肥胖者体内脂肪组织的局部炎症^[8]。此时,脂肪组织不仅募集了大量的单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞,同

时释放一系列炎性因子,如 CRP、TNF- α 、白介素等,启动并维持了高血压的发生与发展。

中期因子(MK)是一种肝素结合性的可分泌蛋白,由 121 个氨基酸组成,参与了众多的生理病理过程,在神经生长、血管生成、肿瘤发生、组织修复等方面具有丰富的生物学功能^[9]。MK 可以调节肾素-血管紧张素系统,切除大部肾脏的野生型小鼠可被诱导高血压,但在 MK 敲除的小鼠中却不明显,在该小鼠肺中有 MK 的表达,进一步诱导血管内皮细胞表达血管紧张素转换酶^[10]。因此,MK 在心血管系统疾病中的作用越来越受到重视,已成为高血压病、心肌梗死、心力衰竭等心血管疾病治疗中颇具前景的靶点。

肥胖患者内源性 MK 水平仍未完全明确,尤其是与肥胖伴高血压的关系尚不清楚。本研究采用 ELISA 的方法检测了肥胖患者血清 MK 水平,发现肥胖伴 MH 患者血清 MK 含量明显高于对照组和单纯肥胖组,血清 MK 水平与肥胖 MH 组的日间收缩压、舒张压水平均呈正相关,进一步说明血清 MK 在肥胖引起高血压方面发挥了一定作用。由于 MK 能够促进炎症细胞包括中性粒细胞和巨噬细胞的迁移,诱导趋化因子的合成并抑制调节性 T 细胞的增加,加强局部炎症反应。而以慢性低效价炎症反应为特征的肥胖者,其体内脂肪组织可释放一系列炎性因子,二者具有一定的共同致病基础^[8]。但肥胖者脂肪组织的局部炎症与 MK 基因表达的关系尚需进行深入的基础研究加以证实。

综上所述,肥胖伴 MH 患者血清 MK 水平升高,并与血压升高程度具有一定的相关性。其详细的机制尚不完全清楚,需进一步进行深入研究。

参考文献

- Schlaich MP, Grassi G, Lambert GW, *et al.* European Society of Hypertension Working Group on Obesity. Obesity-induced hypertension and target organ damage: current knowledge and future directions[J]. J Hypertens, 2009, 27(2): 207-211
- Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis[J]. J Hypertens, 2007, 25(11): 2193-2198
- Kadomatsu K. The midkine family in cancer, inflammation and neural development[J]. Nagoya J Med Sci, 2005, 67(3-4): 71-82
- Anuurad E, Shiwaku K, Nogi A, *et al.* The new BMI criteria for asians by the regional office for the western pacific region of WHO are suitable for screening of overweight to prevent metabolic syndrome in elder Japanese workers[J]. J Occup Health, 2003, 45(6): 335-343
- 刘丽芳, 谢晋湘, 晋库根, 等. 隐性高血压病人中心动脉压及增强指数[J]. 高血压杂志, 2005, 13(9): 771-775
- Bobrie G, Clerson P, Menard J, *et al.* Masked hypertension: a systematic review[J]. J Hypertens, 2008, 26(9): 1715-1725
- Knobler H, Abbasi F, Lamendola C, *et al.* Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in subjects with prehypertension[J]. Diab Vasc Dis Res, 2011, 8(1): 43-46
- Gonzalez-Chavez A, Elizondo-Argueta S, Gutierrez-Reyes G, *et al.* Pathophysiological implications between chronic inflammation and the development of diabetes and obesity[J]. Cir Cir, 2011, 79(2): 209-216
- Muramatsu T. Midkine, a heparin-binding cytokine with multiple roles in development, repair and diseases[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2010, 86(4): 410-425
- Hobo A, Yuzawa Y, Kosugi T, *et al.* The growth factor midkine regulates the renin-angiotensin system in mice[J]. J Clin Invest, 2009, 119(6): 1616-1625

(收稿日期:2013-04-02)

(修回日期:2013-04-07)

目标导向液体管理用于老年患者开胸手术的临床研究

李燕虹 赵磊 王天龙

摘要 **目的** 观察以心指数(cardiac index, CI)/每搏指数(stroke volume index, SVI)/每搏量变异度(stroke volume variation, SVV)为目标导向的液体管理策略对行开胸肺叶切除术的老年患者术后转归的影响。**方法** 30 例行择期肺叶切除术的患者,年龄 ≥ 65 岁,美国麻醉医师协会(ASA)分级 I~II 级,采用随机数字表法随机分为以 CI/SVI/SVV 为导向的 S 组($n=15$)和常规液体管理组(routine group, R 组)($n=15$),监测围术期两组指标,包括心率(heart rate, HR)、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SpO₂)、呼气末二氧化碳分压(end-tidal carbon dioxide partial pressure,

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院麻醉科

通讯作者:李燕虹,电子信箱:ivory7890@yahoo.com.cn