

细胞外基质代谢与动脉管壁弹性和脉压差的关系引起的关于高血压病治疗策略的新思考

孙伟 周元丽 王晓琳 李莉

【摘要】 原发性高血压病的反映指标包括收缩压、舒张压及脉压差。传统高血压病治疗方案的重点放在降低收缩压而较少涉及舒张压及脉压差的改善。本文旨在探讨一种通过改善血管壁弹性从而改善舒张压，缩小脉压差的新型治疗方案，以供临床参考。

【关键词】 脉压差；血管弹性；细胞外基质代谢

New insights in treatment strategy of hypertension by exploring the relationship between extracellular matrix metabolism, arterial elasticity and pulse pressure Sun Wei, Zhou Yuanli, Wang Xiaolin, Li Li. School of medicine and Life Sciences, University of Jinan Shandong Academy of Medical Science, Jinan 250062, China

Corresponding author, Li Li, E-mail: lili74@medmail.com.cn

【Abstract】 Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure serve as indicators of primary hypertension. Conventional treatment of hypertension mainly emphasizes systolic blood pressure rather than diastolic blood pressure or pulse pressure. This study aims to explore a novel treatment of hypertension by improving arterial wall elasticity to regulate diastolic pressure and reduce pulse pressure, providing reference for clinicians.

【Key words】 Pulse pressure; Vascular elasticity; Extracellular matrix metabolism

目前我们对于高血压病的定义、诊断及疗效的评价主要是以收缩压及舒张压的水平作为标准。然而，近年来越来越多的研究表明脉压差增大与心脏事件具有显著独立的密切关系。本文主要为通过探讨细胞外基质代谢的主要酶类对动脉管壁弹性的影响来提出一种关于改善脉压差的高血压病治疗策略的新思考。

一、脉压差增大与心脏事件发生的关系

原发性高血压病是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征。目前，我国采用的高血压病诊断标准为未使用降压药物的情况下诊室收缩压 ≥ 140 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mm Hg。另外，血压也可以分为两个部分：一是稳定部分 (平均动脉压)，二是脉动部分 (脉压差)。对于血管脉压差，除心搏量和左心射血速率外，最主要的决定因素是大动脉弹性和外周血管压力反射波。其中又是因为大动脉弹性减退

使脉搏波传导速度增快，使得反射波抵达中心动脉的时相由舒张期变为收缩期，从而导致收缩压升高，舒张压降低，脉压差增大^[1-2]。因此，归根结底，影响脉压差最主要的因素就是动脉管壁弹性。动脉弹性减退，使脉搏波在血管中的传播速度增快，这将增加收缩期压力对时间积分的面积，增加收缩期心脏负荷。同时也将减少舒张期压力对时间积分的面积，减少舒张期心脏供血。由于这种原因，脉压差的增大也导致了各种心脏事件发生率增加^[3-4]。有研究认为随着年龄的增长，收缩压和舒张压作为危险因素的影响程度也在发生变化^[5]。对于 60 岁以上的群体来说，舒张压与冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CAD) 的发生密切相关，而脉压差成为 CAD 发病率最强大的预测指标。最近的一些研究也证实了这种猜想。Cheng 等^[6]的研究结果显示脉压差是 CAD 发生的一个重要而独立的危险因素，脉压差每增加 5 mm Hg，CAD 患病的危

险性增加 29%。Rinne^[7] 研究显示脉压差增高与高血压病患者内皮功能障碍密切相关。Liu 等^[8] 和 Blumenthal 等^[9] 研究表明, 随着脉压差增大, 急性心血管事件的发生及多因素死亡均逐渐增加。也有研究显示脉压差是突发心血管事件重要而独立的危险因素, 而且并没有明显的种族及地区差异^[10]。这些研究均揭示了脉压差增大与心血管事件之间显著独立的密切关系。长期以来降压药物的应用均是以降低总外周血管阻力为着眼点, 虽也能降低脉压差, 但效果有限。本文旨在探讨可以通过改善动脉管壁弹性来降低脉压差的新型治疗途径。

二、影响动脉管壁弹性的因素

1. 高血压导致血管壁弹性的病理生理变化

是什么影响了动脉管壁的弹性呢? 除了在例如高龄、高血压、微量白蛋白尿等宏观层面上反映动脉弹性的指标外, 我们也应该关注血管功能改变中的病理生理变化。高血压病患者血管管壁成分改变主要表现为弹力纤维减少, 平滑肌细胞增殖和细胞外胶原成分增加。动脉僵硬度增加是源于其弹力薄板层的断裂和破碎, 管壁中胶原和弹性蛋白比值改变以及钙沉积。因此, 动脉管壁弹性减弱的主要原因是包括胶原和弹性蛋白在内的细胞外基质 (ECM) 的代谢失衡^[11-13]。

2. 影响动脉管壁弹性的酶类

在高血压引起动脉弹性减退从而导致脉压差增大的过程中关注 ECM 代谢的酶学十分重要。基质金属蛋白酶 (MMP) 及其组织抑制剂 (TIMP) 是胶原分解的关键酶, 而脯氨酰 4 羟化酶 (P4H) 是胶原合成的关键酶, 是促进胶原合成的关键因素^[14]。在高血压病理生理变化中, 血管壁是感受急慢性刺激并对其做出反应的器官, 结构和组成成分处于持续和复杂的变化中。血管外膜是在动脉血管功能下降时最早发生病理变化的血管结构^[15]。其主要的细胞类型是外膜成纤维细胞, 在机体系统调节下分泌 ECM, ECM 是存在于细胞之间的大分子蛋白质, 胶原是细胞外基质的重要组成部分。在动脉弹性发生减退的过程中, ECM 代谢紊乱, 在显微镜下表现为弹性纤维数量减少, 弹性膜出现断裂, 网孔间隙中胶原纤维增多, 纤维基质与平滑肌结合松散^[16]。MMP 与 TIMP 的失衡导致的弹性蛋白的分解断裂, P4H 表达异常导致的胶原合成大于分解, 是血管壁弹性纤维向胶原转化, 血管顺应性下降最根本的原因。

2.1 胶原分解的关键酶: MMP 及 TIMP

ECM 合成多于降解, 胶原蛋白异常表达是动脉弹性减退的重要病理变化。维持胶原的分解和合成平衡对于保证血管壁的正常功能具有十分重要的作用。胶原分解的关键酶 MMP 及 TIMP。正常动脉壁的主要成分是 I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白, 胶原蛋白的变化是动脉弹性减退的重要特点。MMP 是胶原的降解酶, TIMP 是其特异性的内源性抑制剂。MMP 介导的 ECM 的调整是血管弹性减退的重要原因^[17-19]。已被发现的 MMP 家族成员有五类: 第一类是胶原酶, 水解底物是纤维类胶原; 第二类是明胶酶, 水解底物是变性胶原; 第三类是基质水解酶类, 其水解底物比较广泛, 包括 III、IV、V 型胶原, 以及明胶、蛋白聚糖及糖蛋白等; 第四类是膜型-MMP, 其中 MMP-14 和 MMP-16 可以激活 MMP-2; 第五类为其他 MMP。MMP 的活性受 5 种形式的调节, 包括转录水平的调节、潜酶活化、特异性组织抑制因子、其他抑制因子和负反馈调节。它们都以酶原的形式分泌到 ECM 中, 并在适当的条件下被激活而发生生理作用, 例如 MMP 可以被体内的天然激活剂如胰蛋白酶、糜蛋白酶、组织蛋白酶 B 和 G、MMP 等所激活^[20-21]。TIMP 主要从两个方面抑制 MMP 的激活: 一是在酶原活化阶段阻碍 proMMP-1 的酶原自我激活; 二是在活化的 MMP 阶段直接与 MMP 形成紧密的 1:1 复合体, 进而抑制其活性。已发现的 TIMP 有四种, 包括 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4。许多因素刺激 TIMP 的表达如成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、表皮生长因子、佛波酯、IL-1 等, 而且不同的细胞和组织类型表达不同的 TIMP 表明每个 TIMP 的生理作用是有差别的。现发现 TIMP-1 由巨噬细胞和结缔组织产生, 受多种细胞因子的诱导, 广泛存在于体内; TIMP-2 随 MMP-2 的产生而产生; TIMP-3 只存在于 ECM 中; TIMP-4 在心脏中有高表达, 具有器官特异性^[22]。

2.2 胶原合成的关键酶: P4H

P4H 是胶原合成的关键酶, 是促进胶原合成的关键因素。人体内的 P4H 是一个具有 2 个 α 亚基和 2 个 β 亚基的四聚体, α 亚基是催化集团, 可分为三种形式, 为胶原合成的限速酶^[23]。P4H α 1 是大多数细胞中主要的存在形式, 所以理论上 P4H α 1 是促进胶原合成的主要动力; P4H α 2 仅存在于软骨细胞等有限的细胞中; P4H α 3 虽分布极广但表达量极低^[24]。P4H α 1 能有效地促进胶原的

合成,其作用机理是使前胶原肽链上的脯氨酸羟化,使 3 条对热不稳定的前胶原 α -多肽链互相缠绕成绳索状,转化为对热稳定的成熟胶原分子分泌到 ECM 中^[25]。所以 P4H 是通过胶原的翻译后修饰来促进胶原的成熟和分泌的。诚如上文所表述的, P4H α 1 是胶原合成的关键酶, MMP 是胶原降解的关键酶, MMP 和 TIMP 保持动态平衡关系共同维持胶原的代谢平衡。那么 P4H α 1 和 MMP 之间又是如何调节的呢?有研究表明, P4H α 1 除能发挥其生物学效应使效应底物 I、III 型胶原在血管壁表达量增高,还可以减轻炎症反应及抑制 MMP 的表达和活性,从而抑制胶原的降解,但具体机制还需进一步研究。许多因素可以影响 P4H 的表达,例如 TGF- β 1 可以促进 P4H 的产生,吸烟和炎症因子 TNF- α 和 IL-6 可抑制其表达,另外,环境因素如低氧可以刺激 P4H 的分泌^[25]。

3. 药物对动脉管壁弹性的影响

有研究显示中药对于改善血管壁弹性的作用:丹参或复方丹参注射液对 LDL 诱导的 MMP-2 和 MMP-9 表达以及骨桥蛋白的合成和分泌具有明显的下调作用,能够有效抑制 TGF- β 1 刺激引起的 MMP 在外膜成纤维细胞的高表达,且可显著抑制血管平滑肌的 DNA 合成^[26]。Musikhina 等^[27]的研究发现非洛地平可以通过提高血管内皮的功能较培哚普利有更好的抗高血压和动脉粥样硬化的效果,并能明显改善高血压病患者的大动脉弹性。同时,有学者在治疗老年肺心病时发现厄贝沙坦联合阿托伐他汀治疗可使一氧化氮水平明显升高,内皮素、高敏 CRP、脑钠肽、磷脂磷酸酶及右心 Tei 指数明显下降,显著改善血管内皮功能^[28]。聂劼等^[29]将 182 例原发性高血压病患者随机分为阿托伐他汀组(96 例)和对照组(90 例),对照组单纯使用降压药物,阿托伐他汀组在降压药物基础上加用阿托伐他汀治疗。6 个月后观察到阿托伐他汀能改善高血压病患者的血压变异性。冉群钗等^[30]的研究也表明了他汀类药物确实可以改善 COPD 合并肺动脉高压患者的血管内皮功能,降低肺动脉高压。Ott 等^[31]的研究也发现瑞舒伐他汀可明显改善高血压病患者血管及内皮的功能。并探讨他汀类药物通过降低胆固醇血症患者 LDL 及 CRP 的水平增加一氧化氮合成和释放,减少氧自由基产生改善动脉弹性,减少脉压差,同时可以通过增强 ACEI 的作用扩张血管。而国内的一项临床研究也证实阿托伐他汀能有效降低血中 CRP、IL-6 的水平^[32]。亦有临

床研究发现瑞舒伐他汀能显著降低高血压病患者的颈内动脉内中膜厚度,收缩压及脉压差,且脉压差指数随着治疗时间的延长降低越明显。

三、结 语

脉压差增大可增大动脉管壁的剪切力,促使动脉管壁弹力纤维的断裂及血管内膜的损伤,诱导动脉粥样硬化。同时,脉压差增大所对应的高收缩压会增加心脏后负荷,促成心肌肥厚及心室重构,低舒张压会减少舒张期心脏供血,导致心肌损伤。也就是说单纯性收缩型高血压病患者发生心脑血管事件的风险要比收缩压与舒张压平行增长的患者风险大,这具有十分重要的意义。在我国,对于 50 岁以上的高血压病患者来说最常见的高血压病类型就是单纯型收缩期高血压。这或许就能说明为什么传统治疗方案即单纯降低收缩压或舒张压并不能降低冠心病的发病率。传统中药例如丹参,他汀类调脂药虽不能直接降低收缩压或舒张压,但均可改善动脉管壁弹性,缩小脉压差。未来的降压药物是否需要加上这类可以抑制甚至逆转动脉管壁退行性变的药物,仍需要进行大量的临床试验。

参 考 文 献

- [1] Husmann M, Jacomella V, Thalhammer C, Amann-Vesti BR. Markers of arterial stiffness in peripheral arterial disease. *Vasa*, 2015, 44 (5): 341-348.
- [2] Li JK, Zhu Y, Geipel PS. Pulse pressure, arterial compliance and wave reflection under differential vasoactive and mechanical loading. *Cardiovasc Eng*, 2010, 10 (4): 170-175.
- [3] Sugawara J, Hayashi K, Tanaka H. Distal shift of arterial pressure wave reflection sites with aging. *Hypertension*, 2010, 56 (5): 920-925.
- [4] Hashimoto J, Ito S. Pulse pressure amplification, arterial stiffness, and peripheral wave reflection determine pulsatile flow waveform of the femoral artery. *Hypertension*, 2010, 56 (5): 926-933.
- [5] Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, Aronow WS, Black HR, Blumenthal RS, Cannon CP, de Lemos JA, Elliott WJ, Findeiss L, Gersh BJ, Gore JM, Levy D, Long JB, O'Connor CM, O'Gara PT, Ogedegbe O, Oparil S, White WB; American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9 (6): 453-498.
- [6] Cheng HM, Chiang CE, Chen CH. The Novelty of the 2015 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *Pulse*,

- 2015, 3 (1): 29-34.
- [7] Rinne P, Ahola-Olli A, Nuutinen S, Koskinen E, Kaipio K, Eerola K, Juonala M, Kähönen M, Lehtimäki T, Raitakari OT, Savontaus E. Deficiency in melanocortin 1 receptor signaling predisposes to vascular endothelial dysfunction and increased arterial stiffness in mice and humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (7): 1678-1686.
- [8] Liu Q, Liu Y, Han J, Li J, Dong S. Impact of visit-to-visit blood pressure variability on vascular function in elderly hypertensive patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2015, 35 (9): 1320-1324.
- [9] Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, Mabe S, Watkins L, Lin PH, Craighead LW, Babyak M, Tyson C, Young K, Ashworth M, Kraus W, Liao L, Hinderliter A. Life style modification for resistant hypertension: The TRIUMPH randomized clinical trial. *Am Heart J*, 2015, 170 (5): 986-994.
- [10] Glasser SP, Halberg DL, Sands C, Gamboa CM, Muntner P, Safford M. Is pulse pressure an independent risk factor for incident acute coronary heart disease events? The REGARDS study. *Am J Hypertens*, 2014, 27 (4): 555-563.
- [11] Harrison DG, Guzik TJ, Lob HE, Madhur MS, Marvar PJ, Thabet SR, Vinh A, Weyand CM. Inflammation, immunity and hypertension. *Hypertension*, 2011, 57 (2): 132-140.
- [12] Renna NF, de Las Heras N, Miatello RM. pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 808353.
- [13] Renna NF. Oxidative stress, vascular remodeling, and vascular inflammation in hypertension. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 710136.
- [14] Zhong S, Yang G, Xia C, Duanlian Z, Shan S. Expression of matrix metalloproteinase and its tissue inhibitor in haemangioma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2009, 29 (5): 614-619.
- [15] Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in metabolic syndrome: vascular pathophysiology. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 230868.
- [16] Lemarié CA, Tharaux PL, Lehoux S. Extracellular matrix alterations in hypertensive vascular remodeling. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 48 (3) 433-439.
- [17] Su W, Gao F, Lu J, Wu W, Zhou G, Lu S. Levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 mRNAs in patients with primary hypertension or hypertension-induced atherosclerosis. *J Int Med Res*, 2012, 40 (3): 986-994.
- [18] Derosa G, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F, Salvadeo S, Montagna L, Gravina A, Ferrari I, Galli S, Paniga S, Tinelli C, Cicero AF. Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension. *Endothelium*, 2006, 13 (3): 227-231.
- [19] Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, Tahk SJ, Shin JH. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*, 2008, 21 (8): 907-911.
- [20] Douglas DA, Shi YE, Sang QA. Computational sequence analysis of the tissue inhibitor of metalloproteinase family. *J Protein Chem*, 1997, 16 (4): 237-255.
- [21] Wu Y, Zhu L, Wei H, Peng B. Regulation of matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, and extracellular metalloproteinase inducer by interleukin-17 in human periodontal ligament fibroblasts. *J Endod*, 2013, 39 (1): 62-67.
- [22] Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*, 2006, 69 (3): 562-573.
- [23] Anantharajan J, Koski MK, Kursula P, Hieta R, Bergmann U, Myllyharju J, Wierenga RK. The structural motifs for substrate binding and dimerization of the α subunit of collagen prolyl 4-hydroxylase. *Structure*, 2013, 21 (12): 2107-2118.
- [24] Gilkes DM, Bajpai S, Chaturvedi P, Wirtz D, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. *J Biol Chem*, 2013, 288: (15): 10819-10829.
- [25] Li L, Zhang K, Cai XJ, Feng M, Zhang Y, Zhang M. Adiponectin upregulates prolyl-4-hydroxylase $\alpha 1$ expression in interleukin 6-stimulated human aortic smooth muscle cells by regulating ERK 1/2 and Sp1. *PLoS One*, 2011, 6 (7): e22819.
- [26] Lv YJ, Liu GL, Ji XM, Yuan CZ, Wang B, Ren M, Yan L, Wang XP, Zhang JD. Qindan capsule changes adventitial collagen synthesis in spontaneously hypertensive rats. *Chin J Integr Med*, 2013, 19 (9): 689-695.
- [27] Musikhina NA, Iuferova OV, Gapon LI, Makhneva EA, Belikova EA, Petelina TI, Todositchuk VV. Structural-functional properties of the vascular wall in hypertensive patients with coronary heart disease: effects of felodipin and perindopril. *Ter Arkh*, 2009, 81 (9): 13-16.
- [28] 梅建华, 吕祝庆. 厄贝沙坦联合阿托伐他汀对老年肺心病患者心肺功能与血管内皮功能的影响. *浙江实用医学*, 2015, 20 (1): 11-13.
- [29] 聂劼, 付建军, 洪文彬. 阿托伐他汀对原发性高血压患者血压变异性的影响. *新医学*, 2013, 44 (6): 378-381.
- [30] 冉群钗, 夏碧桦. 辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血管内皮功能及肺动脉压差的影响. *临床合理用药*, 2013, 6 (4): 6-8.
- [31] Ott C, Schneider MP, Schlaich MP, Schmieder RE. Rosuvastatin improves pulse wave reflection by restoring endothelial function. *Microvasc Res*, 2012, 84 (1): 60-64.
- [32] 杨玲. 厄贝沙坦联合阿托伐他汀治疗高血压合并阵发性心房颤动的临床分析. *新医学*, 2012, 43 (4): 243-247.

(收稿日期: 2015-11-06)

(本文编辑: 杨江瑜)