度和特异性并没有在大样本的人群中得到验证。此外,在研究实施过程中,笔者发现很多老人因为视力、听力、语言和文化等方面的原因被排除在外,因此研究对象的代表性不够好。

总之,本研究分析并确认了体外循环下冠脉搭桥术后早期 POCD 的预测因素,包括术中体温异常、左心室功能受损、血浆肌酐含量上升、肌酐清除率下降和气管插管时间延长,而高龄、伴随劲动脉疾病以及体外循环与术后 POCD 的发生无明显相关性。这为预防体外循环下冠脉搭桥术后早期 POCD 发生制定治疗策略提供了有效参考数据。

参考文献

1 van Dijk D, Keizer AM, Diephuis JC, *et al*. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review[J]. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2000, 120(4): 632 - 639

2 Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, *et al*. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery[J]. Stroke, 2001, 32(12): 2874 - 2881

3 Stygall J, Newman SP, Fitzgerald G, *et al*. Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery[J]. Health Psychology, 2003, 22(6): 579 - 586

4 Selnes OA, Royall RM, Grega MA, *et al*. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline?[J]. Archives of Neurology, 2001, 58(4): 598 - 604

5 Sandau KE, Lindquist RA, Treat - Jacobson D, *et al*. Health - related quality of life and subjective neurocognitive function three months after coronary artery bypass graft surgery[J]. Heart Lung, 2008, 37(3): 161 - 172

6 Ho PM, Arciniegas DB, Grigsby J, *et al*. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery[J]. Annals of Thoracic Surgery, 2004, 77(2): 597 - 603

7 Bergman P, van der Linden J. Atherosclerosis of the ascending aorta as a major determinant of the outcome of cardiac surgery[J]. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine, 2005, 2(5): 246 - 251

8 Grocott H P, Mackensen GB, Grigore AM, *et al*. Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery[J]. Stroke, 2002, 33(2): 537 - 541

(收稿日期:2014 - 05 - 05)
(修回日期:2014 - 05 - 09)

隐匿性高血压患者血清 SOD、MDA 与 NO 的水平变化

彭朝胜 曹悦鞍 夏 菁 王 宇 张文洛

摘 要 目的 研究隐匿性高血压(masked hypertension, MH)患者血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)与一氧化氮(nitric oxide, NO) 水平的变化。方法 选取诊所血压正常的健康体检者 212 例,根据 24h 动态血压(ABP)检测结果分为两组:隐匿性高血压组(MH)56 例、正常对照组(NBP)156 例;对比分析两组血清 NO、SOD 及 MDA 的水平。**结果** 与 NBP 组比较,MH 组 MDA(5.92 ± 1.64 vs 5.10 ± 1.21μmol/L, $P < 0.05$)水平明显升高;SOD(133.48 ± 19.13 vs 146.36 ± 20.26kU/L, $P < 0.05$)、NO(62.42 ± 13.63 vs 76.12 ± 16.72μmol/L, $P < 0.05$)明显降低。*Logistic* 多元回归分析显示,年龄、吸烟、BMI、MDA、SOD、NO 与 MH 密切相关。**结论** MH 患者体内存在异常的氧化应激反应及内皮功能损伤,MDA 是 MK 的危险因子之一,SOD、NO 为其保护因子。

关键词 隐匿性高血压 氧化应激 血管内皮功能 动态血压

[中图分类号] R544 **[文献标识码]** A

Changes of Malondialdehyde, Superoxide Dismutase and Nitric Oxide in Patients with Masked Hypertension. *Peng Chaosheng, Cao Yuean, Xia Jing, et al. Department of The Special Care Medical Center, Naval General Hospital, Beijing 100048, China*

Abstract Objective To study the level of serum malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase(SOD) and nitric oxide(NO) in patients with masked hypertension(MH). **Methods** Totally 212 subjects whose clinic blood pressure(CBP) were normal were divided into two groups according to the results of ambulatory blood pressure monitoring(ABPM): patients with MK group ($n = 56$) and healthy control group ($n = 156$). The level of serum MDA, SOD and NO were measured and assessed. **Results** In patients with masked hypertension, the MDA was significantly higher than that in the control group($P < 0.05$), but the SOD and NO were lower(P both < 0.05).

作者单位:100048 北京,海军总医院
通讯作者:张文洛,电子信箱:txylb@ sina. cn

Logistic regression analysis showed that age, smoking, body mass index, the level of serum MDA, SOD, NO were related to carotid atherosclerosis closely. **Conclusion** There was abnormal oxidative stress and vascular endothelial function in patients with masked hypertension. The level of serum MDA was one of the risk factors and the level of serum. SOD, NO were protective factors for MK.

Key words Marked hypertension; Oxidative stress; Vascular endothelial function; Ambulatory blood pressure

隐匿性高血压是指诊室血压(CBP)正常,而24h动态血压监测(ABPM)显示血压高于正常的一种疾病。近年来发现其发病隐匿,但发生率高,同时与传统高血压一样能引起很高的心脑血管事件,因此越来越被人们所重视[1]。但该病发病机制复杂,至今尚未完全阐明。目前认为氧化应激的异常与血管内皮功能的紊乱是传统高血压的两大主要致病机制,但两者在MH病理生理机制中是否也发挥了类似作用现尚无相关系统报道[2]。本研究通过观察分析MH患者体内MDA、SOD与NO的变化情况,旨在初步探讨氧化应激与内皮功能变化在MH致病中的作用。

资料与方法

1. 对象:选取2008年1月~2013年9月海军总医院特需医疗部的就诊者212例,患者年龄57.09±11.72(29~76)岁,排除患有高血压、心脑血管、糖尿病、感染、慢性炎性疾病、自身免疫性疾病等。所有受试者2周内均未服用任何药物。根据24h动态血压(ABP)检查结果分为两组:MH组患者56例(男性36例、女性20例),患者平均年龄59.32±14.32岁;NBG组患者156例(男性100例、女性56例),患者平均年龄53.93±11.78岁。所有入选者均签署知情同意书。整个实验设计通过笔者医院医学伦理委员会批准。

2. 方法:(1)一般指标:所有受试者被详细询问病史(包括饮酒、吸烟史),并于受试当日清晨测量身高、体质量,计算BMI[BMI=体质量(kg)/身高^2(m^2)]。行动态血压监测前,干燥管抽取空腹12h后的晨起静脉血,室温静置1~2h,3000r/min离心15min,取上清液。采用Beckman Cx5全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FPG),低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)等指标;留取血清立即置于-80℃冰箱冷冻保存,标本收集完全之后统一测定血清MDA、SOD、NO含量。MDA浓度采用硫代巴比妥酸方法检测;SOD水平通过黄嘌呤氧化酶/黄嘌呤系统检测,NO采用硝酸还原酶法测定(试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,检测按说明书进行)。(2)诊所血压测量:血压的测量采用标准汞柱式坐位测量法:每次测量时,受试者休息15min后,用标准袖带台式水银血压计,取坐位测量右上臂血压,分别以柯氏音第1音和第5音时的读数记为收缩压和舒张压,间隔2min重复1次,共3次,取其平均值。(3)动态血压监测:24h动态血压监测采用经验证的美国Space-labs公司的90207示波法血压监测仪,将大小适宜的袖带缚于受试者的左上臂,连续监测受试者24h血压。测压时间间隔:日间(6:00~21:59)20min 1次、夜间(22:00~5:59)30min 1次,要求所得有效数据在85%以上,否则重测。统计24h全天平均收缩压、舒张压(24hSBP、24hDBP),日、夜平均收缩压(dSBP、nSBP),日、夜平均舒张压(dDBP、nDBP)及24h全天、日、夜平均心率(24hHR、dHR、nHR)。(4)MH诊断标准[3]:诊室血压<140/90mmHg,而24h动态血压监测dSBP≥135mmHg和(或)dDBP≥85mmHg。

3. 统计学方法:采用SPSS 13.0统计软件进行数据管理和统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,率的比较用χ^2检验,组间比较采用t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。以*Logistic*回归分析筛选危险因素。

结　　果

1. 一般状况比较:两组研究对象性别构成、饮酒人数构成、空腹血糖、总胆固醇差异无统计学意义(P均>0.05);与正常组比较:MH组的年龄、吸烟人数构成、BMI均升高,差异有统计学意义(P均<0.05,表1)。

表1　两组患者临床一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

分别	男性/女性	年龄(岁)	吸烟[n(%)]	饮酒[n(%)]	FPG(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	BMI(kg/m^2)
MH组	36/20	59.32±14.32*	26(46)*	24(42)	5.11±0.55	5.32±0.82	1.43±0.94*	23.1±2.4*
NBP组	100/56	53.93±11.78	44(28)	62(39)	5.09±0.92	5.15±0.61	1.29±0.59	21.6±2.6

与NBP组比较,*$P<0.05$

2. MDA、SOD、NO结果分析:与正常组比较,MH组的MDA明显升高($P<0.05$),而SOD、NO明显降低(P均<0.05,表2)。

表2　两组MDA、SOD、NO结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MDA(μmol/L)	SOD(kU/L)	NO(μmol/L)
MH组	56	5.92±1.64*	133.48±19.13*	62.42±13.63*
NBP组	156	5.10±1.21	146.36±20.26	76.12±16.72

与NBP组比较,*$P<0.05$

3. 诊所血压与动态血压结果比较：两组诊所血压比较无统计学差异；ABP 比较显示，MH 组的 24hSBP、24hDBP、dSBP、dDBP 均高于正常对照组（$P<0.01$），nSBP、nDBP 两组无显著差异；MH 组 24hHR、dHR 高于正常对照组（$P<0.05$，表 3）。

表 3 两组血压情况比较（$\bar{x}\pm s$，mmHg）

监测项目	MH 组（$n=56$）	NBP 组（$n=156$）
CBP		
SBP	128.32 ± 13.10	125.76 ± 10.24
DBP	77.21 ± 10.23	75.35 ± 8.82
ABP		
24hSBP	130.31 ± 11.19 **	120.83 ± 9.42
24hDBP	83.14 ± 7.23 **	75.95 ± 6.30
dSBP	143.07 ± 12.35 **	124.51 ± 8.38
dDBP	90.72 ± 8.22 **	77.72 ± 7.53
nSBP	112.03 ± 10.23	109.23 ± 5.78
nDBP	74.86 ± 7.42	73.59 ± 7.01
HR		
24hHR	75.84 ± 12.12 *	69.33 ± 9.35
dHR	79.36 ± 13.18 *	71.83 ± 11.21
nHR	63.48 ± 8.32	62.36 ± 7.57

与 NBP 组比较，* $P<0.05$，** $P<0.01$

4. 隐匿性高血压危险因素的多因素分析：受试者按是否患 MK 为因变量（是 = 1，否 = 0），选择单因素分析中有意义的年龄、吸烟、TG、BMI、24hHR、dHR、MDA、SOD、NO 为自变量，经标准化后进行 *Logistic* 多元回归分析，最终进入 MH 回归方程的有 6 个因素，年龄、吸烟、BMI、MDA、SOD、NO 与 MH 密切相关。其中年龄、吸烟、BMI、MDA 是危险因素，SOD、NO 是保护因素（表 4）。

表 4 隐匿性高血压影响因素的 *Logistic* 多元回归分析

危险因素	回归系数	S. E.	Wald	*P*	OR	95% CI
年龄	0.162	0.028	5.361	0.032	1.132	1.113 ~ 1.230
吸烟	0.646	0.268	5.263	0.035	1.411	1.173 ~ 2.562
BMI	0.427	0.148	6.105	0.019	1.904	1.205 ~ 3.125
MDA	0.141	0.137	5.632	0.030	1.313	1.033 ~ 1.624
SOD	−0.093	0.208	11.302	0.002	1.157	1.062 ~ 1.230
NO	−0.123	0.185	9.350	0.003	1.421	1.124 ~ 1.965

讨 论

隐匿性高血压是 Pickering 等[4] 在 2002 年提出的一类新型高血压，至今其诊断标准尚未完全统一，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。流行病学调查发现该病可发生于普通人群各个年龄段，发生率 10% ~20%，与接受治疗的高血压人群发生率相近[4]。Sega 等[5] 研究发现 MH 患者 10 年后发展为持续性高血压比例高达 47.1%。Ohkubo 等[6] 研究认为其与持续性高血压一样可引起心、脑和肾等重要靶器官的损害，是心脑血管疾病发病及致残、致死的强预测因子。甚至更有文献认为因其隐匿性强，较传统高血压对动脉的损害程度更高，更易引起动脉粥样硬化[7]。正是鉴于该病的高发性、隐匿性及高危性，该概念 2002 年一经正式提出即引起全球医护人员的广泛重视，短短一年就列入了美国预防、检测、评估和治疗高血压全国委员会第 7 次报告（JNC −7）及 2003 年欧洲心脏病与高血压指南。本研究以诊室血压 <140/90mmHg，而动态血压监测 dSBP≥135mmHg 和（或）dDBP ≥85mmHg 为 MH 的诊断标准，在 212 例健康体检者中检测出 MK 患者 56 例，发病率高达 26.5%，明显高于既往流调资料，考虑可能与来笔者院特需医疗部体检者多从事脑力劳动，平时工作紧张度及精神压力相对较高等有关。

MH 作为一种特殊的高血压类型，对该病的发病机制虽已有了大量的研究，但至今尚未完全阐明。一般认为与年龄、性别、工作生活习惯（如吸烟、饮酒）、交感兴奋、体位反射、血管炎性活性物质平衡失调等相关[8~11]。近期有学者还提出与抗内皮细胞抗体升高、血浆 25 −羟化维生素 D 低下有关等[11]。本实验结果也证实了部分上述结论（与年龄、吸烟有关），同时还发现与 BMI 也存在一定关系，是 MH 的危险因素，OR 值为 1.904。说明 BMI 高的人群更易发生 MH。

目前认为氧化应激的异常、内皮功能的障碍是传统高血压及其并发症发生与发展的重要原因[12]。机体组织或细胞内氧化能力增加和（或）抗氧化能力降低产生的过量活性氧簇（ROS）可引发脂质过氧化作用，形成脂质过氧化物 −丙二醛（MDA），并通过链式反应放大 ROS 的损伤作用，最终导致血压的升高及组织脏器的损伤。其中 MDA 作为脂质过氧化物的最终产物，可直接反映机体的脂质过氧化程度，而超氧化物歧化酶（SOD）作为最重要的抗氧化酶之一，能清除氧自由基保护细胞免受损伤。目前该两物质的水平是临床上反映人体内氧化应激程度最经典的指标。内皮功能障碍指内皮细胞在病理因素（如高血脂、氧自由基、吸烟、高血流切应力等）刺激下发生的内皮功能异常。其中内皮细胞合成释放的 NO 是维持和反应血管正常功能最主要的介质。NO 在体内发挥

着多种作用[13]：强烈的舒血管作用，抑制血小板黏附和聚集，抑制平滑肌细胞增殖[14]，清除超氧化物，调节免疫反应，抑制内皮－单核细胞黏附等[13~15]。NO 异常不仅是高血压形成之前的一个早期表现，在高血压的发展过程中也起着极为重要的作用。

对于在传统高血压发病中起重要作用的氧化应激及内皮功能两大系统在 MK 中的变化情况，虽有推测，但目前尚无系统研究。本研究通过测定受试者 MDA、SOD 及 NO 的水平发现，MH 患者与正常组比较，体内血清 MDA 水平明显升高、而血清 SOD 及 NO 水平明显下降（P 均 <0.05）。这些结果说明 MH 病人体内存在氧化反应的增强及抗氧化能力的下降，同时又存在内皮功能的异常。进一步的多因素 *Logistic* 回归分析显示 MDA、SOD、NO 与 MH 密切相关，其中 MDA 是其危险因素，而 SOD、NO 为其保护因素。鉴于氧化应激与内皮功能异常对人体血压的影响并结合本研究结果，笔者推测这两者的异常参与了 MH 的发生与发展，并可能是 MH 患者具有较高的心脑血管发病危险及影响预后的原因之一。本研究同时还发现 MH 患者全天及日间血压及心率明显升高（P 均 <0.05），这可能也进一步证实 MH 患者体内存在着高于正常的交感兴奋性。

总之，MH 患者体内存在着异常的氧化应激水平和内皮功能损伤，两者可能参与了 MH 的发病机制，但其具体的参与机制尚不清楚，结合本实验及文献考虑可能是 MA 患者不良的生活方式、较高的交感神经兴奋性，异常的血管炎性活性物质及异常的体位反射等引起体内 MDA 的升高和 SOD、NO 的降低，而后者又进一步参与了 MH 的病理生理过程，两者互为因果，形成恶性循环，最终导致了 MH 及其并发症的发生发展。

参考文献

1 Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, *et al*. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients[J]. Am J Hypertens, 2006, 19(9): 880－886

2 Hulsmans M, Holvoet P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis [J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(1): 70－78

3 Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, *et al*. Neurogenic abnormalities in masked hypertension[J]. Hypertension, 2007, 50(3): 537－542

4 Pickering TG, DavidsonK, GerinW, *et al*. Masked Hypertension [J]. Hypertension, 2002, 40(6): 795－796

5 Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, *et al*. Alterations of cardiac structure inpatients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study)[J]. Circulation, 2001, 104: 1385－1392

6 Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, *et al*. Prognosis of "masked hypertension" and "white－coat" hypertension detected by 24－h ambulatory blood pressure monitoring 10－year follow－up from the Ohasama study[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(3): L508－L515

7 Matsui Y, Eguchi K, Ishikawa J, *et al*. Subclinical arterial damage in untreated masked hypertensive subjects detected by home blood pressure measurement[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(4): 385－391

8 洪静，胡君丽，李南方. 隐匿性高血压的靶器官损害及其机制的研究现状[J]. 新疆医学，2011，41(3)：100－102

9 李令华，宋昌稳，黄莉娟，等. 隐蔽性高血压患者血管活性物质的变化[J]. 中华高血压杂志，2007，15(9)：720－723

10 曹悦鞍，彭朝胜，何继东，等. 肥胖伴隐匿性高血压患者血清中期因子水平分析[J]. 医学研究杂志，2013，42(9)：90－92

11 Papadopoulos DP, Makris TK, PapazachouU, *et al*. A ntiendothelial cell antibody levels in patients with masked hypertension[J]. Int J Cardiol, 2008, 130(3): 405－408

12 Simonsen U, Christensen FH, Buus NH. The effect oftempol on endothelium dependent vasodilatation and blood pressure[J]. Pharmacol Ther, 2009, 122(2): 109－124

13 徐启华，曹济民. 内皮型一氧化氮在动脉粥样硬化中的作用[J]. 医学研究杂志，2010，39(8)：95－97

14 Zhang D, Fang P, Jiang X, *et al*. Severe hyperhomocysteinemia promotes bone marrow－derived and resident inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis in LDLr/CBS－deficient mice[J]. Circ Res, 2012, 111(1): 37－49

15 Gkaliagkousi E, Ferro A. Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function[J]. Front Biosci, 2011, 16(1): 1873

（收稿日期：2014－03－15）
（修回日期：2014－05－05）

《医学研究杂志》启用远程稿件处理系统的启事

《医学研究杂志》目前已经启用远程稿件处理系统，请各位作者登陆《医学研究杂志》网站：http://www.yxyjzz.cn，登陆注册投稿系统，填写作者相关信息后进行投搞。咨询电话：010－52328679（单政编辑）。

《医学研究杂志》编辑部