

• 临床研究 •

老年高血压病患者血浆神经肽 Y、神经降压素水平变化
与心肾功能损害的相关分析

刘润梅 夏云峰 陈素娟 殷亚昕 李良 翟红霞 佟万仁

【摘要】 目的 观察老年高血压病患者血浆神经肽 Y(NPY)、神经降压素(NT)水平变化与心肾功能损害的关系。方法 选择符合高血压病诊断标准的解放军总医院第一附属医院住院的老年患者 57(男性 36,女性 21)例,年龄 60~88(71.3±6.8)岁,选择 23(男 16,女 7)例老年健康查体者或健康志愿者作为对照组,年龄 60~76(65.5±6.6)岁。用彩色超声心动图检查患者心脏结构和功能。测定内生肌酐清除率(Ccr)评价患者肾功能。用放射免疫分析法检测血浆 NPY、NT 浓度。结果 (1)老年高血压病患者血浆 NPY 水平(159±56)pg/ml 高于老年对照组(123±54)pg/ml($t=-2.585, P<0.05$),而 NT 水平(66±31)pg/ml 明显低于对照组(101±19)pg/ml($t=2.617, P<0.01$)。(2)将老年高血压病患者按左室射血分数(LVEF)分为 3 组(1 组:LVEF≥55%,2 组:LVEF=41%~54%,3 组:LVEF≤40%)。3 组间 NPY、NT 浓度均差异明显($F=12.36, P<0.01, F=4.92, P<0.05$),随心功能恶化, NPY 水平升高,而 NT 水平降低。伴有左室肥厚(室间隔≥11mm 和(或)左室后壁≥11mm 为左室肥厚)组血浆 NPY 水平(177±52)pg/ml 高于室间隔和左室后壁正常组(135±47)pg/ml($t=-2.84, P<0.01$),而 NT 水平则肥厚组(56±25)pg/ml 低于正常组(94±31)pg/ml($t=4.74, P<0.01$)。(3)将患者按其肾功能,Ccr≥50ml/min 和 Ccr≤49ml/min 分为两组,Ccr≤49ml/min 组血浆 NPY 水平(187±53)pg/ml 高于 Ccr≥50ml/min 组(148±55)pg/ml($t=-1.978, P<0.05$)。NT 水平二组分别为(61±29)pg/ml 和(69±33)pg/ml,比较未显示出明显差异($t=0.991, P>0.05$)。结论 老年高血压病患者血浆 NPY、NT 水平变化与患者心肾功能损害程度相关,观察血浆 NPY、NT 水平变化有助于判断老年高血压病患者的病情和预后。

【关键词】 高血压;老年人;心脏功能试验;肾功能试验;神经肽 Y;神经降压肽

The correlation between the changes of plasma neuropeptide Y and
neurotensin levels and the damage of cardiac and renal functions
in elderly patients with essential hypertension

LIU Runmei, XIA Yunfeng, CHEN Sujuan, et al

Department of cadres, First Affiliated Hospital, Chinese PLA

General Hospital, Beijing 100037, China

【Abstract】 Objective To observe the changes of plasma neuropeptide Y(NPY) and neurotensin(NT) levels in elderly patients with essential hypertension and the relationship between NPY, NT and damage of cardiac and renal functions. Methods Fifty-seven elderly patients with essential hypertension and 23 normal controls were chosen from First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital. The color echocardiogram was used to evaluate the cardiac structure and function. The cardiac function was divided into 3 classes based on the LVEF. The endogenous creatinine clearance rate(Ccr) was determined to evaluate the renal function. The plasma NPY and NT concentrations were determined by radioimmunoassay(RIA). Results The level of NPY in patients with hypertension (159±56) pg/ml was higher than that in the normal controls(123±54)pg/ml($t=-2.585, P<0.05$). The level of NT(66±31)pg/ml was significantly lower in the hypertensive patients than that in the normal controls(101±19)pg/ml($t=2.617, P<0.01$). The NPY levels of the three groups of different cardiac functions(group1:LVEF≥55%,group2:LVEF=41%~54%,group3:LVEF≤40%) were (137±52) pg/ml, (154±45) pg/ml and (214±40) pg/ml respec-

收稿日期:2005-09-12

作者单位:100037 北京市,解放军总医院第一附属医院干部病房(刘润梅、夏云峰、殷亚昕、李良、翟红霞、佟万仁);100853 北京市,北京东亚免疫技术研究所(陈素娟)

作者简介:刘润梅,女,1963 年 7 月生,河北蔚县人,医学硕士,副主任医师。Tel:010-66848381

tively and they were significantly different ($F=12.36, P<0.01$). The NT levels of the three groups were (77 ± 34) pg/ml, (72 ± 32) pg/ml and (45 ± 17) pg/ml respectively, with significant difference ($F=4.92, P<0.05$). The NPY level increased and the NT level decreased with increasing severity of heart failure. The NPY level in group with left ventricle hypertrophy (LVH) (177 ± 52) pg/ml was significantly higher than that in the group without LVH (135 ± 47) pg/ml ($t=-2.84, P<0.01$). The NT level in group with left ventricle hypertrophy (52 ± 22) pg/ml was significantly lower than that in the group without LVH (94 ± 31) pg/ml ($t=4.74, P<0.01$). The NPY level in patients whose Ccr was ≤ 49 mL/min (187 ± 53) pg/ml was higher than that in patients whose Ccr was ≥ 50 mL/min (148 ± 55) pg/ml ($t=-1.978, P<0.05$). The NT levels in these two groups were (61 ± 29) pg/mL and (69 ± 33) pg/ml respectively, with no significant difference ($t=0.991, P>0.05$). **Conclusions** NPY and NT may be involved in the pathophysiological course of hypertension. They may play a role in the damage of cardiac and renal functions in the elderly patients with essential hypertension.

【Key words】 hypertension; elderly; cardiac function test; kidney function test; neuropeptide Y; neurotensin

神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、神经降压素 (neurotensin, NT) 是两种重要的血管活性多肽, 对心血管系统功能及外周血管张力具有重要的调节作用。本研究拟通过观察老年高血压病患者血浆 NPY、NT 水平的变化与心肾功能损害的关系, 探讨二者在老年高血压病患者心肾功能损害过程中的作用。

1 对象与方法

1.1 对象 老年高血压病组: 选择符合高血压病诊断标准(1999 中国高血压防治指南)的在解放军总医院第一附属医院干部病房住院的老年高血压病患者 57 例(男 36 例, 女 21 例), 年龄 $60 \sim 88$ (71.3 ± 6.8) 岁, 排除继发性高血压。对照组: 健康老年对照组 23 例(男 16 例, 女 7 例), 年龄 $60 \sim 76$ (65.5 ± 6.6) 岁, 选自健康体检者和健康志愿者, 经临床检查符合健康人标准。

1.2 方法 高血压病患者入院后停用降压药物 48h 后于晨空腹取肘静脉血 5ml, 健康对照者于晨空腹取肘静脉血 5ml, 所有标本置于事先备好的含抗凝剂乙二胺四乙酸二钠(EDTA)和蛋白酶抑制剂抑肽酶的聚乙烯试管内, 离心分离血浆, 冷藏待测。采用北京东亚免疫技术研究所提供的 NPY、NT 放射免疫试剂盒测定 NPY、NT 浓度。所有入选患者入院后做彩色超声心动图检测室间隔及左室后壁厚、左室收缩功能。测量内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr)评价患者肾功能。将患者按左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)分为 3 组(1 组: $LVEF \geq 55\%$, 2 组: $LVEF = 41\% \sim 54\%$, 3 组: $LVEF \leq 40\%$)。按肾功能损害情况, $Ccr \leq 49$ mL/min 和 $Ccr \geq 50$ mL/min 分为 2 组。分别比较组间血浆 NPY、NT 浓度。

1.3 统计学处理 采用 SAS 统计软件(6.04 版)

进行统计分析。两组间比较采用 t 检验。多组比较, 采用单因素实验设计方差分析, 分别计算基础统计指标, F 值和 P 值, P 值有统计学意义时, 作组间相互比较, 采用 Student-Newman-Keuls (SNK) 检验。结果采用平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表达。

2 结果

(1) 老年高血压病患者血浆 NPY 水平 (159 ± 56) pg/ml 高于对照组 (123 ± 54) pg/ml, ($t=-2.585, P<0.05$), 而 NT 水平 (66 ± 31) pg/ml 明显低于对照组 (101 ± 19) pg/ml, ($t=2.617, P<0.01$)。

(2) 按患者 LVEF 将患者分为 3 组(1 组: $LVEF \geq 55\%$, 2 组: $LVEF = 41\% \sim 54\%$, 3 组: $LVEF \leq 40\%$), 组间 NPY、NT 水平差异明显 ($F=12.36, P<0.01, F=4.92, P<0.05$), 随心功能恶化, NPY 水平升高, 而 NT 水平降低(表 1)。按是否合并左室肥厚[室间隔 ≥ 11 mm 和(或)左室后壁 ≥ 11 mm 为左室肥厚]分组比较, 结果显示, 伴有室间隔和(或)左室后壁肥厚组血浆 NPY 水平高于室间隔和左室后壁正常组 ($t=-2.84, P<0.01$), 而 NT 水平则肥厚组低于正常组 ($t=4.74, P<0.01$; 表 2)。

(3) 按其肾功能分组, $Ccr \leq 49$ mL/min 组患者血浆 NPY 水平高于 $Ccr \geq 50$ mL/min 组 ($t=-1.978, P<0.05$), 二组间 NT 水平差异无显著性意义 ($t=0.991, P>0.05$; 表 2)。

表 1 不同 LVEF 高血压病患者血浆 NPY、NT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	NPY(pg/ml)	NT(pg/ml)
1 组 ($LVEF \geq 55\%$)	28	137 ± 52	77 ± 34
2 组 ($LVEF = 41\% \sim 54\%$)	16	154 ± 45	72 ± 32
3 组 ($LVEF \leq 40\%$)	13	$214 \pm 40^{* \#}$	$45 \pm 17^{* \#}$

注: 与 1 组比较, $^{*}P<0.05$, 与 2 组比较, $^{\#}P<0.05$

表 2 不同心肾功能患者间血浆 NPY、NT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	NPY(pg/ml)	NT(pg/ml)
左室后壁和(或)室间隔		
非肥厚组($n=17$)	135±47	94±31
肥厚组($n=40$)	177±52*	56±25*
Ccr		
≥ 50 ml/min 组($n=37$)	148±55	69±33
≤ 49 ml/min 组($n=20$)	187±52*	61±29

注: t 检验; 两组比较, * $P < 0.05$, * $P < 0.01$

3 讨 论

NPY 是存在于交感神经系统的神经介质, 当交感神经兴奋时可引起 NPY 的合成和释放增加^[1]。已知高血压病患者存在着交感神经活性的增高, 因而可致 NPY 合成和释放增加。本研究结果进一步证实了这一点。富含 NPY 的神经纤维密集地分布于心血管中枢及外周血管周围, 对心血管系统功能及外周血管张力具有重要的调节作用^[2,3]。许多研究证实 NPY 对外周血管, 特别是对小动脉具有强烈的收缩作用, 同时可增强其它缩血管物质的作用^[4], 使外周血管阻力增加而升高血压。还有作者提示, NPY 的升血压作用可能与增加容量负荷有关^[5]。因而高血压病患者其高血压的发生和发展与 NPY 的合成和释放增多有关系。本研究结果还发现高血压病患者心肾功能损害与血浆 NPY 水平密切相关, 随着心肾功能的恶化, 血浆 NPY 浓度升高。考虑心肾功能异常将进一步激活交感神经活性而导致 NPY 合成和释放进一步增加, 同时推测心肾功能的异常可致 NPY 代谢和排泄异常, 也可能是导致血浆 NPY 升高的原因之一。增加的 NPY 反过来通过血管加压作用使心脏处于较重的压力负荷之下。另有研究证实, NPY 对冠状血管具有收缩作用而造成心肌缺血, 同时 NPY 对心肌具有负性肌力作用^[6]。这些作用将进一步影响高血压病患者的的心脏功能。另发现 NPY 与心脏室间隔、左室后壁增厚密切相关, 这可能是由于 NPY 的缩血管效应使心脏压力负荷增加有关, 另有作者发现, NPY 可通过激活心肌丝裂素活化蛋白激酶系统而致心肌细胞肥大而损伤心脏结构^[7,8]。NPY 的升高可引起肾小血管收缩、肾小血管腔狭窄、肾小球硬化等, 因而引起高血压病患者的肾功能损害^[4]。

血、尿儿茶酚胺浓度作为反映交感神经活性的传统指标, 已被大量研究证实与高血压病的发生、发展有关。高血压病患者血浆儿茶酚胺浓度增高, 与血压水平呈正相关。与高血压病患者心脏结构和功能重塑有关。与致死、非致死心脑血管事件有关^[9,10]。

NPY 作为另一种交感神经介质可加强儿茶酚胺的缩血管等作用, 而影响高血压病患者的病情和预后。

NT 也是一种重要的神经多肽, 它广泛存在于人和动物的脑、胃肠道及其它组织中, 属于脑肠肽的范畴。对心血管系统功能具有重要调节作用, 研究报道 NT 可能通过调节交感神经活性, 或刺激胆碱能神经释放乙酰胆碱, 或通过组织胺释放等途径引起体循环血管扩张而使血压下降^[11]。崔瑞耀等^[12]发现高血压大鼠血浆中 NT 含量较对照组 WKY 大鼠明显减少。佟长青等^[13]报道高血压病患者血浆 NT 水平减少, 与本研究结果相一致。提示 NT 减少与老年高血压病的发生、发展有关系。推测高血压病患者小动脉口径变细, 脑组织和消化道内供血量可能比正常人减少, 导致其中 NT 的合成量及其释放量都减少, 致使病人血浆中 NT 含量显著减少。其减少的确切原因有待进一步研究。本研究结果发现低 NT 水平与心、肾功能损害关系密切, 考虑心肾功能的恶化将导致机体各组织脏器供血进一步减少而影响 NT 的合成和释放, 从而使血浆 NT 水平进一步下降。NT 水平的降低, 对心肾小血管的扩张作用减低, 导致心、肾动脉的收缩或痉挛, 血管腔狭窄, 诱发心、肾血管病变的发生。并导致周围血管、肾血管的高阻力状态而参与高血压病患者心、肾功能的损害。

以上研究提示, 高血压病患者存在着 NPY、NT 的代谢失衡, 有研究认为 NT 作用于交感神经节前神经元, 可抑制 NE 的释放, 那么有可能同时抑制 NPY 的释放。NT 的降低, 这种抑制作用减弱可致 NPY 的增高, 升高的 NPY 通过其缩血管效应又影响 NT 的代谢。二者的失衡对高血压的发生、发展起作用。监测老年高血压病患者血浆 NPY、NT 水平对判断高血压病患者心肾功能状况及预后有意义。

参 考 文 献

- 1 Morris MJ, Cox HS, Lambert GW, et al. Region-specific neuropeptide Y overflows at rest and during sympathetic activation in humans. *Hypertension*, 1997, 29:137-143.
- 2 Gradin KA, Li JY, Andersson O, et al. Enhanced neuropeptide Y immunoreactivity and vasoconstriction in mesenteric small arteries from spontaneously hypertensive rats. *J Vasc Res*, 2003, 40:252-265.
- 3 Almeida RS, Ferrari MF, Fior-Chadi DR. Quantitative autoradiography of adrenergic, neuropeptide Y and angiotensin II receptors in the nucleus tractus solitarii and hypothalamus of rats with experimental hypertension. *Gen Pharmacol*, 2000, 34:343-348.

(下转第 41 页)

差异的。IMT 增厚组女性心脏瓣膜钙化发生率较男性高,而颈动脉斑块组瓣膜钙化的发生率在不同性别间无统计学差异。

综上所述,超声多普勒能无创、直观、动态地了解 CAS 程度,为全身大、中动脉粥样硬化提供了一个窗口,北京地区部队老年人 CAS 者更易出现心脏瓣膜钙化。通过了解颈动脉 IMT 可以早期发现 CAS 并指导早期治疗,有助于延缓心脏瓣膜钙化的发展,改善 SDHVD 患者的预后。但由于调查人群存在特异性,老年 CAS 与 SDHVD 的关系仍需在不同人群中进一步探讨。

参考文献

- [1] Peltier M, Iannetta-Peltier MC. Elevated serum lipoprotein level is an independent marker of severity of thoracic aortic atherosclerosis. *Chest*, 2002, 121: 1589-1594.
- [2] Yehuda A, Uriel L, Arnonoren M, et al. Relation of nonobstructive aortic valve calcium to carotid arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol*, 2001, 79: 1102-1105.
- [3] 杨文. 颈动脉粥样硬化与老年钙化性心脏瓣膜病的关系. *中华老年心脑血管病杂志*, 2001, 3: 432.
- [4] 王肖龙, 薛金贵, 胡婉英. 心脏瓣膜钙化与颈动脉粥样硬化的关系. *中国全科医学*, 2003, 6: 331-332.
- [5] 范甲卯, 孟方. 老年退行性心脏瓣膜病患病情况调查分析. *中国慢性病预防与控制*, 2000, 8: 37-38.
- [6] 王采荣, 张蕾. 老年人群钙化性心脏瓣膜病的超声所见与常见病相关因素分析. *中国超声医学杂志*, 2003, 19: 631-632.
- [7] 邹艳秋, 戈晓华. 颈部动脉超声多普勒实用手册. 北京: 学苑出版社, 1998, 8-12.
- [8] 王慧芳, 林庆民, 何还珠. 二维彩色多普勒超声心动图评价老年瓣膜钙化. *实用老年医学*, 1999, 13: 39-40.
- [9] 魏松青, 黄克明. 老年钙化性心脏瓣膜病的超声和临床研究. *心血管康复医学杂志*, 2000, 9: 41-42.
- [10] Fabris F, Zanocchi M, Bo M, et al. Carotid plaque, aging, and risk factors. A study of 457 subjects. *Stroke*, 1994, 25: 1133-1140.
- [11] Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, et al. Relationship between carotid intima media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke*, 1997, 28: 348-353.
- [12] Brito C, Saldana J, Henderson R, et al. Cardiovascular risk factors and carotid atherosclerosis detected by ultrasonograph. *Salud Publica Mex*, 1999, 41: 452-459.
- [13] 邹艳秋. B 型超声在颈动脉粥样硬化病变临床应用的初步探讨——附 768 例分析. *中国超声医学杂志*, 1990, 6: 155-157.
- [14] 钮红音, 索珍, 李静. 老年钙化性心脏瓣膜病与颈动脉粥样硬化关系探讨. *实用老年医学*, 2004, 18: 308-309.
- [15] 卫生部心血管病防治研究中心. 中国高血压防治指南. *高血压杂志*, 2005, 13: 15.
- [16] myocyte. *Neuropeptides*, 2001, 35: 211-218.
- [17] Peng YX, Shan J, Qi XY, et al. The catecholamine-beta-adrenoreceptor-cAMP system and prediction of cardiovascular events in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33: 227-231.
- [18] Stramd AH, Gudmundsdottir H, Os I, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens*, 2006, 24: 905-913.
- [19] 刘文彦, 白波. 神经降压素生物学效应的研究进展. *济宁医学院学报*, 2003, 26: 61-63.
- [20] 崔瑞耀, 战翠英. 高血压大鼠中枢神经系统与血浆神经降压素含量的分析. *中国病理生理杂志*, 1993, 3: 749.
- [21] 佟长青, 张雪峰, 石淑慧, 等. 蒙古族高血压患者血浆神经降压素和神经肽 Y 测定及其意义. *中国危重病急救医学*, 2000, 12: 306.

(上接第 37 页)

- [4] Bischoff A, Gerbracht A, Michel MC. Gender and hypertension interact to regulate neuropeptide Y receptor responsiveness. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2000, 361: 173-180.
- [5] Odar-Cederlof I, Ericsson F, Theodorsson E, et al. Is neuropeptide Y a contributor to volume-induced hypertension? *Am J Kidney Dis*, 1998, 31: 803-808.
- [6] 刘润梅, 张志寿, 陈淑娟, 等. 冠心病患者血浆神经肽 Y 水平变化及其临床意义. *心脏杂志*, 2000, 12: 13-15.
- [7] Bell D, Allen AR, Kelso EJ, et al. Induction of hypertrophic responsiveness of cardiomyocytes to neuropeptide Y in response to pressure overload. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303: 581-591.
- [8] Zeng C, Zhou Y, Liu G, et al. The signal transduction pathway causing the synergistic hypertrophic effects of neuropeptide Y and norepinephrine on primary cardio-