

高血压患者外周血炎症细胞因子与颈动脉内膜中层厚度的关系

王翔,唐燕霞,谢屹

(重庆医科大学附属第三医院 捷尔医院体检中心,重庆 401120)

【摘要】 目的 探究高血压患者外周血炎症细胞因子与颈动脉内膜中层厚度(IMT)的关系。方法 选取 2016 年 4 月至 2017 年 1 月捷尔医院收治的 65 例原发性高血压患者为研究对象,根据患者颈总动脉 IMT 将患者分为颈动脉 IMT 正常组 35 例(双侧颈总动脉 IMT 均小于 0.9 mm)和 IMT 增厚组 30 例(至少一侧颈总动脉 IMT \geq 0.9 mm),检测两组患者外周血中超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)的含量,分析炎症因子与颈动脉 IMT 的相关性。结果 IMT 正常组和 IMT 增厚组患者外周血 hs-CRP [(2.24 \pm 0.92) mg/L vs (4.76 \pm 1.05) mg/L]、IL-6 [(124.38 \pm 52.36) ng/mL vs (189.67 \pm 57.34) ng/mL]、TNF- α [(1.27 \pm 0.65) ng/mL vs (3.25 \pm 0.84) ng/mL]和 MCP-1 [(2 520.47 \pm 536.18) ng/mL vs (2 879.18 \pm 608.14) ng/mL]比较,IMT 增厚组较 IMT 正常组明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);颈动脉 IMT 与收缩压、hs-CRP、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 呈正相关关系($r = 0.147, 0.339, 0.908, 0.869$ 和 $0.348, P < 0.05$)。结论 高血压患者颈动脉内膜中层厚度与收缩压、hs-CRP、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 呈正相关,通过检测患者体内炎症因子水平对预测高血压患者预后具有重要意义。

【关键词】 高血压;炎症细胞因子;颈动脉内膜中层厚度;相关性

【中图分类号】 R544.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)19-3118-03

Relationship between peripheral blood inflammatory cytokines and carotid intima-media thickness in hypertensive patients. WANG Xiang, TANG Yan-xia, XIE Yi. Medical Examination Center, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401120, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the relationship between peripheral blood inflammatory cytokines and carotid intima-media thickness (CIMT) in hypertensive patients. **Methods** A total of 65 patients with essential hypertension, who admitted to our hospital from April 2016 to January 2017 were selected and divided into the normal IMT group ($n = 35$, bilateral CIMT < 0.9 mm) and the IMT thickening group ($n = 30$, at least one side of CIMT ≥ 0.9 mm). The levels of peripheral blood high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) were detected, and the correlation between inflammatory factors and CIMT was analyzed. **Results** The levels of peripheral blood hs-CRP, IL-6, TNF- α and MCP-1 in the normal CIMT group were respectively (2.24 \pm 0.92) mg/L, (124.38 \pm 52.36) mg/L, (1.27 \pm 0.65) ng/mL, (2 520.47 \pm 536.18) ng/mL, which were significantly lower than corresponding (4.76 \pm 1.05) mg/L, (189.67 \pm 57.34) ng/mL, (3.25 \pm 0.84) ng/mL, (2 879.18 \pm 608.14) ng/mL in the CIMT thickening group ($P < 0.05$). CIMT was positively correlated with systolic blood pressure, hs-CRP, IL-6, TNF- α and MCP-1 ($r = 0.147, 0.339, 0.908, 0.869$ and $0.348, P < 0.05$). **Conclusion** CIMT of hypertensive patients is positively correlated with systolic blood pressure, hs-CRP, IL-6, TNF- α and MCP-1. The detection of levels of inflammatory factors is of great importance for the prognosis of patients with hypertension.

【Key words】 Hypertension; Inflammatory cytokines; Carotid intima media thickness; Correlation

高血压病是一种常见的以动脉血压升高为主要特征,继而产生复杂内脏病变的全身性疾病,是动脉粥样硬化形成的重要危险因素^[1-2]。目前有研究显示颈动脉内中层厚度(IMT)增厚与冠状动脉粥样硬化存在关联,而患者年龄、吸烟史、糖尿病、高血压等原发疾病常常是心血管疾病的危险因素,而这些因素目前认为与颈动脉 IMT 增厚有着密切联系^[3-4]。炎症在介导动脉粥样硬化的发生、发展及血栓并发症等各阶段起着重要作用^[5],目前有文献报道显示,颈动脉增厚的过程与炎症因素参与有关^[6]。本研究通过测定高血压患者血清中超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6

(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)的表达水平,探讨高血压患者颈动脉 IMT 增厚与炎症的关系及其可能的调控机制,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 所有研究对象均来自 2016 年 4 月至 2017 年 1 月捷尔医院收治的原发性高血压患者,所有患者均符合《中国高血压防治指南》(2004 版)诊断标准^[7]。纳入标准:符合上述诊断标准;接受常规血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂等常规降压药物治疗;纽约心功能分级(NYHA) \leq II 级;患者知情并同意参加本次研究。排除标准:合并急慢性感染性疾

病、肿瘤或免疫系统性疾病;合并严重肝肾功能不全;有服用血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂药物史;有吸烟史或严重酒精依赖患者。本研究共纳入65例患者,其中男性38例,女性27例;平均年龄(55.36±11.68)岁,平均BMI指数(22.54±2.54) kg/m²。根据患者颈总动脉IMT将患者分为颈动脉IMT正常组35例和增厚组30例,颈动脉IMT增厚定义为至少一侧颈总动脉IMT≥0.9 mm,双侧颈总动脉IMT均<0.9 mm视为正常。

1.2 观察指标与检测方法

1.2.1 颈动脉IMT测定 根据卢燕^[8]介绍的测量颈动脉IMT的方法,选择颈动脉球部近端1 cm处的颈总动脉后壁作为测量颈动脉IMT的部位。患者在检查前休息5 min,取仰卧位,头偏向检查,采用美国HP550型超声诊断仪,5.0~12.0 MHz的线阵宽频探头测量一侧的颈总动脉IMT,由专业B超专职医师进行操作,测量3次取其平均值作为该侧颈动脉IMT的值。采用同样的方法测量对侧的颈总动脉IMT,取双侧颈动脉IMT的平均值作为颈动脉IMT的值。

1.2.2 血压测定 所有患者均采用台式水银柱血压计测量右上臂血压,血压测量分为白天和晚上时间段,分别在8:00~22:00和22:00~次日8:00时间段,白天时间段每15 min测量一次,晚上时间段每30 min测量一次,记录所有患者24 h动态血压的均值,测量前保持安静,期间禁止吸烟和引用茶、咖啡等兴奋性饮料。

1.2.3 炎症相关因子检测 取两组患者清晨空腹静脉血10 mL,置入含抗凝剂试管中,在4℃、3 000 r/min条件下离心5 min,离心半径10 cm,取上清液后置于-80℃冰箱保存,待测。采用放射免疫法检测IL-6和TNF-α,试剂盒由武汉博士德生物科技有限公司提供,采用免疫放射比浊法定量分析hs-CRP,试剂盒由中国原子能科学院提供。单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)检测采用酶联免疫吸附(ELISA)进行检测,试剂盒由上海北加生化试剂有限公司提供。

1.3 统计学方法 将本研究所测得数据建立数据库进行频数指标,采用SPSS19.0软件进行统计学分析,正态性检验计量资料符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用Pearson线性相关分析,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般临床资料 两组患者在年龄、性别、BMI指数、舒张压、高血压病史、血糖、血脂、肌酐等一般资料方面比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),而IMT增高组收缩压(SBP)明显高于IMT正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者的一般临床资料($\bar{x} \pm s$)

观察指标	IMT正常组(n=35)	IMT增厚组(n=30)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	54.67±12.34	56.81±13.07	0.675	>0.05
性别(男/女,例)	21/14	17/13	0.074	>0.05
BMI指数(kg/m ²)	23.67±3.45	22.59±2.56	1.446	>0.05
血压(mmHg)				
SBP	135.67±18.65	149.32±17.51	3.040	<0.05
DBP	85.34±8.61	87.42±10.23	0.878	>0.05
高血压病史(年)	7.65±2.84	8.24±3.12	0.792	>0.05
血糖(mmol/L)	5.27±1.67	5.67±1.69	1.295	>0.05
血脂(mmol/L)				
TG	1.36±0.55	1.47±0.64	0.737	>0.05
TC	4.82±1.12	5.06±1.24	0.813	>0.05
LDL-C	2.94±0.71	3.14±0.81	1.050	>0.05
HDL-C	1.54±0.35	1.61±0.42	0.723	>0.05
肌酐(mmol/L)	91.34±18.34	88.24±20.14	0.644	>0.05

注:1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 两组患者的hs-CRP、IL-6、TNF-α和MCP-1表达水平比较 与IMT正常组比较,IMT增高组患者的hs-CRP、IL-6、TNF-α和MCP-1水平显著升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者的hs-CRP、IL-6、TNF-α和MCP-1表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/mL)	TNF-α (ng/mL)	MCP-1 (ng/L)
IMT正常组	35	2.24±0.92	124.38±52.36	1.27±0.65	2520.47±536.18
IMT增厚组	30	4.76±1.05	189.67±57.34	3.25±0.84	2879.18±608.14
t 值		10.207	4.762	10.492	2.502
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 相关性分析 将所有患者颈动脉IMT为非正态分布,分别对年龄、性别、BMI指数、收缩压、舒张压、高血压病史、血糖、TG、TC、LDL-C、HDL-C、肌酐、hs-CRP、IL-6、TNF-α和MCP-1与颈动脉IMT作Pearson相关线性分析,结果显示,颈动脉IMT与收缩压、hs-CRP、IL-6、TNF-α和MCP-1呈正相关,见表3。

表3 颈动脉IMT与各因素的相关性

因素	颈动脉IMT	
	相关系数(r)	P 值
年龄	0.121	0.374
性别(男/女,例)	-0.054	0.684
BMI指数	-0.035	0.802
收缩压	0.356	0.007
舒张压	0.147	0.261
高血压病史	0.154	0.227
血糖	0.172	0.214
TG	0.161	0.312
TC	0.167	0.254
LDL-C	0.181	0.098
HDL-C	-0.018	0.114
肌酐	0.087	0.612
hs-CRP	0.339	0.002
IL-6	0.908	0.001
TNF-α	0.869	0.001
MCP-1	0.348	0.006

3 讨论

原发性高血压是一种危害人类生命健康的疾病,主要由环境与遗传因素相互作用所致。高血压患者容易出现动脉内膜、动脉壁损伤和动脉硬化,而这些过程通常伴随有炎症反应的发生^[9-10]。其中 hs-CRP 作为炎症反应标志性因子之一,同时也是反映动脉粥样硬化的特异性指标之一。hs-CRP 作为一种急性时相产物,能够准确反映细胞活化和炎症反应的程度,正常生理条件下血清中含量较少,主要由肝脏合成并分泌,在炎症急性期、类风湿关节炎、外伤等状态下,炎性细胞因子 IL-1、IL-6、TNF- α 等细胞因子增多,血管通透性改变,hs-CRP 蛋白被释放到血液中,患者血清中 hs-CRP 含量迅速增加^[11-13]。刘时武等^[14]在检测 H 型高血压患者血浆炎性细胞因子水平中发现,hs-CRP、MCP-1 及 sICAM 等炎性细胞因子参与 H 型高血压患者动脉粥样硬化的发生发展过程。

研究显示,动脉粥样硬化是一个慢性炎症的过程,最先由于内皮受损,导致脂质在内皮下沉积,并有单核-巨噬细胞浸润,吞噬,引起早期病变,病理表现为脂纹,而颈动脉超声表现为 IMT 增厚。随着 IMT 增厚,血管进一步病变成斑块,单核细胞及巨噬细胞活化后分泌多种炎症因子如 IL-1、IL-6、TNF- α 等,成为动脉粥样硬化发生和发展的病理基础^[15-16]。MCP-1 能够诱导单核细胞转化为巨噬细胞,吞噬脂质转变成泡沫细胞,而形成泡沫细胞是动脉粥样硬化的病变基础和关键,MCP-1 在此过程中发挥着重要的作用^[17]。动脉粥样硬化的局部病变包括动脉内膜增厚及纤维斑块的形成,因此颈动脉 IMT 增厚常作为早期反映动脉粥样硬化的指标之一,超声检测是临床检测颈动脉 IMT 常用方法之一,其具有无创、经济的特点而被广泛应用^[18]。本研究通过对高血压患者进行超声检测,结果显示,高血压患者颈动脉 IMT 增厚时,其机体血液中炎症因子 hs-CRP、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 的表达升高,提示高血压患者颈动脉 IMT 增厚可能与炎症反应有关,说明在动脉粥样硬化的早期,动脉内膜中层的单核/巨噬细胞可能发生活化,导致机体炎症因子分泌液随之增加。

研究显示,颈动脉 IMT 增厚与年龄具有密切联系,随着年龄增长而逐渐增加^[19]。杨靖等^[20]在研究老年高血压患者年龄、动脉压与颈动脉 IMT 关系发现,颈动脉 IMT 厚度随年龄和脉压增大而增厚,年龄可能是老年动脉粥样硬化发生的主要因素。而本研究未发现颈动脉 IMT 与年龄的明显关系,与既往的研究有所不同,可能与本研究的样本量较小有关。经 Pearson 相关线性分析,结果显示,患者 IBM 指数、舒张压、高血压病史、血糖、TG、TC、LDL-C、HDL-C、肌酐与 IMT 相关性不具有统计学意义 ($P>0.05$),而收缩压、hs-CRP、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 与颈动脉 IMT 呈显著正相关 ($P<0.05$),提示高血压患者颈动脉 IMT 可能受

收缩压和炎症因子的影响,收缩压和炎症因子可能是 IMT 增加的重要因素。

综上所述,高血压患者颈动脉内膜中层厚度与收缩压、hs-CRP、IL-6、TNF- α 和 MCP-1 呈正相关,提示炎症反应可能是高血压患者出现心血管疾病的机制之一,通过检测患者体内炎症因子水平对预测高血压患者预后具有重要意义。

参考文献

- [1] 杨敏京,毕齐,冯立群,等. 高血压合并颈动脉粥样硬化患者动态血压特征分析[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(2): 200.
- [2] 郭美群. 高血压合并颈动脉粥样硬化患者动态血压特点分析[J]. 心脑血管病防治, 2014, 14(6): 496-497.
- [3] 朱章进,张小玲,张灿,等. 原发性高血压患者颈动脉内膜中层厚度与 hsCRPHcy 及血压变异性相关性研究[J]. 安徽医学, 2015, 36(7): 793-796.
- [4] 闫文珍,王瑞英,黄淑田. 高血压前期患者颈动脉内膜中层厚度与血压变异的相关性研究[J]. 中国综合临床, 2015, 31(4): 322-325.
- [5] 张和细,龚辉. 1214 例心血管住院患者颈动脉内膜中膜增厚相关因素分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(2): 173-177.
- [6] 刘时武,王喜玉,马建林,等. H 型高血压患者血浆人软骨糖蛋白、白细胞介素-6、-10 及肿瘤坏死因子- α 水平及其与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. 中国老年学, 2016, 36(17): 4192-4193.
- [7] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南: 2010 年修订版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 45-48.
- [8] 卢燕. 检查颈动脉 IMT 及斑块应用彩色多普勒超声及与缺血性脑卒中的相关性分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2015, 13(5): 23-24.
- [9] 刘志涛,钟智平,卢芳国. 原发性高血压与免疫炎症反应相关性的研究进展与思考[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(10): 100-101.
- [10] 赵雅琴,黄全跃. 炎症因子与高血压关系临床研究进展[J]. 医学临床研究, 2012, 29(5): 958-961.
- [11] 熊高华,聂本刚,喻明. 颈动脉斑块稳定性与急性脑梗死的炎症机制分析[J]. 西部医学, 2011, 23(2): 308-309.
- [12] 张邻川. 高敏 C 反应蛋白水平与 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化关系研究[J]. 国际医药卫生导报, 2012, 18(20): 3029-3031.
- [13] 周明俊,库洪希,李振龙,等. 冠心病心绞痛患者血清 hs-CRP 和 BNP 水平的变化及临床意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2015, 12(1): 93-95.
- [14] 刘时武,王喜玉,马建林,等. H 型高血压患者血浆炎性细胞因子水平变化及与颈动脉内膜中层厚度相关性研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(11): 1236-1239.
- [15] 张名扬,吕肖锋,张微微,等. 2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血糖波动与颈动脉内中膜厚度的相关性研究[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(11): 28-31.
- [16] 赵月虎,吴丹,蒋伟. 超声诊断颈动脉内-中膜增厚者幽门杆菌感染对血清巨噬细胞移动抑制因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1188-1190.
- [17] 李世英,李峥,张晋霞,等. 单核细胞趋化蛋白 1 和血管内皮细胞钙黏蛋白水平与脑梗死进展及颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18(1): 87-88.
- [18] 魏占云,杨伟. 老年高血压患者动态血压与颈动脉内膜中层厚度及炎症介质关系的探讨[J]. 医学临床研究, 2012, 29(9): 1767-1768.
- [19] 李国标,张卫,陈航燕. 年龄及高血压水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性分析[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(6): 640-642.
- [20] 杨靖,夏阳. 老年高血压患者脉压与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. 广西医学, 2012, 34(10): 1360-1361.

(收稿日期:2017-01-19)