



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

| 网站地图

| 我要收藏

| 经验口袋

| 首页

| 职称晋升

| 医学期刊

| 专科文献

| 期刊阅读

| 特色服务

| 医学新知

| 医学教育

| 网上商城

| 医学考试

| 经典专题



④ 中国社区医师

④ 吉林医学

④ 中外医疗

④ 中国医学工程

④ 中国卫生产业

推荐期刊

吉林医学



期刊介绍

在线阅读

在线订阅

在线投稿

论文修改实例

神经解剖学

电子版免费看

new

在线客服

QQ交谈 1254635326

QQ交谈 4006089123

545493140(重要)

400-6089-123 68590972

您当前位置: 首页 >> 专科文献>> 心血管科

心血管科

炎症与高血压

发表时间: 2011-12-14 8:30:26 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 张继业 浙江省人民医院主任医师

【关键词】 炎症,高血压

高血压是一个包括环境和遗传多因素的疾病, 诸如应激、摄过多盐、肥胖、高脂饮食, 以及有明显的家属遗传倾向等。近年来认为, 高血压是一种低度炎症性(lower_grade inflammation)疾病[3, 4], 从高血压的发生、发展以及对靶器官的损害, 尤其是它参与动脉粥样硬化的发生, 都与血管炎症有十分重要的联系。

1 流行病学的依据

一些流行病学研究, 发现高血压患者炎症分子增加, 并可预测高血压的发生。横断面研究, 显示与正常人群相比, 在没有心血管疾患的原发性高血压患者血浆炎症性标志物水平升高, 如

CRP(C反应蛋白);细胞因子如TNF α (肿瘤坏死因子 α)与IL6(白介素6);趋化因子如MCP_1(单核细胞趋化蛋白_1);和粘附分子如P_selectin(P_选择素)与sICAM_1(可溶性细胞间粘附分子_1)[5~7]。同样, 在高血压前期(收缩压120~139mmHg)和舒张压80~90mmHg)患者与理想血压组比较, 有较高的血浆CRP、TNF α 、amyloid_A(淀粉样蛋白_A)、homocystine(高胱氨酸)和白细胞计数[8]。高血压患者的血浆可溶性CD40配基水平和血小板CD40CD40L表达水平升高[9]。

以上研究表明高血压患者存在低度慢性炎症状态(lower_grate chronic inflammatory condition), 但不能阐明炎症促使高血压的发生、发展, 还是由于血压升高的结果。大规模的前瞻性研究结果提示炎症可能发生在高血压之前, 是高血压的一个独立的预测因素。Engstrom[10]观察1796名无高血压的健康男子, 其血压与5项炎症指标的关系;发现经过15.7年, 发生高血压或血压升高者与基础时炎症指标升高的项目数有关。有三项炎症指标升高者与无炎症指标升高者比较, 其收缩压及脉压差均有显著性增高。Sesso[11]在一组20525名45岁以上健康女性(Women's Health Study)平均随访7.8年, 其中5365例发生血压升高者, 血浆CRP水平也增高。经校正其它危险因素后, 血浆CRP水平五分位分组显示, CRP水平最高组发生高血压的相对危险度是最低组的1.52倍。Niskanen[12]对379例中年血压正常男子随访11年共发生高血压124例(33%), 其中hsCRP \geq 3mg/L高血压发生率是<1mg/L的2.8倍, 经校正有关代谢综合征的危险因素后, 这种差异仍然存在。

近年来, 认为炎症与高血压是具有高危CVD的共存现象, 特别是在代谢综合征患者, 高血压、动脉粥样硬化性血脂异常、胰岛素抵抗和肥胖常合并存在血浆炎症标志物(CRP)的增高, 其机理仍不是很清楚。Grundy[13]认为炎症与代谢紊乱构筑血管疾患的发生。某些高血压可能源于代谢性炎症(metaflammation)的血管损害。Unger Thomas(ISH2006)在题为“高血压是一个炎症性疾病”的报告中提出(1)高血压血管炎症有证据吗(2)炎症如何引起高血压血管病变(3)谁是主使者(4)血管炎症能将高血压、AS(动脉粥样硬化)和血管瘤联系起来吗

2 炎症与高血压发病机制的联系

Bataillard[14]用二氧化硅降低Lyon高血压鼠的单核细胞免疫活性, 可防止其血压升高。McCarron等[15]在自发性高血压鼠用LPS(脂多糖)或促炎症因子诱导, 可增加单核细胞对内皮细胞的粘附性。Dorffol等[16]观察到在原发性高血压患者, 其周围血单核细胞具有促炎症活性, 在Ang II(血管紧张素II)刺激下分泌IL1 β 及一些炎症因子, 用ARB(血管紧张素受体阻滞剂)氯沙坦治后可防其发生。在动物实验, 几种高血压模型中可以见到其血管和靶器官如肾、心血管等, 有单核细胞巨噬细胞的浸润, 而用Ang II抑制剂可防其产生或减少巨噬细胞的浸润[17]。

在动脉粥样硬化炎症机理的研究方面近年来取得重大进展, 这对炎症与高血压关系的研究有重要的启示。在以下几个方面可供探讨:

(1)原发性高血压周围阻力血管显示正肥厚型重构(eutrophic remodeling), 血管的周径和内径均减少, 中层腔比例增大, 而中层切面积与匹配正常血压者无差异。这种小血管的平滑肌细胞并无肥厚或增生, 只是沿狭小的内径再排列分布;同时伴有细胞外基质沉积(extracellular matrix deposition)增加。这种平滑肌细胞的重构(restructure)可导致血管收缩或周围细胞的凋亡(apoptosis), 增加向内生长, 也可能是平滑肌细胞向内移动再分布的结果。Schiffrin[18]报道这种小血管重构在原发性高血压I期患者均存在, 而且出现在内皮功能损害(\approx 60%)、左室肥厚(\approx 45%)之前, 是高血压患者首先出现的靶器官损害;并指出: 阻力血管的重构是出现在高血压发生、发展之前, 还是血压升高的后果, 还未确定。炎症可以激活RAS(肾素_血管紧张素系统), 引起血管重构

和高血压。Ang II对血管壁有明显促炎作用,包括产生活性氧、炎性细胞因子和粘附分子。Ang II可通过激活转录因子NF κ B途径,启动炎症因子的表达[19]。在胰岛素抵抗综合征(代谢综合征)各组均显示炎症标志物的水平增加,而这种亚临床的慢性炎症大都是在高血压发生前已存在。Brasier等[20]提出Ang II、IL_6、CRP和血管紧张素原之间的反馈循环理论:认为炎症血管局部产生Ang II刺激产生IL_6,后者引起肝脏合成更多的血管紧张素原,在活化的血管RAS作用下生成Ang II,一经促发后产生放大效应。Ang II并可氧化脂质,进一步加重血管损害和发生肥厚性血管重构(hypertrophic remodeling)。

(2)炎症细胞因子可增加信使细胞因子如IL_6的表达,将局部炎症信号传导到肝脏,使急性期蛋白如CRP合成增多。实验研究发现[21],CRP不仅是高血压和AS的一种标志物,其本身可降低内皮细胞eNOS(内皮源性一氧化氮合酶)的表达和NO(一氧化氮)的合成,或直接降低NO生物活性,减少PGI₂(前列环素₂)的生成,诱发内皮细胞功能障碍;上调Ang II受体与增加PAI_1(纤溶蛋白溶酶原激活剂抑制因子_1)的表达。并观察到CRP及其它细胞炎症因子和趋化因子(chemokine)可促使血管平滑肌细胞增生、迁移和合成,从而对血管壁重构起到直接作用[22]。

(3)有关动脉硬化与高血压的关系[23],在一组中年人群,用颈动脉超声方法,经过6年观察,发现动脉硬化增加1标准差,发生高血压危险性增加15%。Dernellis和Panaretou[24]也证实以大血管超声测定其硬度和脉波速度(PWV)改变,在血压升高前就已经发生,炎症分子(CRP、IL_6和TNF α)水平增加。Franklin[25]评述:高血压与动脉硬度的因果关系是双向性的,而由于交感兴奋和迷走降低引起心率增速,可导致动脉硬化增加和高血压;也可由摄盐增多,动脉壁增厚,血管内皮细胞改变以及Ang II受体上调致动脉硬化增加。在糖耐量损害,发生II型糖尿病和或高血压之前就有动脉硬化增加,炎症倾向可能是其原因。也可以有遗传基因影响,白细胞端粒间距(telomere length)缩短者(一种生物年龄的指标),可以有脉压增宽和PWV增加。因此,他认为动脉硬化增加预测发生高血压并不是唯一的途径,患高血压有很多原因,是一种镶嵌机制(mosaic mechanism)。NO在调节大血管硬度以及高血压与动脉硬化性心脏病的发生、发展有重要作用;同时,自主神经系统,RAS和细胞因子的瀑布样作用与NO和NOS之间的平衡,决定着内皮功能,动脉扩张度(硬度)和血压水平。

(4)在肾血管和肾小管间质结构改变的SHR(自发性高血压鼠),其血压升高之前已见有巨噬细胞和淋巴细胞在小管间质中浸润,并用NF κ B(核因子 κ B)抑制剂PDTC(吡咯烷二硫代氨基甲酸酯)预先处理,可防止其血压升高;并有NF κ B活力和ICAM_1、MCP_1表达的抑制[26]。Johnson[27]认为微小型获得性肾损害(subtle acquired renal injury)的高血压,虽然导致肾小管间质炎症反应的原因有不同,但在肾间质发生免疫细胞浸润和氧化应激所致炎症反应,可能是发生发展高血压的病理基础,并认为是具有盐敏感性原发性高血压患者的一个共同机制。

(5)原发性高血压同时存在HIS(高胰岛素血症)、IR(胰岛素抵抗)、糖和脂质代谢异常的亚型,称为代谢性高血压(metabolic hypertension)[28]。随着社会的发展,生活改善,肥胖(内脏性)、高血糖、高血脂的发生率近年来明显增加;高血压的发生也大幅度的上升。大量研究证明高血糖、高血脂可直接损害血管内皮,抑制NOS,减少NO生成和利用,产生多种炎症因子和活性氧,导致血管发生炎症反应和氧化应激[29]。代谢性高血压是以血压升高为主要表现的代谢综合征(metabolic syndrome MS)。根据IDF对MS定义,肥胖(内脏性)是必须具备的条件。这是由于脂肪组织中有大量巨噬细胞募集,产生大量炎症因子如IL_6、TNF α 、IR和脂肪肝。过度内脏脂肪也可高度激活交感神经系统,易引起高血压和心率增快。病态脂肪组织分泌大量瘦素(leptin),通过视丘下POMC(阿黑皮素原)黑皮质素,下丘脑外侧区MC34R(黑皮质素34受体)输出,激活交感、抑制迷走,对心、肾作用而发生血压升高,心率增快,并使外周葡萄糖利用增加[30]。

(6)细胞核受体活化物:如过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator_activated receptor PPARs)与血压调节和血管炎症有关,在动物实验中可下调主动脉的炎症反应,在人体可减少血清炎症标志物[31];PPAR α 激动剂能明显改善内皮细胞的功能,减轻大鼠血管紧张素诱导的高血压,在调节脂质代谢和脂肪细胞形成起到关键作用,对调节炎症的发生和AS的形成,有重要的抗炎作用[32]。

3 高血压靶器官损害的炎症机制

血管炎症的特征是单核细胞和淋巴细胞在内皮下聚集,产生趋化因子,增加粘附因子的表达,促使VSMC(血管平滑肌细胞)的增殖,并使细胞外基质的生成和降解失衡。炎症在血管重构的作用受到重视[4]。早期在SHR研究,发现单核巨噬细胞在血管内的浸润;通过这些“原发性(primary)”免疫系统的改变,对血管壁和或肾脏产生炎症反应,导致高血压的发生[33]。后又报告高血压本身或其它引起血压升高的因素(如Ang II),可导致白细胞(巨噬细胞)在组织浸润和或激活、释放细胞因子、氧自由基或其它炎性物质[34]。Ohki等[35]发现人单核细胞在压力改变下,IL8和IEX_1(即刻早期基因)表达增加。Hilgers[36]认为机械应激如高血压本身对血管存在“继发性(secondary)”炎症反应。由Ang II诱导的高血压,其肾脏巨噬细胞浸润更为明显,治疗干预后显著减少而器官得到保护。这种“继发性”免疫炎症反应一旦开始,将使血压持续上升,血管重构和动脉粥样硬化,发生心、脑、肾等靶器官损害。因此,炎症是连接高血压和冠心病及其它靶器官损害的纽带。

盐敏感性高血压,多数可能是微小型获得性肾损害,导致肾小管间质炎症反应,肾组织早期出现单核、巨噬细胞浸润;由盐抵抗转而成为盐敏感性高血压[37]。

代谢性炎症更是由营养物和代谢过剩触发炎症,其分子及信号通道类似于传统(低度)的炎症反应。免疫反应与代谢调节是高度整合(integration),其稳态机制(homeostasis)的失衡将发生代谢性炎症[38],导致一些慢性疾患如肥胖、脂质异常、脂肪肝、糖尿病及高血压的发生和聚集。

综上所述,目前尚无足够依据证明炎症是高血压的原发因素,低度炎症是血管重构的主使者(player),与高血压及其并发症的发生、发展有密切关系。单核巨噬细胞在组织浸润,多数是一种“继发性”的事件,可由代谢、应力(biomechanic)、及神经_体液、氧化应激等多方面的因素所启动,血管重构,血压升高;若这些因素持续存在,血压持续升高形成高血压及其靶器官损害。

4 炎症的干预与高血压防治

炎症与高血压密切相关,抑制炎症是否能用于治疗或干预高血压的进展及减轻其靶器官损害。已知改变生活方式、戒烟、运动和/或控制饮食,可降低CRP[39]水平和心血管疾病的风险。1级和2级预防研究显示,他汀类药物对心血管事件的治疗作用,可能得益于其抗炎作用[40],ASCOT_LLA试验首次证实,对于胆固醇不高的高血压患者,采用阿托伐他汀治疗后心脑血管事件显著减少。他汀类能改善内皮功能,降低血浆CRP、ICAM、VCAM等炎症因子水平,减少MCP_1表达,抑制NF κ B激活;从而降低Ang II引起的一系列炎症效应,减少巨噬细胞、T淋巴细胞等炎症细胞的募集和浸润。Brisighella心脏研究[41]显示在高血压伴有高胆固醇血症者,在用他汀治疗5年,可见血压明显降低。认为其降压作用与降低胆固醇无关,是通过改善内皮功能,减少炎症介质,抑制炎症反应等非调脂作用的结果。

已有大量临床资料显示ACEI(血管紧张素转换酶抑制剂)和ARB(血管紧张素受体阻滞剂)显著改善高血压患者的血压及其并发

症。有报告[42]认为抑制RAS可降低血管炎症反应, 逆转Ang II对内皮功能的损害;从而达到控制高血压及其并发症的发生。实验研究显示ARB阻滞AT1R(血管紧张素1型受体)的炎症作用, 而同时增强AT2R(血管紧张素2型受体)的抗炎作用, 降低CRP、IL_6、TNF α 与MCP_1等炎症介质。Schupp报道[43]有些ARB选择性激活PPAR γ 。后者通过转录因子, 调节脂质代谢和生成脂肪细胞而获得抗炎作用[32]。

在代谢和炎症的交界面来寻找其治疗靶点, 是近年来较新的领域[38]。针对JNK(Jun 激酶)靶点, 用抑制肽类合成小分子抑制剂, 或RNA(核糖核苷酸)干扰(RNAi), 显示在小鼠模型具有改善胰岛素作用。而在脂质相关的信号方面, 用噻唑烷二酮(TZD)取得效果, 如PPAR γ 配体作为胰岛素增敏剂, 具有调节代谢和抗炎效应。有报道[44]TZD的降压作用, 可能通过恢复内皮依赖性扩血管作用, 减弱交感过度激活, 抑制细胞内Ca $^{++}$ 的增加和血管平滑肌细胞增殖;对伴有心血管疾患的代谢综合征具有良好的作用。

控释硝苯地平(CR Nifedipine)[45]可增加脂联素(adiponectin)水平, 抑制单核细胞_衍生微粒和单核细胞在内皮的粘附;氨氯地平(长效二氢吡啶类钙通道阻滞)具有与此型通道无关的多效性、抗炎作用: 抑制脂多醣诱导大鼠主动脉平滑肌细胞产生的TNF α 、IL_1 β 、自由基及诱生型NOS[46], 抑制受损血管内皮细胞表达多种炎症因子。提示二氢吡啶类钙拮抗剂具有降压外的抗炎和抗氧化作用, 可适用于高血压合并动脉粥样硬化的患者。

通过干预炎症过程对高血压的有益作用, 进一步阐明高血压及其并发症的炎症机制, 有助于拓展对高血压防治的思路和策略, 从而降低高血压及其并发症的发病率和死亡率。

最热点击



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

相关文章



▶ 炎症与高血压

2011-12-14

加入收藏夹

复制给朋友

分享到外站

评论内容

请文明上网, 文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页, 共1页

▼ 下一页

关于我们 | 合作伙伴 | 特色服务 | 客户留言 | 免责声明 | 学术团队 | 学术动态 | 项目合作 | 招贤纳士 | 联系方式



电话: 400-6089-123 029-68590970 68590971 68590972 68590973 传真: 029-68590977
 服务邮箱: vip@yixue360.com QQ: 1254635326 (修稿) QQ: 545493140 (项目合作)
 Copyright @ 2007 - 2012 www.yixue360.com, All Rights Reserved 陕ICP备:08003669号