

静脉盐负荷对高血压盐敏感者肾脏 PGI₂ 及 TXA₂ 的影响及盐敏感性高血压的胰岛素抵抗

叶涛, 刘治全, 刘杰, 朱丹军, 郑勇(西安交通大学第一医院心内科, 陕西 西安 710061)

摘要: 目的 观察急性静脉盐水负荷对高血压盐敏感者肾脏 PGI₂ 及 TXA₂ 的影响及盐敏感性高血压的胰岛素抵抗情况。方法 测定 53 例已确定盐敏感性的高血压患者急性盐水负荷前后 24 h 尿 6-酮 PGF_{1α} 及 TXB₂ 的排泄量, 并在受试者中进行葡萄糖耐量及胰岛素释放试验。结果 静脉盐水负荷后, 盐敏感者 24 h 尿 6-酮 PGF_{1α} 的排泄量明显较盐不敏感者为低[(316±57) vs (371±68) pg/min, $P<0.01$], 负荷后的减少幅度前者明显高于后者[(197±99) vs (136±101) pg/min, $P<0.01$]。而盐负荷后盐敏感者尿 TXB₂ 的排泄量及负荷后的增加幅度均明显较盐不敏感者为高[(394±32) vs (359±44) pg/min, $P<0.01$]; (80±47) vs (47±45) pg/min, $P<0.01$]。盐敏感者空腹及糖负荷后各时点血糖、血胰岛素水平均显著高于盐不敏感者($P<0.05$), 而胰岛素敏感性指数则明显低于盐不敏感者(0.013±0.003 vs 0.018±0.004, $P<0.01$)。结论 急性静脉盐水负荷对高血压盐敏感及盐不敏感者肾脏 PGI₂ 及 TXA₂ 代谢的影响有明显差异, 使高血压盐敏感者肾源性 PGI₂ 减少而 TXA₂ 增加, 此异常可能与盐敏感性高血压的发病有关; 盐敏感者胰岛素抗性较盐不敏感者高。

关键词: 盐敏感性高血压; 前列环素; 血栓烷素 A₂; 胰岛素抵抗

中图分类号: R544.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-2588(2005)01-0102-04

Insulin resistance and effects of intravenous acute saline load on renal production of prostaglandin I₂ and thromboxane A₂ in salt-sensitive hypertensive patients

YE Tao, LIU Zhi-quan, LIU Jie, ZHU Dan-jun, ZHENG Yong

Department of Cardiology, First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To investigate insulin resistance and the effects of intravenous acute saline load on renal production of prostaglandin I₂ (PGI₂) and thromboxane A₂ (TXA₂) in salt-sensitive hypertensive patients. **Methods** The 24-hour excretion of urinary 6-keto-prostaglandin F (PGF) 1α and thromboxane B₂ were measured before and after intravenous acute saline load in 53 hypertensive patients whose salt sensitivity had been determined. Oral glucose tolerance test and insulin release test were performed in all the subjects. **Results** after intravenous acute saline load, the 24-hour excretions of urinary 6-keto PGF 1α were significantly lower in salt-sensitive (SS) hypertensive patients than that in non-salt-sensitive (NSS) ones (316±57 pg/min vs 371±68 pg/min, $P<0.01$), and the decrease from baseline was much greater in SS group than that in NSS group (197±99 pg/min vs 136±101 pg/min, $P<0.01$). Both 24 hour urinary excretion of TXA₂ and the increase in urinary excretion of TXA₂ were significantly greater in SS hypertensive patients than those in NSS ones after salt loading (394±32 pg/min vs 359±44 pg/min, $P<0.01$, and 80±47 pg/min vs 47±45 pg/min, $P<0.01$, respectively). The plasma glucose and insulin concentrations in every time point were much higher in SS hypertensive subjects than that in NSS ones, and the former group had lower insulin sensitivity index than the latter (0.013±0.003 vs 0.018±0.004, $P<0.01$) **Conclusion** Saline load produces significantly different effects on renal production of PGI₂ and TXA₂ in SS and NSS hypertensive patients, and these changes may be related to the pathophysiology of SS hypertensive patients after acute salt loading. Insulin resistance is greater in SS hypertensive patients than in NSS ones.

Key words: salt-sensitive hypertensive; prostacyclin; thromboxane A₂; insulin resistance

研究表明, 高血压患者中可能存在前列腺素代谢异常^[1]。作为高血压的一个中间遗传表现型, 血压正常的盐敏感者即已有胰岛素抗性增加^[2]。盐敏感者盐负荷后血压升高, 存在肾脏排钠缺陷^[3,4]。肾脏合成的前列环素(PGI₂)和血栓烷素 A₂(TXA₂)对水盐代谢、血压调控有重要影响^[5]。但盐负荷对高血压盐敏感者

肾脏 PGI₂、TXA₂ 的代谢有何影响则尚不清楚。本研究旨在观察高血压盐敏感者急性盐水负荷试验前后尿 6-酮 PGF_{1α} 及 TXB₂ 排泄量的变化, 并在受试者中进行葡萄糖耐量及胰岛素释放试验, 以深入了解盐对高血压盐敏感者肾源性前列腺素代谢的影响及盐敏感性高血压的胰岛素抗性。

收稿日期: 2004-08-10

作者简介: 叶涛 (1968-), 男, 1991 年毕业于西安医科大学, 现为博士研究生, 主治医师, 电话: 13002926105, E-mail: Yetao8@sina.com

1 资料和方法

1.1 研究对象

2003 年 3~8 月在我院临床确诊的 53 例原发性

高血压患者(确诊标准参照 1999 WHO/ISH 高血压防治指南^[6],即未服抗高血压药情况下,收缩压≥ 18.7 kPa 和 / 或舒张压≥ 12.0 kPa),选自西安市两个社区的定点人群。其中男性 41 例、女性 23 例,平均年龄(44.6±7.1)岁。所有入选对象排除继发性高血压、冠心病、糖尿病及肾功能损害。所有受试者试验前停用降压药 2 周以上。

1.2 急性静脉盐水负荷试验

采用快速静脉输注生理盐水与呋塞米缩容试验相结合的方法^[7]。所有受试对象于上午 8:00 测量血压 3 次,取其平均值作为基础血压,其后于 4 h 内静脉滴注 0.9%生理盐水 2 000 ml,随后口服呋塞米片剂 40 mg。试验过程中每 0.5 h 测量血压 1 次,直至服呋塞米 2 h 末。

1.3 敏感性判定

凡平均动脉压于盐水输注中至 4 h 末较基础状态升高与口服呋塞米后 2 h 末较服前下降之和≥ 2 kPa 者判为盐敏感者(SS),否则判为盐不敏感者(NSS)。

1.4 口服葡萄糖耐量试验和胰岛素释放试验

于静脉盐水负荷实验前二日进行。采用 75 g 葡萄糖口服负荷法。测定空腹、负荷后 60、120、180 min 的血糖及胰岛素。血糖用葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法测定(药盒购自温州东欧生物工程公司)。血胰岛素用放射免疫法测定(药盒由北京北方生物技术研究所提供)。

胰岛素敏感性指数(ISI)=1/(空腹血糖×空腹胰岛素);胰岛素曲线下面积(INSAUC)=1/2(空腹血糖+3 h 值)+1h 值+2 h 值。

1.5 实验室检查

1.5.1 尿标本留取 分别留取急性盐负荷前一日 24 h 全部尿液,盐负荷后 24 h 全部尿液于事先用去离子水冲洗并晾干的洁净容器中,记录尿量并各取标本

10 ml 装入试管中,-45 °C 冰箱保存待测。

1.5.2 尿 6-酮-PGF_{1α}、TXB₂ 测定 采用放射免疫法测定(试剂盒均由北京东亚免疫技术公司提供)。所有标本均采用平行双管测定,取均值。

1.5.3 尿钠测定 用火焰光度法。

1.6 统计分析

所有数据用 SPSS10.0 软件包行均数 *t* 检验。计量资料用均数±标准差表示。

2 结果

2.1 受试者的一般特点

53 例高血压者中共检出 30 例盐敏感者,检出率为 56%,与本实验室以往的结果相近^[8]。两组间血压、性别、年龄、体质量指数均无显著差异(表 1)。

表 1 受试者临床特征

Tab.1 Clinical characteristics of the patients

Group	n	Gender (Male/Female)	Age(y)	BMI (kg/m ²)	SBP(kPa)	DBP(kPa)
SS	30	18/12	45.1±6.7	24.6±2.7	22.3±0.9	13.2±0.5
NSS	23	12/11	44.2±5.9	23.7±3.0	21.6±0.9	12.9±0.4
Total	53	30/23	44.7±6.4	24.1±3.2	21.9±1.1	13.1±0.4

SS: Salt-sensitive hypertensive patients; NSS: Non-salt-sensitive hypertensive patients; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; BMI: Body mass index; 1 kPa=7.5 mmHg

2.2 盐敏感高血压者与胰岛素抵抗

盐敏感性高血压患者口服葡萄糖耐量及同步胰岛素释放试验各时点血糖浓度及胰岛素浓度均明显高于盐不敏感者。进一步分析显示,盐敏感者胰岛素曲线下面积也明显高于盐不敏感者[(192.6±20.7) vs (182.0±13.6) mmol/h·L⁻¹,*P*<0.05],但胰岛素敏感性指数却较盐不敏感者明显为低(0.013±0.003 vs 0.018±0.004,*P*<0.01)。见表 2。

表 2 高血压盐敏感与盐不敏感者口服葡萄糖耐量及同步胰岛素释放试验结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.2 Comparison of oral glucose tolerance test and insulin release test between SS and NSS groups (Mean±SD)

Group	n	Oral glucose tolerance test (mmol/L)				Insulin release test (μU/ml)			
		FPG	60 min	120 min	180 min	FINS	60 min	120 min	180 min
SS	30	5.6±0.4*	8.8±0.9*	7.6±0.5*	6.5±0.4*	17.1±2.4*	94.7±10.0*	79.9±9.7**	25.7±4.0*
NSS	23	5.1±0.6	7.9±0.9	7.2±0.6	6.1±0.4	15.6±2.1	89.2±7.0	68.7±8.3	22.1±4.9
Total	53	5.3±0.6	8.5±1.0	7.5±0.6	6.4±0.5	16.5±2.4	92.1±9.1	24.8±9.7	23.8±4.6

FPG: Fasting plasma glucose; FINS: Fasting plasma insulin; **P*<0.05, ***P*<0.01 vs NSS group

2.3 两组间盐负荷前后 24 h 尿 6-酮-PGF_{1α} 排泄量的及尿钠排泄量的比较

静脉盐负荷前盐敏感与盐不敏感者尿 24 h 尿 6-酮 PGF_{1α} 排泄量相近;盐负荷后,盐敏感者尿 6-酮 PGF_{1α} 的排泄量显著低于盐不敏感者,盐敏感者负荷

后的减低幅度显著高于盐不敏感者;盐敏感者盐负荷后尿 24 h 钠排泄显著高于盐不敏感者(表 3)。

2.4 两组间盐负荷前后 24 h 尿 TXB₂ 排泄量的比较

负荷前高血压盐敏感者与盐不敏感者 24 h 尿 TXA₂ 排泄量无明显差异,而负荷后盐敏感者 24 h 尿

表 3 盐敏感与盐不敏感者盐水负荷前后 24 h 尿 6-酮 PGF_{1α} 排泄量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Twenty-four-hour urinary 6-keto PGF_{1α} excretion and urine sodium excretion in SS and NSS patients before and after saline load (Mean±SD)

Group	n	Urinary sodium excretion(mmol/24 h)		Urinary 6-keto PGF _{1α} (pg/min)		Decreased value of urinary 6-keto PGF _{1α} (pg/min)
		before saline load	after saline load	before saline load	after saline load	
SS	30	236±40	247±62**	506±94	316±32**	197±99**
NSS	23	238±45	282±71	508±86	371±68	136±101
Total	53	237±42	264±68	507±89	339±68	148±98

**P<0.01 vs NSS group

TXB₂ 的排泄量显著高于盐不敏感者；其负荷后的增加幅度亦较盐不敏感者为高(表 4)。

表 4 盐敏感与盐不敏感者盐水负荷前后 24 h 尿血栓烷素 A₂ 排泄量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Urinary TXB₂ excretion in SS and NSS subjects before and after saline load (Mean±SD)

Group	n	Urinary TXB ₂ (pg/min)		Increase magnitude of urinary TXB ₂ (pg/min)
		before saline load	after saline load	
SS	30	315±22	394±32**	79±39**
NSS	23	312±23	359±44	47±45
Total	53	313±23	379±42	64±42

**P<0.01 vs NSS group

3 讨论

本研究结果显示,急性静脉盐负荷可使盐敏感者肾脏 PGI₂ 减少而 TXA₂ 增高。对高血压盐敏感者与盐不敏感者肾脏前列腺素 PGI₂ 及 TXA₂ 代谢的影响程度明显不同。盐敏感高血压患者胰岛素抵抗较盐不敏感者严重。

盐敏感性高血压是高血压的一个中间遗传表现型,存在诸多的生理、生化异常;其中,肾脏的排钠障碍处于心环节。本研究显示,高血压盐敏感者盐负荷后其尿钠排泄量明显较盐不敏感者为低,亦提示盐敏感者存在排钠障碍。已有的研究提示血压正常的盐敏感者已存在胰岛素抵抗,本实验室对少年儿童的研究^[8]亦发现,盐敏感者血胰岛素水平高于盐不敏感者,血胰岛素水平偏高者口服盐水负荷后血压上升幅度明显增加。

本实验中高血压盐敏感者空腹及糖耐量试验与同步胰岛素释放试验各时点血糖浓度、血胰岛素水平、胰岛素曲线下面积均明显高于盐不敏感者,而胰岛素敏感性指数却明显低于盐不敏感者,表明盐敏感性高血压者有胰岛素抗性增加的现象。动物及人体试验均提示,盐敏感性高血压可能与肾脏 20-羟二十碳四烯酸(20-HETE)依赖的促尿钠排泄功能受损有关^[9];胰岛素能抑制细胞色素 P4504A 从而使 20-HETE 合成

减少,使肾脏近端小管特别是髓袢升支粗段钠重吸收增加^[10]。此外,慢性高胰岛素血症(和/或胰岛素抵抗)可抑制胰高血糖素刺激的肝 cAMP 的产生,影响近端小管钠的重吸收,使 cAMP 的利钠效应减弱^[11]。胰岛素抵抗还可使内源性醛类升高,而醛类与血管钙通道结合可使细胞内 Ca²⁺ 增高,血压升高^[12]。此外,胰岛素可通过增加交感神经活性、刺激血管平滑肌增殖等作用而使血压升高,虽然研究提示盐敏感性高血压胰岛素抵抗可能有其独特的分子机制,但目前尚未明确^[13]。

肾内多个部位均合成前列腺素。PGI₂ 及 TXB₂ 是肾内主要的前列腺素,尿中 PGI₂ 的代谢产物主要有两种:6-酮-PGF_{1α} 和 2,3-二去甲基-6-酮-PGF_{1α},尿中 TXA₂ 的代谢产物主要有 TXB₂ 和 11-脱氢 TXB₂;其中,尿 6-酮-PGF_{1α}/TXB₂ 可分别反映肾源性 PGI₂ 与 TXA₂ 的水平,而尿 2,3-二去甲基-6-酮-PGF_{1α} 和 11-脱氢 TXB₂ 可反映循环中 PGI₂ 和 TXA₂ 的水平^[14]。PGI₂ 通过维持肾小管细胞两侧的离子梯度,抑制肾小管 Na⁺ 的重吸收;还能降低血管平滑肌对缩血管物质的敏感性;通过交感神经末梢的前列腺素受体抑制肾素释放;并能抑制肾小管髓袢升支粗段和远端小管 Na⁺、Cl⁻ 的重吸收。此外,PGI₂ 尚可舒张肾小球入、出球小动脉,从而降低肾小球毛细血管内压^[15]。PGI₂ 肾动脉灌注可引发显著的利钠效应。而 PGI₂ 合成不足可减弱盐敏感者的压力-利尿钠效应,使压力-利尿钠曲线趋向更高的血压水平。使用环氧化酶抑制剂减少 PGI₂ 合成导致肾血管阻力增加、对血管紧张素 II 等加压激素的反应增强、增强血管加压素的抗利尿作用并减弱压力-利尿钠效应^[16]。而刺激 PGI₂ 产生的药物则可减低盐敏感大鼠食高盐饲料后血压的升高。TXA₂ 可使肾小管周围血管阻力增加及肾皮质血流量减少,皮质血流量减少又会导致肾间质压的下降,使钠重吸收增多^[17]。盐负荷使盐敏感大鼠尿 PGI₂ 排泄减低而盐不敏感大鼠则增高;高盐能使大鼠肾脏 TXA₂ 合成酶的表达水平增高^[18]。而在一些高血压大鼠模型中使用血栓烷素合成酶抑

制剂减少 TXA₂ 合成则可降低血压^[19]。高盐能使盐敏感大鼠的氧化应激增强,一氧化氮灭活增多,氧自由基增加,而此可抑制前列腺素合成酶并刺激 PGH₂ 合成酶,其结果是使 PGI₂ 生成减少而 TXA₂ 合成增加^[20,21]。肾脏合成 PGI₂ 减少而 TXA₂ 合成增加可导致肾脏血流动力学改变、肾脏压力-利尿钠曲线趋向更高的血压水平、钠重吸收增加等而致钠水潴留,血压增高。

本研究显示盐敏感者盐负荷后肾脏 PGI₂ 明显低于盐不敏感者,而 TXA₂ 则明显高于盐不敏感者。提示盐敏感者盐负荷后存在肾脏前列腺素代谢的异常,而此肾脏前列腺素代谢的改变可能通过影响肾脏血流动力学、肾脏压力-利尿钠曲线及对肾小管钠水重吸收的直接作用等而影响盐敏感者对盐负荷后的血压反应及肾脏钠水的排泄。

参考文献:

- [1] Palmgren E, Widgren B, Aurell M, *et al.* Increased renal vascular sensitivity to angiotensin II in hypertension is due to decreased response to prostaglandins[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(5): 969-76.
- [2] 刘治全. 盐敏感性高血压[A]. 见: 刘力生. 高血压[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 512-25.
- [3] Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, *et al.* Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(12): 913-23.
- [4] Chioloro A, Wurzner G, Burnier M. Renal determinants of the salt sensitivity of blood pressure[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, 16(3): 452-8.
- [5] Cheng HF, Harris RC. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension [J]. *Hypertension*, 2004, 43(3): 525-30.
- [6] Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension: Guidelines for the management of hypertension[J]. *J hypertens*, 1999, 17(2): 151-83.
- [7] Sullivan JM. Salt sensitivity: definition, conception, methodology and long-term issues[J]. *Hypertension*, 1991, 17(1 Suppl): I61-8.
- [8] 刘治全. 盐与高血压[M]. 北京: 北京医科大学协和医科大学联合出版社, 1997. 4.
- [9] Laffer CL, Laniado-Schwartzman M, Wang MH, *et al.* Differential regulation of natriuresis by 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in human salt-sensitive versus salt-resistant hypertension[J]. *Circulation*, 2003, 107(4): 574-8.
- [10] Laffer CL, Laniado-Schwartzman M, Nasjletti A, *et al.* 20-HETE and circulating insulin in essential hypertension with obesity [J]. *Hypertension*, 2004, 43(2): 388-92.
- [11] Strazzullo P, Galletti F, Barba G. Altered renal handling of sodium in human hypertension: short review of the evidence [J]. *Hypertension*, 2003, 41(5): 1000-5.
- [12] Vasdev S, Gill V, Longrich L, *et al.* Salt-induced hypertension in WKY rats: prevention by alpha-lipoic acid supplementation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 254(1-2): 319-26.
- [13] Ogiwara T, Asano T, Fujita T. Contribution of salt intake to insulin resistance associated with hypertension[J]. *Life Sci*, 2003, 73(5): 509-23.
- [14] Angoli GC, Borgatti R, Cacciari M, *et al.* Renal prostanoids: physiological relevance in healthy salt-depleted women [J]. *Clin Physiol*, 1999(1), 19: 22-31.
- [15] Imig, JD, Kitiyakara C, Wilcox CS. Arachidonate metabolites[A]. Seldin DE, Giebish G. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*[M]. New York: Lippincott Williams & Wilkens, 2000. 875-89.
- [16] Eras J, Perazella MA. NSAIDs and the kidney revisited: are selective cyclooxygenase-2 inhibitors safe[J]? *Am J Med Sci*, 2001, 321(3): 181-90.
- [17] Silldorff EP, Hilbun LR, Pallone TL. Angiotensin II constriction of rat vasa recta is partially thromboxane dependent hypertension [J]. 2002, 40(4): 541-6.
- [18] Wilcox CS, Welch WJ. Thromboxane synthase and TP receptor mRNA in rat kidney and brain: effects of salt intake and ANG II[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003, 284(3): F525-31.
- [19] Lariviere R, Moreau C, Rodrigue ME, *et al.* Thromboxane blockade reduces blood pressure and progression of renal failure independent of endothelin-1 in uremic rats [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2004, 71(2): 103-9.
- [20] Meng S, Cason GW, Gannon AW, *et al.* Oxidative stress in Dahl salt-sensitive hypertension[J]. *Hypertension*, 2003, 41(6): 1346-52.
- [21] Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 284(4): R893-912.