DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001115

原发性高血压并发心肌梗死患者 AT1-AA 表达及 AT1-AA 对大鼠冠脉血管的影响初探

张　媛，钟晓鸣，李彦明
（河南大学淮河医院心血管内科，开封　475000）

【摘　要】**目的**：探讨原发性高血压并发心肌梗死患者抗血管紧张素Ⅱ1 型受体自身抗体（angiotensinⅡtype 1 receptor-activating antibody，AT1-AA）改变与 AT1-AA 对鼠冠脉血管的影响。**方法**：选取 2014 年 6 月至 2015 年 7 月我院收治的原发性高血压并发心肌梗死患者 47 例（高血压+心肌梗死组）、高血压患者 96 例（高血压组）、心肌梗死患者 53 例（心肌梗死组），随机选取同期到我院接受体检的健康者 65 例组成健康对照组，比较 4 组受试者的 AT1-AA 滴度、水平、阳性率及不同浓度 AT1-AA 下鼠冠脉血管指标。**结果**：高血压+心肌梗死组患者的 AT1-AA 滴度、水平及阳性率均明显高于高血压组和心肌梗死组，3 组患者的AT1-AA 滴度、水平及阳性率明显高于健康对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。0、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6} mol/L 浓度下，鼠冠脉血管环静息张力分别为（0.15 ± 0.09）mN、（0.27 ± 0.15）mN、（0.69 ± 0.18）mN、（1.14 ± 0.23）mN，冠脉粥样硬化斑块面积分别为（2.45 ± 0.47）%、（11.78 ± 2.78）%、（19.16 ± 2.52）%、（26.79 ± 4.91）%，组间差异具有统计学意义（$P<0.05$），并随 AT1-AA 浓度变化而变化，趋势显著（$P<0.05$）。鼠冠脉血管环静息张力（$r=0.792$，$P=0.026$）、冠脉粥样硬化斑块面积（$r=0.720$，$P=0.031$）与 AT1-AA 均呈明显正相关关系。**结论**：原发性高血压并发心肌梗死患者的 AT1-AA 水平明显升高，AT1-AA 可导致鼠冠脉血管收缩能力增加及粥样硬化斑块面积扩大。

【关键词】原发性高血压；心肌梗死；抗血管紧张素Ⅱ1 型受体自身抗体；鼠冠脉血管
【中图分类号】R543.3　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-05-16

AT1-AA expression of patients with essential hypertension complicated with myocardial infarction and effect of AT1-AA on the coronary artery in rats

Zhang Yuan, Zhong Xiaoming, Li Yanming
(*Department of Cardiovascular Medicine, Huaihe River Hospital of Henan University*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the changes of angiotensinⅡtype 1 receptor-activating antibody(AT1-AA) in patients with essential hypertension complicated with myocardial infarction and to explore the effect of AT1-A on rat coronary blood vessels. ***Methods***: A total of 47 patients with essential hypertension complicated with myocardial infarction from June 2014 to July 2015 in our hospital were enrolled(hypertension and myocardial infarction group); 96 patients with high blood pressure were taken as hypertension group, 53 patients with myocardial infarction as myocardial infarction group and 65 healthy controls as healthy control group. AT1-AA titer level, positive rate and coronary vascular index under different concentrations of AT1-AA of four groups were compared. ***Results***: AT1-AA titer level and positive rate were higher in hypertension and myocardial infarction group than in hypertension group and myocardial infarction group; AT1-AA titer level and positive rate were lower in healthy control group than in the other three groups, with statistically significant difference($P<0.05$). Under 0, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6} mol/L concentration, rat coronary vascular rings resting tension was (0.15 ± 0.09) mN, (0.27 ± 0.15) mN, (0.69 ± 0.18) mN, (1.14 ± 0.23) mN; coronary atherosclerotic plaque area was (2.45 ± 0.47)%, (11.78 ± 2.78)%, (19.16 ± 2.52)%, (26.79 ± 4.91)%, with statistics significances($P<0.05$). And with the change of AT1-AA concentration, the trend was more significant($P<0.05$). Rat coronary vascular rings resting tension($r=0.792$, $P=0.026$), coronary atherosclerotic plaque area($r=0.720$, $P=0.031$) and AT1-AA were positively correlated. ***Conclusion***: AT1-AA levels significantly are increased in patients with essential hypertension complicated with myocardial infarction. AT1-AA can lead to enhanced coronary vasoconstriction and expand the area of atherosclerotic plaque.

【Key words】essential hypertension; myocardial infarction; angiotensinⅡtype 1 receptor-activating antibody; rat coronary artery

作者介绍：张　媛，Email：916116215@qq.com，
研究方向：心血管内科。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161215.1618.096.html
（2016-12-15）

心肌梗死是由冠状动脉持续性缺血、缺氧引起的心肌坏死，是高血压的常见并发症之一[1-2]。抗血管紧张素Ⅱ1型受体自身抗体(autoantibodies against angiotensin Ⅱ type 1 receptor，AT1-AA)具有类血管紧张素Ⅱ的作用，能够引起内皮细胞损害和靶器官受损，参与心血管疾病的发生和发展。有学者提出[3]，AT1-AA 的高表达可能是造成冠状动脉粥样硬化和其他慢性血管疾病的重要原因。由于冠脉血管病变受多种因素的共同影响，临床上尚无可靠的人体数据证实 AT1-AA 与冠脉血管的相关性。本研究对本院收治的原发性高血压和心肌梗死患者的 AT1-AA 水平进行了对比性分析，并通过动物实验探讨AT1-AA 对冠脉血管的影响，现分析报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月至 2015 年 7 月我院收治的原发性高血压并发心肌梗死患者 47 例(高血压+心肌梗死组)，高血压患者 96 例(高血压组)，心肌梗死患者 53 例(心肌梗死组)，年龄 22~71 岁，平均(57.2±9.8)岁。随机选取同期到我院接受体检的健康者 65 例组成健康对照组，4 组患者的一般资料无统计学差异($P>0.05$)，具有可比性。见表 1。

表 1 4 组患者的一般资料比较

Tab.1 Comparison on general data of four groups

分组	例数	性别(男/女)	年龄(岁)
健康对照组	65	36/29	57.8±9.1
高血压组	96	51/45	56.4±9.9
心肌梗死组	53	29/24	58.1±10.3
高血压+心肌梗死组	47	26/21	57.3±9.5
F/χ^2 值		3.458	1.652
P 值		0.073	0.098

纳入标准：①符合原发性高血压及心肌梗死诊断标准；②年龄≥18 岁；③所有受试者均知情同意；④经本院伦理委员会批准同意。排除标准：①继发性高血压；②恶性肿瘤患者；③自身免疫性疾病；④妊娠或哺乳期妇女；⑤入组前 3 个月使用过血管紧张素转换酶抑制剂。

1.2 方法

1.2.1 受试者 AT1-AA 测定 所有受试者均禁食 8 h，采集 5 mL 清晨空腹静脉血，3 000 r/min 速率下离心 10 min，放置于 4 ℃环境下保存。采用 ELISA 法测定受试者 AT1-AA 滴度和水平，记录 AT1-AA 阳性率。

1.2.2 AT1-AA 的制备 使用亲和柱试剂盒提取 AT1-AA 阳性受试者 IgG 抗体，进行蛋白定性和定量检查，分别配置等量 10^{-6}、10^{-7}、10^{-8} mol/L 的 AT1-AA 抗体液。

1.2.3 鼠冠脉血管环静息张力和粥样硬化斑块面积测定 选取 8 周龄健康鼠 120 只，由医学院提供，排除天然 AT1-AA 阳性鼠。将 120 只健康鼠随机分为 4 组，每组 30 只，分别给予 0、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6} mol/L 的 AT1-AA 抗体液。16 周后进行解剖，4 ℃聚苯乙烯磺酸水溶液下取出冠脉前降支血管环，使用钨丝穿入血管环，将血管环固定在 DMT 换能系统传感器上，100%氧通入，1 h 后使用 DMT 换能系统记录鼠冠脉血管环静息张力，切片染色后使用 HMIAS-2000 图文分析系统计算冠脉粥样硬化斑块面积。

1.3 观察指标

比较高血压+心肌梗死组、高血压组、心肌梗死组和健康对照组的 AT1-AA 滴度、水平和阳性率，比较 0、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6} mol/L AT1-AA 浓度下鼠冠脉血管环静息张力和粥样硬化斑块面积，并进行相关性分析。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行资料分析。观测资料中的计数资料，组间比较为整体+分割卡方检验；计量数据部分，均先行正态性检验，多组间比较为单因素方差分析，多重比较为 HSD-q 检验。此外，AT1-AA 的浓度影响趋势分析为Cochran Armitage 趋势检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结 果

2.1 4 组 AT1-AA 滴度、水平及阳性率比较

经整体分析(单因素方差分析及整体卡方检验)，所有 3 项指标均有统计学意义($P<0.05$)。遂进行两两精细比较，并结合主要数据来看：高血压+心肌梗死组患者的 AT1-AA 滴度、水平及阳性率均明显高于高血压组(P 值分别为 0.021、0.004、0.027)和心肌梗死组(P 值分别为 0.013、0.019、0.054)，3 组患者的 AT1-AA 滴度、水平及阳性率明显高于健康对照组(B 组：P 值分别为 0.001、0.042、0.000；C 组：P 值分别为 0.011、0.025、0.001；D 组：P 值分别为 0.004、0.038、0.000)，差异具有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

2.2 不同浓度 AT1-AA 下鼠冠脉血管环静息张力和冠脉粥样硬化斑块面积比较

经单因素方差分析，2 项指标均有统计学意义($P<0.05$)。0、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6} mol/L 浓度下，鼠冠脉血管环静息张力分别为(0.15±0.09) mN、(0.27±0.15) mN、(0.69±0.18) mN、(1.14±0.23) mN，冠脉粥样硬化斑块面积分别为(2.45±0.47)%、(11.78±2.78)%、(19.16±2.52)%、(26.79±4.91)%，各组间差异均具有统计学意义(冠脉血管环静息张力 $P=0.000$，冠脉粥样硬化斑块面积 $P=0.000$)，详见表 3、图 1。此外，经 Cochran Armitage 趋势检验，2 个指标均有随 AT1-AA 浓度变化的线性趋势(冠脉血管环静息张力 $P=0.000$，冠脉粥样硬化斑块面积 $P=0.000$)，即 2 个指标均随 AT1-AA 浓度上升而呈上升之势。4 组小鼠的平滑肌表达见图 2。

表 2 4 组的 AT1-AA 滴度、水平及阳性率比较

Tab.2 Comparison of AT1-AA titer, level and positive rate of four groups

分组	例数	AT1-AA滴度	AT1-AA水平（pg/mL）	AT1-AA阳性率（%）
健康对照组	65	0.12 ± 0.06	20.13 ± 5.36	5（7.69）
高血压组	96	0.29 ± 0.14[a]	43.75 ± 7.26[a]	31（32.29）[a]
心肌梗死组	53	0.30 ± 0.13[a]	45.84 ± 9.34[a]	17（32.08）[a]
高血压 + 心肌梗死组	47	0.50 ± 0.17[abc]	69.09 ± 10.28[abc]	24（51.06）[abc]
F/χ^2 值		77.102	350.660	25.900
P 值		0.000	0.000	0.000

注：阳性率的比较为整体 + 两两分割卡方检验，其他为单因素方差分析 + 两两多重比较（HSD-q 检验）；两两比较 a、b、c 分别为与 A、B、C 组比较，$P<0.01$

表 3 不同浓度 AT1-AA 下鼠冠脉血管环静息张力和冠脉粥样硬化斑块面积比较

Tab.3 Comparison of rat coronary vascular ring resting tension and the coronary atherosclerotic plaque area under different concentrations of AT1 – AA

浓度（mol/L）	例数	冠脉血管环静息张力（mN）	冠脉粥样硬化斑块面积（%）
0	30	0.15 ± 0.09	2.45 ± 0.47
10^{-8}	30	0.27 ± 0.15[a]	11.76 ± 2.77[a]
10^{-7}	30	0.69 ± 0.18[ab]	19.19 ± 2.53[ab]
10^{-6}	30	1.14 ± 0.23[abc]	26.81 ± 4.93[abc]
F 值		209.864	336.742
P 值		0.000	0.000

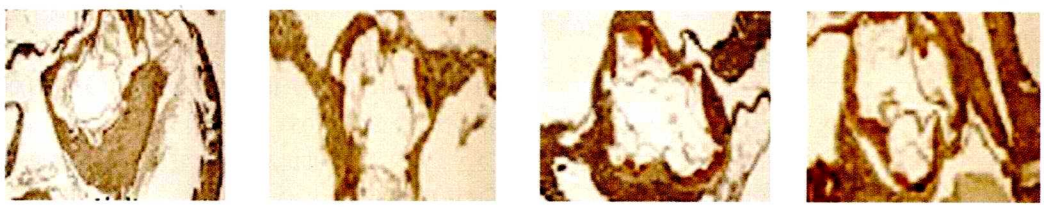
注：均为单因素方差分析 + 两两比较（HSD-q 检验）；两两比较 a、b、c 分别为与 A、B、C 组比较，$P<0.01$

2.3 鼠冠脉血管环静息张力、冠脉粥样硬化斑块面积与 AT1-AA 的相关性分析

鼠冠脉血管环静息张力（r=0.792，P=0.026）、冠脉粥样硬化斑块面积（r=0.720，P=0.031）与 AT1-AA 均呈明显正相关关系。

3 讨 论

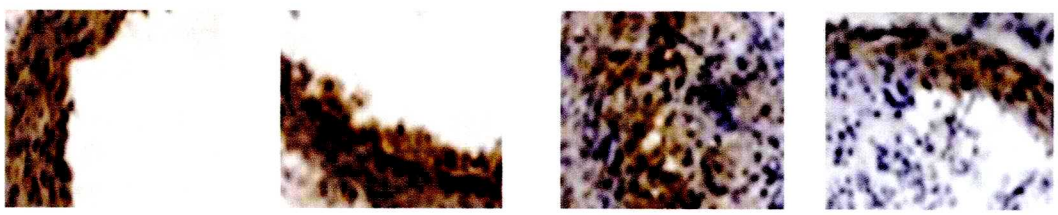
高血压是一种以体循环动脉血压升高为主要特征的临床综合征，是心脑血管疾病最常见的危险因素[4-5]。长期的高血压状态可导致冠状动脉粥样硬化和狭窄，从而引起心肌梗死。AT1-AA 是一种抗 G 蛋白偶联受体自身抗体，能够通过刺激免疫应答机制和交叉免疫反应引起血管内皮功能紊乱[6-7]。杨晓丽等[8]、徐金玲等[9]在研究中提到，冠脉综合征患者存在不同程度的生理紊乱，能够刺激血管紧张素 2迅速升高，心肌损伤严重，而 AT1-AA 的产生能够进一步加重心肌再灌注，对心室重塑造成影响。AT1-AA 参与高血压和心肌梗死的发生，对多种心血管疾



A. 0 mmol/L　B. 10^{-8} mmol/L　C. 10^{-7} mmol/L　D. 10^{-6} mmol/L

图 1 4 组大鼠斑块面积

Fig.1 4 Coronary atherosclerotic plaque area



A. 0 mmol/L　B. 10^{-8} mmol/L　C. 10^{-7} mmol/L　D. 10^{-6} mmol/L

图 2 4 组大鼠平滑肌表达

Fig.2 4 Expression of smooth muscles

病具有调节作用。本研究数据显示，AT1-AA 不仅在原发性高血压患者体内高度表达，还在心肌梗死患者体内呈明显增加趋势，提示 AT1-AA 不仅参与高血压的发生，还与心肌梗死存在相关关系。与单一性疾病相比，高血压+心肌梗死患者体内的 AT1-AA 水平明显更高，表明 AT1-AA 水平与心血管疾病的严重程度和复杂性具有一定相关性。除 AT1-AA 水平外，高血压+心肌梗死患者还表现出高 AT1-AA阳性率，表明高血压并发心肌梗死患者出现 AT1-AA 阳性的风险明显高于单一疾病患者和健康者。

为了进一步明确 AT1-AA 对冠脉血管的影响，本课题组建立了动物实验模型。结果显示，0、10^{-8}、10^{-7}、10^{-6} mmol/L 浓度下，鼠冠脉血管环静息张力、冠脉粥样硬化斑块面积依次增加，提示 AT1-AA 浓度越高，冠脉血管病变严重程度越高。研究证实，AT1-AA 能够识别相应受体的肽段，具有持续性刺激效应，其主要作用机制包括：①与相应受体结合，激活细胞外调节蛋白激酶，促进血管平滑肌细胞组织因子表达；②增加还原型辅酶Ⅱ氧化酶活性，促进炎性反应和氧化应激反应的发生；③改变细胞膜通透性，增加细胞内钙离子浓度，促使血管平滑肌改变；④阻碍血管内皮细胞迁移，加重心肌损伤和血管内膜病变等[10-12]。心血管系统作为 AT1-AA 的主要靶点，被AT1-AA 刺激后可导致交感神经递质大量释放，细胞膜钙离子通道开放，从而促使血管收缩，引起血管结构、功能改变，长期的血管收缩能够引起心脏负荷增加、血压升高、心排量降低等不良后果，这可能是 AT1-AA 参与心血管疾病发生的主要作用机制。与其他靶器官相比，冠状动脉的 AT1 受体密度更高，因此 AT1-AA 的过度表达能够对冠状动脉造成直接的、快速的严重损害，由冠脉收缩引起的心肌缺血可进一步影响冠脉收缩功能，形成恶性循环。冠状动脉收缩功能的异常改变能够刺激内皮残生内皮素，并通过血管收缩和平滑肌细胞增生参与高血压的发生和发展过程。此外，由 AT1-AA介导的氧化应激反应能够引起血管内皮细胞功能障碍，加重机体炎性反应严重程度，参与冠脉粥样硬化形成，在进一步研究中发现鼠冠脉血管环静息张力（r=0.792，P=0.026）、冠脉粥样硬化斑块面积（r=0.720，P=0.031）与 AT1-AA 均呈明显正相关关系，说明鼠冠脉血管病变呈现出明显的 AT1-AA 浓度依赖性。

综上所述，原发性高血压并发心肌梗死患者的 AT1-AA 水平明显升高，AT1-AA 可导致鼠冠脉血管收缩能力增加及粥样硬化斑块面积扩大。

参 考 文 献

[1] Ballard-Croft C, Wang D, Jones C, et al. Resolution of pulmonary hypertension complication during venovenous perfusion-induced systemic hyperthermia application[J]. ASAIO J, 2013, 59(4): 390-396.

[2] 王 丽，李桂琼，陈庆伟，等. Ghrelin 对糖尿病大鼠心肌梗死后心肌重塑基质金属蛋白酶表达的影响[J]. 重庆医科大学学报，2015，40(4)：493-500.

[3] 王敬萍，张月安，王慧仙，等. 高血压合并急性冠脉综合征患者 AT1-AA 水平变化及 AT1-AA 对大鼠冠状动脉血管的影响[J]. 中华医学杂志，2015，95(7)：530-532.

[4] Basciftci F, Eldem A. Using reduced rule base with Expert System for the diagnosis of disease in hypertension[J]. Med Biol Eng Comput, 2013, 51(12): 1287-1293.

[5] 赖祯宏，李 涓，洪肖娟，等. 血压晨峰对靶器官损害的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2014，39(10)：1359-1362.

[6] 徐春艳，赵林双. 血管紧张素Ⅱ1 型受体自身抗体与 caspase-12 致糖尿病肾病大鼠肾脏细胞凋亡的关系[J]. 中华肾脏病杂志，2014，30(9)：679-683.

[7] 徐春艳，赵林双，李德忠，等. AT1 受体自身抗体对厄贝沙坦抑制糖尿病肾病大鼠肾脏内质网应激相关信号的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志，2015，31(5)：400-405.

[8] 杨晓丽，王 锋，张慧芳，等. 子痫前期患者血清中抗血管紧张素Ⅱ1 型受体抗体对大鼠小动脉功能的影响[J]. 生殖医学杂志，2013，22(1)：57-61.

[9] 徐金玲，赵林双，王 敏. 血管紧张素Ⅱ1 型受体自身抗体在甲亢大鼠心肌肥大中的作用及其与 PI3K/Akt 信号通路的关系[J]. 第二军医大学学报，2014，35(2)：154-160.

[10] 徐金玲，赵林双，王 敏. 血管紧张素Ⅱ1 型受体自身抗体与心钠肽在甲亢心肌肥大大鼠中的表达[J]. 中国免疫学杂志，2014，30(2)：173-177，181.

[11] 徐春艳，赵林双. AT1 受体自身抗体对糖尿病肾病大鼠肾脏细胞凋亡及 JNK 表达的作用[J]. 中国病理生理杂志，2014，30(11)：2038-2042.

[12] 徐金玲，赵林双，王 敏. 甲状腺功能亢进性心脏病患者左心扩大与血管紧张素Ⅱ1 型受体自身抗体的关系[J]. 临床内科杂志，2014，31(1)：21-24.

（责任编辑：冉明会）