

原发性醛固酮增多症主动脉内径重构及影响因素研究

钱 静, 黄荣杰, 史吉莹

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2016310)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院心血管内科

作者简介: 钱 静(1981-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 难治性高血压的诊治。E-mail: 195310619@qq.com

[摘要] **目的** 研究原发性醛固酮增多症(primary aldosteronism, PA)患者主动脉内径重构及影响的因素。**方法** 对30例PA患者分别测定各项血生化指标和检测并测量主动脉各部内径,将主动脉各部内径与30例原发性高血压(essential hypertension, EHT)患者测得的主动脉各部内径进行比较,并将其结果进行统计学分析。**结果** (1)PA患者主动脉瓣环、窦部、根部和升主动脉内径均较EHT患者增宽(P 均 <0.05)。(2)直线相关分析发现PA患者主动脉瓣环、窦部、根部和升部内径均与立、卧位ARR,立、卧位PAC呈正相关;(3)多重逐步线性回归分析发现PA患者主动脉瓣环内径主要与立位ARR和立位PAC存在线性关系,主动脉窦内径与立位ARR和卧位PAC存在线性关系,主动脉根部内径与立位ARR和卧位PAC存在线性关系,主动脉升部内径与立位ARR、卧位ARR和立位PAC存在线性关系。**结论** PA患者其主动脉内径存在扩张性重构;主动脉各部内径扩张性重构的影响因素有所不同,立位ARR为共同的影响因素,提示其控制可能是逆转PA患者主动脉扩张性重构的关键。

[关键词] 原发性醛固酮增多症; 主动脉内径; 醛固酮与肾素活性比值; 血浆醛固酮

[中图分类号] R 586.2⁺4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)10-0969-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.10.03

Primary aldosteronism aorta remodeling and its influencing factors QIAN Jing, HUANG Rong-jie, SHI Ji-ying. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To study primary aldosteronism (PA) aorta remodeling and its influencing factors.

Methods The blood biochemistry indexes were detected and the inner diameter of the aorta were measured in 30 patients with PA and in 30 patients with essential hypertension (EHT), respectively, and their results were compared.

Results (1) The diameters of aortic annulus, sinuses, root and ascending aorta in the PA patients were significantly wider than those in the EHT patients ($P < 0.05$); (2) Univariate analysis showed that the PA patients' inner diameters [aortic annulus, sinuses, root and ascending portion and standing, supine ARR (aldosterone and renin activity ratio), stand, supine PAC (plasma aldosterone concentration)] were positively correlated; (3) Multiple stepwise linear regression analysis showed that the PA patients had: ① Aortic annulus inner diameter main linear relationship with orthostatic ARR and orthostatic PAC; ② Sinuses inner diameter main linear relationship with orthostatic ARR and supine PAC; ③ Root inner diameter main linear relationship with orthostatic ARR and supine PAC; ④ Ascending aorta inner diameter main linear relationship with orthostatic ARR, supine ARR and orthostatic PAC. **Conclusion** Aortic diameter expansion remodeling exists in PA patients. The factors influencing the aorta expansive remodeling in the parts of the aorta are various, but the orthostatic ARR is the common factor, suggesting that it may be the key to reverse the PA patients with aortic distensibility remodeling.

[Key words] Primary aldosteronism (PA); Aortic diameter; Aldosterone and renin activity ratio (ARR); Aldosterone

血管重构已经被证实与高血压密切相关,目前更多的相关研究主要集中在颈部大血管,以颈动脉

作为研究对象偏多,但对主动脉及其各部位的重构研究甚少,另一方面,原发性醛固酮增多症(primary

aldosteronism, PA) 为最常见的继发性高血压^[1], 由 PA 引发的高血压多数为低、中度, 其对主动脉及其各部是否产生重构以及其产生重构的相关因素目前尚未见报道, 故我们通过研究 PA 患者各项血生化及其相关因素, 使用彩色多普勒测量主动脉不同部位的内径, 并与原发性高血压 (essential hypertension, EHT) 患者进行比较, 探讨他们之间的关系, 为临床防治 PA 患者的主动脉重构提供参考及依据。

1 对象与方法

1.1 对象 采用随机抽样方法选择 2016-10 ~ 2017-10 期间入住广西医科大学第一附属医院高血压病区的 PA 患者 30 例, 男 16 例, 女 14 例, 年龄 (34.07 ± 7.98) 岁。患者均表现为典型的醛固酮增多症, 如间断性下肢无力、高血压等; 实验室检查表现为血浆醛固酮与肾素活性比值 (ARR)、血浆醛固酮 (PAC) 升高, 低血钾; 行 CT 检查提示肾上腺占位性病变, 经了解病史、体格检查及辅助检查排除继发性 PA 患者; 另选 EHT 患者 30 例, 男 13 例, 女 17 例, 年龄 (37.00 ± 9.22) 岁, 经了解病史、体格检查及辅助检查排除继发性高血压患者。

1.2 方法

1.2.1 血压的测量方法 按规范的血压测量方法, 静息状态 10 min 以上, 用欧姆龙电子血压计测量右上臂坐位血压, 连续测量 3 次, 每次间隔 2 min, 3 次舒张压、收缩压数值之间分别不能相差超过 10 mmHg。

1.2.2 各项相关指标测定 患者入院后行双肾上腺螺旋 CT 薄层扫描进行定性、定位。入院第 2 天 8:00 (空腹 12 h) 抽血送临床检验中心分别检测立、卧位血浆肾素值, 立、卧位醛固酮值, 立、卧位 ARR, 卧位为至少平卧 8 h 以上清晨取血, 后站立 2 h 再次取血为立位。各项血生化检测均由同一台全自动生化分析仪 (日本东芝医疗有限责任公司, TBA-40FR 型) 和相同批次的试剂 (北京北方生物技术研究中心, 国药准字 S10950165) 完成。彩色多普勒超声检查方法: 取左侧卧位, 以 HP-5500 超声仪心脏探头 (频率 2 ~ 4 MHz) 检测主动脉, 测量主动脉瓣环内径、主动脉窦内径、主动脉根部内径、升主动脉内径, 并立刻记录数值, 结果以 mm 计量。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件对数据进行处理, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两样本均数比较采用成组 *t* 检验, 双变量相关性采用直线相关分析, 多因素分析采用多重逐步法多元回归分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料及主动脉不同部位内径比较 PA 组主动脉瓣环内径、主动脉窦部内径、主动脉根部内径和升主动脉内径均较 EHT 组增宽 (*P* 均 < 0.05); 而年龄、性别、舒张压和收缩压两组间的差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料及主动脉不同部位内径比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	收缩压平均值 (mmHg)	舒张压平均值 (mmHg)	主动脉瓣环 (mm)	主动脉窦部 (mm)	主动脉升部 (mm)	主动脉根部 (mm)
PA 组	30	34.07 ± 7.98	157.37 ± 9.47	98.60 ± 5.46	22.27 ± 3.29	34.50 ± 4.14	32.47 ± 3.42	29.20 ± 3.27
EHT 组	30	37.00 ± 9.22	155.83 ± 9.17	96.63 ± 4.91	20.20 ± 2.27	32.07 ± 3.22	30.60 ± 2.98	27.23 ± 2.69
<i>t</i>	-	1.217	1.197	1.321	3.122	2.102	2.003	2.221
<i>P</i>	-	0.240	0.482	0.140	0.006	0.026	0.037	0.014

2.2 30 例 PA 患者主动脉各部位内径与立、卧位 ARR 和 PAC 的相关分析结果 单因素分析发现, PA 患者主动脉瓣环内径与立、卧位 ARR, 立、卧位 PAC 呈正相关 (相关系数分别为 0.97、0.97、0.91 和 0.94); 主动脉窦部内径与立、卧位 ARR, 立、卧位 PAC 呈正相关 (相关系数分别为 0.95、0.97、0.87 和 0.94); 主动脉根部内径与立、卧位 ARR, 立、卧位 PAC 呈正相关 (相关系数分别为 0.94、0.96、0.93 和 0.98); 主动脉升部内径与立、卧位 ARR, 立、卧位 PAC 呈正相关 (相关系数分别为 0.95、0.96、0.92 和 0.95)。见表 2。

表 2 30 例 PA 患者主动脉各部位内径与立、卧位 ARR 和 PAC 的相关分析结果

部位	ARR				PAC			
	立位		卧位		立位		卧位	
	相关系数	<i>P</i>	相关系数	<i>P</i>	相关系数	<i>P</i>	相关系数	<i>P</i>
瓣环内径	+0.97	0.00	+0.97	0.00	+0.91	0.00	+0.94	0.00
窦部内径	+0.97	0.00	+0.95	0.00	+0.87	0.00	+0.94	0.00
升部内径	+0.95	0.00	+0.96	0.00	+0.92	0.00	+0.95	0.00
根部内径	+0.94	0.00	+0.96	0.00	+0.93	0.00	+0.98	0.00

2.3 多重逐步线性回归分析结果 多重逐步线性回归分析发现,PA患者(1)主动脉瓣环内径主要与立位ARR和立位PAC存在线性关系:以Y为瓣环内径, X_1 为立位ARR、 X_2 为立位PAC,回归方程为 $Y = 11.314 + 0.093X_1 + 0.009X_2$; (2)主动脉窦内径与立位ARR和卧位PAC存在线性关系:以Y为窦部内径, X_1 为立位ARR、 X_2 为卧位PAC,回归方程为 $Y = 20.67 + 0.112X_1 + 0.018X_2$; (3)主动脉根部内径与立位ARR和卧位PAC存在线性关系:以Y为根部内径, X_1 为立位ARR、 X_2 为卧位PAC,线性回归方程为 $Y = 20.324 + 0.043X_1 + 0.027X_2$; (4)主动脉升部内径与立位ARR、卧位ARR和立位PAC存在线性关系:以Y为升部内径, X_1 为立位ARR、 X_2 为卧位ARR、 X_3 为立位PAC,线性回归方程为 $Y = 20.027 + 0.071X_1 + 0.045X_2 + 0.009X_3$ 。

3 讨论

3.1 PA是因肾上腺皮质发生肿瘤或增生,使醛固酮分泌过多,以高血压、低血钾、肌无力、高醛固酮和低肾素活性为主要特征的综合征。近年来大量研究表明,PA导致患者的PAC的升高除了造成高血压以外,还对血管内皮造成直接的损害,造成组织纤维化,从而更容易导致血管并发症的发生^[2-4]。高血压为血管重构比较明确的重要影响因素之一,目前研究较多的血管重构都集中于颈部大血管,而研究主动脉重构的比较少,我们通过研究探讨PA患者对主动脉各部会不会造成重构及影响因素。主动脉的重构机制可能与细胞凋亡、异常血流动力学、血管炎症等密切相关,Renna等^[5]发现血管炎症反应会引起血管壁尤其是动脉管壁的硬度增加;近年来不断有学者在动物实验研究中发现主动脉的重构与其他细胞因子和通路的作用有关,主动脉表达的miRNA-195作为一种负反馈调节的因子抑制诸如TGF- β 1、Smad3、COL-1等促进动脉硬化因子蛋白的过度表达^[6-10]。通过研究分析发现PA患者的主动脉各部的内径均较EHT的要高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而他们之间的舒张压和收缩压差异无统计学意义($P > 0.05$),推断出可能除了高血压对主动脉各部的重构外,还存在其他影响因素。在单因素分析中发现,主动脉瓣环、窦部、根部及升部内径均与立、卧位ARR,立、卧位PAC呈正相关;经多重逐步线性回归分析发现:(1)主动脉瓣环内径主要与立位ARR和立位PAC存在线性关系;(2)主动脉窦内径主要与立位ARR和卧位PAC存在线性关系;(3)主动脉根部内径主要与立位ARR和卧位

PAC存在线性关系;(4)主动脉升部内径主要与立位ARR、卧位ARR和立位PAC存在线性关系。

3.2 醛固酮对中、大血管重塑的作用主要表现在以下4个方面:(1)造成血管的纤维化;(2)影响血管的张力;(3)与其他内分泌的因子协同作用;(4)参与血管内皮细胞的生长和凋亡。动物实验结果显示醛固酮影响血管张力的可能机制:(1)通过减少血管组织对儿茶酚氨的摄取,从而导致血管的收缩作用;(2)直接损害血管对乙酰胆碱的舒张反应;(3)上调血管紧张素II(Ang II)受体和 β -肾上腺素能受体;(4)通过其自身的直接作用;(5)通过与盐皮质类固醇受体(MR)结合介导血管平滑肌细胞钠离子内流,从而增加亮氨酸与平滑肌细胞的结合。在该机制的作用下使得血管的顺应性下降,并损害了中、大血管的自我调节能力,最后导致了血管内皮功能损害;有大量实验证实了醛固酮的致纤维化作用。Brilla等^[11,12]在1992年第一次证实了高醛固酮水平可造成心肌小动脉纤维化、心脏间质和大动脉的纤维化,他们还提示醛固酮和Ang II对胶原沉积的作用独立于循环压力。之后,Grandi等^[13]早在2006年在AngII介导的高血压模型中观察到了醛固酮对心脏血管及循环血管损害的形态学改变,均表现为全动脉炎症和环状类纤维蛋白或中层节段性坏死。在不影响血压的前提下使用醛固酮受体拮抗剂能逆转纤维化^[14],提示醛固酮致纤维化作用是独立于循环压力并直接作用于成纤维细胞的。结合本次研究,在主动脉各部的内径增大的PA患者中均发现立、卧位的PAC均增高,并与之存在正相关,由此我们推断醛固酮对血管的重塑作用也同样发生在主动脉各部位。

3.3 Ang II通过与血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)结合,调控细胞增殖、细胞外基质沉积和炎症,从而影响大动脉的结构和功能。Martin等^[15]的研究也证实血管内皮细胞膜上AT1R与Ang II结合密度的增加,会导致血管相关的形态学的改变。我们都知道血浆肾素是一种具有生物活性的蛋白分解酶,它被肺的转换酶水解而被转换成八肽的Ang II,并且Ang II能刺激肾皮质释放醛固酮,理论上说,如果血浆肾素增加必然引起Ang II的增加,而血浆醛固酮也因此增加。为了研究的客观性,我们引入ARR作为研究因素,同时ARR也是诊断PA的重要生生化依据之一,经我们研究发现在PA患者的主动脉各部的内径单因素分析中与立、卧位ARR存在正相关,在多重逐步线性

回归分析发现立位 ARR 为共同的影响因素,因此,推断 ARR 是 PA 患者主动脉内径重构的重要因素之一。

综上所述,PA 患者能造成主动脉内径扩张性重构,其 ARR 和 PAC 为影响主动脉内径扩张性重构的影响因素,尤其是立位 ARR,提示我们在治疗 PA 患者的过程中要想方设法降低 ARR 值,以保护主动脉的原始形态。

参考文献

- 1 Young WF Jr. Minireview: primary aldosteronism-changing concepts in diagnosis and treatment [J]. *Endocrinology*, 2003, 144 (6) : 2208 - 2213.
- 2 Sechi LA, Novello M, Lapenna R, et al. Long-term renal outcomes in patients with primary aldosteronism [J]. *JAMA*, 2006, 295 (22) : 2638 - 2645.
- 3 Milliez P, Girerd X, Plouin PF, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45 (8) : 1243 - 1248.
- 4 Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat [J]. *J Clin Invest*, 1996, 98 (4) : 1063 - 1068.
- 5 Renna NF, De LasHeran N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension [J]. *Int J Hypertens*, 2013, 2013 : 808353.
- 6 万新红, 罗玉梅, 姜德谦, 等. miRNA-195、贝那普利与自发性高血压大鼠主动脉重构 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22 (3) : 227 - 232.
- 7 王文东. 转化生长因子 β /Smad3 信号通路与动脉粥样硬化 [J].

- 中国动脉硬化杂志, 2011, 19 (10) : 875 - 878.
- 8 薛瑞凤, 孙冬梅, 孙绍贤, 等. 小剂量贝那普利联合螺内酯对自发性高血压大鼠心肌纤维化的干预作用及超声背向散射积分评价 [J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18 (2) : 171 - 176.
- 9 Han M, Toli J, Abdellatif M. MicroRNAs in the cardiovascular system [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2011, 26 (3) : 181 - 189.
- 10 Wang YS, Wang HY, Liao YC, et al. MicroRNA-195 regulates vascular smooth muscle cell phenotype and prevents neointimal formation [J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95 (4) : 517 - 526.
- 11 Brilla CG, Pick R, Tan LB, et al. Remodeling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension [J]. *Circ Res*, 1990, 67 (6) : 1355 - 1364.
- 12 Brilla CG, Weber KT. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat [J]. *Cardiovasc Res*, 1992, 26 (7) : 671 - 674.
- 13 Grandi AM, Maresca AM. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system: effects on hypertensive target organ damage [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2006, 4 (3) : 219 - 228.
- 14 Nakano S, Kobayashi N, Yoshida K, et al. Cardioprotective mechanisms of spironolactone associated with the angiotensin-converting enzyme/epidermal growth factor receptor/extracellular signal-regulated kinases, NAD(P)H oxidase/lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1, and Rho-kinase pathways in aldosterone/salt-induced hypertensive rats [J]. *Hypertens Res*, 2005, 28 (11) : 925 - 936.
- 15 Martin MM, Buckenberger JA, Jiang J, et al. The human angiotensin II type 1 receptor +1166 A/C polymorphism attenuates microRNA-155 binding [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282 (33) : 24262 - 24269.

[收稿日期 2018 - 03 - 29] [本文编辑 杨光和]

文稿摘要、关键词和作者简介的书写要求

根据国家新闻出版广电总局发出的(1999)17号文件精神,入编正式期刊要执行《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》,要求来稿须书写摘要、关键词和作者简介。论著摘要采用结构式摘要,内容包括目的、方法、结果、结论“四要素”连排,不分段。其他文体可采用报道指示性摘要。摘要均用第三人称写法。关键词尽可能选用《医学索引》(Index Medicus)的医学主题词表(MeSH)中的词语。重点文稿还须增加英文摘要及关键词。作者简介包括姓名、出生年、性别、学历、学位、职称、研究方向(本人所从事的业务专业方向)等。

· 本刊编辑部 ·