

综上所述,ECM 的过度表达是糖尿病肾病病理过程中的重要一环, H_2S 在调控肾脏成纤维细胞增殖和转化的过程中可能发挥着重要的作用,进而影响 ECM 过度积聚进程。补充外源性 H_2S 可能是延缓糖尿病肾病进展的一种有效的方式。

参考文献

- 1 Aminzadeh MA, Vaziri ND. Downregulation of the renal and hepatic hydrogen sulfide (H_2S) – producing enzymes and capacity in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(2): 498 – 504
- 2 Lu M, Liu YH, Ho CY, *et al.* Hydrogen sulfide regulates cAMP homeostasis and renin degranulation in As4.1 and rat renin – rich kidney cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(1): C59 – 66
- 3 Lu M, Liu Y, Goh HS, *et al.* Hydrogen sulfide inhibits plasma renin activity[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(6): 993 – 1002
- 4 El – Seweid MM, Sadik NA, Shaker OG. Role of sulfurous mineral water and sodium hydrosulfide as potent inhibitors of fibrosis in the

- heart of diabetic rats[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 506(1): 48 – 57
- 5 Tan G, Pan S, Li J, *et al.* Hydrogen sulfide attenuates carbon tetrachloride – induced hepatotoxicity, liver cirrhosis and portal hypertension in rats[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e25943
- 6 Song K, Wang F, Shi YB. Hydrogen sulfide inhibits renal fibrosis of obstructive nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(6): 1318 – 1329
- 7 陈燊, 黄雯, 张红, 等. 内源性硫化氢在糖尿病肾病大鼠肾组织中表达[J]. *中国血液净化*, 2010, 9(8): 433 – 435
- 8 Meran S, Steadman R. Fibroblasts and myofibroblasts in renal fibrosis [J]. *Int J Exp Pathol*, 2011, 92(3): 158 – 167
- 9 Fang LP, Lin Q, Tang CS, *et al.* Hydrogen sulfide suppresses migration, proliferation and myofibroblast transdifferentiation of human lung fibroblasts[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2009, 22(6): 554 – 561

(收稿日期: 2016 – 09 – 29)

(修回日期: 2016 – 10 – 17)

颈动脉粥样硬化与血浆肾素 – 血管紧张素水平的相关性

周 洲 童传凤 朱玉果

摘 要 目的 探讨高血压病患者颈动脉粥样硬化与血浆肾素 – 血管紧张素水平的关系。**方法** 对 2015 年 1 月 ~ 2016 年 3 月在心血管内科住院的原发性高血压患者的临床资料进行回顾性研究。**结果** 颈动脉粥样硬化与年龄、血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白、尿酸相关。血浆立卧位肾素 – 血管紧张素水平与颈动脉粥样硬化: 随着立卧位血管紧张素 II 水平、立位肾素水平的增高, 颈动脉粥样硬化的发生率增高 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 年龄、卧位血管紧张素 II、总胆固醇、尿酸与颈动脉粥样硬化呈正相关, 高密度胆固醇与颈动脉粥样硬化呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论** 血浆血管紧张素 II 水平与颈动脉粥样硬化呈独立相关关系。

关键词 颈动脉粥样硬化 肾素 – 血管紧张素系统 高血压

中图分类号 R543.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.029

Association of Carotid Atherosclerosis and the Plasma Level of RAS. Zhou Zhou, Tong Chuanfeng, Zhu Yugu. Department of Cardiology, Zhongnan Hospital, Wuhan University, Hubei 430000, China

Abstract Objective To investigate the relationship of carotid artery atherosclerosis and the plasma level of RAS in hypertension patients. **Methods** We retrospectively analyzed clinic data of essential hypertension patients treated in the department of cardiology department between Jan 2015 and Mar 2016. **Results** Carotid artery plaque was associated with age, blood sugar, total cholesterol, low density lipoprotein – cholesterol, and uric acid. The prevalence of carotid artery atherosclerosis increased with increasing level of plasma erect and decubitus position angiotensin II and erect position renin ($P < 0.05$). Logistic regression analysis indicted that age, decubitus position angiotensin II, TC, UA was positively associated with carotid atherosclerosis, HDL – C was negatively correlated with carotid atherosclerosis ($P < 0.05$). **Conclusion** Carotid artery atherosclerosis is independently associated with Ang II.

Key words Carotid artery atherosclerosis; Renin – angiotensin system; Hypertension

作者单位: 430071 武汉大学中南医院心血管内科

通讯作者: 童传凤, 电子信箱: tongchuanfeng@hotmail.com

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病的主要病理基础,也是引发患者病死率最高的疾病。近年来的研究认为肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在 AS 的发生、发展的病理生理机制中有重要的作用^[1,2]。大量动物实验证明 RAS 与 AS 有相关性,并且在临床实验中也观察到 RAS 相关阻断剂对 AS 的形成具有保护作用。目前国内外指南对血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensinⅡ receptor blockers, ARB)类 RAS 抑制剂在高血压合并相关并发症的使用有明确的推荐,但对于高血压 1~2 级未合并慢性心力衰竭、心肌梗死、心功能不全等并发症的患者并未积极推荐使用^[3]。本研究旨在探讨人体血浆 RAS 水平与动脉粥样硬化的相关性,对临床高血压患者更加合理化使用 RAS 相关抑制剂提供依据。

资料与方法

1. 研究对象:回顾性分析笔者医院 2015 年 1 月~2016 年 3 月在心血管内科住院的同时完善卧位 RAS、颈部血管 B 超、血脂等检查的 214 例患者,其中男性 148 例,女性 66 例,患者最小年龄 16 岁,最大年龄 85 岁,排除继发性高血压、心肌梗死、心功能(NYHA)Ⅳ级、自身免疫性疾病及严重肝、肾衰竭的患者。

2. 研究方法:收集所有患者血浆卧位血管紧张素Ⅱ、肾素、醛固酮水平、血脂及尿酸水平,通过询问病史了解是否有吸烟史,将既往有糖尿病或者入院后查空腹血糖或餐后 2h 血糖升高者设定为血糖异常,颈动脉粥样硬化定义为彩色多普勒超声提示颈部有斑块或者颈动脉内膜中层厚度(IMT)≥0.9mm。

3. 统计学方法:本研究所有数据输入 SPSS 20.0 软件包进行统计处理,计数资料用例数(率)表示,行 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 心血管危险因素与颈动脉粥样硬化发生率:总体样本颈动脉粥样硬化的发生率为 67.3%,其中男性发生率为 68.2%,女性发生率为 65.2%,性别间差异无统计学意义($P = 0.656$),随着年龄的增加,颈动脉粥样硬化发生率明显增加,差异具有统计学意义($P = 0.000$),其他危险因素如血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白、尿酸水平与颈动脉粥样硬化有显著相关性(P 值分别为 0.010、0.000、0.025、0.010,表 1)。

表 1 心血管危险因素与颈动脉粥样硬化发生率

指标	<i>n</i>	颈动脉粥样硬化发生率(%)	<i>P</i>
性别			
男性	148	68.2	0.656
女性	66	65.2	
年龄(岁)			
≤40	57	45.6	0.000
41~50	49	67.3	
51~60	47	70.2	
61~70	37	81.1	
>70	24	91.7	
血糖异常			
有	55	83.6	0.003
无	159	61.6	
吸烟史			
有	70	70.0	0.556
无	144	66.0	
TG(mmol/L)			
≤1.72	102	67.6	0.915
>1.72	112	67.0	
TC(mmol/L)			
≤3.0	19	36.8	0.000
3.0~5.2	134	63.4	
>5.2	61	85.2	
HDL-C(mmol/L)			
≤0.9	36	66.7	0.120
0.9~2.0	157	70.1	
>2.0	21	47.6	
LDL-C(mmol/L)			
≤1.5	18	50.0	0.025
1.5~3.1	109	62.4	
>3.1	87	77.0	
UA(μmol/L)			
≤417	153	62.1	0.010
>417	61	80.3	

TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;UA:尿酸

2. 血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)水平与颈动脉粥样硬化发生率:根据 χ^2 检验趋势分析,随着立位及卧位血管紧张素Ⅱ水平的增高,颈动脉粥样硬化的发生率明显增高,差异有统计学意义($P = 0.000$),随着立位肾素水平增高,颈动脉粥样硬化的发生率增高,差异有统计学意义($P = 0.000$)。而血浆卧位肾素、立位醛固酮、卧位醛固酮水平与颈动脉粥样硬化发生率比较,差异无统计学意义(P 值分别为 0.990、0.113、0.113,表 2)。

表 2 RAAS 水平与颈动脉粥样硬化发生率

指标	n	颈动脉粥样硬化发生率(%)	P
Ang II (立位)(pg/ml)			
≤49	23	21.7	0.000
49~252	112	64.3	
>252	79	84.8	
Ang II (卧位)(pg/ml)			
≤25	20	15.0	0.000
25~129	71	62.0	
>129	123	78.9	
肾素(立位)(pg/ml)			
≤4	42	64.3	0.000
4~38	147	67.3	
>38	25	72.0	
肾素(卧位)(pg/ml)			
≤4	72	66.7	0.990
4~24	114	67.5	
>24	28	67.9	
醛固酮(立位)(pg/ml)			
≤310	170	64.7	0.113
>310	44	77.3	
醛固酮(卧位)(pg/ml)			
≤160	130	72.3	0.503
>160	84	71.4	

3. Logistic 回归分析:以性别、是否有血糖异常、是否有吸烟史、年龄(年龄≤40 为 0,40~50 为 1、51~60 为 2、61~70 为 3、>70 岁为 4)、血浆肾素立位水平(≤49 为 0,49~252 为 1,>252 为 2)、血浆 Ang II 立位水平(≤4 为 0,4~38 为 1,>38 为 2)、血浆醛固酮立位水平(≤310 为 0,>310 为 1)、血浆肾素卧位水平(≤4 为 0,4~24 为 1,>24 为 2)、血浆 Ang II 卧位水平(≤25 为 0,25~129 为 1,>129 为 2)、血浆醛固酮卧位水平(≤160 为 0,>160 为 1)、血浆 TC 水平(≤3.0 为 0,3.0~5.2 为 1,>5.2 为 2)、血浆 TG 水平(≤1.72 为 0,>1.72 为 1)、血浆 HDL-C 水平(≤0.9 为 0,0.9~2.0 为 1,>2.0 为 2)、血浆 LDL-C 水平(≤1.5 为 0,1.5~3.1 为 1,>3.1 为 2)、血浆 UA 水平(≤417 为 0,>417 为 1)作为可能影响颈动脉粥样硬化发生率的变量做 Logistic 回归分析,结果显示年龄、Ang II 卧位、TC、UA 与颈动脉粥样硬化呈正相关,HDL-C 与颈动脉粥样硬化呈负相关($P<0.05$,表 3)。

表 3 Logistic 回归分析结果

指标	B	Walds	P	Exp(B)	Exp(B) 的 95% CI	
					下限	上限
性别	-0.759	1.643	0.200	0.468	0.147	1.494
年龄		24.861	0.000			
年龄(1)	2.430	13.040	0.000	11.363	3.038	42.498
年龄(2)	2.736	13.950	0.000	15.425	3.670	64.830
年龄(3)	2.934	15.472	0.000	18.810	4.359	81.165
年龄(4)	5.387	15.595	0.000	218.512	15.078	3166.589
肾素立位		0.479	0.787			
肾素立位(1)	-0.141	0.034	0.853	0.869	0.196	3.846
肾素立位(2)	0.671	0.199	0.656	1.955	0.103	37.268
Ang II 立位		2.782	0.249			
Ang II 立位(1)	0.699	0.513	0.474	2.012	0.297	13.641
Ang II 立位(2)	1.626	1.936	0.164	5.082	0.515	50.174
醛固酮立位(1)	0.405	0.303	0.582	1.499	0.355	6.336
Ang II 卧位		9.900	0.007			
Ang II 卧位(1)	3.701	7.742	0.005	40.481	2.986	548.819
Ang II 卧位(2)	4.503	9.831	0.002	90.307	5.410	1507.433
肾素卧位		0.210	0.900			
肾素卧位(1)	0.205	0.090	0.765	1.228	0.320	4.711
肾素卧位(2)	-0.186	0.024	0.878	0.830	0.077	8.922
醛固酮卧位(1)	-0.109	0.039	0.844	0.897	0.303	2.651
TC		9.407	0.009			
TC(1)	1.539	2.631	0.105	4.661	0.726	29.928
TC(2)	3.598	8.398	0.004	36.535	3.205	416.502
TG(1)	-0.216	0.193	0.660	0.806	0.308	2.108
HDL-C		10.028	0.007			
HDL-C(1)	-0.200	0.104	0.747	0.819	0.244	2.751
HDL-C(2)	-2.536	7.747	0.005	0.079	0.013	0.472
LDL-C		0.969	0.616			
LDL-C(1)	-0.884	0.963	0.326	0.413	0.071	2.414
LDL-C(2)	-0.840	0.683	0.408	0.432	0.059	3.164
UA(1)	1.803	9.457	0.002	6.066	1.923	19.138
血糖	0.614	1.188	0.276	1.848	0.612	5.576
吸烟史	-0.156	0.089	0.765	0.855	0.307	2.383

讨 论

高血压病是以血管病变为特征的疾病,高血压病患者的心脑血管并发症是动脉粥样硬化的结果^[4]。最近的研究发现,动脉硬化是动脉的慢性退化和动脉壁逐渐变化的慢性炎症过程^[5]。肾素-血管紧张素系统是影响动脉粥样硬化进展的重要相关因素,Ang II 是 RAS 的重要组成部分,能通过促炎性反应促进动脉粥样硬化损伤的形成与发展^[6]。Ang II 作用于血管壁引起的炎症反应和氧化应激所致内皮损伤是直接导致 AS 发生的重要原因,包括扰乱血管平滑肌细胞的生长与凋亡、引起纤维化、高收缩性与钙化^[7,8]。在 Ferrario^[9]构建的 AS 动物模型中观察到,Ang II 几乎参与了 AS 形成的各个阶段,包括脂质沉积、内皮细胞功能损害、血管平滑肌细胞增殖和迁移、血管重塑等。有研究在 ApoE 敲除的动脉粥样硬化的小鼠实验中发现,主动脉组织产生的 Ang II 增加^[10]。当给予阻滞剂阻断 Ang II 的作用时,致动脉粥样硬化的炎症因子水平显著下降^[11]。

颈动脉粥样硬化是动脉粥样硬化的主要标志,是临床中心脑血管事件的独立危险因素,有研究表明动脉硬化指数与颈动脉粥样硬化相关^[12,13]。在本研究的单因素分析中,颈动脉粥样硬化与多个心血管危险因素相关,年龄、血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白、尿酸升高的患者颈动脉粥样硬化发生率增加,差异有统计学意义。同样的,颈动脉粥样硬化与血浆 RAAS 水平相关,在单因素分析中,随着立位及卧位血管紧张素 II、立位肾素水平的增高,颈动脉粥样硬化的发生率明显增高,差异有统计学意义($P < 0.03$)。

进一步分析显示,在调整年龄、性别、血糖、血脂、尿酸、吸烟、血浆 RAAS 水平后,血管紧张素 II 水平与颈动脉粥样硬化独立相关,血管紧张素 II 是颈动脉粥样硬化的预测指标之一,因此抑制 Ang II 的作用可能是防治 AS 的重要途径^[14]。综上所述,对高血压患者进行血浆 RAS 水平的筛查是有必要的,有助于在临床工作中对原发性高血压患者是否积极选用 ACEI 及 ARB 类降压药提供依据。

参考文献

1 Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldoste-

rone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease [J]. *Am Cardiol*, 2006,98(1):121-128

- 2 Jin HY, Chen LJ, Zhang ZZ, *et al*. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 exacerbates renal inflammation and injury in apolipoprotein E-deficient mice through modulation of the nephrin and TNF- α -TNFRSF1A signaling [J]. *J Translat Med*, 2015,13(1):255
- 3 《中国高血压基层管理指南》修订委员会. 中国高血压基层管理指南(2014 年修订版) [J]. 临床荟萃, 2015,1:24-43
- 4 Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, *et al*. Risk of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease: a primary care retrospective cohort study [J]. *BMC Family Prac*, 2015,16(1):173
- 5 Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arteriosclero, Thromb Vascular Biol*, 2012,32(9):2045-2051
- 6 Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice [J]. *Circulation*, 2001,103(3):448-454
- 7 Qi G, Jia L, Li Y, *et al*. Angiotensin II infusion-induced inflammation, monocytic fibroblast precursor infiltration, and cardiac fibrosis are pressure dependent [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2011,11(2):157-167
- 8 Simoes e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, *et al*. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis [J]. *Br J Pharmacol*, 2013,169(3):477-492
- 9 Ferrario CM. Use of angiotensin II receptor blockers in animal models of atherosclerosis [J]. *Am J Hypertension*, 2002,15(1 Pt 2):9-13
- 10 Jawien J, Toton-Zuranska J, Kus K, *et al*. The effect of AVE 0991, nebivolol and doxycycline on inflammatory mediators in an apoE-knockout mouse model of atherosclerosis [J]. *Med Sci Monitor*, 2012,18(10):389-393
- 11 Xu YM, Sharma D, Li GP, *et al*. Effect of angiotensin II type 1 receptor antagonist, losartan on inflammatory factor in atherosclerotic rabbits [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2013,2(3):127-132
- 12 Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood pressure-related disease, 2001 [J]. *Lancet*, 2008,371(9623):1513-1518
- 13 蔡文花,李丽敏,王雪敏,等. 原发性高血压患者动脉硬化指数与颈动脉粥样硬化的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2016,8:751-753,757
- 14 Mahmoudabady M, Kazemi N, Niazmand S, *et al*. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on inflammatory and angiogenic factors in hypercholesterolemia [J]. *Pharmacol Rep*, 2015,67(5):837-841

(收稿日期:2016-09-18)

(修回日期:2016-10-08)