

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统与原发性高血压病的关系 *

符春晖 严 华 陆永光 陈湘桂 黄军章

(广西钦州市第二人民医院心内科 广西 钦州 535000)

摘要 目的 探讨血浆肾素 - 血管紧张素系统与原发性高血压病的关系。方法 采用病例 - 对照研究设计, 入选 125 例原发性高血压病患者与 60 例血压正常健康体检者为对照组。采用放射免疫方法测定立位、卧位血浆肾素活性(PRA) 醛固酮(ALD)浓度及血管紧张素 (Ang)浓度。结果 原发性高血压患者, 立位、卧位血浆 PRA 均低于正常对照组($P < 0.05$), 而 ALD 浓度及 Ang 浓度均高于正常对照组($P < 0.05$)。根据高血压病 1 级、2 级、3 级分组, 立位、卧位血浆 PRA 均依次降低($P < 0.05$), 而 ALD 浓度及 Ang 浓度依次升高($P < 0.05$)。结论 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统与原发性高血压病的发病关系密切, 血浆 PRA 水平、Ang 及 ALD 浓度有望成为原发性高血压病分级的有效指标, 降低原发性高血压患者 Ang 及 ALD 量是治疗高血压病的关键, 血浆 AngII、ALD 也有望成为评价原发性高血压病疗效的指标。

关键词 高血压 肾素 血管紧张素 醛固酮

中图分类号 R544.1 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)05-948-03

The Correlation between Essential Hypertension and Renin-angiotensin-aldosterone System*

FU Chun-hui, YAN Hua, LU Yong-guang, CHEN Xiang-gui, HUANG Jun-zhang

(Department of Gynecology and Obstetrics, the Second People's Hospital of Qinzhou, Qinzhou 535000, China)

ABSTRACT Objective: To assess the correlation between essential hypertension and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in patients. **Methods:** Using a case-control study design, 125 patients with essential hypertension were compared to 60 control patients. The plasma levels of renin activity (PRA), angiotensin (Ang) and aldosterone (ALD) were measured by radioimmunoassay (RIA). **Results:** The plasma levels of PRA in the hypertensive patients were significantly lower than that of the controls ($P < 0.05$), but the plasma levels of Ang and ALD were higher ($P < 0.05$). With the severity of their blood pressure, the plasma levels of PRA decreased, but the plasma levels of Ang and ALD increased, and showed statistical differences between the groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** There was a strong association between essential hypertension and RAAS. PRA, Ang and ALD hopefully served as a effective index of hypertensive classification. The reductions of Ang and ALD are critical events in the treatment of hypertension, and that maybe served as parameters representing the therapeutic efficacy.

Key words: Hypertension; Plasma renin activity; Angiotensin ; Aldosterone

Chinese Library Classification(CLC): R544 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)05-948-03

原发性高血压病是一组原因不明, 与多种因素有关, 以血压增高为特征的一种心血管疾病^[1]。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(RAAS)不仅是一个循环内分泌系统, 而且可能是一个全身分布的局部分泌系统, RAAS是体内与血管舒缩及水盐代谢关系密切的体系之一, 在人类高血压形成中起着关键的作用^[2-3]。血浆肾素、血管紧张素 (Ang)及醛固酮(ALD)对动脉血管内皮细胞的增殖有直接作用, 参与高血压动脉退变的病理过程^[4]。本文将探讨血浆肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统在原发性高血压病发病机制中所起的作用。

1 资料和方法

1.1 研究对象

连续入选 2009 年 7 月~2010 年 6 月在我院就诊的原发

性高血压病患者 125 例, 纳入标准 ①高血压病诊断标准依据《中国高血压防治指南(2005 年修订版)》^[5] ②原发性高血压病患者 ③均停用利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、Ang 受体拮抗剂及 β -受体阻滞剂 2 周以上, 均暂时予以短效钙拮抗剂控制血压。排除标准: (1)继发性高血压病患者 ②血浆 ALD/ 血浆肾素活性(PRA)比值(ARR) > 25 者 ③合并有糖尿病、心肌病、风湿性心脏瓣膜病、血液病、甲状腺功能异常、心功能不全、脑卒中患者 ④合并有肾脏疾病、睡眠呼吸暂停综合征、肝肾功能不全、自身免疫性疾病、恶性肿瘤 ⑤过量饮酒、服用避孕药物史。正常对照组 60 例, 为性别、年龄、身高及体重与原发性高血压病组相匹配的健康者。

1.2 高血压的分级

(1)1 级高血压: 收缩压 140~59mmHg 或舒张压 90~

* 基金项目 广西青年科学基金资助项目(0542070)

作者简介 符春晖(1963-) 男, 硕士, 主任医师, 主要研究方向 高血压及冠心病介入诊治, E-mail: drfuchunhui@hotmail.com

(收稿日期 2011-04-12 接受日期 2011-05-06)

99mmHg (2)2级高血压:收缩压 160~179mmHg 或舒张压 100~109mmHg (3)3级高血压:收缩压 $\geq$ 180mmHg 或舒张压 $\geq$ 110mmHg。若患者的收缩压与舒张压分属不同的级别时,则以较高的分级为准^[9]。

1.3 研究方法

1.3.1 采用病例-对照研究设计 连续入选 125 例原发性高血压病者与 60 例血压正常健康体检者为对照组。

1.3.2 血浆 PRA、Ang 及 ALD 水平的测定 所有受试者均在停用影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物 2 周后,进普食卧位过夜,于 8 点空腹卧位取肘静脉血 5ml,随后站立位活动 2 小时后立位取血。采用放射免疫分析法进行测定(试剂盒由北京北方生物技术研究所生产,仪器为西安 XH-6010y 放射免疫计数器),操作步骤按说明书进行,并计算血浆 ALD/PRA 比值(ARR)。

1.3.3 身高和体质量的测量 在清晨空腹并排空大、小便的情况下,由专人测量身高(精确到 0.5cm)和体质量(精确到 0.5kg),并计算出体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。

1.3.4 血压的测量 受检者在前 2 周停药或未使用降压药物的基础上,由专人采用固定的汞柱式标准袖带血压计,取卧位至

少休息 10 分钟以上测量右上臂血压,以 Korotokoff 第 音和第 音作为收缩压(SBP)、舒张压(DBP),连测读 3 次,每次间隔 30 秒,取 3 次的平均值。

1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件包,连续型计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,离散型计量资料用频数(百分率);成组设计资料的两均数比较用 t 检验,总体方差不齐时用校正 t 检验,多组间均数比较用方差分析(ANOVA),两两比较采用 LSD 法,频数资料用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

原发性高血压病患者 125 例,男性 75(60%)例,年龄 39~66 岁,平均年龄(56.5 $\pm$ 10.2)岁,平均 BMI(24.3 $\pm$ 5.6)kg/m²,其中 1 级高血压 35 例,2 级高血压 50 例,3 级高血压 40 例。对照组 60 例,男性 35(58.3%)例,年龄 40~64 岁,平均年龄(54.8 $\pm$ 9.1)岁,平均 BMI(23.8 $\pm$ 4.9)kg/m²。高血压组与对照组,基线资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 一般情况
Table 1 General state of health

项目 Variables	高血压组 Hypertension (n=125)	正常对照组 Normal(n=60)	检验值 Test value	P 值 P value
年龄(岁)Age	56.5 $\pm$ 10.2	54.8 $\pm$ 9.1	1.098	0.274
男性(%)Male	75 (60%)	35(58.3%)	0.047	0.829
身高(cm)Height	164.8 $\pm$ 10.8	166.2 $\pm$ 9.3	0.862	0.390
体质量(kg)Body weight	56.6 $\pm$ 6.8	55.9 $\pm$ 8.3	0.609	0.543
体质量指数(kg/m ²)BMI	24.3 $\pm$ 5.6	23.8 $\pm$ 4.9	0.591	0.555

2.2 血浆 PRA、Ang 及 ALD 检测结果

与对照组比较,原发性高血压病组卧位、立位血浆 PRA 均降低(均 $P < 0.05$),而卧位、立位血浆 Ang 及 ALD 均升高(均

$P < 0.05$),详见表 2;在高血压病 1 级、2 级、3 级的三个亚组中,立位、卧位血浆 PRA 均依次降低(均 $P < 0.05$),而血浆 ALD 浓度及 Ang 浓度均依次升高(均 $P < 0.05$),详见表 3。

表 2 两组间血浆 PRA、Ang 及 ALD 的比较
Table 2 Comparison of PRA, Ang and ALD between the two groups

项目 Variables	高血压组 Hypertension(n=125)	正常对照组 Normal(n=60)	检验值 Test value	P 值 P value
卧位 PRA (pg/ml) PRA in supine	0.65 $\pm$ 0.33	1.82 $\pm$ 0.85	10.296	<0.05
立位 PRA (pg/ml) PRA in standing	1.70 $\pm$ 0.96	3.57 $\pm$ 1.71	7.895	<0.05
卧位 Ang (pg/ml) Ang in supine	59.58 $\pm$ 23.85	47.61 $\pm$ 19.37	3.387	0.000
立位 Ang (pg/ml) Ang in standing	74.84 $\pm$ 30.82	55.48 $\pm$ 22.37	4.345	0.000
卧位 ALD (ng/ml) ALD in supine	0.12 $\pm$ 0.06	0.06 $\pm$ 0.02	10.075	<0.05
立位 ALD (ng/ml) ALD in standing	0.21 $\pm$ 0.04	0.10 $\pm$ 0.05	13.5499	<0.05

表 3 高血压三个亚组间血浆 PRA、Ang 及 ALD 的比较

Table 3 Comparison of PRA, Ang and ALD between the three hypertension subgroups

项目 Variables	1 级高血压 Hypertension grade 1 (n=35)	2 级高血压 Hypertension grade 2 (n=50)	3 级高血压 Hypertension grade 3 (n=40)	检验值 Test value	P 值 P value
卧位 PRA (pg/ml) PRA in supine	1.02± 0.22	0.91± 0.19 ^a	0.82± 0.18 ^{ab}	3.682	0.032
立位 PRA (pg/ml) PRA in standing	2.61± 0.66	2.20± 0.59 ^a	1.45± 0.53 ^{ab}	7.347	0.008
卧位 Ang (pg/ml) Ang in supine	49.81± 11.68	56.27± 10.56 ^a	62.08± 13.86 ^{ab}	4.021	0.021
立位 Ang (pg/ml) Ang in standing	54.68± 13.32	67.21± 16.36 ^a	75.78± 15.62 ^{ab}	4.724	0.012
卧位 ALD (ng/ml) ALD in supine	0.08± 0.04	0.11± 0.05 ^a	0.13± 0.03 ^{ab}	3.952	0.024
立位 ALD (ng/ml) ALD in standing	0.11± 0.03	0.13± 0.05 ^a	0.16± 0.04 ^{ab}	3.562	0.035

a: P<0.05, 与 1 级高血压比较 b: P<0.05, 与 2 级高血压比较

a: P<0.05, compared with the hypertension grade 1; b: P<0.05, compared with the hypertension grade 2

3 讨论

原发性高血压是一种遗传、环境与体液等因素相互作用而形成的多基因疾病, RAAS 系统在该疾病的发病中起着重要的作用^[9], 研究发现肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因的变异参与了原发性高血压的发生^[7]。肾素是由肾小球入球动脉的球旁细胞合成和分泌的一种酸性蛋白酶, 经过肾静脉进入血液循环^[9]。在肾素作用下血管紧张素原水解产生血管紧张素 I (Ang-I), 而血管紧张素 I 在血管紧张素转换酶作用下水解产生血管紧张素 (AngII)^[9]。血管紧张素 II 促进血管收缩和肾上腺皮质分泌醛固酮, 醛固酮具有保钠排钾的作用, 促进钠、水重吸收, 激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 引起血压增高^[10]。血管紧张素 II 不仅具有收缩血管的作用, 也可通过氧化激活和炎症反应诱导高血压的发生^[11-12], 并能诱导内皮功能异常和炎症反应^[13], 炎症和内皮功能异常是动脉粥样硬化及心血管疾病的主要危险因素^[14]。另外, 血浆肾素活性和醛固酮水平可能显著地影响着血压的昼夜节律模式^[15], 并与靶器官损害有着密切的关系^[16]。

本研究结果显示原发性高血压病组卧位、立位血浆 Ang 及 ALD 均高于正常对照组, 说明原发性高血压病组血浆 Ang 及 ALD 水平较高, 提示肾素-血管紧张素-醛固酮系统参与了原发性高血压病的病理生理过程。从表 3 可知, 随着高血压患者血压的升高, 卧位、立位血浆 Ang 及 ALD 水平也出现递增, 两者呈同步化。这可能是高血压病患者受到长期的恶性循环刺激, 使肾素-血管紧张素-醛固酮系统处于高活性状态, 而导致血浆醛固酮增加, 水钠储留有关。

既往研究表明, 我国原发性高血压患者以低肾素型居多^[17], 本研究结果显示原发性高血压组卧位、立位血浆肾素水平均低于血压正常组, 且随着原发性高血压患者血压的升高, 卧位、立位血浆 PRA 呈现递减的趋势, 再次证实了我国人群高血压类型可能为“低肾素性高血压”。低肾素与钠潴留及细胞外液容量增加有关, 与高血压的发病机理存在着因果关系, 因此低肾素

型高血压作为原发性高血压的一个亚型已被认可^[18]。低肾素型高血压患者血浆 PRA 降低且对盐的负荷反应迟钝, 与调节型盐敏感性高血压属于同一种类型, 即增加盐的摄入或盐负荷会出现血压的升高, 而限盐及缩容能使血压降低^[6,19]。低肾素型高血压与盐代谢关系密切, 但是观察盐负荷对血压的影响有很大的难度, 因此与之相关的基因, 尤其是肾素-血管紧张素-醛固酮系统所涉及的基因将成为探讨原发性高血压发病机理的另一个新途径。

参考文献(References)

- [1] Czarina Acelajado M, Calhoun DA. Treatment of resistant hypertension [J]. Minerva Cardioangiol, 2009, 57(6): 787-812
- [2] Hsueh WA, Wyne K. Renin-Angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2011, 13(4): 224-237
- [3] 洪静, 聂敏, 孙梅励, 等. 血管紧张素转化酶-2 的病理生理作用 [J]. 基础医学与临床, 2008, 28(9): 994-997
- [4] Hong J, Nie M, Sun M, et al. Pathophysiological role of angiotensin converting enzyme 2 [J]. Basic & Clinical Medicine, 2008, 28(9): 994-997
- [5] Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, et al. Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin II (1-7) [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(2): H736-742
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 (2005 年修订版) [J]. 高血压杂志, 2005, 134(增刊): 2-41
- [7] Osborn JW, Fink GD, Sved AF, et al. Circulating angiotensin and dietary salt: converging signals for neurogenic hypertension [J]. Curr Hypertens Rep, 2007, 9(3): 228-235
- [8] Das M, Pal S, Ghosh A. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism (insertion/deletion) and hypertension in adult Asian Indians: a population-based study from Calcutta, India [J]. Hum Biol, 2008, 80(3): 303-312

(下转第 957 页)

- development: an international investigation of health [J]. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2010, 45(10):999-1009
- [6] Baumann C, Erpelding ML, Regat S, et al. The WHOQOL-BREF questionnaire: French adult population norms for the physical health, psychological health and social relationship dimensions [J]. Rev Epidemiol Sante Publique, 2010, 58(1):33-39
- [7] Romao AP, Gorayeb R, Romao GS, et al. High levels of anxiety and depression have a negative effect on quality of life of women with chronic pelvic pain [J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(5):707-71
- [8] Maan Z, Patel D, Moraitis K, et al. Comparison of stent-related symptoms between conventional Double-J stents and a new-generation thermoexpandable segmental metallic stent: a validated-questionnaire-based study [J]. J Endourol, 2010, 24(4):589-593
- [9] Joshi HB, Newns N, Stainthorpe A, et al. Ureteral stent symptom questionnaire: development and validation of a multidimensional quality of life measure [J]. J Urol, 2003, 169(3):1060-1064
- [10] Damiano R, Autorino R, De Sio M, et al. Does the size of ureteral stent impact urinary symptoms and quality of life? A prospective randomized study [J]. Eur Urol, 2005, 48(4):673-678
- [11] Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education [J]. J Urol, 1999, 162(3 Pt 1):688-690; discussion 690-681
- [12] Wang CJ, Huang SW, Chang CH. Effects of tamsulosin on lower urinary tract symptoms due to double-J stent: a prospective study [J]. Urol Int, 2009, 83(1):66-69
- [13] Margalith I, Shapiro A. Anxiety and patient participation in clinical decision-making: the case of patients with ureteral calculi [J]. Soc Sci Med, 1997, 45(3):419-427
- [14] Keeley FX, Jr., Assimos DG. Clinical trials of the surgical management of urolithiasis: current status and future needs [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2009, 16(1):65-69
- [15] Brede C, Hollingsworth JM, Faerber GJ, et al. Medical expulsive therapy for ureteral calculi in the real world: targeted education increases use and improves patient outcome [J]. J Urol, 2010, 183(2):585-589
- [16] Davenport K, Kumar V, Collins J, et al. New ureteral stent design does not improve patient quality of life: a randomized, controlled trial [J]. J Urol, 2011, 185(1):175-178

(上接第 950 页)

- [8] Neubauer B, Machura K, Chen M, et al. Development of vascular renin expression in the kidney critically depends on the cyclic AMP pathway [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 296(5): F1006-1012
- [9] Gomes RA, Teodoro LG, Lopes IC, et al. Angiotensin-converting enzyme in pericardial fluid: comparative study with serum activity [J]. Arq Bras Cardiol, 2008, 91(3): 156-161, 172-158
- [10] Orlov SN, Mongin AA. Salt-sensing mechanisms in blood pressure regulation and hypertension [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293(4): H2039-2053
- [11] Turoni CJ, Maranon RO, Proto V, et al. Nitric oxide modulates reactivity to angiotensin II in internal mammary arterial grafts in hypertensive patients without associated risk factors [J]. Clin Exp Hypertens, 2011, 33(1): 27-33
- [12] Liao TD, Yang XP, Lin YH, et al. Role of inflammation in the development of renal damage and dysfunction in angiotensin II-induced hypertension [J]. Hypertension, 2008, 52(2):256-263
- [13] Schiffrin EL, Touyz RM. Multiple actions of angiotensin II in hypertension: benefits of AT1 receptor blockade [J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 42(5):911-913
- [14] Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction [J]. Basic Res Cardiol, 2008, 103(5):398-406
- [15] 刘梅, 郭艺芳. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统对血压昼夜节律的影响 [J]. 心血管病学进展, 2006, 27(4): 499-501
- Liu M, Guo Y. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system on circadian rhythm of blood pressure [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2006, 27(4):499-501
- [16] Giles TD. Factors affecting circadian variability [J]. Blood Press Monit, 2000, 5(suppl1): S3-7
- [17] 夏国志, 范迪, 田国平, 等. 低肾素型原发性高血压尿液水通道蛋白-2 水平的研究 [J]. 临床荟萃, 2008, 23(7): 462-465
- Xia G, Fan D, Tian G, et al. Urinary aquaporin-2 concentrations in patients with low renin essential hypertension [J]. Clinical Focus, 2008, 23(7):462-465
- [18] Everett CM, Turner B, Lobo M. Posterior reversible encephalopathy syndrome in (low renin) essential hypertension [J]. J R Soc Med, 2007, 100(11): 522-523
- [19] Chen J, Gu D, Huang J, et al. Metabolic syndrome and salt sensitivity of blood pressure in nondiabetic people in China: a dietary intervention study [J]. Lancet, 2009, 373(9666): 829-835