文章编号:1000-5404(2014)16-1709-04

论著

血液灌流对代谢综合征患者血脂、血压的影响及其机制研究

吴 翔,李英莎,赵志钢,何洪波,杨丽琴,倪银星,钟 健,闫振成,祝之明 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所)

[摘要] **目的** 探索代谢综合征(metabolic syndrome,MS)患者行血液灌流(hemoperfusion,HP)后血脂、血压的变化特征,阐明HP改善血压的可能机制。**方法** 收集符合中华医学会糖尿病分会(CDS)MS诊断标准的患者,术前行血常规、尿常规、血电解质、血糖、血脂、肾功、肝功、输血前4项传染病指标等检查合格后行HP,灌流前检测血管紧张素Ⅰ(angiotensin Ⅰ,AⅠ)、血管紧张素Ⅱ(angiotensinⅡ,AⅡ)、醛固酮(Aldosterone,Ald)、高敏C-反应蛋白(high-sensitivityC-reactive protein,hs-CRP)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1,MCP-1)、血清抵抗素。术后第1天及第4、8、12周随访患者血压、血脂变化,并检测AⅠ、AⅡ、Ald、hs-CRP、MCP-1、血清抵抗素。采用SPSS 19.0统计软件,对结果进行单样本t检验、Pearson相关分析等。**结果** 患者术后8周内总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)均较术前明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后12周内收缩压(SBP)及血清抵抗素水平较术前下降,差异有统计学意义[SBP:(143±15)mmHg *vs* (137±17)mmHg,$P<0.05$;抵抗素:(2.06±2.02)ng/mL *vs* (0.65±0.42)ng/mL,$P<0.05$]。双变量相关分析显示SBP分别与TC、抵抗素呈正相关($r=0.40$,$P<0.01$;$r=0.29$,$P=0.003$)。**结论** HP可有效改善代谢综合征患者血脂水平,可并降低血压,这可能与HP清除血清抵抗素、血脂有关。

[关键词] 血液灌流;代谢综合征;血脂;血压
[中图法分类号] R446.1;R457;R589 [文献标志码] A

Effects of hemoperfusion on lipid profiles and blood pressure in patients with metabolic syndrome

Wu Xiang, Li Yingsha, Zhao Zhigang, He Hongbo, Yang Liqin, Ni Yinxing, Zhong Jian, Yan Zhencheng, Zhu Zhiming (Department of Hypertension and Endocrinology, Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Chongqing Institute of Hypertension, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the effects of hemoperfusion (HP) on lipid profiles and blood pressure in patients with metabolic syndrome and investigate the underlying mechanisms. **Methods** Blood routine test, blood biochemical indexes, urine routine test, renal function, liver function and 4 contagious indexes before blood transfusion were examined before HP. A total of 26 patients with metabolic syndrome were qualified for HP. All patients were followed-up, with blood pressure monitored. The levels of blood lipids, angiotensin Ⅰ (AⅠ), angiotensin Ⅱ (AⅡ), aldosterone (Ald), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) and resistin were measured at 4, 8 and 12 weeks after HP. SPSS19 statistical software, including the single sample t test, Pearson correlation analysis and other methods, was used to compare the results. **Results** The total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) levels were significantly reduced after HP within 8 weeks as compared to the baseline values ($P<0.05$). The systolic pressure (SBP) and serum resistin levels were decreased significantly within 12 weeks as compared to those before the treatment (SBP: 143±15 *vs* 137±17 mmHg, $P<0.05$; resistin: 2.06±2.02 *vs* 0.65±0.42 ng/mL, $P<0.05$). The bivariate correlation analysis showed that the SBP was positively correlated with TC and resistin levels ($r=0.40$, $P=0.00$; $r=0.29$, $P=0.003$). **Conclusion** HP can effectively reduce blood lipid levels and lower blood pressure of patients with metabolic syndrome, which may be related to removal of serum resistin

[基金项目] 重庆市科技攻关课题(CSTC2012gg-yyjs100062)
[通信作者] 闫振成, E-mail: zhenchengyan@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140623.1643.008.html(2014-06-23)

and blood lipids by HP.

[**Key words**] hemoperfusion; metabolic syndrome; blood lipids; blood pressure

Supported by the Tackling Project of Science and Technology of Chongqing (CSTC2012gg-yyjs100062). Corresponding author: Yan Zhencheng, E-mail: zhenchengyan@sina.com

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)是多种代谢成分异常聚集的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱症候群,包括肥胖、高血压、高甘油三酯血症、高血糖等多种危险因素[1],是导致糖尿病、心脑血管疾病的主要危险因素。但是,对MS和代谢相关的高血压的治疗尚无指南可循,主要依据已有的高血压、糖尿病、脂代谢异常的防治指南,建议服用多种降压、降糖和调脂的药物,以实现综合达标。由于服用药物多,价格贵,给社会、家庭带来了较大的经济和精神负担,患者往往难以长期坚持,依从性差,且部分患者服用药物后仍然存在心血管疾病剩余风险(residual risks)。因此,进一步控制血脂异常、降低心血管疾病剩余风险是MS治疗达标的关键。国际上对血液灌流(hemoperfusion,HP)的研究始于20世纪40年代,70年代开始进入临床应用阶段,目前在药物中毒、肝衰竭、肾衰竭、免疫吸附、清除血脂等方面有较为广泛的应用。近年国内梁焱等[2-3]分别对数十例高脂血症患者行HP治疗后,发现其血浆总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)水平均有显著下降。HP能有效清除脂质,但对血压的影响尚不清楚。我中心采用针对脂类物质清除的专用一次性血液灌流器治疗合并高血压的MS患者26例,探索HP后对患者血压、脂代谢等的影响及机制,以期为MS患者提供新的治疗方式。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012年10月至2013年1月本科门诊收治MS患者26例,诊断为高血压,其中9例合并糖尿病,包括男性17例,女性9例,年龄(54.6±10.2)岁,纳入标准:年龄35~70岁,性别不限。符合中华医学会糖尿病分会(CDS)代谢综合征诊断标准:①腰围,男性≥90 cm,女性≥85 cm;②血压≥130/85 mmHg,或有高血压病史;③甘油三酯≥1.70 mmol/L;④高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)降低:男性<1.03 mmol/L,女性<1.29 mmol/L,或已接受相应治疗;⑤空腹血糖≥6.10 mmol/L,OGTT 2 h血糖≥7.80 mmol/L,或有糖尿病史。满足上述3项者即可作出诊断。本临床研究要求符合条件②、③的MS患者,必须为初诊或已停降压药2周的高血压患者。排除标准:对于本研究所用一次性使用的血液灌流器及相关设备器材过敏或有禁忌证者;有出血倾向者;NYHA分级Ⅱ~Ⅳ级心功能衰竭或心肌梗死、脑卒中等心血管事件者;肝功显著异常(AST或ALT高于正常值上限的2倍)、肾功能异常、尿毒症患者;合并各种急性感染者、肿瘤患者和严重心律失常者、精神系统疾患、药物或酒精成瘾者;孕妇或哺乳期妇女;难以完成随访者,或影响顺应性的各种因素。本研究通过本院伦理委员会审核并批准,纳入患者及其家属签署知情同意书。

1.2 HP方法

采用重庆赛英思医疗器械股份有限公司生产的一次性使用血液灌流器(LHC-Ⅲ型,SYS340)。依据"相似相容"的原理,根据大分子物质的物理特性设计了孔容、孔径大小,利用"范德华力"对被吸附物质进行针对性吸附。适用于清除代谢综合征患者体内过量的脂类代谢物质,降低人体内脂类代谢紊乱所致心血管疾病的高危因素,促进患者恢复体内微环境的平衡与稳定。HP是将患者血液通过一个含有吸附材料的灌流器,以此吸附毒素[4]。

1.2.1 材料准备 血液灌流器、3 500 mL生理盐水、一次性使用血液回路导管、血液透析导管或穿刺针、肝素注射液。

1.2.2 操作步骤 开机→安装管路→冲洗管路及一次性使用血液灌流器→选择灌流程序→设定HP参数→穿刺血管→患者与一次性使用血液管路连接→动脉端注射普通肝素针抗凝→HP开始,持续2 h→HP结束,脱离血液灌流机→观察患者生命体征。

1.2.3 实验室指标测定 采用酶联免疫法(ELISA)测定单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1,MCP-1)、血清抵抗素(试剂盒购于上海博谷生物科技有限公司),山东博科全自动生化分析仪测定TC、TG、HDL-c、LDL-c、高敏C-反应蛋白(high-sensitivityC-Reactive protein,hs-CRP),西安2003-2008TS伽马计数仪测定血管紧张素Ⅰ(Angiotensin Ⅰ,AⅠ)、血管紧张素Ⅱ(angiotensinII,AⅡ)、醛固酮(aldosterone,Ald),并测量血压。

1.2.4 随访 患者于术后4、8、12周随访患者血脂、血压变化,并检测与血压相关的血管活性物质AⅠ、AⅡ、Ald、hs-CRP、MCP-1和血清抵抗素。

1.3 统计学方法

数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 19.0统计软件,进行单样本t检验、配对样本t检验、Pearson相关分析。

2 结果

2.1 一般情况

本组病例腰围(93.26±9.84)cm,体质量(50.5±30.8)kg,BMI(28.08±3.49)kg/m^2。部分患者就医时表现为头昏、乏力,其余无明显临床症状。已口服降脂药物患者停药1周以上再行HP。术后患者生命体征平稳,手术过程未出现心慌、手抖、多汗等不适。

2.2 术后血脂变化情况

与术前相比,术后4、8周复查TC、TG下降,差异有统计学

意义($P<0.05$,表1)。术后4、8、12周监测血压,其中收缩压(SBP)较术前下降,差异有统计学意义($P<0.05$);而舒张压(DBP)下降差异无统计学意义(表2)。双变量相关分析显示SBP分别与TC、抵抗素呈正相关($r=0.40$,$P<0.01$;$r=0.29$,$P=0.003$)。

表1 26例代谢综合征患者HP前后血脂变化(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)

观察时相点		TC	TG	HDL-C	LDL-C
HP前		5.98±1.34	5.06±3.48	1.25±0.64	2.81±1.08
HP后	4周	5.47±1.31[a]	3.85±2.29[a]	1.62±0.70[a]	2.53±0.89
	8周	5.48±1.53[a]	3.56±2.00[a]	1.23±0.37	2.62±0.84
	12周	6.09±1.34	3.88±2.94	1.22±0.32	2.59±0.95

a:$P<0.05$,与HP前比较

表2 26例代谢综合征患者HP前后血压变化(mmHg,$\bar{x}\pm s$)

观察时相点		SBP	DBP
HP前		143±15	84±10
HP后	4周	138±18[a]	84±10
	8周	139±15[a]	84±10
	12周	137±17[a]	85±11

a:$P<0.05$,与HP前比较

2.3 血压相关的血管活性物质

检测MS患者术前及术后AⅠ、AⅡ、Ald、CRP、MCP-1、抵抗素水平,显示患者术后4、8、12周抵抗素较术前下降($P<0.05$,表3)。

3 讨论

目前治疗MS主要通过生活方式干预和药物治疗。生活方式干预是指通过改变饮食,增加锻炼,降低体质量指数、甘油三酯、血压和血糖[5];药物治疗则根据患者合并MS组分的情况予降压、降脂、降糖、抗血小板聚集等治疗[6]。目前心血管代谢病主要通过传统的他汀类调脂药治疗,虽然血液中LDL-c水平已达标,但血液中TG水平仍明显升高,HDL-c水平仍较低,患者存在较多的心血管疾病剩余风险。

随着医学工程技术的不断发展,研究发现一次性使用血液灌流器不仅能有效清除中毒物质,且可清除患者体内的脂类物质,这些活性物质与血管内皮受损有关。本课题组前期观察部分高脂血症合并高血压患者予HP后血脂显著改善,且血压平稳,暂时可停用降压药物治疗[2]。提示HP可能有降压作用,但其机制不清。为此,本研究采用LHC-Ⅲ型灌流器对合并高血压的MS患者进行治疗,该灌流器具有高比表面积、生物相容性好的特征。结果显示,MS患者HP后当日及术后4、8周TC、TG下降,与国内报道HP可以迅速地降低血TG浓度[7]相似。但随着术后随访时间的延长,患者血脂逐步上升,在术后12周时统计学差异消失,考虑可能由以下原因引起:①部分患者未进行生活方式干预,未遵照饮食指导;②患者体内长期处于内分泌代谢紊乱状态,血脂水平下降后易出现反弹。

本研究还分析HP对血压的影响及其可能机制,发现患者术后随访12周SBP仍显著低于治疗前,且与血压相关的活性物质抵抗素也显著下降;双变量相关分析显示SBP与TC和抵抗素存在正相关,提示术后SBP下降可能与血脂、血清抵抗素下降存在关联。高脂血症是动脉粥样硬化的独立危险因素[8],血脂长时间作用于动脉血管内膜,可造成血管狭窄、外周阻力升高,引起血压增高。但目前国内外研究血脂下降对血压影响及机制尚无明确定论。Strazzullo等[9]的一项荟萃分析显示口服他汀类降脂药的患者收缩压下降较显著,推测本研究结果显示HP可使MS患者血压下降可能与血脂下降有一定关系。另外,本研究中患者术后4、8、12周抵抗素较术前下降明显。血清抵抗素是一种与胰岛素抵抗和MS相关的单核细胞-巨噬细胞产物[10]。血清抵抗素可下调肝细胞的低密度脂蛋白受体(Low-density lipoproteinReceptors,LDLR)的水平,并且能减少60%的他汀类药物介导的LDLR上调。其重要机制是通过增加人类枯草溶菌素转化酶9(proproteinconvertasesubtilisin/kexin type 9,PCSK9)的表达,加速LDLR细胞内溶酶体降解[11],对调节血脂起关键作用[12]。研究表明原发性高血压患者血浆中抵抗素水平升高,说明血清抵抗素在原发性高血压发病中起一定的作用[13]。血清抵抗素增高与炎症激活和血管内皮功能障碍密切相关[14],参与了动脉粥样硬化和心血管疾病的发生、发展[15],并通过促炎症途径将肥胖和胰岛素抵抗联系起来,从而参与高血压的发生、发展[16-17]。本研究发现HP后患者体内血清抵抗素水平下降,可能通过抑制患者炎症反应减轻胰岛素抵抗,改善血管内皮功能,进而导致血压下降。但本研究尚存在样本量偏小的缺陷,后期应扩大样本量、延长随访时间,进一步探究HP改善血压的机制。

表3 26例代谢综合征患者HP前后血管活性物质的变化($\bar{x}\pm s$)

观察时相点		AⅠ[ng/(mL·h)]	AⅡ(pg/mL)	Ald(ng/mL)	MCP-1(pg/mL)	抵抗素(ng/mL)	h-CRP(mg/L)
HP前		2.00±1.99	92.87±84.32	0.17±0.045	138.95±106.74	2.06±2.02	3.78±4.23
HP后	4周	2.49±1.84	72.72±26.75	0.20±0.029	100.38±57.38	0.82±0.55[a]	4.57±3.89
	8周	2.28±2.38	84.58±25.36	0.20±0.043	128.09±60.49	0.73±0.54[a]	2.78±2.56
	12周	4.39±4.16	81.50±30.68	0.19±0.028	160.59±110.98	0.65±0.42[a]	3.56±3.33

a:$P<0.05$,与HP前比较

综上所述,MS患者行HP后,血脂下降的同时血压也有不同程度下降,这可能与清除血清抵抗素和血脂有关。HP促进MS组分血压和血脂的达标可能对减少心血管剩余风险具有一定的作用。

参考文献:

[1] Xi B, He D, Hu Y, *et al*. Prevalence of metabolic syndrome and its influencing factors among the Chinese adults: The China Health and Nutrition Survey in 2009[J]. Prev Med, 2013, 57(6): 867-871.

[2] 梁焱, 王宗谦. 血液灌流治疗高脂血症36例临床观察[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(2): 169-171.

[3] 李莉, 张为卿, 陈瑜, 等. 血液灌流治疗难治性高脂血症临床疗效观察[J]. 中国全科医学, 2012, 15(24): 2819-2820.

[4] de-Pont A C. Extracorporeal treatment of intoxications[J]. Curr Opin Crit Care, 2007, 13(6): 668-673.

[5] Yamaoka K, Tango T. Effects of lifestyle modification on metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Med, 2012, 10: 138.

[6] Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans?[J]. Biosci Trends, 2010, 4(5): 204-212.

[7] 熊建琼, 张雷, 张永辉, 等. 血液灌流治疗高脂血症性急性胰腺炎的临床分析[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(19): 1910-1911.

[8] Stone N J, Robinson J G, Lichtenstein A H, *et al*. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines[J]. Circulation, 2014, 129(25 Suppl 2): S1-S45.

[9] Strazzullo P, Kerry S M, Barbato A, *et al*. Do statins reduce blood pressure?: a meta-analysis of randomized, controlled trials[J]. Hypertension, 2007, 49(4): 792-798.

[10] Rubio-Guerra A F, Vargas-Robles H, Lozano-Nuevo J J, *et al*. Beneficial effect of combination therapy using an angiotensin-converting enzyme inhibitor plus verapamil on circulating resistin levels in hypertensive patients with type 2 diabetes[J]. Exp Clin Cardiol, 2012, 17(4): 202-204.

[11] Melone M, Wilsie L, Palyha O, *et al*. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(19): 1697-1705.

[12] Strom T B, Tveten K, Leren T P. PCSK9 acts as a chaperone for the LDL receptor in the endoplasmic reticulum[J]. Biochem J, 2014, 457(1): 99-105.

[13] 朱云, 杨再刚. 原发性高血压病患者血压水平与血浆抵抗素关系的研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(23): 4-6.

[14] Fang C, Lei J, Zhou S X, *et al*. Association of higher resistin levels with inflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(4): 646-649.

[15] Lozano-Nuevo J J, Estrada-Garcia T, Vargas-Robles H, *et al*. Correlation between circulating adhesion molecules and resistin levels in hypertensive type-2 diabetic patients[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2011, 10(1): 27-31.

[16] Mojiminiyi O A, Abdella N A. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2007, 67(2): 215-225.

[17] 张远梅. 血清抵抗素研究进展[J]. 当代医学, 2012, 18(17): 30-31.

(**收稿**:2014-01-29;**修回**:2014-03-28)

(编辑 龙 亮)

(上接1708页)

系统、消化系统。经积极抢救,上述临床表现明显好转,患者未再使用注射用尖吻蝮蛇血凝酶,其余治疗方案不变,未再出现上述不良反应。表明该患者发生过敏反应与使用注射用尖吻蝮蛇血凝酶有确切的时间因果关系,且其说明书中记载了偶见过敏样反应,根据药物不良反应因果关系评价原则,该例不良反应判定为很可能。

注射用尖吻蝮蛇血凝酶为新上市药品,国内已有8例其致过敏样反应的相关报道[1-4]。其主要的临床表现包括胸前区疼痛不适、面色苍白、大汗淋漓、血压降低、寒战、胸闷、面部潮红、头晕、全身麻木不适、皮疹等;与此相比,该例患者新出现的临床表现有气促、呼吸困难,球结膜充血。气促和呼吸困难可能与注射用尖吻蝮蛇血凝酶过敏引起血管扩张、气道水肿、分泌物增加、喉和(或)支气管痉挛有关;球结膜充血可能与其引起球结膜血管扩张有关。文献报道的主要救治措施包括给予吸氧、肾上腺素、去甲肾上腺素、地塞米松、异丙嗪等,与该例患者的救治措施相似。总结这几例不良反应提示:对该药物过敏者应禁用;有食物或药物过敏史者应慎用;并且在使用过程中应密切观察患者临床表现,如发生类似不良反应,应立即停药并给予吸氧、肾上腺素、地塞米松及异丙嗪等紧急救治措施。

参考文献:

[1] 赵慧. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克1例[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(5): 320.

[2] 张明勇, 袁进. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶致过敏性休克[J]. 中国药物应用与监测, 2011, 8(5): 321-322.

[3] 李慧. 注射用尖吻蝮蛇凝血酶致过敏反应1例[J]. 中国药师, 2011, 14(5): 727.

[4] 赖善城. 注射用尖吻蝮蛇血凝酶不良反应5例[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(7): 380-381.

(**收稿**:2014-05-12;**修回**:2014-07-04)

(编辑 张 维)