

· 综述 ·

正常高值血压人群血清炎性标志物研究进展

赵琳 孟旭 周宪梁

(北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院心血管内科, 北京 100037)

【摘要】 正常高值血压范围为收缩压在 120 ~ 139 mm Hg 和/或舒张压在 80 ~ 89 mm Hg 的血压水平。正常高值血压人群后续进展为心血管疾病的风险增加。炎症反应在心血管疾病的发展中起重要作用,但有关正常高值血压和炎症反应之间的研究却十分有限。现总结主要炎症因子如 C 反应蛋白、白介素-17、白介素-6、肿瘤坏死因子、唾液酸和同型半胱氨酸等在正常高值血压人群中的变化,以期对正常高值血压的机制研究、高危人群的筛选以及心血管疾病的防治提供帮助。

【关键词】 正常高值血压;炎症因子;致病机制

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.002

Serum Inflammatory Markers in Population with High Normal Blood Pressure

ZHAO Lin, MENG Xu, ZHOU Xianliang

(Department of Cardiology, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 High normal blood pressure is defined as a systolic blood pressure of 120 ~ 139 mm Hg and/or diastolic blood pressure of 80 ~ 89 mm Hg. People with high normal blood pressure have an increased risk of developing cardiovascular disease later in life. Although inflammatory reaction plays an important role in the development of cardiovascular disease, the studies on prehypertension and inflammatory responses are scarce. The purpose of this study is to summarize the changes of major inflammatory factors such as C-reactive protein, interleukin 17, interleukin 6, tumor necrosis factor, sialic acid and homocysteine in prehypertensive population. This information will hopefully help with the mechanism research of high normal blood pressure, screening the high-risk groups and the prevention of cardiovascular events.

【Key words】 High normal blood pressure; Inflammatory factors; Pathogenic mechanism

Robinson 和 Bruce^[1] 于 1939 年首次将收缩压在 120 ~ 139 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 和/或舒张压在 80 ~ 89 mm Hg 范围内的血压命名为“初期的高血压”。基于之后 60 余年的研究,研究者发现与最佳血压人群(血压 < 120/80 mm Hg)相比,正常高值血压者进展为高血压或其他心血管疾病的风险明显增加。2003 年,美国国家高血压预防、诊断、评价与治疗联合委员会发布的第 7 次报告^[2] 将收缩压在 120 ~ 139 mm Hg 和/或舒张压 80 ~ 89 mm Hg 的血压定义为高血压前期。2018 年中国高血压指南^[3] 将此范围内的血压定义为“正常高值血压”。近年来关于正常高值血压的致病机制、长期风险和干预利弊一直争议不断。研究已证实炎症反应参与诸多疾病的发生过程,在心血管疾病的发展中亦有重要作用。但有关正常高值血压与炎症反应之间的联系仍十分有限。现总结正常高值血压人群血清

炎性标志物的研究进展,以期对正常高值血压相关疾病的机制研究、高危人群的预测及心血管事件的防治提供帮助。

1 流行病学

美国^[4] 和中国^[5] 的正常高值血压人群占比均超过 30%。血压正常高值的发生受诸多因素^[5-7] 的影响,如年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、腰围、教育程度和种族等。中国的一项观察性研究^[6] 显示,血压正常高值的发生率类似倒转的 U 型曲线。在女性的 48 ~ 57 岁年龄段及男性 38 ~ 47 岁的年龄段存在一个患病高峰 ($P < 0.001$)。另一项关于中国人群^[5] 的观察研究表明,男性的血压正常高值超出女性的两倍余 ($OR\ 2.076, 95\% CI\ 1.952 \sim 2.208$)。腹型肥胖、肥胖 ($BMI \geq 28\ kg/m^2$) 或超重 ($24\ kg/m^2 \leq BMI < 28\ kg/m^2$) 可增加正常高值血压的发生率,这些发现对于选择高危人群具有一定帮助。

基金项目:国家重点研究发展计划(2016YFC1300100);CAMS 医学创新基金(2016-I2M-1-002);协和医学院青年基金(2017-XHQN07)

通信作者:周宪梁, E-mail: zhouxianliang0326@hotmail.com

2 靶器官损害

随着人口老龄化,如未有效地对血压进行预防性监测,高血压患者的数量会进一步增加。已有研究证实正常高值血压的人群后期进展为高血压的风险比最佳血压人群高^[8-9]。基线血压越高的正常高值血压者在后期发生高血压的可能性越大。对于年龄 ≥ 35 岁的人群,血压在 120~129/80~84 mm Hg 范围内的人群进展为高血压的风险比最佳血压人群增加 2~4 倍。而血压在 130~139/85~89 mm Hg 范围内的人群进展为高血压的风险比最佳血压人群增加 5~12 倍^[8]。同时,与最佳血压人群相比,正常高值血压人群患其他心血管疾病的危险亦增加^[10-11]。正常高值血压者发生心血管疾病的危险是最佳血压人群的 1.44 倍(95% CI 1.35~1.53),卒中的风险为 1.73 倍(95% CI 1.61~1.85),心肌梗死的风险为 1.79 倍(95% CI 1.45~2.22)。当血压超过 115/75 mm Hg 时,中老年人(40~69 岁)的缺血性心脏病、卒中以及其他血管疾病相关的死亡率会随血压升高而升高,收缩压每增加 20 mm Hg(或舒张压增加 10 mm Hg)会给死亡率带来 2 倍的差异^[12]。事实上不仅心血管系统,正常高值血压对泌尿系统^[13]和神经系统^[14]的不良影响亦被证实。

3 炎症反应

炎症反应参与各种疾病的病理生理机制,如冠心病、代谢综合征和异常凝血过程等。炎症反应被认为是心血管疾病发病机制中起关键作用的因素之一。动脉粥样硬化是冠心病的标志,炎症反应在动脉粥样硬化的所有阶段都起着至关重要的作用。炎症反应有助于动脉粥样硬化斑块的进展以及增加颈内动脉斑块的不稳定性,进而导致急性血栓栓塞障碍,增加冠心病及其并发症的发病风险^[15]。

4 正常高值血压与炎症反应

高血压是一种促炎状态^[16],高血压通过增加炎症因子如细胞因子、急性时相反应蛋白和细胞黏附分子等的表达来发挥促炎作用,增强的炎症反应会导致器官结构和功能的改变。目前有关正常高值血压和炎症反应之间的研究十分有限。有研究人员发现正常高值血压人群的炎症指标有升高,这为正常高值血压者的心血管疾病患病风险增加提供了基础证据支持。

5 正常高值血压人群的炎性标志物

正常高值血压者的促炎性细胞因子水平已发生显著变化,这提示炎症反应在正常高值血压进展为高血压的过程中发挥作用。

5.1 C 反应蛋白

C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)是心血管疾病患者死亡率和发病率的重要预测因子,它是与心

肌梗死和卒中风险增加相关的炎症标志物。升高的 CRP 可损害血管内皮细胞,减少一氧化氮的释放和血管收缩^[17]。CRP 可增加内皮素的释放,内皮素收缩血管并促进血管平滑肌细胞增殖,这与动脉粥样硬化的进展有关^[18]。

正常高值血压人群的 CRP 已有所升高。ATTICA 研究表明正常高值血压人群的收缩压和舒张压的升高与 CRP 水平呈正相关(收缩压: $r=0.10, P<0.001$;舒张压: $r=0.09, P<0.003$)^[19]。之后的 5 年随访研究发现,CRP 升高的正常高值血压者后期进展为高血压的风险增加(CRP 每升高 1 mg/L;OR 1.12, 95% CI 1.05~1.20)^[20]。Zhang 等^[21]的研究显示在蒙古人群中,升高的 CRP 会增加血压升高的风险。此外,有研究也发现升高的超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)会增加血压正常高值的发生风险^[22-23]。Mozos 等^[24]的研究表明血压正常高值人群中的 hs-CRP 水平已经升高,也证明了血压正常高值人群中升高的 hs-CRP 是预估动脉硬化的敏感指标。但 Pan 等^[25]在彝族人群的调查研究显示 hs-CRP 水平在彝族人群中普遍升高,不支持 hs-CRP 是彝族正常高值血压人群的危险因素,这提示 hs-CRP 的水平可能与种族有关,需进一步的研究明确。

在美国的一项前瞻性研究显示,无论处于何种血压范围,CRP 升高的人群后续进展为高血压的风险增加^[26],这提示血压升高与 CRP 水平的升高可能互为因果,最终形成恶性循环,加速心血管事件的发生。但需要注意的是,这项研究的研究对象仅限为女性,男性人群的特点需进一步研究。

5.2 促炎性细胞因子

促炎性细胞因子通过调节急性期蛋白的合成而与心血管疾病相关,目前较多报道的炎症因子有白介素(IL)-17、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等。

IL-17 可由 T 细胞释放,通过增加外周动脉阻力和动脉重塑进而产生更严重的高血压。研究发现 IL-17 水平升高与正常高值血压的血压水平有关。一项关于 40~70 岁的人群研究^[27]发现,正常高值血压者 IL-17 的平均水平高于最佳血压组(7.0 ng/L vs 5.10 ng/L, $P<0.01$)。校正因素后的线性回归模型也显示 IL-17 的升高与收缩压水平呈正相关($P<0.05$)。这再次表明,血压的升高与炎症反应可能互为因果,最终形成恶性循环,打破这一循环的策略可能有助于防治高血压及相关并发症的发生。

IL-6 与冠心病死亡率独立相关^[28],正常高值血压者有更高水平的 IL-6($P=0.0003$)^[29]。ATTICA 数据的研究^[19]发现,正常高值血压者有更高水平的 TNF- α

($P < 0.05$), TNF- α 水平与收缩压和舒张压均呈正相关 ($P < 0.05$)。王变丽等^[30]的研究也显示在血压正常高值人群中的 TNF- α 水平较最佳血压人群显著升高 ($P < 0.05$), 提示该人群的血管内皮细胞功能已存在损害。但在最佳血压人群中, 升高的 IL-6 和 TNF- α 是否会影响高血压的进展需进一步研究。

5.3 唾液酸

唾液酸是一种急性期蛋白, 它与心血管疾病的发病率和死亡率增加有关, 在包括心肌梗死和原发性高血压在内的各种心血管疾病患者中唾液酸的浓度较高。唾液酸会引起炎症, 促进血小板血栓形成, 改变血管内皮细胞功能并影响血脂代谢, 引起血管平滑肌损伤, 从而引起动脉粥样硬化并升高血压^[31]。有研究表明唾液酸的升高与正常高值血压的发生有关, 正常高值血压者的唾液酸水平高于健康对照组 ($P = 0.015$), 唾液酸的水平与收缩压 ($P = 0.01$) 和舒张压 ($P = 0.04$) 的升高独立相关^[22]。柏居林等^[32]的研究也显示唾液酸的水平与血压呈正相关性 ($P < 0.05$), 血压正常高值人群的唾液酸水平高于最佳血压人群组 ($P < 0.05$)。这提示唾液酸水平能预测高血压的早期进展, 有助于临床尽早采取防治手段。

5.4 血清同型半胱氨酸

高半胱氨酸血症被认为是主要的心血管危险因素之一。与最佳血压人群相比, 正常高值血压者的同型半胱氨酸水平较高 ($P < 0.05$)^[33]。侯惠丽等^[34]的研究显示升高的同型半胱氨酸是正常高值血压进展为高血压的危险因素 ($P < 0.001$)。Liu 等^[35]的一项关于 18 ~ 60 岁的中国人群的研究发现, 血压正常高值合并高同型半胱氨酸血症是颈动脉内膜厚度增加的独立危险因素 ($OR\ 1.485, 95\%\ CI\ 1.047 \sim 2.108, P < 0.05$)。这些研究提示监测血清同型半胱氨酸水平有助于血压正常高值者的危险分层及早期干预。

5.5 C3 水平

C3 是补体相关免疫系统及炎症反应的重要组成部分。C3 的升高可导致血管损伤^[36], C3 的蛋白水解片段也可诱导血管平滑肌细胞过度产生血管紧张素 II^[37]。通过对比最佳血压人群和正常高值血压者的 C3 水平^[38], 正常高值血压者倾向于拥有高水平的 C3, 而高浓度的 C3 水平也与血压正常高值的发生呈正相关 (男性: $OR\ 1.71, 95\%\ CI\ 1.35 \sim 2.17$; 女性: $OR\ 1.4, 95\%\ CI\ 1.07 \sim 1.84$)。

5.6 其他

在校正潜在影响因素后, 正常高值血压者的淀粉样蛋白 A 和白细胞计数水平升高亦有报道^[19], 这些标志物与血压水平亦存在相关性。

6 局限性

目前研究存在一些局限性: (1) 糖尿病、高胆固醇血症、服用药物、饮酒和吸烟等情况会影响炎症的存在和炎症标志物的水平。部分研究有对年龄、性别、身体活动和肥胖等混杂因素进行调整, 但因样本的局限性, 仍难以适用至全部人群。(2) 炎症因子水平的增高可能引起血压的升高, 但与之相关的具体炎症因子的阈值目前还尚未确定。

7 总结

正常高值血压人群的高血压或其他心血管疾病的发生率和死亡率已开始升高, 此范围的血压对人体其他系统亦有不良影响。正常高值血压与炎性标志物之间的关联提示其可能是一个炎症状态, 而炎症状态的存在会加剧心血管疾病的进展。对正常高值血压人群进行炎性指标的监测及干预有望减少正常高值血压向高血压转化, 减少相关并发症的发生率和死亡率。而积极抗炎是否可作为潜在的高血压防治策略, 仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Robinson SC, Brucer M. Range of normal blood pressure: a statistical and clinical study of 11,383 persons[J]. *Arch Intern Med*, 1939, 64(3): 409-444.
- [2] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; the JNC 7 report[J]. *JAMA*, 2003, 289(19): 2560-2572.
- [3] Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension—a report of the revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(3): 182-241.
- [4] Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem[J]. *Arch Intern Med*, 2004, 164(19): 2126-2134.
- [5] Xu T, Liu J, Zhu G, et al. Prevalence of prehypertension and associated risk factors among Chinese adults from a large-scale multi-ethnic population survey[J]. *BMC Public Health*, 2016, 16(1): 775.
- [6] Chen CY, Yuan ZP. Prevalence and risk factors for prehypertension and hypertension among adults in Central China from 2000-2011[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2018, 40(8): 734-743.
- [7] Selassie A, Wagner CS, Laken ML, et al. Progression is accelerated from prehypertension to hypertension in blacks[J]. *Hypertension*, 2011, 58(4): 579-587.
- [8] Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9294): 1682-1686.
- [9] Faselis C, Doulmas M, Kokkinos JP, et al. Exercise capacity and progression from prehypertension to hypertension[J]. *Hypertension*, 2012, 60(2): 333-338.
- [10] Guo X, Zhang X, Guo L, et al. Association between pre-hypertension and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2013, 15(6): 703-716.
- [11] Han M, Li Q, Liu L, et al. Prehypertension and risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of 47 cohort studies[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(12): 2325-2332.
- [12] Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood

- pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies[J]. *Lancet*, 2002, 360(9349):1903-1913.
- [13] Huang Y, Cai X, Zhang J, et al. Prehypertension and incidence of ESRD: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(1):76-83.
- [14] Huang Y, Cai X, Li Y, et al. Prehypertension and the risk of stroke: a meta-analysis[J]. *Neurology*, 2014, 82(13):1153-1161.
- [15] Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization[J]. *Stroke*, 2006, 37(7):1923-1932.
- [16] Dinh QN, Drummond GR, Sobey CG, et al. Roles of inflammation, oxidative stress, and vascular dysfunction in hypertension[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:406960.
- [17] Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis[J]. *Circulation*, 2002, 106(8):913-919.
- [18] Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2000, 102(9):1000-1006.
- [19] Chrysoshoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA Study[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(7):568-573.
- [20] Pitsavos C, Chrysoshoou C, Panagiotakos DB, et al. Abdominal obesity and inflammation predicts hypertension among prehypertensive men and women: the ATTICA Study[J]. *Heart Vessels*, 2008, 23(2):96-103.
- [21] Zhang S, Xu T, Peng Y, et al. Combined action of C-reactive protein and lipid profiles on risk of hypertension and prehypertension in Mongolian adults in Inner Mongolia, China[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2014, 127(11):2016-2020.
- [22] Jinghua L, Tie Z, Ping W, et al. The relationship between serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein with prehypertension[J]. *Med Sci Monit*, 2014, 20:551-555.
- [23] 富玮辰, 王瑞英. 血清尿酸和超敏 C-反应蛋白在高血压前期的变化及临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(6):908-910.
- [24] Mozos I, Jianu D, Gug C, et al. Links between high-sensitivity C-reactive protein and pulse wave analysis in middle-aged patients with hypertension and high normal blood pressure[J]. *Dis Markers*, 2019, 2019:2568069.
- [25] Pan L, Li G, Wan S, et al. The association between high-sensitivity C-reactive protein and blood pressure in Yi people[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1):991.
- [26] Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension[J]. *JAMA*, 2003, 290(22):2945-2951.
- [27] Yao W, Sun Y, Wang X, et al. Elevated serum level of interleukin 17 in a population with prehypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2015, 17(10):770-774.
- [28] Langenberg C, Bergstrom J, Scheidt-Nave C, et al. Cardiovascular death and the metabolic syndrome: role of adiposity-signaling hormones and inflammatory markers[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(6):1363-1369.
- [29] Fung MM, Rao F, Poddar S, et al. Early inflammatory and metabolic changes in association with AGTR1 polymorphisms in prehypertensive subjects[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(2):225-233.
- [30] 王变丽, 任军梅, 药华, 等. 高血压前期人群血管炎性因子的临床分析[J]. *长治医学院学报*, 2017, 31(2):115-117.
- [31] Tseke P, Grapsa E, Stamatiopoulos K, et al. Correlations of sialic acid with markers of inflammation, atherosclerosis and cardiovascular events in hemodialysis patients[J]. *Blood Purif*, 2008, 26(3):261-266.
- [32] 柏居林, 王伟. 血清唾液酸、超敏 C 反应蛋白与高血压前期的关系及临床意义[J]. *临床医学研究与实践*, 2018, 3(27):111-112.
- [33] Talikoti P, Bobby Z, Hamide A. Hyperhomocysteinemia, insulin resistance and high hs-CRP levels in prehypertension[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(8):CC07-CC09.
- [34] 侯惠丽, 陈瑛, 吴萍, 等. 同型半胱氨酸水平对高血压前期患者进展为高血压的预测价值研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(22):2702-2706.
- [35] Liu B, Chen Z, Dong X, et al. Association of prehypertension and hyperhomocysteinemia with subclinical atherosclerosis in asymptomatic Chinese: a cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(3):e019829.
- [36] Shields KJ, Stolz D, Watkins SC, et al. Complement proteins C3 and C4 bind to collagen and elastin in the vascular wall: a potential role in vascular stiffness and atherosclerosis[J]. *Clin Transl Sci*, 2011, 4(3):146-152.
- [37] Han Y, Fukuda N, Ueno T, et al. Role of complement 3a in the synthetic phenotype and angiotensin II-production in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats[J]. *Am J Hypertens*, 2012, 25(3):284-289.
- [38] Bao X, Meng G, Zhang Q, et al. Elevated serum complement C3 levels are associated with prehypertension in an adult population[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(1):42-49.

收稿日期:2020-03-15