

· 论著 ·

血压晨峰对老年高血压并冠心病患者血清细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 水平及外周血单个核细胞核因子 κ B p65 的影响研究

李郁, 罗彩东

【摘要】 目的 探讨血压晨峰对老年高血压并冠心病患者血清细胞间黏附分子 1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1)、外周血单个核细胞核因子 κ B (NF- κ B) p65 的影响。方法 选取 2015 年 7 月—2016 年 7 月绵阳市中心医院内科收治的老年高血压并冠心病患者 94 例, 根据有无血压晨峰分为对照组 (无血压晨峰, $n=43$) 和观察组 (有血压晨峰, $n=51$)。比较两组患者血压、实验室检查指标、外周血单个核细胞 NF- κ B p65 阳性率、冠状动脉病变支数及 Gensini 积分。结果 观察组患者 24 h、白天、夜间及晨峰收缩压高于对照组 ($P<0.05$); 两组患者 24 h、白天、夜间及晨峰舒张压比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组患者总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及空腹血糖 (FBG) 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 观察组患者血清 ICAM-1、VCAM-1 水平及外周血单个核细胞 NF- κ B p65 阳性率高于对照组 ($P<0.05$)。观察组患者冠状动脉病变支数多于对照组, Gensini 积分高于对照组 ($P<0.05$)。结论 老年高血压并冠心病患者血压晨峰主要表现为收缩压晨峰, 而血压晨峰可导致血清 ICAM-1、VCAM-1 水平及外周血单个核细胞 NF- κ B p65 表达升高, 加重冠状动脉病变严重程度。

【关键词】 高血压; 冠心病; 血压晨峰; 细胞间黏附分子 1; 血管细胞黏附分子 1; 核因子 κ B

【中图分类号】 R 544.1 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.04.003

李郁, 罗彩东. 血压晨峰对老年高血压并冠心病患者血清细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 水平及外周血单个核细胞核因子 κ B p65 的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (4): 11-14. [www.syxnf.net]

LI Y, LUO C D. Impact of blood pressure morning surge on serum levels of ICAM-1 and VCAM-1, and peripheral blood mononuclear cell NF- κ B p65 in elderly hypertension patients merged with coronary heart disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (4): 11-14.

Impact of Blood Pressure Morning Surge on Serum Levels of ICAM-1 and VCAM-1, and Peripheral Blood Mononuclear Cell NF- κ B p65 in Elderly Hypertension Patients Merged with Coronary Heart Disease LI Yu, LUO Cai-Dong

Department of Cardiology, the Central Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China

【Abstract】 Objective To investigate the impact of blood pressure morning surge on serum levels of ICAM-1 and VCAM-1, and peripheral blood mononuclear cell (PBMC) NF- κ B p65 in elderly hypertension patients merged with coronary heart disease. **Methods** From July 2015 to July 2016, a total of 94 elderly hypertension patients merged with coronary heart disease were selected in the Department of Cardiology, the Central Hospital of Mianyang, and they were divided into control group (without blood pressure morning surge, $n=43$) and observation group (with blood pressure morning surge, $n=51$) according to the incidence of blood pressure morning surge. Blood pressure, laboratory examination results, positive rate of PBMC NF- κ B p65, number of stenosed coronary arteries and Gensini score were compared between the two groups. **Results** Compared with control group, 24-hour SBP, daytime SBP, nighttime SBP and morning peak SBP in observation group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$), while no statistically significant differences of 24-hour DBP, daytime DBP, nighttime DBP or morning peak DBP was found between the two groups ($P>0.05$). No statistically significant differences of TC, TG, LDL-C or FBG was found between the two groups ($P>0.05$), while serum levels of ICAM-1 and VCAM-1, and positive rate of PBMC NF- κ B p65 in observation group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The number of stenosed coronary arteries and Gensini score in observation group was statistically significantly more than that in control group, and Gensini score in observation group was statistically significantly higher than

that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Blood pressure morning surge mainly performed as SBP morning surge in elderly hypertension patients merged with coronary heart disease, it may results in increase of serum levels of ICAM-1 and VCAM-1, and PBMC NF- κ B p65 expression, aggravate the severity of coronary artery lesions.

【Key words】 Hypertension; Coronary disease; Blood pressure morning surge; Intercellular cell adhesion molecule-1; Vascular cell adhesion molecule-1; NF-kappa B

血压晨峰 (morning blood pressure surge) 是指人体由睡眠状态转为清醒并开始活动, 血压从相对较低的夜间睡眠水平迅速上升至白天较高水平的现象。近年来研究发现, 血压变异特别是血压晨峰与心血管疾病密切相关^[1-2], 分析其原因可能与神经-内分泌-激素系统激活有关。目前, 炎症反应与高血压的关系已受到临床广泛关注, 炎症反应是高血压患者血管损伤的关键环节, 可加速血管粥样硬化^[3]。既往研究证实, 血压晨峰与高血压前期颈动脉粥样硬化程度有关^[4], 但血压晨峰是否通过血管炎性反应而参与冠状动脉粥样硬化尚未被临床研究证实。细胞间黏附分子 1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 是重要的黏附分子, 其过度表达可促进炎症递质及组织溶解酶释放, 损伤血管壁, 参与炎症反应^[5]。核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是参与免疫反应、炎症反应和应激反应的重要调控因子之一, 具有促进血管炎性反应及血管重构等作用。本研究旨在探讨血压晨峰对老年高血压并冠心病患者血清 ICAM-1、VCAM-1 水平及外周血单个核细胞 NF- κ B p65 的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月—2016 年 7 月绵阳市中心医院心内科收治的老年高血压并冠心病患者 94 例, 年龄 ≥ 60 岁, 均符合《中国高血压防治指南 2010》^[6] 中的高血压诊断标准, 并经冠状动脉造影确诊为冠心病。排除标准: 合并继发性高血压、严重肝肾功能异常、严重心力衰竭、恶性肿瘤、糖尿病、甲状腺功能亢进症、风湿性心脏病者; 先天畸形、结缔组织疾病导致冠状动脉狭窄者。所有患者中男 50 例, 女 44 例; 年龄 60 ~ 89 岁, 平均年龄 (67.4 \pm 7.6) 岁。根据有无血压晨峰分为对照组 (无血压晨峰, $n=43$) 和观察组 (有血压晨峰, $n=51$)。两组患者性别、年龄、高血压病程、吸烟年限、饮酒年限及体质指数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1), 具有可比性。本研究经绵阳市中心医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者知情并签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 血压 采用自动无创便携式动态血压监测仪监测两组患者血压, 白天 (8:00 ~ 24:00) 每 20 min 测量 1 次, 夜间 (0:00 ~ 8:00) 每 30 min 测量 1 次, 确保 24 h 有效血压 [其中收缩压为 70 ~ 260 mm Hg (1 mm Hg

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高血压病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	吸烟年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	饮酒年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	体质指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
对照组	43	23/20	66.8 \pm 7.1	20.5 \pm 3.4	19.1 \pm 3.0	8.3 \pm 1.9	23.9 \pm 2.5
观察组	51	27/24	67.9 \pm 6.5	22.3 \pm 2.9	17.3 \pm 2.3	7.3 \pm 3.3	24.5 \pm 3.1
t (χ^2) 值		0.01 ^a	0.53	0.37	-0.14	-0.27	0.21
P 值		0.96	0.30	0.36	0.44	0.39	0.42

注: ^a 为 χ^2 值

=0.133 kPa)、舒张压为 40 ~ 150 mm Hg] 监测率 $> 85\%$ 。记录两组患者 24 h、白天、夜间、晨峰收缩压和舒张压。参照《2010 中国高血压防治指南》^[6], 以起床后 2 h 内血压平均值与夜间睡眠时最低血压平均值的差值 ≥ 35 mm Hg 定义为血压晨峰, 其中夜间睡眠时最低血压平均值为夜间血压最低值及其前后 3 次血压平均值。

1.2.2 实验室检查指标 (1) 采集两组患者空腹 8 h 后清晨静脉血 5 ml, 采用日立 7600 全自动生化分析仪检测血脂指标 [包括总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C)] 及空腹血糖 (FBG), 试剂为德国罗氏诊断 (Roche) 试剂。(2) 采集两组患者空腹 8 h 后清晨静脉血 2 ml, 室温下凝固, 4 $^{\circ}$ C 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 置于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (美国 PharMingen 公司生产) 检测血清 ICAM-1、VCAM-1 水平, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 外周血单个核细胞 NF- κ B p65 表达情况 采用 Fico II 密度梯度离心法分离外周血单个核细胞, 制作细胞涂片, 自然干燥, 4 $^{\circ}$ C 冷丙酮固定。采用免疫组化法检测 NF- κ B p65 表达情况, 显微镜下细胞质、细胞核均显示棕黄色颗粒为 NF- κ B p65 阳性, 观察同一盖玻片不同视野黄染阳性细胞百分比为外周血单个核细胞 NF- κ B p65 阳性率。

1.2.4 冠状动脉造影检查 两组患者均于入院后 3 ~ 6 d 由两名冠状动脉介入医生独立完成冠状动脉造影检查, 按照冠状动脉病变支数分为单支病变、双支病变及三支病变, 其中病变累及左主干归为双支病变; 采用 Gensini 积分法^[7] 定量评估冠状动脉狭窄程度, Gensini 积分越高提示冠状动脉狭窄程度越重。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据

处理, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血压 观察组患者 24 h、白天、夜间及晨峰收缩压高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者 24 h、白天、夜间及晨峰舒张压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

表 2 两组患者血压比较 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

Table 2 Comparison of blood pressure between the two groups

组别	例数	收缩压				舒张压			
		24h	白天	夜间	晨峰	24h	白天	夜间	晨峰
对照组	42	142±9	144±11	133±13	12±5	76±12	79±14	74±12	10±3
观察组	51	154±10	157±11	144±15	36±6	78±11	76±12	75±12	10±4
t 值		1.73	1.81	2.23	1.95	0.56	-1.07	0.83	0.32
P 值		0.04	0.04	0.01	0.03	0.29	0.14	0.20	0.37

2.2 实验室检查指标和外周血单个核细胞 NF- κ B p65 阳性率 两组患者 TC、TG、LDL-C 及 FBG 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者血清 ICAM-1、VCAM-1 水平及外周血单个核细胞 NF- κ B p65 阳性率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 冠状动脉病变支数和 Gensini 积分 观察组患者冠状动脉病变支数多于对照组, Gensini 积分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

表 4 两组患者冠状动脉病变支数和 Gensini 积分比较

Table 4 Comparison of number of stenosed coronary arteries and Gensini score between the two groups

组别	例数	冠状动脉病变支数 [n (%)]			Gensini 积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
		单支	双支	三支	
对照组	43	25(58.1)	10(23.3)	8(18.6)	24.76±6.34
观察组	51	11(21.6)	21(41.2)	19(37.2)	44.84±7.65
χ^2 (t) 值			3.32		2.37*
P 值			<0.01		0.04

注: * 为 t 值

3 讨论

高血压是冠心病发生、发展的独立危险因素, 长期

血压升高及血压变异性增大均会加重靶器官损伤。生理状况下, 人体血压和心率随昼夜节律变化而变化, 主要表现为夜间睡眠时血压下降及清晨醒来时血压缓慢上升, 而“早晨激增”的血压现象可能是心血管事件的主要诱因之一^[8-9]。正常情况下, 高血压患者清晨血压较夜间血压升高 35 ~ 50 mm Hg, 血压变化与机体醛固酮水平波动有关。老年人动脉血管弹性降低, 僵硬程度增加, 中枢压力反射功能减弱, 易引起交感神经兴奋, 故老年高血压患者血压晨峰更为明显^[10]。血压晨峰可导致血流对血管壁的剪切力增加, 损伤血管内皮细胞功能, 激活血管炎性反应, 损伤动脉管壁, 进而参与动脉粥样硬化发生发展及加重冠状动脉病变严重程度^[11]。既往研究表明, 血压晨峰可通过抑制一氧化氮 (NO) 生成而促进冠状动脉微动脉重构, 损伤冠状动脉内皮细胞功能, 减少冠状动脉血流储备^[12]; 此外, 其还可以导致高血压患者早期冠状动脉微循环障碍^[13]。本研究结果显示, 观察组患者 24 h、白天、夜间及晨峰收缩压高于对照组, 而两组患者 24 h、白天、夜间及晨峰舒张压间无差异, 提示老年高血压并冠心病患者血压晨峰主要表现为收缩压晨峰。

ICAM-1 和 VCAM-1 是免疫球蛋白基因超家族成员, 在动脉粥样硬化各个阶段均具有重要作用^[14-15]。NF- κ B 存在于血管平滑肌细胞及内皮细胞中, 是非常重要的核转录调节因子之一, 可参与血管炎性反应及血管重构^[16-17], 上调内皮细胞 ICAM-1 和 VCAM-1 表达^[18-19]。转录因子、细胞因子及炎性递质相互作用可促进单核细胞、嗜酸粒细胞等向内皮细胞聚集、黏附, 诱导动脉粥样硬化慢性炎症, 导致血管重构、血管内膜增生、动脉粥样硬化、管腔狭窄及闭塞, 进而参与动脉粥样硬化的发生、发展^[20]。本研究结果显示, 观察组患者血清 ICAM-1、VCAM-1 水平及外周血单个核细胞 NF- κ B p65 阳性率高于对照组, 提示血压晨峰能有效提高老年高血压并冠心病患者血清 ICAM-1、VCAM-1 水平及外周血单个核细胞 NF- κ B p65 阳性率, 分析其原因可能为随着年龄增长动脉弹性降低、僵硬程度增加、中枢系统压力反射调节功能减退、交感神经系统易被激活, 进而引发血压晨峰, 而血压晨峰可促进各种炎性

表 3 两组患者实验室检查指标和外周血单个核细胞 NF- κ B p65 阳性率比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of laboratory examination results and positive rate PBMC NF- κ B p65 between the two groups

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FBG (mmol/L)	ICAM-1 (ng/L)	VCAM-1 (ng/L)	外周血单个核细胞 NF- κ B p65 阳性率 (%)
对照组	43	1.4±1.5	4.7±2.1	2.6±0.7	5.3±0.7	237.5±18.7	1 195.5±62.1	27.46±8.7
观察组	51	1.6±1.2	4.9±1.8	2.4±0.8	5.1±0.9	334.7±15.3	1 404.7±76.8	39.25±8.9
t 值		0.28	0.43	-0.37	-0.62	1.88	1.75	2.02
P 值		0.39	0.33	0.36	0.27	0.03	0.04	0.02

注: TC=总胆固醇, TG=三酰甘油, LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇, FBG=空腹血糖, ICAM-1=细胞间黏附分子 1, VCAM-1=血管细胞黏附分子 1, NF- κ B=核因子 κ B

递质释放, 如 ICAM-1、VCAM-1 及外周血单个核细胞 NF- κ B。近年来, 血压晨峰作为心血管疾病的独立危险因素受到临床重视, 其分子及基因水平的发病机制是研究热点。血压晨峰可能通过内皮细胞损伤途径而激活血管炎性反应, 进而促进动脉粥样硬化进展^[21-22]。本研究结果显示, 观察组患者冠状动脉病变支数多于对照组, Gensini 积分高于对照组, 提示血压晨峰能加重老年高血压并冠心病患者冠状动脉病变严重程度, 其机制可能与损伤内皮细胞功能而激活血管炎性反应有关。

综上所述, 老年高血压并冠心病患者血压晨峰主要表现为收缩压晨峰, 而血压晨峰可导致血清 ICAM-1、VCAM-1 水平及外周血单个核细胞 NF- κ B p65 表达升高, 加重冠状动脉病变严重程度, 故调控血清 ICAM-1、VCAM-1 水平及外周血单个核细胞 NF- κ B p56 活性将可能成为伴有血压晨峰的老年高血压并冠心病患者抗动脉粥样硬化的新靶点。

作者贡献: 李郁、罗彩东进行文章构思与设计, 进行结果分析解释, 负责撰写论文, 对文章整体负责、监督管理; 李郁进行数据收集、整理、分析。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HOSHIDE S, YANO Y, MIZUNO H, et al. Day-by-Day Variability of Home Blood Pressure and Incident Cardiovascular Disease in Clinical Practice: The J-HOP Study (Japan Morning Surge-Home Blood Pressure) [J]. *Hypertension*, 2018, 71 (1): 177-184. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10385.
- [2] AMODEO C, GUIMARAES G G, PICOTTI J C, et al. Morning blood pressure surge is associated with death in hypertensive patients [J]. *Blood Press Monit*, 2014, 19 (4): 199-202. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000051.
- [3] AGITA A, ALSAGAFF M T. Inflammation, Immunity, and Hypertension [J]. *Acta Med Indones*, 2017, 49 (2): 158-165.
- [4] ALPAYDIN S, TURAN Y, CALISKAN M, et al. Morning blood pressure surge is associated with carotid intima-media thickness in prehypertensive patients [J]. *Blood Press Monit*, 2017, 22 (3): 131-136. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000252.
- [5] BASZCZUK A, KOPCZYNSKI Z, KOPCZYNSKI J, et al. Impact of administration of folic acid on selected indicators of inflammation in patients with primary arterial hypertension [J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2015, 69: 429-435.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010 [J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19 (8): 701-708.
- [7] GENSINI G G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51 (3): 606.
- [8] WHITE W B. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate [J]. *Blood Press Monit*, 2001, 6 (2): 63-72.
- [9] HOSHIDE S, KARIO K. Early morning hypertension/morning blood pressure surge [J]. *Nihon Rinsho*, 2014, 72 (8): 1395-1399.
- [10] SUN N, XI Y, JING S, et al. Morning blood pressure surge varies with age and gender in hypertensive individuals [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 135 (2): 272-273. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.03.061.
- [11] PIERDOMENICO S D, PIERDOMENICO A M, DI TOMMASO R. Morning Blood Pressure Surge, Dipping, and Risk of Coronary Events in Elderly Treated Hypertensive Patients [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29 (1): 39-45. DOI: 10.1093/ajh/hpv074.
- [12] CERAVOLO R, MAIO R, PUJIA A, et al. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41 (10): 1753-1758.
- [13] CALISKAN M, CALISKAN Z, GULLU H, et al. Increased morning blood pressure surge and coronary microvascular dysfunction in patient with early stage hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8 (9): 652-659. DOI: 10.1016/j.jash.2014.05.010.
- [14] FOTIS L, AGROGIANNIS G, VLACHOS I S, et al. Interleukin-6 and vascular cell adhesion molecule (icam)-1 and vascular cell adhesion molecule (vcam)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model [J]. *In Vivo*, 2012, 26 (2): 243-250.
- [15] BLANKENBERG S, BARBAUX S, TIRET L. Adhesion molecules and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 170 (2): 191-203.
- [16] LEE F Y, LU H I, CHAI H T, et al. Circulating microparticles enhanced rat vascular wall remodeling following endothelial denudation [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (11): 4511-4522.
- [17] WANG X, CHEN Q, PU H, et al. Adiponectin improves NF- κ B-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 18 (15): 33. DOI: 10.1186/s12944-016-0202-y.
- [18] YANG J X, PAN Y Y, GE J H, et al. Tanshinone II A Attenuates TNF- α -Induced Expression of VCAM-1 and ICAM-1 in Endothelial Progenitor Cells by Blocking Activation of NF- κ B [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40 (1/2): 195-206. DOI: 10.1159/000452537.
- [19] GAO J J, HU Y W, WANG Y C, et al. ApoM Suppresses TNF- α -Induced Expression of ICAM-1 and VCAM-1 Through Inhibiting the Activity of NF- κ B [J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34 (8): 550-556. DOI: 10.1089/dna.2015.2892.
- [20] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32 (9): 2045-2051. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
- [21] PUCCI G, BATTISTA F, ANASTASIO F, et al. Morning pressor surge, blood pressure variability, and arterial stiffness in essential hypertension [J]. *J Hypertens*, 2017, 35 (2): 272-278. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001153.
- [22] NUTHALAPATI R K, INDUKURI B R. Association between glycemic control and morning blood surge with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20 (2): 182-188. DOI: 10.4103/2230-8210.176349.

(收稿日期: 2018-01-16; 修回日期: 2018-04-20)

(本文编辑: 谢武英)