·临床研究·

盐敏感性高血压病患者血浆血栓素 B_2、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 水平的变化及意义

黄芸 王士雯 李玉峰 赵玉生 卢才义

【摘要】 目的 探讨盐敏感性高血压病患者血浆血栓素 B_2（TXB_2）、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$（6-k-$PGF_{1\alpha}$）水平的变化及意义。方法 采用改良的 Sullivan 急性口服盐水负荷试验的方法将 60 例高血压病患者分为盐敏感性（SS，28 例）和非盐敏感性（NSS，32 例）两组。30 例正常人为对照组。采用放射免疫法测定其血浆 TXB_2 和 6-k-$PGF_{1\alpha}$ 水平。结果 SS 高血压病组血浆 TXB_2 水平[(48.76 ± 21.34)pg/ml]显著高于 NSS 高血压病组[(31.67 ± 5.30)pg/ml]及正常组[(30.01 ± 7.72)pg/ml]（P 均 < 0.01）；SS 高血压病组血浆 6-k-$PGF_{1\alpha}$ 水平[(62.57 ± 17.14)pg/ml]明显低于 NSS 高血压病组[(92.70 ± 33.72)pg/ml]及正常组[(93.40 ± 20.40)pg/ml]（P 均 < 0.01）；NSS 高血压病组与正常组间血浆 TXB_2 和 6-k-$PGF_{1\alpha}$ 水平均无显著性差异（P 均 > 0.05）。结论 SS 高血压病患者存在血管内皮功能受损和血小板活性增强。

【关键词】 高血压，盐类；血栓素 B_2；6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$

Changes in plasma levels of thromboxane B_2 and 6-ketone-prostaglandin $F_{1\alpha}$ and their significance in patients with salt-sensitive essential hypertension

HUANG Yun, WANG Shiwen, LI Yufeng, et al

Department of Geriatrics, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the changes in plasma levels of thromboxane B_2 (TXB_2) and 6-ketone-prostaglandin $F_{1\alpha}$ (6-k-$PGF_{1\alpha}$) and their significance in patients with salt-sensitive essential hypertension. **Methods** Sixty patients with essential hypertension were examined with improved Sullivan's acute oral saline loading and furosemide volume-depletion tests, and divided into salt-sensitive (SS, $n = 28$) and non-salt-sensitive (NSS, $n = 32$) groups. Thirty healthy subjects as controls were also enrolled. Plasma TXB_2 and 6-k-$PGF_{1\alpha}$ levels of them were determined by radioimmunoassay. **Results** Plasma TXB_2 level in the SS group [(48.76 ± 21.34)pg/ml] was significantly higher than that in both the NSS group[(31.67 ± 5.30)pg/ml] and the control group [(30.01 ± 7.72)pg/ml] (both $P < 0.01$). Plasma 6-k-$PGF_{1\alpha}$ level in the SS group [(62.57 ± 17.14) pg/ml] was significantly lower than that in both the NSS group [(92.70 ± 33.72)pg/ml] and the control group [(93.40 ± 20.40) pg/ml] (both $P < 0.01$). No significant differences of plasma TXB_2 and 6-k-$PGF_{1\alpha}$ levels were found between NSS and the control groups (both $P > 0.05$). **Conclusion** Vascular endothelial function was impaired and the platelet activity was increased in patients with SS essential hypertension.

【**Key words**】 hypertension, salts; thromboxane B_2; 6-Ketone-prostaglandin $F_{1\alpha}$

已知高血压病是一多因素疾病，包括遗传和环境因素，盐是重要的环境因素之一。根据盐负荷或限盐引起不同的血压反应，高血压病被分为盐敏感性（salt-sensitive，SS）和非盐敏感性（non-salt-sensitive，NSS）两种类型[1]。有 28% ~ 74% 的高血压病患者为 SS。SS 高血压病较 NSS 高血压病容易发生心、脑血管并发症，危害尤大[2,3]，其机制尚未阐明。血管内皮细胞损伤和血小板活化是血栓形成的始动环节，血栓素 B_2（thromboxane B_2，TXB_2）与 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$（6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$，6-k-$PGF_{1\alpha}$）是分别反映血小板活化、血管内皮细胞损伤的标志物。有关 SS 高血压病血小板活性状态的研究，国外仅有个别

收稿日期：2004-10-22

作者单位：430022 武汉市，华中科技大学同济医学院附属协和医院综合科五区 9 楼（黄芸）；100853 北京市，解放军总医院老年心血管病研究所（王士雯、李玉峰、赵玉生、卢才义）

作者简介：黄芸，女，1969 年 12 月生，陕西省合阳人，医学博士，副教授。Tel：027-85351550

万方数据

报道[4,5]，国内未见报道。本研究旨在探讨SS高血压病患者血浆 TXB_2 与 6-k-$PGF_{1\alpha}$ 水平的变化及意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象 高血压诊断标准根据1999年世界卫生组织和国际高血压学会的高血压治疗指南。住院及门诊轻、中度高血压病患者60例，年龄37～77岁，其一般情况见表1。入选患者均经病史、体检、有关临床与实验室检查排除继发性高血压、心房颤动、心力衰竭、不稳定型心绞痛、脂质异常血症、血小板功能疾病、出血及凝血性血液病、恶性肿瘤、肝肾疾病、内分泌和代谢疾病、结缔组织病及感染性疾病等情况，无急性出血、输血史及栓塞病史。入选患者未用降压药物以及阿司匹林、华法林等抗血小板和抗凝药物，如已应用则停药5个半衰期以上。正常组30例，年龄33～60岁，为健康志愿者。所有研究对象均不吸烟。

1.2 血压测量 在安静休息10 min后进行，使用袖带汞柱式血压计测量坐位右上臂血压，取Korotkoff第Ⅰ音和第Ⅴ音为收缩压和舒张压，测量3次，各间隔2 min，取其平均值。

1.3 改良的Sullivan急性口服盐水负荷试验[6] 晨8时空腹饮1%盐水1000 ml，30 min内饮完，测量试验前及饮完盐水后2 h末的血压，继服呋塞米40 mg，测其后30，60，120 min时血压。盐敏感性判定：盐负荷后2 h末的平均动脉压升高≥5 mmHg或呋塞米利钠试验2 h末的平均动脉压下降≥10 mmHg者判为SS(28例)；小于上值者为NSS(32例)。平均动脉压＝舒张压＋(收缩压－舒张压)/3。

1.4 血浆 TXB_2 和 6-k-$PGF_{1\alpha}$ 水平测定 SS和NSS高血压病患者及正常人分别采空腹肘静脉血，分离血浆，血浆样品集中一次测定 TXB_2 和 6-k-$PGF_{1\alpha}$，采用放射免疫测定法，按试剂盒内说明书的操作程序进行。TXB_2 和 6-k-$PGF_{1\alpha}$ 试剂盒均购自解放军总医院科技开发中心放免研究所。

1.5 统计学处理 计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用SPSS11.0统计软件进行单因素方差分析。$P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结 果

2.1 SS高血压病患者检出率及其临床情况 见表1。60例高血压病患者中检出SS患者28例，检出率为46.67%(28/60)；其中42例高血压家族史阳性者检出SS患者25例，检出率为59.52%(25/42)。

2.2 SS与NSS高血压病组及正常组血浆 TXB_2 水平的比较 见表2、图1。SS高血压病组较NSS高血压病组及正常组血浆 TXB_2 水平显著增高(P 均<0.01)，NSS高血压病组与正常组间血浆 TXB_2 水平无明显差异($P>0.05$)。

2.3 SS与NSS高血压病组及正常组血浆 6-k-$PGF_{1\alpha}$ 水平的比较 见表2、图2。

表2 SS与NSS高血压病组及正常组血浆 TXB_2、6-k-$PGF_{1\alpha}$ 水平的比较(pg/ml，$\bar{x} \pm s$)

组 别	TXB_2	6-k-$PGF_{1\alpha}$
SS(28例)	48.76±21.34*#	62.57±17.14*#
NSS(32例)	31.67±5.30	92.70±33.72
正常组(30例)	30.01±7.72	93.40±20.40

注：SS与NSS比较，* $P<0.01$；SS与正常组比较，# $P<0.01$

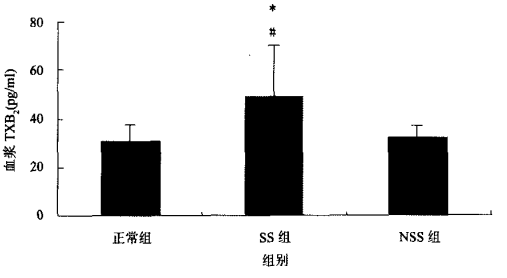

图1 SS与NSS高血压病组及正常组血浆 TXB_2 水平的比较

注：SS与NSS比较，* $P<0.01$；SS与正常组比较，# $P<0.01$

表1 受试者一般临床情况($\bar{x} \pm s$)

组 别	年龄(岁)	性别(男/女)	病程(年)	高血压家族史(阳/阴)	血压(mmHg)
SS(28例)	58.1±19.0	15/13	10.2±9.8	25/3	162.1±11.9/91.7±7.5*
NSS(32例)	56.0±17.5	19/13	14.6±11.3	17/15	157.2±17.4/91.1±6.9*
正常组(30例)	45.3±14.3	15/15	–	3/27	106.6±11.2/68.9±10.5

注：SS或NSS与正常组比较，* $P<0.01$

万方数据

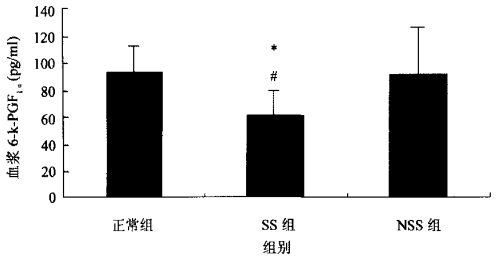

图2 SS与NSS高血压病组及正常组血浆 6-k-$PGF_{1\alpha}$ 水平的比较

注:SS与NSS比较,* $P<0.01$;SS与正常组比较,# $P<0.01$

SS高血压病组较NSS高血压病组及正常组血浆6-k-$PGF_{1\alpha}$水平明显降低(P均<0.01),NSS高血压病组与正常组间血浆6-k-$PGF_{1\alpha}$水平无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨 论

血管壁损伤、血流变化和血液成分改变是血栓形成的基本因素。血管内皮的主要功能是抗血栓形成,如各种原因使血管内皮受损,不仅局部内皮的抗血栓形成活性丧失,而且内皮下成分暴露,血小板-内皮下成分反应促使血小板黏附、聚集,因此血管内皮受损是诱发血栓的常见原因[7]。血液成分改变亦可引起及(或)促进血栓形成。其中血小板功能亢进是血栓形成的常见原因[8]。TXB_2和6-k-$PGF_{1\alpha}$分别是血栓素A_2(thromboxane A_2, TXA_2)及前列环素(prostacyclin, PGI_2)的稳定代谢产物。TXA_2是主要由血小板合成并释放的具有强烈的促血小板聚集和缩血管作用的生物活性物质,生物半衰期短,迅速代谢为TXB_2,故常以TXB_2反映TXA_2水平,作为血小板活化的一个标志物。PGI_2是血管内皮细胞合成与释放的抑制血小板聚集和释放及舒张血管的体内最重要的抗血栓形成的生物活性物质,由于其生物半衰期短,通常测定其代谢产物6-k-$PGF_{1\alpha}$来反映PGI_2水平,是反映血管内皮细胞损伤的分子标志物。生理状态下血浆TXA_2与PGI_2保持动态平衡,当病理因素引起血小板活化和内皮细胞损伤时,TXA_2与PGI_2失衡,是造成血小板聚集、血管痉挛及血栓形成的重要原因[9]。

SS高血压病患者较NSS高血压病患者发生心、脑血管并发症的危险性更大,其机制仍未完全阐明。SS高血压病患者是否具有促血栓倾向尚不清楚。Somova等[4,5]研究发现,SS高血压病存在血小板活性增强,血浆TXB_2水平升高、6-k-$PGF_{1\alpha}$水平下降,易于形成血栓。

本研究结果显示,SS高血压病组较NSS高血压病组及正常组血浆TXB_2水平显著增高,6-k-$PGF_{1\alpha}$水平明显降低。表明SS高血压病患者存在血管内皮受损和血小板活化,具有形成血栓的倾向。这一结果提示,血管内皮受损和血小板活性增强亦可能是促使SS高血压病患者发生心、脑血管并发症的一个重要原因。对SS高血压病患者,在积极控制血压的同时,应重视改善血管内皮功能及降低血小板活性。

本研究亦观察到,NSS高血压病患者血浆TXB_2及6-k-$PGF_{1\alpha}$水平与正常人无明显差异。一些研究结果表明,1级及低危高血压病患者血小板活性无明显增高,发生血栓性疾病的可能性较小[10,11]。本研究中入选患者均为轻、中度高血压病,未合并糖尿病、脂质异常血症等心血管疾病危险因素,因而可排除这些因素对研究结果产生的影响。

本组资料表明,SS高血压病患者存在血管内皮受损和血小板活性增强,并可能是其发生心、脑血管并发症的一个重要原因。对SS高血压病患者,不仅要积极控制血压,还应重视改善血管内皮功能及降低血小板活性,这将有助于防止和延缓心、脑血管并发症的发生。

参考文献

1 Sullivan JM. Salt sensitivity: definition, conception, methodology and long-term issues. Hypertension, 1991,17:161-168.
2 Campese VM. Salt sensitivity in hypertension: renal and cardiovascular implications. Hypertension, 1994, 23:531-550.
3 Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. Hypertension, 1996, 27:481.
4 Somova L, Mackraj L, Chetty S. Sympathetic and platelet adrenergic activity and salt sensitivity: an experimental study. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 1998, 20:657-665.
5 Somova L, Mufunda J. Platelet activity and salt sensitivity in the pathogenesis of systemic (essential) hypertension in black Africans. Clin Exp Hypertens, 1993, 15:781-796.
6 李玉明, 刘治全, 杨鼎颐. 盐敏感者在高血压人群中的分布及盐敏感性标志的筛选研究. 中华心血管病杂志, 1994,22:89.
7 Bombeli T, Michele M, Maeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. Thromb Haemost, 1997, 77:408.
8 Ruggeri ZM. Mechanisms initiating platelet thrombus formation. Thromb Haemost, 1997, 78:611.

万方数据

9 刘汉，景本年，李卓江. 血栓前状态分子标志物研究进展. 国外医学临床生物化学与检验学分册，2000,21:239-240.
10 Lip GYH. Target organ damage and the prothrombotic state in hypertension. Hypertension, 2000, 36:975-977.
11 欧阳迎春，刘应才，余琴，等. 原发性高血压血栓前状态标志物变化及其意义.临床心血管病杂志，2002,18:248-250.

·病例报告·

桥本氏病合并甲状腺恶性肿瘤1例

洪燕 陈伟 郑菊英 何力鹏 艾金凤

1 病例报告

患者，女，70岁，因头晕反复发作30余年，于2004年11月13日入武警江西总队医院老年病科住院诊治，入院诊断为“高血压2级”。入院行相关检查，颈动脉彩超检查时无意中发现“左侧甲状腺内部回声不均匀，其内可见一大小为2.1 cm×1.8 cm×1.9 cm的低回声结节，内部回声不均匀，内可见0.6 cm×0.4 cm的钙化斑，边界清晰，未见明显包膜。彩色多谱勒示：周边见较丰富的血流信号。”追问病史，患者无颈部疼痛、肿胀不适等甲状腺方面临床表现，仔细体检可触及左侧甲状腺有一小结节，约1.0 cm×0.8 cm大小，质韧，无压痛。为明确诊断，行相关检查，甲状腺功能试验示：游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)3.10 pg/ml、游离甲状腺激素(FrT_4)1.33 ng/dl、超敏促甲状腺激素(TSH)4.96 mIU/L；促甲状腺受体抗体(TRAb)4.29 IU/L；^{131}I摄碘率降低；抗甲状腺球蛋白抗体(TG)72%、抗甲状腺微粒体抗体(TM)54%均升高。核素扫描示：SPECT甲状腺静态显像左叶形态不规则，面积增大，放射性分布不均匀，其中上段外侧(结节区)方向、放射性分布缺损。左叶甲状腺结节性肿大，其上中段外侧结节为冷结节改变，右叶甲状腺大致正常。2004年11月28日行左侧甲状腺全切除术加峡部切除术，术中探查：右甲状腺未探及异常结节，质稍硬，质脆。左甲状腺中上极见肿块大小约1.0 cm×0.8 cm×0.8 cm，包膜完整。甲状腺峡部有一结节大小约为0.2 cm×0.3 cm×0.3 cm，气管旁、气管食管沟未见淋巴结。术中快速石腊切片示：左甲状腺乳头状癌，肿瘤边缘尚好，峡部未见癌。非肿瘤部分组织可见甲状腺滤泡细胞破坏、淋巴细胞浸润及纤维化。病理诊断结果：甲状腺乳头状癌、桥本氏病。

2 讨 论

桥本氏病合并甲状腺恶性肿瘤，无特殊的临床表现，缺少可靠的定性诊断标准和方法，TG、TM阳性只能说明甲状腺自身免疫反应存在，有发生甲状腺癌的危险。对于年龄较大，出现结节，核素扫描为冷结节或B超检查为单发、不规则结节伴钙化，血供较丰富，不能排除恶性病变的可能，应积极手术探查。

近来国外报道桥本氏病合并甲状腺癌的发生率在0.6%～23.8%[1]，国内报道为0.5%～26%[2]，桥本氏病和甲状腺癌之间发病的关系至今尚不清楚，观点不一致，但较多学者认为桥本氏病是一种癌前病变，可能是甲状腺癌发生的高危因素之一。本病发病缓慢，病程长，病期可达2～5年，甲状腺肿大为本病最重要的体征。桥本氏病慢性淋巴细胞浸润导致甲状腺结构破坏，组织修复易发生癌变。目前多认为桥本氏病是一种自身免疫性疾病，误诊率高达75%[3]，患者血中可查见TG及TM，甲状腺病理检查有淋巴细胞浸润为诊断依据。当桥本氏病合并甲状腺癌时，甲状腺可出现实性结节或无特异性表现，主要依靠术中、术后病理学检查而确诊。本病术前诊断困难。笔者认为，当彩超发现孤立突出的实质性结节，TG及TM升高，同位素检查显示冷或凉结节，B超示周边血供丰富时，应高度怀疑桥本氏病合并甲状腺癌的可能，需行手术治疗，术中作冰冻切片，以进一步明确诊断。

本例诊断比较困难，患者无明显临床表现，发现本病纯属偶然，所以笔者认为，对老年患者甲状腺行常规检查是必要的，以免漏诊、误诊。

参考文献

1 Solafabi AP, Valdes M, Cho H. Hashimoto's thyroiditis and cardinoma of the thyroid: optiomal management. Laryngoscope, 1993,103:845-849.
2 王深明.慢性淋巴细胞性甲状腺炎的临床特点.中国实用外科杂志，2000,20:73.
3 吴在德，主编.外科学.第5版.北京：人民卫生出版社，2000.341.

收稿日期：2005-01-26
作者单位：330001 南昌市，武警江西总队医院老年病科
作者简介：洪燕，女，1968年4月生，江西省婺源县人，副主任医师，科室副主任。Tel:0791-5231492

万方数据