

Apelin 在伴有冠心病高血压患者中的检测意义

毛积分^{1a}, 黄建新², 吕裕霞^{1b}, 马春梅^{1c}, 赵凤翎^{1d}, 宋晓萍^{1a}

(1. 武警总医院, a 干部病房一科, b 采购中心, c 体检中心, d 检验科, 北京 100040; 2. 武警北京市总队第二医院特检科)

[摘要] **目的** 探讨在伴发冠心病的高血压患者发病机制中 Apelin 的作用。**方法** 分析 98 例原发性高血压者的临床资料, 依据冠状动脉造影的检查结果把入选者划分成单纯高血压组(对照组, 44 例)和伴发冠心病的高血压组(观察组, 54 例)两组。比较两组的基线资料、常规检测指标、Apelin 表达水平等。**结果** 两组的基线资料、常规检测指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组的 Apelin 表达水平、对照组中不同级别的高血压患者间以及观察组中不同临床类型者间的 Apelin 水平差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。观察组患者 Apelin 表达水平与 Gensini 积分存在负相关性($r = -0.61, P < 0.01$)。**结论** Apelin 表达水平的下降可以促进伴发冠心病的高血压患者的病情进展, 能成为该类患者判断预后以及危险分层的一个有效指标。

[关键词] 高血压; 冠心病; 肽类; 预后; 危险性评估

中图分类号: R735.7 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2016.04.007

The significance of plasma Apelin detection in the hypertensive patients with coronary disease Mao Jifen*, Huang Jianxin, Lv Yuxia, Ma Chunmei, Zhao Fengling, Song Xiaoping(* Cadres Ward I, General Hospital of Armed Police Forces, Beijing 100040, China)

Corresponding author: Lv Yuxia, Email: Lvyuxia7118@163.com

[Abstract] **Objective** To analyze the significant of Apelin in the nosogenesis of the hypertensive patients with coronary disease. **Methods** Clinical data of 98 cases of patients with primary hypertension were collected and analyzed retrospectively. Patients were divided into observed group (hypertensive patients with coronary disease, 54 cases) and control group (primary hypertensive patients, 44 cases) according to the results of Coronary angiography. The general information, conventional detection indexes, the levels of Apelin were collected and compared. **Results** There were no statistical differences in the general information and the conventional detection indexes between the two groups. There were statistical differences in the levels of Apelin between the observed group and control group, and there were still statistical differences in Apelin levels in the different grades hypertension in control group and different clinical styles in observed group. There was negative correlation between the levels of Apelin and Gensini scores in observed group. **Conclusion** The decrease of the plasma Apelin levels aggravate the the hypertension progression in hypertensive patients with coronary disease, which could be an efficiency index of the prognosis and risk stratification for the hypertensive patients with coronary disease.

[Key words] Hypertension; Coronary disease; Peptides; Prognosis; Risk assessment

血管活性肽属于肽类物质, 有着保护循环系统的作用, 目前新发现的 Apelin 属于血管活性肽, 是孤儿 G 蛋白偶联受体 (APJ) 的天然配体, 在心血管系统疾病中两者组成的 Apelin-APJ 系统扮演着重要的角色^[1]。早期关于 Apelin 的研究主要是集中在心力衰竭、高血压以及糖尿病等方面, 关于其在伴发冠心病的高血压患者中的研究目前尚很少。本研究旨在通过伴发冠心病的高血压患者发病机制中

Apelin 作用的研究, 探讨 Apelin 的临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 分析 2013 年 8 月至 2015 年 2 月在武警总医院接受治疗的 98 例原发性高血压者的临床资料, 患者均由于胸闷或胸痛入院。依据冠状动脉造影的检查结果把入选者划分成单纯高血压组(对照组, 44 例)和伴发冠心病的高血压组(观察组, 54 例)两组。对照组中有 13 例为高血压 1 级者, 19 例为高血压 2 级者; 12 例为高血压 3 级者, 且血压分级及其定义依据世界卫生组织 (WHO)/国际血液学学会 (ISH) 于 1999 年制定的标准^[2]。观察组中

作者简介: 毛积分, 副主任医师, Email: chenli_tz@126.com

通信作者: 吕裕霞, 主治医师, Email: Lvyuxia7118@163.com

20例稳定型心绞痛者,21例为不稳定型心绞痛患者,13例为急性心肌梗死患者。排除标准:近期使用激素者;严重的如恶性肿瘤、晚期肝硬化等的慢性疾病患者;存在代谢性和内分泌疾病的患者;结缔组织、免疫缺陷性或自身免疫疾病或使用免疫抑制剂的患者;肝和(或)肾功能严重不全的患者;慢性或急性的感染性疾病患者;存在严重肺实质性疾病的患者;心功能严重不全者或者是合并如孤立性心房颤动、心肌炎等其他心脏疾病者;陈旧性心肌梗死者;最近一个月内有服用调脂药物史的患者等。

1.2 研究方法 对所有受试者实施尿常规、血常规、肝功能、肾功能、血糖、血脂、胸部X线平片以及心脏多普勒超声、心电图等的检查。

参照标准的Judkins法给入选者实施冠状动脉造影的检查,参照美国心脏病协会(AHA)的标准评判冠状动脉的狭窄程度。依据造影的结果,并参照评价冠状动脉分段的标准,通过Gensini积分法积分评估其管腔病变程度。

采集标本:受试者均需禁食>8h,第2天清晨抽取5mL空腹静脉血,将依地酸二钠抗凝剂注入盛有血标本的抗凝管中,均匀、充分混合10min后进行离心处理(15min,3000r/min),提取血浆,保存于-20℃的冰箱中备测。接着用酶联免疫吸附法(ELISA)对血浆中Apelin的表达水平进行检测:设立标准品孔10个,将100μL的标准品分别加至第1、2孔内,接着将50μL的标准品稀释液分别加入其中,混合均匀;从第1、2孔内各自提取液体100μL分别加入第3、4孔内,再将50μL的标准品稀释液分别加入其中,充分混合;从第3、4孔内分别提取50μL的液体丢弃,然后分别提取50μL的液体注入第5、6孔内,接着将50μL的标准品稀释液分别加入两孔内,混合均匀;从第5、6孔内分别提取液体50μL加至第7、8孔内,然后分别注入标准品稀释液50μL,以此类推直至第9、10孔,稀释后的各孔加样量均是50μL,浓度为125~1500pg/mL。

检测血浆Apelin的表达水平:①加样:不加酶标试剂及样品的孔,其他操作步骤和其他孔操作相同,即设立空白对照孔以及待测样品孔,先把40μL的样品稀释液注入在酶标包被板上待测样品孔内,后把待测样品10μL注入其中,最终样品的稀释倍数达至5倍。②温育:封板膜封板之后,把酶标板放在恒温箱(37℃)内进行30min的温育处理。③配液:将30倍蒸馏水注入30倍的浓缩洗涤液内稀释

备用。④洗涤:将封板膜揭去,丢弃酶标包被板上液体,甩干后在每孔内加满洗涤液,30s静置后弃掉,以此不断反复洗涤(5次)后拍干。⑤加酶:在各个孔内(除空白孔外)注入酶标试剂50μL。⑥避光显色反应后用终止液终止反应,检测其表达水平:把空白孔调零作为对照,在450nm波长下依序检测各个孔的OD值(吸光度)。以标准物浓度为横坐标,OD值为纵坐标,在坐标纸上绘制标准曲线。参照样品OD值在标准曲线上查出对应的浓度,乘以稀释的倍数即可获得实际浓度值。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0软件分析数据,计量资料比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 对照组与观察组在年龄、性别、吸烟史比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组常规检测指标的比较 两组SBP、DDP、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、LVEF、LVEDD比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 两组血浆中Apelin表达水平的比较 观察组的血浆Apelin表达水平是(1.39 ± 0.56)μg/L,对照组是(1.81 ± 0.52)μg/L,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.4 对照组中不同级别者血浆Apelin表达水平的比较 对照组中高血压1级者的血浆Apelin表达水平是(2.31 ± 0.40)μg/L,2级者为(1.91 ± 0.22)μg/L,3级者为(1.20 ± 0.27)μg/L,两两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.5 观察组中不同临床类型患者的血浆Apelin表达水平的比较 观察组中急性心肌梗死患者的血浆Apelin的表达水平是(0.81 ± 0.13)μg/L,不稳定型心绞痛者为(1.35 ± 0.40)μg/L,稳定型心绞痛者为(1.77 ± 0.50)μg/L,两两组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

2.6 Gensini积分与Apelin水平相关性分析 观察组患者Apelin表达水平与Gensini积分存在负相关性($r = -0.61, P<0.01$)。

3 讨论

Apelin表达主要集中在肾上腺、肾脏、肺脏和心脏的血管内皮细胞内,在血管内皮细胞内呈高表达状,但在心脏神经纤维、结缔组织、心肌细胞以及血管平滑肌细胞中却很少表达,提示其对心血管功能具有一定的调节作用,产生于旁分泌途径,由内皮细

胞中释放,对血管平滑肌细胞及心肌细胞起作用,有着调节血管张力以及收缩心肌的作用。

有研究^[3-4]显示,Apelin水平的降低可能是一个引发原发性高血压的重要原因。有资料显示^[5],Apelin能降低动脉血压是由于一氧化氮的介导。研究通过对APJ受体缺陷性的小鼠的研究发现,Ang II缩血管的作用明显增强,而Apelin降压作用却明显消失,说明Apelin有可能具备一定的拮抗Ang II升压的作用^[5]。通过上述的研究资料,我们推测Apelin降压的机制可能为:通过血管内皮细胞的产生,Apelin得到释放,活化同时结合附近的所有APJ受体,将血管内皮细胞中内皮型的一氧化氮合酶激活,并促进了其的分泌和合成过程,从而使血管扩张效应发挥极致,达到降压的效果。本实验结果显示,血压分级越高,Apelin表达水平则越低,此与其相应的扩张血管作用遭受抑制,降低了内皮细胞的分泌量,致使其降压作用及含量降低可能相关。

有报道^[6]称心肌梗死及冠心病心绞痛等与Apelin-APJ存在显著的关系。有学者^[7]认为隐匿性冠心病者比急性冠脉综合征者的Apelin浓度升高更显著,且冠心病严重程度以及其急性程度与Apelin浓度存在负相关性。此外,Apelin浓度与患者冠状动脉的狭窄程度也相关^[8]。本实验发现,在冠心病患者的3种临床类型中Apelin水平均显著下降,推测原因可能是:心肌缺氧、缺血情况伴随冠心病者的病情进展而加重,其冠状动脉的内皮细胞损伤程度加深,而神经的内分泌系统激活程度随之上升,导致Apelin水平下降程度明显上升^[9];冠心病进展期间,内皮细胞对于Apelin mRNA的表达受受损的冠脉内膜的直接影响,导致Apelin浓度下降,冠状动脉病变的狭窄程度伴随不同的临床类型而慢慢加重,其内膜的受损程度随之加重^[10];不管是冠状动脉管腔由于动脉粥样硬化而出现阻塞或狭窄的现象,还是如冠状动脉痉挛等的功能性变化,最后都造成了心肌细胞坏死或(和)缺氧缺血,进而加快了神经内分泌系统的激活^[11]。故Apelin-APJ系统对缺血的心肌细胞具有一定的保护作用,将来有可能是重要治疗靶点之一^[12]。

本实验结果显示,伴发冠心病的高血压患者的Apelin浓度与Gensini积分存在明显的负相关性,推测可能是该类患者血管内膜损伤,对内皮细胞内Apelin mRNA的表达构成了直接影响,致使血浆中Apelin水平急剧降低;此外激活的神经激素活跃在

冠心病整个进展期间,加之Ang II,通过Ang II-AT1通路上调,导致了Apelin-APJ(生物学作用相反)通路的下调,最终致使冠心病者Apelin水平的下降,其下降的程度能体现冠脉病变严重程度。此外,我们发现观察组比对照组Apelin水平低,说明血浆Apelin水平的改变与伴发冠心病的高血压患者的病情进展关系密切,Apelin水平能作为该类患者的危险分层和判断转归的一个重要观察指标。

综上所述,Apelin表达水平的下降可以促进伴发冠心病的高血压患者的病情进展,能成为该类患者判断预后以及危险分层的一个有效指标。

参考文献

- [1] 陈淑娟,柴杰,李海燕. 2型糖尿病患者血浆apelin-13水平与胰岛素抵抗及高血压相关性的研究[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(13):1026-1027.
- [2] 吴宏宪,戴秋艳. Apelin/APJ系统与高血压及肥胖的联系[J]. 临床心血管病杂志,2010,26(6):406-410.
- [3] 郑天鹏,郭常辉,周婷婷,等. 2型糖尿病患者血浆Apelin-12水平与高血压、胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国老年学杂志,2010,30(4):435-437.
- [4] 王娟玲,王世勋,刘同祥,等. 高血压合并冠心病与单纯高血压血浆Apelin水平对比分析[J]. 山东医药,2014,54(17):38-40.
- [5] 梁晓玲,李淑英,冀秋娣. 原发性高血压患者血清Apelin的变化及其与糖脂代谢的关系[J]. 天津医药,2012,40(6):615-617.
- [7] 杨树涵,韩明磊,刘艳宾,等. 原发性高血压合并冠心病患者血清Apelin水平及其意义[J]. 中国动脉硬化杂志,2014,22(12):1259-1262.
- [8] 王世勋,王娟玲,刘同祥. 缬沙坦和氨氯地平对高血压病患者血浆Apelin-12水平影响的对比性研究[J]. 中国临床实用医学,2010,4(12):74-75.
- [9] 周丽丽,朱鹏立,林帆,等. 血浆Apelin、血管紧张素II与高血压及早期肾损害的相关性研究[J]. 中国循环杂志,2014,30(10):800-804.
- [10] 黄幺松,柏松,陈莉,等. 葛根素联用非洛地平对肾性高血压大鼠肾脏Apelin和APJmRNA及蛋白表达的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(3):381-385.
- [11] 庞慧,张培影. 高血压性心脏病心室重构进展中的apelin含量变化[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2012,6(4):883-886.
- [12] 黄幺松,张培,杨帆,等. 葛根素对肾性高血压大鼠apelin-12、Ang II及NO含量与血压的影响[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(12):2323-2327.

(收稿日期:2015-06-26)