维普资讯 http://www.cqvip.com

282—284

文章编号：0253-3626(2000)03-0282-03

高血压病患者血清PCⅢ、LN、HA的变化——苯那普利干预实验

余　强，高大中，殷跃辉，李增高，罗开良

（重庆医科大学第二临床学院心血管内科 400010）

摘　要： 目的　通过观察高血压病患者血清Ⅲ型前胶原（PCⅢ）、层粘连蛋白（LN）、透明质酸（HA）含量的变化，以及苯那普利对其影响，探讨上述参数作为心肌肥厚指标的临床价值。评价苯那普利对高血压性心肌纤维化的影响。方法　测定64例高血压病患者在用苯那普利前后血清中PCⅢ、LN、HA水平的变化，并将左室心肌重指数（LVMI）与上述各参数作相关分析。结果　高血压伴左室肥厚组较高血压不伴左室肥厚组及正常对照组的血清PCⅢ、LN、HA含量显著增高，用苯那普利后伴与不伴左室肥厚的高血压患者上述指标均明显下降；血清PCⅢ、LN、HA均与LVMI呈显著正相关。结论　血清PCⅢ、LA、HA均可作为高血压左室肥厚患者组织纤维化的血清学指标，苯那普利可防治高血压患者心肌纤维化的发生。

关键词： 高血压；肥大；左心室；心肌纤维化症

中国图书分类法分类号： R541.3　　**文献标识码：** A　　**收稿日期：** 1999-09-20

Changes of serum PCⅢ、LN、HA in hypertensive patients: effect of benazepril treatment

SHE Qiang, et al

Department of Cardiology, the Second College of Clinical Medicine

Abstract: Objective　To investigate the changes of serum precollagen type Ⅲ(PCⅢ),laminin(LN)and hyaluronic acid(HA) in essential hypertensive patients,and influence of benazepril on these parameters. **Methods**　serum PCⅢ、LN、HA were measured by radioimmunoassay in 64 essential hypertensive patients before benazepril treatment and after benazepril treatment for four weeks.The correlations between left ventricular mass index (LVMI)and the parameters above mentioned were analyzed. **Results**　Serum PCⅢ,LN and HA were significantly increased in hypertensive patients with LVH as compared with those without LVH and healthy subjects. Serum PCⅢ, LN and HA were positively correlated with LVM I in the group of hypertensive patients. Serum PCⅢ、LN、HA were significantly decreased in hypertensive patients with or without LVH after benazepril treatment. **Conclusion**　These findings suggest that measurements of PCⅢ, LN and HA may provide indirect diagnostic information on myocardial fibrosis associated with arterial hypertension, and benazepil may prevent hypertensive patients from myocardial fibrosis.

Key Words: Hypertension; Hypertrophy; Left ventricular myocardial fibrosis

高血压患者心肌发生肥厚，主要是心肌Ⅰ型和Ⅲ型胶原合成增加。但在纤维变性过程中，除胶原成分外，非胶原性糖蛋白及蛋白多糖等细胞外基质成分也在细胞内聚集，目前从组织形态学和免疫组织化学上得到证明[1]，但相应的血清学生化指标尚未见报道。本文观察了一组高血压病患者血清Ⅲ型前胶原（PCⅢ）、板层素（LN）、透明质酸（HA）的变化，以探讨其作为心肌纤维化指标的临床价值，同时应用苯那普利进行干预，以评价该药对高血压心肌纤维化的影响。

作者介绍： 余　强（1966-　），男，副教授，博士

1　对象和方法

1.1　研究对象

1.1.1　高血压伴左心室肥厚组：34例，男18例，女16人，平均年龄54岁（39～68），左心室心肌重量指数（LVMI）男>125g/m^2，女>110g/m^2（根据Devereux标准）。

1.1.2　高血压不伴左心室肥厚组：30例，男17例，女13例，平均年龄57.1岁（41～70），LVMI男<125g/m2，女<110g/m^2。

以上两组病例均符合1978年WHO高血压诊断标准的轻～中度原发性高血压（Ⅰ～Ⅱ期）。经体检、心电图、超声心动图、胸片、肝、肾功能等检查排除其它器质性疾病，甲、乙、丙、丁、戊等几型肝炎的血清病毒学指标检测均为阴性。所有病例均未经过正规抗高血压治疗，试验前停用影

维普资讯 http://www.cqvip.com

响血压的药物5个半衰期。

1.1.3 正常对照组：30例，男20例，女10例，平均年龄51.3岁（35～68），为无任何器质性疾病的健康人。

1.2 研究方法

1.2.1 LVMI测定 采用岛津SDU—800型心脏彩色多普勒超声诊断仪，探头频率2.5MHZ。常规记录M型和二维各区图像，用二维对M型进行引导，在左心室长轴切面，测量以下指标：左室舒张期内径（LVDd）、舒张期室间隔厚度（IVST）、左室后壁厚度（PWT）。根据Devexeax公式计算左室心肌重量（LVM）[2]：LVM=0.8{1.05[(LVDd+IVST+PWT)^3-LVDd^3]}+0.6，并除以体表面积，求得LVMI，以上所测值取5个心动周期均值。

1.2.2 血清PCIII、LN、HA测定 经一夜禁食后，于清晨抽血，24h内分离血清并贮存在-20℃下以备检测，血清PCIII用放免法测定，由重庆市肿瘤研究所提供药盒；LN用放免法测定，由上海海军医学研究所提供药盒；HA用放免法测定，由上海海军医学研究所提供药盒。三个指标同时检测。

1.2.3 药物干预 64例高血压病患者均单独服用苯那普利（商品名：洛汀欣）降压治疗，剂量5～20mg/d，根据血压情况调整药物剂量，疗程3个月。

1.2.4 观察指标：分别测量高血压病患者用药前及用药3个月后的血清PCIII、LN、HA含量。

1.3 统计学处理

所有数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较用方差分析，两组间比较用 t 检验，两变量之间相关性采用直线相关分析。

2 结 果

2.1 各组用药前血清PCIII、LN、HA比较（表1）

高血压伴左室肥厚组的PCIII、LN、HA均较正常对照组和高血压不伴左室肥厚组明显增高（$P<0.01$）

2.2 高血压病患者用药前血清PCIII、LN、HA与LVMI的相关性 PCIII、LN、HA均与LVMI呈显著正相关（$r=0.571$，$P<0.01$；$r=0.53$，$P<0.01$；$r=0.498$，$P<0.01$）。

2.3 用苯那普利前后血清PCIII、LN、HA比较（表2）。用药后高血压患者的血清PCIII、LN、HA呈明显下降（$P<0.05$）。

3 讨 论

心肌胶原基质内主要结构蛋白为Ⅰ型和Ⅲ型胶原，高血压性心肌纤维化主要是心肌胶原基质的重构，表现为Ⅰ型和Ⅲ型胶原浓度的显著升高[1]。晚近，Diez等[3]报道血清Ⅰ型前胶原羧端肽（PIP）、Ⅲ型前胶原氨端肽（PⅢP）能较好反应心肌Ⅰ型和Ⅲ型胶原的合成，并发现在原发性高血压患者中血清PIP和PⅢP均明显增高，本文观察了一组原发性高血压病患者血清PCIII含量，发现在有明显左心室肥厚的高血压患者中PCⅢ水平显著增高（$P<0.01$），而PCIII和PⅢP具有相同的临床意义，均反应Ⅲ型胶原的合成[4]。因此本结果再次从生化角度间接说明了高血压性心肌肥厚，心肌发生纤维化，其Ⅲ型胶原的合成是明显增加的。

高血压性心肌纤维化，除了上述胶原纤维的合成和积聚，尚包括细胞外基质的其它成分在间质的积聚，Panzo等[1]用免疫组化方法发现自发性高血压大鼠的心肌间质中存在大量的纤维连接蛋白和LN。本研究结果发现，在高血压伴心肌肥厚患者中，血清LN、HA呈显著增高（$P<0.01$），LN又称基底膜粘连蛋白，属非胶原糖蛋白；而HA为亲水性的葡萄胺多聚糖，蛋白多糖类。上述结果提示LN、HA参与了高血压性心肌纤维化的形成，其具

表1 各组用药前血清PCIII、LN、HA比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	PCIII	LN	HA
正常对照组	30	78.61±17.43	115.7±17.30	70.57±26.2
高血压不伴左室肥厚组	30	89.68±30.59	133.2±28.7	93.85±34.2
高血压伴左室肥厚组	34	179.1±40.26**	208.72±35.3**	191.41±36.6**

**与正常对照组和高血压伴左室肥厚组比较$P<0.01$

表2 用苯那普利前后血清PCIII、LN、HA比较（$\bar{x}\pm s$）

	例数	PCIII		LN		HA	
		用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
高血压不伴左室肥厚组	30	89.68±30.59	60.8±28.5*	33.2±28.7	98.7±23.6*	93.85±34.2	61.2±28.89*
高血压伴左室肥厚组	34	179.1±40.26	112±37.3**	208.72±35.3	158.11±29.27*	191.41±36.6	127.4±31.92*

*与用药前比较$P<0.05$，**与用药前比较$P<0.01$

维普资讯 http://www.cqvip.com

体机制，推测：LN存在于心肌内冠状血管的基底膜中，在心肌纤维化的形成过程中，心肌内血管内皮细胞在血管紧张素II作用下，合成并分泌大量内皮素（ET），ET降解基底膜粘连蛋白上的III型胶原，同时可能造成LN从基底膜中释放入血，此时，血管壁通透性增加，大分子物质如血浆酶、纤维连接蛋白以及LN通过血管壁进入间质，激活各种生长因子促使成纤维细胞（FBC）大量增生，而最终导致胶原合成增加；而HA则由增生的FBC分泌，造成间质水肿[5]。

本资料还显示血清PCIII、LN、HA与LVMI均呈较强的相关性，提示上述三个指标能一定程度反应心肌纤维化的严重程度，为临床诊断高血压心肌肥厚提供依据。

苯那普利是新型的非巯基前体血管紧张素转换酶抑制剂，其明显的降压效果已得到公认，它对高血压患者左心室肥厚的消退作用也被大多数人认同。本文发现高血压病患者经苯那普利治疗后，其血清PCIII、LN、HA均呈显著降低，而伴与不伴左心室肥厚两组降低均很明显。如前所述，血清PCIII、LN、HA均为心肌发生纤维化的指标，心肌肥厚患者上述PCIII、LN、HA的下降，提示心肌纤维化程度的减轻，心肌肥厚的消退。而没有心肌肥厚的高血压患者在用苯那普利后上述纤维化指标也呈著下降，提示该药可预防心肌纤维化的发生。其机理主要是苯那普利阻断了心肌局部的肾素血管紧张素系统，使血管紧张素II生成减少，而最终抑制了心肌纤维化进程。

参 考 文 献

[1] Panizo A, Pardo J, Hernandez M, et al. Quinapril decreases myocardial accumulation of extracellular matrix components in spontaneously hypertensive rats[J]. Am J Hypertens, 1995; 8: 815-822.

[2] Devereux RB, Pickering TG, Alderman MH, et al. Left ventricular hypertrophy in hypertension prevalence and relationship to pathyophysiology[J]. Hypertension, 1987; 9(Suppl): 53-58.

[3] diez J, Laviades C, et al. Increased serum concentrations of procallagen peptides in essential hypertension relation to cardiac alterations[J]. Circulation, 1995; 91: 1450-1456.

[4] 李伟道. ^{125}I标记人III型前胶原建立放免法诊断肝纤维化[J]. 肝脏病杂志，1993;1: 80-82.

[5] 赵 清，张维忠. 高血压性心肌纤维化及调控机制[J]. 国外医学心血管病分册，1996; 23: 69-72.

（上接第281页）

感率相对较低，但处于中敏的比率较高。我们还发现在咪唑类抗生素中，一株菌对该三种抗生素均同时表现为耐药或中介。提示咪唑类药物有交叉耐药现象[6]，宜引起重视。

目前，念珠菌体外药敏结果与临床治疗效果的相关性尚有待探讨，药敏结果显示5-Fc具有广谱抗真菌活性，但在临床上治疗真菌感染疗效不佳[7]，主要是5-Fc可诱导白色念珠菌产生耐药之故。

二性霉素B是一种多烯类抗真菌药物，尽管该药可致寒战发热，胃肠道反应较大且有严重的心肾毒性，但其抗菌谱广，是目前治疗深部念珠菌感染疗效最确切的药物[8]，仍可作为念珠菌感染的一线用药。近年来，有人认为，广泛使用咪唑类抗生素会导致非白色念珠菌感染的增加[9]，本文亦发现近年来热带念珠菌感染有上升趋势，但其他念珠菌则无明显改变，这是否与使用咪唑类抗生素有关，有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Pfaller M and Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungalinfections in the 1990's [J].Eur J Chin Microbiol Infect Dis 1992;11(1):287-291.

[2] 韦莉萍，桂希恩，杨自成，等. 医院内真菌深部感染调查及其危险因素分析[J]，中华医院感染学杂志，1998;8(1): 28-30.

[3] 张 正，赵素蕊，庞良锦. 临床标本分离475株酵母样真菌调查分析[J]. 中华医学检验杂志，1996;19(5):267-268.

[4] Berrowane YF,Herwaldt AL and Pfaller MA. Trends in antifungal use andepidemiology of nosocomial yeast infections in a university [J].J Clin Microbiol1999;37(3):531-534.

[5] 周贵民，谢 灵. 国内酵母菌感染和实验室诊断的现状及建议[J]. 中华医学检验杂志，1996;19(5):301-302.

[6] 张之峰，夏永泉，.52株白色念珠菌药效分析[J]. 临床检验杂志，1999;17(3):171-172.

[7] 刘永碧，马厚勋，曾凡荣，等. 深部念珠菌感染280例分析[J]. 中华医院感染学杂志，1998;8(1):31-33.

[8] 黄 忠. 两性霉素B的脂类制剂[J].国外医药抗生素分册 1999;20(1):17-19.

[9] Nguyen MH, Peacock JE, Moris AJ, et al. The changing face of candidemiaemergence of noncandida albicans species and antifungal resistance [J]. Am J Med1996;100(2):617-620.