

氧化应激与血压和高血压发病关系的研究

杨 峥¹⁾, 李利华²⁾, 尹雪艳²⁾

(1) 保山中医药高等专科学校临床医学系, 云南 保山 678000; 2) 大理学院附属医院心内科, 云南 大理 671000)

[摘要] **目的** 研究血清超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、尿酸(UA)与血压和高血压患病的关系。**方法** 从2010年5月至7月来健康体检的随机选择506名,检测其SOD、MDA和UA,使用SAS 9.13统计软件进行数据库管理和统计分析。**结果** 与血压正常者相比,高血压患者的SOD活性显著降低($P < 0.01$),而MDA、UA水平则明显升高($P < 0.05$)。Pearson相关性分析发现SOD活性与血压、UA呈负相关($P < 0.01$),而MDA与血压、UA呈正相关($P < 0.05$)。按照SOD、MDA的三分位数进行分组,在调整协变量后,SOD低组、中组和高组之间收缩压(Ptrend = 0.02)和舒张压(Ptrend = 0.04)差别均有统计学意义($P < 0.05$),高组的血压低于低组;MDA低组、中组和高组之间收缩压(Ptrend = 0.01)和舒张压(Ptrend = 0.003)差别均有统计学意义($P < 0.05$),高组的血压显著高于低组。**结论** 高血压患者存在氧化和抗氧化能力失衡,氧化应激可能在高血压的发病过程中起一定的作用。

[关键词] 氧化应激; 血压; 高血压; 超氧化物歧化酶; 丙二醛

[中图分类号] R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2013) 10 - 0076 - 04

Oxidative Stress in Relation to Blood Pressure and Hypertension

YANG Zheng¹⁾, LI Li-hua²⁾, YIN Xue-yan²⁾

(1) Dept. of Clinical Medicine, Baoshan College of Traditional Chinese Medicine, Baoshan Yunnan 678000;
2) Dept. of Cardiology, Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan 671000, China)

[Abstract] **Objectives** To investigate the associations of serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and uric acid (UA) with blood pressure and the prevalence of hypertension in a Chinese population. **Methods** We measured serum superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and uric acid (UA) in 506 randomly selected participants. For database management and statistical analysis, we used the SAS 9.13 Software. **Results** Compared with normotensive participants, hypertensive patients had significantly lower serum levels of superoxide dismutase activity ($P = 0.0002$), and higher serum levels of malondialdehyde and uric acid ($P < 0.05$). Univariate analysis indicated that serum superoxide dismutase activity was negatively associated with blood pressure, and serum levels of uric acid ($P = 0.0001$); while serum levels of malondialdehyde was positively associated with blood pressure, and serum levels of uric acid ($P = 0.05$). There was significant difference in systolic (Ptrend = 0.02) and diastolic blood pressure (Ptrend = 0.04) between three groups defined by tertiles of serum levels of superoxide dismutase, with a lower blood pressure in the highest tertile than in the lowest tertile. Furthermore, the systolic (Ptrend = 0.01) and diastolic blood pressure (Ptrend = 0.003) in the highest tertile, which defined by the serum levels of malondialdehyde, were significantly higher than those in the lowest tertile. **Conclusions** Hypertensive patients have a disturbed oxidative and anti-oxidative balance. Oxidative

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30960137), 云南省教育厅科研基金资助项目(2010J051)

[作者简介] 杨峥(1974~), 女, 云南保山市人, 医学硕士, 副教授, 主要从事高血压基础和临床研究工作。

[通讯作者] 李利华. E-mail: 1084966691qq.com

stress may play a role in the pathogenesis of hypertension in Chinese.

[Key words] Oxidative stress; Blood pressure; Hypertension; Superoxide dismutase; Malondialdehyde

高血压是以血压升高为主要临床表现伴或不伴多种心血管危险因素的综合症, 是脑卒中、心肌梗死、心力衰竭、高血压肾脏病变等多种心脑血管疾病的重要病因和危险因素. 高血压的病因和发病机制较为复杂, 近年来随着生物医学的发展, 大量研究显示氧化应激对高血压的发生发展起着重要的作用. 血管内皮、平滑肌细胞在一些危险因素的诱导下产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 可引起血压持续升高和血管损害^[1-4]. 本研究通过检测高血压人群和健康人群血清 (superoxide dismutase, SOD) 活性和 (malondialdehyde, MDA)、(ursolic acid, UA) 含量, 并进行相关分析研究, 旨在探讨其变化与血压的关系, 并为高血压的预防和高血压的抗氧化治疗提供一定理论依据.

1 对象与方法

1.1 研究对象

2010 年 5 月至 7 月进行健康体检的大理市某工厂 1 443 名人群中随机挑选 506 名参与者, 其中男性 319 例, 女性 187 例, 高血压患者 103 例, 测定 SOD、MDA、UA 以探讨其与血压和高血压发病的关系. 所有参加者均签署了知情同意书.

1.2 方法

设计采用标准化问卷调查, 统一培训专业医务人员后仔细询问详实填写, 问卷内容包括有无高血压、糖尿病等慢性病史、家族史、用药史、吸烟、饮酒史等; 专业医务人员测量研究对象的血压、身高、体重、腰围、臀围、脉率. 在严格无菌条件下抽取清晨空腹状态下肘静脉血测量空腹血糖、总胆固醇、UA、肾小球率过滤等, 以上指标均在日本公司生产的全自动生化分析仪上进行; 检测 SOD 及 MDA 含量的血清保存于 -30°C 冰箱, SOD 测定用化学比色法, MDA 测定用硫代巴比妥酸法, 试剂由南京建成生物工程研究所生产, 按说明进行操作.

1.3 统计学方法

使用 SAS 统计软件进行统计分析, 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料采用 t 检验和 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 高血压组和正常对照组一般资料比较

506 名进行氧化应激指标检测的参与者包括 187 名女性 (37.0%), 高血压患者 103 名 (20.4%), 其中 22 名 (21.4%) 进行了降压治疗. 高血压组的年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、血清总胆固醇、UA、肌酐、MDA 含量明显高于正常对照组 ($P < 0.05$), 吸烟、饮酒情况尤为明显 ($P < 0.01$), 而血清 SOD 活性则显著低于对照组 ($P = 0.002$), 见表 1.

2.2 血清 SOD、MDA 与各变量比较

皮尔逊相关性分析发现: 收缩压 ($r = -0.20$, $P < 0.0001$)、舒张压 ($r = -0.17$, $P = 0.0001$)、空腹血糖 ($r = -0.15$, $P = 0.0005$)、UA ($r = -0.25$, $P < 0.0001$) 和肌酐 ($r = -0.24$, $P < 0.0001$) 呈负相关关系; 而 MDA 与收缩压 ($r = 0.09$, $P = 0.05$)、舒张压 ($r = 0.11$, $P = 0.01$)、血清总胆固醇 ($r = 0.13$, $P = 0.003$) 和尿酸 ($r = 0.10$, $P = 0.03$) 呈正相关关系 ($P < 0.05$), 表 2.

2.3 血清 SOD、MDA 与血压的关系

按照 SOD 和 MDA 浓度的三分位数进行分组. 506 名受试者分为 SOD 水平低组 (≤ 63 U/mL)、中组 (64 ~ 89) U/mL, 高组 (≥ 90 U/mL); MDA 水平低组 (≤ 4.3 nmol/mL)、中组 (4.4 ~ 7.8 nmol/mL)、高组 (≥ 7.9 nmol/mL). 采用 Logistic 回归分析不同 SOD 和 MDA 水平与血压水平之间的关系, 结果显示: 在调整性别、年龄、体重指数、吸烟饮酒情况、降压治疗和 MDA 协变量后, SOD 浓度低组、中组与高组与血压水平呈线性关系, 血压随 SOD 浓度增高而明显下降: SOD 低组、中组和高组之间收缩压、舒张压 ($P_{\text{trend}} = 0.02$ 和 $P_{\text{trend}} = 0.04$) 差别有统计学意义 ($P < 0.05$). 随着 SOD 浓度的增高, 血压水平随之下降 (图 1). 调整协变量后, MDA 浓度低组、中组与高组与血压水平呈非线性关系, MDA 低组、中组和高组之间收缩压 ($P_{\text{trend}} = 0.01$) 和舒张压 ($P_{\text{trend}} = 0.003$) 差别有统计学意义 ($P < 0.05$), MDA 浓度高组的收缩压和舒张压显著高于 MDA 浓度低组, (图 2).

表 1 高血压组和正常对照组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 Comparison of general data of patients between hypertension group and control group ($\bar{x} \pm s$)

指 标	高血压患者 (n = 103)	血压正常者 (n = 403)
年龄 (岁)	46.4 ± 7.7**	39.2 ± 8.9
收缩压 (mmHg)	145.9 ± 16.4**	114.9 ± 10.7
舒张压 (mmHg)	94.6 ± 10.6**	73.7 ± 7.8
血清葡萄糖 (mmol/L)	5.6 ± 1.9**	5.0 ± 0.9
总胆固醇 (mmol/L)	5.7 ± 1.3**	5.2 ± 0.9
血清尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	405.5 ± 104.1**	344.4 ± 95.6
血肌酐 (mol/L)	80.7 ± 17.8	76.2 ± 17.1
超氧化物歧化酶 (U/mL)	70.4 ± 18.3	80.7 ± 26.3
丙二醛 (nmol/mL)	5.3 ± 2.1	4.7 ± 2.7
饮酒 (%)	39.8	25.3
吸烟 (%)	55.3	36.7

与血压正常者比较, ** $P < 0.01$.

表 2 血清 SOD、MDA 与各变量的关系

Tab. 2 The correlation of serum SOD, MDA and each variable

变 量	SOD	P	MDA	P
年龄 (岁)	0.05	0.27	-0.02	0.63
收缩压 (mmHg)	-0.20	0.0001	0.09	0.05
舒张压 (mmHg)	-0.17	0.0001	0.11	0.01
血浆葡萄糖 (mmol/L)	-0.15	0.0005	0.05	0.30
总胆固醇 (mmol/L)	-0.09	0.06	0.13	0.003
血清尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	-0.25	0.0001	0.10	0.03
血清肌酐(mol/L)	-0.24	0.0001	-0.03	0.57

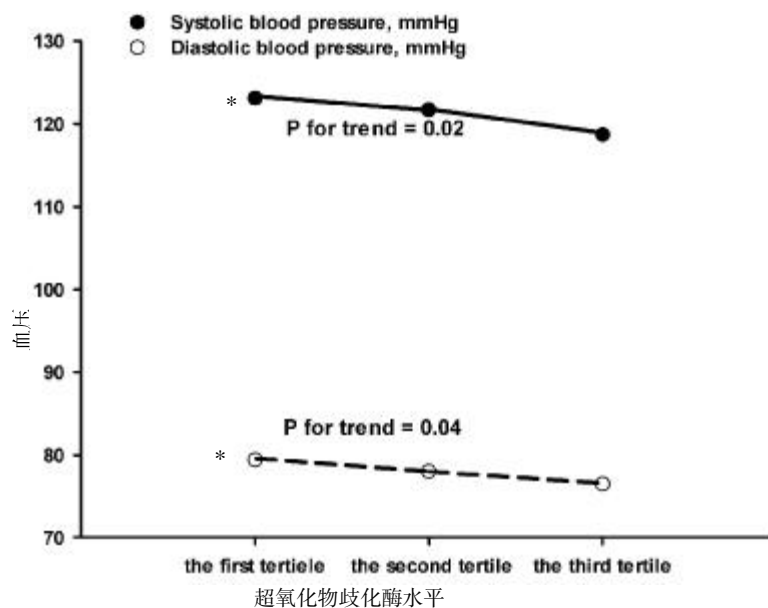


图 1 血清超氧化物歧化酶活性和血压水平的关系

Fig. 1 The correlation between the serum SOD activity and the blood pressure level
与高组比较, * $P < 0.05$.

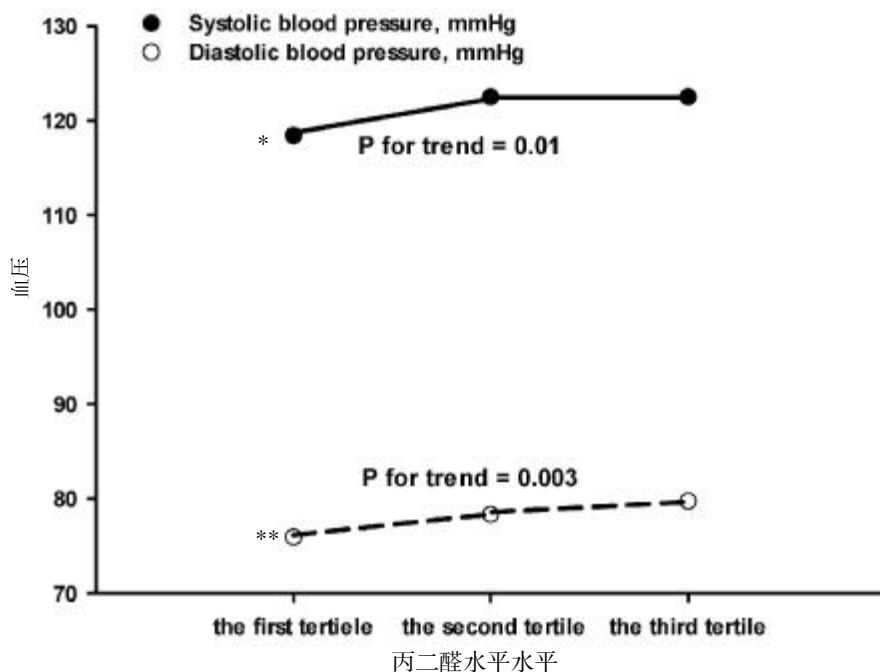


图 2 血清丙二醛水平和血压的关系

Fig. 2 The correlation between the serum MDA level and the blood pressure level
与高组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

3 讨论

氧化应激是指机体 ROS 的产生过多或 / 和机体抗氧化能力减弱, ROS 清除不足, 导致 ROS 在体内增多并引起细胞氧化损伤的病理过程, 其介导的高血压涉及心血管、中枢神经等系统^[9]. 本研究结果说明了氧化应激指标与高血压的发生、发展密切相关, 抗氧化系统能力降低对于高血压患者的氧化应激损伤具有重要的作用. SOD 是人体天然自由基清除酶, 它通过清除超氧阴离子自由基, 保护细胞免受损伤, 维持了血管张力和血压的正常. MDA 是一种氧自由基连锁反应的产物, 它攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸引发脂质过氧化作用, 使组织细胞受损伤. UA 具有抗氧化效应, 但当 UA 水平超过 $380 \mu\text{mol/L}$ 时, 它能清除超氧化物和一氧化氮反应所产生的过氧化产物, 通过氧化应激使氧自由基生成增多, 促进低密度脂蛋白氧化而损伤血管内皮细胞, 参与血管炎症反应, 激活单核细胞和血小板释放炎症因子、趋化因子等, 促进血管粥样硬化, 引起高血压^[6,7]. 高血压患者存在氧化和抗氧化能力失衡, 国内外一些文献也证实了这一观点^[8-10]: 随着血压的升高, 机体氧自由基生成增多, 而增高的 UA 可随着氧自由基的生成直接促进氧化应激, 导致氧化产物 MDA 的大量生成, 加重血管内皮功能

障碍, 受损的内皮细胞又进一步加速炎性细胞的吞噬激活作用, 加重氧化应激, 两者相互作用, 导致血压进一步的升高. 高血压患者本身内源性的 SOD 生成就不足, 再加上血压增高时体内产生大量氧自由基导致 SOD 消耗增加, 活性下降. Naganuma T 等^[11]研究还证实细胞外 SOD 基因可能是高血压的易感因素, 在 SOD3 基因敲出小鼠上, SOD3 缺失可导致 Ang II 诱导血管 O_2^- 和炎症因子产生增加, 进一步使血管内皮功能失调, 血压增高伴氧化应激增强^[12].

目前的实验研究结果和临床检测虽然说明了氧化应激在高血压的发病机制起着重要作用, 但如何进行有效的抗氧化治疗还在研究探讨阶段. 虽说降压药物 ACEI、ARB、CCB 和 β 受体阻滞剂均有细胞内抗氧化作用, 通过增加 NO 的生物活性、降低氧化应激来降低血压, 改善血管内皮功能, 提高大动脉的顺应性^[13,14]. 但目前尚缺乏抗氧化剂对血压影响的大型临床试验^[15], 不能明确氧化应激的损伤情况和抗氧化剂治疗的阳性及阴性结果可能存在的问题. 故如何建立一个灵敏而特异的评估患者氧化应激状态体系, 设计严谨完美的大型临床试验, 这对进一步了解氧化应激在高血压发病中的作用及高血压的抗氧化治疗将有深层次的重要意义.

[参考文献]

- [1] KHULLAR M, RELAN V, SBERAWAT B S, et al. Antioxidant activities and oxidative stress by products in human hypertension [J]. *Hypertension*, 2004, 43(2):7-8.
- [2] 王迪浔, 金惠铭. 氧化应激与疾病. 人体病理生理学 [M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:29.
- [3] CALLERA G E, TOSTES R C, YOGI A, et al. Endothelin-1-induced oxidative stress in DOCA-salt hypertension involves NADPH-oxidase-independent mechanisms [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2006, 110(2):243-253.
- [4] RANCOURT M E, RODRIGUE M E, AGHARAZI M, et al. Role of oxidative stress in erythropoietin-induced hypertension in uremic rats [J]. *Am J Hypertens*, 2010, 23(3):314-320.
- [5] HULSMANS M, HOLVOET P. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(1):70-78.
- [6] 王晓. 高血压与高尿酸血症的相关性分析 [J]. *当代医学*, 2008, 15(6):50-51.
- [7] 党爱民, 刘国仗. 尿酸与心血管事件 [J]. *中华心血管杂志*, 2003, 31(4):478-479.
- [8] 段艳杰, 张辉, 郑永刚. 原发性高血压患者血清SOD和MDA及NO检测的临床意义 [J]. *实用医技杂志*, 2006, 13(11):1856-1857.
- [9] HARRISON D G, GONGORA M C. Oxidative stress and hypertension [J]. *Med Clin North Am*, 2009, 93(3):621-635.
- [10] CHRISOBOLIS S, DIDION S P, KINZENBAW D A, et al. Glutathione peroxidase-1 plays a major role in protecting against angiotensin II-induced vascular dysfunction [J]. *Hypertension*, 2008, 51(4):872-877.
- [11] NAGANUMA T, NAKAYAMA T, SATO N, et al. A haplotype-based case-control study examining human extracellular superoxide dismutase gene and essential hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2008, 31(8):1533.
- [12] GONGORA M C, QIN Z, LAUDE K, et al. Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension [J]. *Hypertension*, 2006, 48(3):473-481.
- [13] CHRISTENSEN K L. Drug information about lercanidipine. A new dihydropyridine calcium antagonist for the treatment of arterial hypertension [J]. *Ugeskr Laeger*, 2005, 167(2):153-155.
- [14] THUILLEZ C, RICHARD V. Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects [J]. *J Hum Hypertens*, 2005, 19(1):21-25.
- [15] DAVIGNON J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins [J]. *Circulation*, 2004, 109(23):39-43.
(2013-08-16 收稿)