

## 血浆 Apelin 和血管紧张素 II 水平与高血压早期肾损伤的关系研究

黄建楷

**【摘要】** 目的 探讨血浆 Apelin 和血管紧张素 II (Ang II) 与高血压早期肾损伤的关系。方法 选取广州市第一人民医院 2011 年 6 月—2015 年 6 月收治的原发性高血压患者 340 例作为高血压组,另选取同期体检健康志愿者 340 例作为对照组。根据尿微量清蛋白/尿肌酐比值 (UACR) 将高血压患者分为早期肾损伤 (UACR $\geq$ 30 mg/g) 组 103 例和非早期肾损伤 (UACR $<$ 30 mg/g) 组 237 例。比较两组受试者临床资料及早期有无肾损伤的高血压患者血浆 Apelin、Ang II 水平,并分析血浆 Apelin、Ang II 水平与平均动脉压和 UACR 的相关性。结果 高血压组患者收缩压、舒张压、平均动脉压、肌酐、尿酸、超敏 C 反应蛋白、三酰甘油、总胆固醇、血浆 Ang II 水平及 UACR 均高于对照组,血浆 Apelin 水平低于对照组 ( $P<0.05$ )。早期肾损伤组患者血浆 Apelin 水平低于非早期肾损伤组,血浆 Ang II 水平高于非早期肾损伤组 ( $P<0.05$ )。Pearson 相关性分析结果显示,血浆 Apelin 水平与平均动脉压 ( $r = -0.154, P = 0.009$ )、UACR ( $r = -0.126, P = 0.003$ ) 呈负相关,血浆 Ang II 水平与平均动脉压 ( $r = 0.218, P = 0.005$ )、UACR ( $r = 0.384, P = 0.002$ ) 呈正相关。结论 高血压患者血浆 Apelin 水平降低、Ang II 水平升高,且与早期肾损伤密切相关。

**【关键词】** 高血压; Apelin; 血管紧张素 II; 肾损伤

**【中图分类号】** R 544.1 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2016.03.010

黄建楷. 血浆 Apelin 和血管紧张素 II 水平与高血压早期肾损伤的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (3): 35-37. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

Huang JK. Correlations between plasma level of Apelin, of Ang II and early renal damage in patients with hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24 (3): 35-37.

### Correlations Between Plasma Level of Apelin, of Ang II and Early Renal Damage in Patients With Hypertension

HUANG Jian-kai. Department of Cardiology, the First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the correlations between plasma level of Apelin, of Ang II and early renal damage in patients with hypertension. **Methods** From June 2011 to June 2015 in the First People's Hospital of Guangzhou, a total of 340 patients with essential hypertension were selected as case group, a total of 340 healthy volunteers admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. According to urine micro-albumin and urine creatinine ratio (UACR), patients of case group were divided into A group (UACR $\geq$ 30 mg/g,  $n = 103$ ) and B group (UACR $<$ 30 mg/g,  $n = 237$ ). Clinical data was compared between control group and case group, plasma levels of Apelin and Ang II were compared between A group and B group, and correlations between plasma level of Apelin, of Ang II and mean arterial pressure, UACR were analyzed. **Results** Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, serum creatinine, uric acid, hs-CRP, TG, TC, plasma Ang II level and UACR of case group were statistically significantly higher than those of control group, while plasma Apelin level of case group was statistically significantly lower than that of control group ( $P<0.05$ ). Plasma Apelin level of A group was statistically significantly lower than that of B group, while plasma Ang II level of A group was statistically significantly higher than that of B group ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that, plasma Apelin level was negatively correlated with mean arterial pressure ( $r = -0.154, P = 0.009$ ), UACR ( $r = -0.126, P = 0.003$ ), respectively, while plasma Ang II level was positively correlated with mean arterial pressure ( $r = 0.218, P = 0.005$ ), UACR ( $r = 0.384, P = 0.002$ ), respectively. **Conclusion** Plasma Apelin level of hypertension patients is significantly reduced, while the plasma Ang II level is significantly elevated, plasma levels of Apelin and Ang II are closely correlated with early renal damage in patients with hypertension.

**【Key words】** Hypertension; Apelin; Angiotensin II; Renal injury

基金项目: 广东省医学科研基金项目资助 (B2013138)

作者单位: 510180 广东省广州市第一人民医院心内科

Apelin 是近年发现的一种新的血管活性多肽, 血管紧张素 II (Ang II) 是一种缩血管肽类激素, 可引起血管收缩、血压升高, 导致高血压患者早期发生肾损伤。Apelin 和 Ang II 均属于肾素 - 血管紧张素系统 (renin - angiotensin system, RAS) 的重要组成物质<sup>[1]</sup>, 且两者平衡在血压调节过程中起关键作用<sup>[2]</sup>。临床诊断高血压早期肾损伤需联合检测多个敏感指标, 如尿微量清蛋白 (mALB)、视黄醇结合蛋白 (RBP)、尿  $\beta_2$  微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG) 及 N 乙酰 -  $\beta$  - D 氨基葡萄糖苷酶 (NAG) 等<sup>[3]</sup>, 其中尿微量清蛋白/尿肌酐比值 (UACR) 较敏感。有研究显示, 血浆 Apelin、Ang II 水平与高血压早期肾损伤有关, 但研究数据尚未完善。本研究通过检测高血压患者及体检健康者血浆 Apelin、Ang II 水平及 UACR, 旨在探讨血浆 Apelin 和 Ang II 水平与高血压早期肾损伤的关系。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取广州市第一人民医院 2011 年 6 月—2015 年 6 月收治的原发性高血压患者 340 例作为高血压组, 其中男 182 例, 女 158 例; 平均年龄 (58.9 ± 3.3) 岁。纳入标准: 符合世界卫生组织 (WHO) 制定的高血压诊断标准, 即非同日 3 次测量血压, 在未服用降压药的情况下, 收缩压 ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和/或舒张压 ≥ 90 mm Hg; 或具有明确高血压病史, 正在服用降压药<sup>[1]</sup>。排除标准: (1) 由库欣综合征、嗜铬细胞瘤、肾动脉狭窄、主动脉缩窄、肾实质性高血压、原发性醛固酮增多症等导致的继发性高血压患者; (2) 合并 1 型或 2 型糖尿病患者; (3) 合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病、慢性心功能不全、严重肝肾功能不全、严重心律失常、急性或慢性全身感染患者; (4) 妊娠期或哺乳期妇女; (5) 入组前 2 周内服用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、利尿剂、利血平、甾体激素、 $\beta$  受体阻滞剂等可能影响 Apelin、Ang II 的药物患者。另选取同期体检健康志愿者 340 例作为对照组, 其中男 177 例, 女 163 例; 平均年龄 (59.0 ± 4.2) 岁。两组受试者性别 ( $\chi^2 = 0.147$ )、年龄 ( $t = 0.483$ ) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

1.2 方法 收集两组受试者的临床资料, 内容包括血压 (收缩压、舒张压、平均动脉压)、血肌酐、尿酸、超敏 C 反应蛋白、三酰甘油、总胆固醇、Apelin、Ang II 及 UACR。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血浆 Apelin 水平, 试剂盒购自北京康肽生物科技有限公司, Molecular Devices Emax 酶标仪购自美谷分子仪器 (上海) 有限公司; 采用放射免疫法检测血浆 Ang II 水平, Ang II 试剂盒购自宝生物工程 (大连) 有限公司, GC-1200  $\gamma$  放射免疫计数仪购自上海五久自动化设备有限公司<sup>[4]</sup>。采用免疫透射比浊法检测尿 mALB 水平, 采用酶比色法检测尿肌酐水平, 并计算 UACR。根据 UACR 将高血压患者分为早期肾损伤 (UACR ≥ 30 mg/g) 组 103 例和非早期肾损伤 (UACR < 30 mg/g) 组 237 例。

1.3 观察指标 比较两组受试者临床资料及早期有无肾损伤的高血压患者血浆 Apelin、Ang II 水平, 并分析血浆 Apelin、Ang II 水平与平均动脉压和 UACR 的相关性。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据处理, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用两独立样本  $t$  检验; 计数资料采用  $\chi^2$  检验; 相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组受试者临床资料比较 高血压组患者收缩压、舒张压、平均动脉压、血肌酐、尿酸、超敏 C 反应蛋白、三酰甘油、总胆固醇、血浆 Ang II 水平及 UACR 均高于对照组, 血浆 Apelin 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 1)。

2.2 早期有无肾损伤的高血压患者血浆 Apelin、Ang II 水平比较 早期肾损伤组患者血浆 Apelin 水平低于非早期肾损伤组, 血浆 Ang II 水平高于非早期肾损伤组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见表 2)。

2.3 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, 血浆 Apelin 水平与平均动脉压 ( $r = -0.154$ ,  $P = 0.009$ )、UACR ( $r = -0.126$ ,  $P = 0.003$ ) 呈负相关, 血浆 Ang II 水平与平均动脉压 ( $r = 0.218$ ,  $P = 0.005$ )、UACR ( $r = 0.384$ ,  $P = 0.002$ ) 呈正相关。

表 1 两组受试者临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

组别	例数	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	平均动脉压 (mm Hg)	血肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	尿酸 ( $\mu\text{mol/L}$ )	超敏 C 反应蛋白 (mg/L)	三酰甘油 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	Apelin ( $\mu\text{g/L}$ )	Ang II (ng/L)	UACR (mg/g)
对照组	340	114 ± 11	74 ± 7	91 ± 7	63.41 ± 10.76	311.70 ± 43.87	0.79 ± 0.25	0.82 ± 0.23	5.08 ± 0.93	0.39 ± 0.15	60.92 ± 9.78	8.85 ± 5.91
高血压组	340	121 ± 10	92 ± 9	114 ± 11	78.13 ± 12.45	334.42 ± 49.90	0.87 ± 0.36	0.89 ± 0.29	5.23 ± 1.15	0.28 ± 0.12	65.74 ± 10.45	17.63 ± 3.66
$t$ 值		40.368	28.620	31.991	16.694	6.305	3.366	3.487	1.870	10.559	6.210	23.289
$P$ 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.031	0.000	0.000	0.000

注: Ang II = 血管紧张素 II, UACR = 尿微量清蛋白/尿肌酐比值

表 2 早期有无肾损伤的高血压患者血浆 Apelin、Ang II 水平比较  
( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of plasma levels of Apelin and Ang II in hypertension patients with and without early renal damage

组别	例数	Apelin( $\mu\text{g/L}$ )	Ang II (ng/L)
早期肾损伤组	103	0.25 $\pm$ 0.09	70.58 $\pm$ 12.44
非早期肾损伤组	237	0.37 $\pm$ 0.11	62.31 $\pm$ 10.97
<i>t</i> 值		9.742	6.129
<i>P</i> 值		0.000	0.000

### 3 讨论

高血压是一种常见的心血管疾病,长期血压升高易导致患者并发心、脑、肾等脏器功能损伤,严重者甚至会导致死亡<sup>[5]</sup>。临床研究显示,高血压性肾损伤的发病机制与血压调节系统有关,其中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)在血压调节过程中发挥着重要作用。肾脏肾小球旁细胞合成肾素,肾素促进血管紧张素原( $\alpha_2$ 球蛋白)水解生成10肽的血管紧张素I,血管紧张素I经过肺、肾等器官时在血管紧张素转换酶的作用下形成有降解缓激肽活性的Ang II;之后,Ang II在血管紧张素酶A的作用下转化为7肽的血管紧张素III。Ang II可促进血管强烈收缩,其加压活性为肾上腺素的10~40倍,可促进肾上腺皮质醛固酮、去甲肾上腺素及交感神经递质分泌,导致血压升高。此外,醛固酮的分泌可反馈性使肾脏肾素分泌减少和前列腺素分泌增加,从而维持血压正常<sup>[6]</sup>。高血压初期肾动脉易痉挛,导致血流量降低,局部RAS被激活而引起出球小动脉收缩,肾内血流高灌注、肾小球内高压,最终发展为肾血管硬化。

目前,临床上有多项指标可作为检测肾功能异常的敏感指标,其中尿运铁蛋白(TRF)、mALB、免疫球蛋白G(IgG)、血 $\alpha_1$ 微球蛋白( $\alpha_1$ -MG)、血 $\beta_2$ -MG、内生肌酐清除率可作为判定肾小球损伤的有效指标,尿 $\alpha_1$ -MG、 $\beta_2$ -MG、RBP、NAG可作为判定肾小管损伤的有效指标;此外,24h动态血压监测、超声多普勒肾血流测定、胱抑素C检测也是诊断高血压早期肾损伤的有效方法<sup>[7]</sup>。目前,临床上已有多种药物可以治疗高血压患者早期肾损伤,如钙通道阻滞剂(CCB)、ACEI和血管紧张素受体拮抗剂(ARB)等。ACEI是典型的Ang II合成抑制剂,在有效降压的同时能改善肾小球内压;ARB与ACEI的药理作用相似,可通过阻碍Ang II的合成而舒张出球小动脉,同时激活入球小动脉Ang II的II型受体,进而舒张入球小动脉<sup>[8]</sup>。

Apelin广泛分布于心、肺、肾等脏器及中枢神经系统、脂肪组织等,其在血管内皮细胞和平滑肌细胞中含量较高,而在心肌细胞、结缔组织和心脏神经纤维中极少表达或不表达。Apelin作为一种由内皮细胞释放的心血管功能调节因子,主要通过旁分泌作用于心肌细胞和血管平滑肌细胞,进而促进心肌收缩、调节血管张力<sup>[9]</sup>。Apelin可与血管紧张素受体AT1相关受体蛋白(APJ)结合,扩张血管并参与血压的调控<sup>[10]</sup>。本研究

结果显示,高血压组患者血浆Apelin水平低于对照组,且血浆Apelin水平与平均动脉压呈负相关,与Apelin的血压调控作用相一致,由此推测血浆Apelin水平下降后降压作用减弱而导致血压升高。大鼠活体实验表明,Apelin-13是有效的降血压药物,且对心率无明显影响<sup>[11]</sup>。另外,在Ang II介导的血管收缩反应中Apelin-13具有负调控作用,血管收缩抑制效果随Apelin水平升高而增强,且一氧化氮合成酶抑制剂能阻断该抑制效应<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,血浆Apelin水平与平均动脉压呈负相关,血浆Ang II水平与平均动脉压呈正相关,提示血浆Apelin和Ang II平衡在血压调节过程中具有重要作用。有研究显示,Ang II通过肾动脉时能破坏其内皮细胞功能。本研究结果显示,早期肾损伤组患者血浆Apelin水平低于非早期肾损伤组患者,血浆Ang II水平高于早期无肾损伤患者,且血浆Apelin水平与UACR呈负相关,血浆Ang II水平与UACR呈正相关。因此推测Apelin及其受体参与肾脏血流的调节并影响高血压早期肾损伤的发生和发展。

综上所述,高血压早期肾损伤患者血浆Apelin水平降低、Ang II水平升高,推测高血压患者血浆Apelin、Ang II水平变化可能与早期肾损伤有关。

本文无利益冲突。

### 参考文献

- [1] 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, 29(10): 800-804.
- [2] Gurzu B, Petrescu BC, Costuleanu M, et al. Interactions between apelin and angiotensin II on rat portal vein [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2006, 7(4): 212-216.
- [3] 裴小华,赵卫红. 早期肾损伤评估指标的研究进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(22): 7355-7357.
- [4] Japp AG, Cruden NL, Barnes G, et al. Acute cardiovascular effects of Apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure [J]. Circulation, 2010, 121(16): 1818-1827.
- [5] 李继,秦晓伟,高志杰. 高血压病的预防及自我治疗[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(z1): 90.
- [6] 党爱民,陈炳伟. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因多态性与原发性高血压[J]. 中国循环杂志, 2012, 27(2): 83-84.
- [7] 彭俊华,张全华,赵勇,等. 血清 $\beta_2$ -MG, Cys-C及U-mALB在高血压肾损伤中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(4): 147-149.
- [8] 刘金涛,张腾. 中医药防治高血压病作用机制及优势述评[J]. 中医杂志, 2015, 56(1): 77-82.
- [9] 王俊杰,黄延红,刘文彦. Apelin与心血管疾病研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(22): 5781-5783.
- [10] 曾俊中,田国平. Apelin/APJ系统在心肌缺血-再灌注损伤中的保护作用[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(1): 33-35.
- [11] 刘丹,刘增长. 外源性apelin-13对大鼠动脉粥样硬化形成的影响[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(17): 1822-1827.
- [12] 林朵朵,张志,刘紫东. Apelin-13对2型糖尿病大鼠心肌纤维化防治的作用机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(10): 1009-1014.

(收稿日期: 2015-12-03; 修回日期: 2016-03-05)

(本文编辑: 谢武英)