

苏州市1453名女性血清一氧化氮与高血压关系的研究

张诗卉 丁建松 焦阳 张秋 彭浩 高昕 徐燕英 张永红

【摘要】 目的 探讨苏州市女性人群中血清一氧化氮(NO)水平与高血压的关系。方法 以苏州市金阊区1453名女性常住居民为研究对象,测量血压、身高、体重和腰围,调查吸烟、饮酒、家族史等情况,检测血糖、血脂、血清NO水平,采用单因素和多因素分析方法,分析血清NO水平与高血压的关联性。结果 高血压组、血压正常组的血清NO水平依次为28.17(17.42~45.30) $\mu\text{mol/L}$ 、27.56(17.19~44.42) $\mu\text{mol/L}$,两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。多因素 logistic 回归模型分析,调整年龄、吸烟、饮酒、高血压家族史、超重、腹型肥胖、高血糖、血脂异常后,低NO和高血压不存在显著关联性($OR=0.979, 95\%CI: 0.747\sim 1.283$)。血清NO水平处于1、2、3和4分位者,其平均收缩压分别为130.1、128.5、129.8和129.1 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),平均舒张压分别为83.3、82.7、83.2和83.3 mm Hg;患高血压的危险性并没有随NO水平的升高而变化,与最低分位者相比,调整多因素后,血清NO水平处于2、3和4分位者患高血压的危险性均无变化,分别为0.988(0.709~1.377)、1.001(0.720~1.390)和1.077(0.774~1.499)。结论 女性人群中血清NO水平与高血压无显著性关联。

【关键词】 高血压; 一氧化氮

Association between serum nitric oxide and hypertension among 1453 women in Suzhou
ZHANG Shi-hui¹, DING Jian-song², JIAO Yang¹, ZHANG Qiu², PENG Hao¹, GAO Xin¹, XU Yan-ying²,
ZHANG Yong-hong¹. 1 Department of Epidemiology, School of Radiation Medicine and Public Health,
Medical College of Soochow University, Suzhou 215123, China; 2 Jinchang District Center for Disease
Control and Prevention in Suzhou City

Corresponding author: ZHANG Yong-hong, Email: yhzhang@suda.edu.cn

This work was supported by a grant from the Suzhou Science and Technology Project (No. SS0910).

【Abstract】 **Objective** To investigate the association between serum nitric oxide (NO) and hypertension among women in Suzhou. **Methods** Blood pressure, height, weight and waist circumference (WC) were measured and factors including smoking, alcohol intake, family history of hypertension were investigated and blood glucose, blood lipid, serum NO were tested among 1453 women aged ≥ 30 years who lived in Jinchang district of Suzhou. Association between serum NO and hypertension was analyzed by univariate and multivariate methods. **Results** The mean levels of serum NO in hypertensive and normotensive persons were 28.17 (17.42–45.30) $\mu\text{mol/L}$ and 27.56 (17.19–44.42) $\mu\text{mol/L}$, respectively, with no significant difference between the two groups ($P>0.05$). Results from multivariable logistic regression analysis showed that low serum NO was not associated with hypertension, after adjustment for confounders ($OR=0.979, 95\% CI: 0.747\sim 1.283$). The mean levels of systolic blood pressure / diastolic blood pressure were 130.1/83.3, 128.5/82.7, 129.8/83.2 and 129.1/83.3 mm Hg for whose serum NO level were in the first, second, third and fourth quartile, respectively. The risk of hypertension did not change along with the elevated serum NO levels. Compared to the first quartile of serum NO, the risks of hypertension in the second, third and fourth quartile did not change after adjustment for confounders and OR were 0.988 (0.709–1.377), 1.001 (0.720–1.390) and 1.077 (0.774–1.499), respectively. **Conclusion** The serum NO level was not associated with hypertension in women in Suzhou.

【Key words】 Hypertension; Nitric oxide

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.08.005

作者单位: 215123 苏州大学医学部放射医学与公共卫生学院流行病学教研室(张诗卉、焦阳、彭浩、高昕、张永红); 苏州市金阊区疾病预防控制中心(丁建松、张秋、徐燕英)

通信作者: 张永红, Email: yhzhang@suda.edu.cn

血管内皮功能受损在高血压发病中起到重要作用^[1-3]。一氧化氮(NO)可调节内皮细胞功能^[4],具有舒张血管的作用^[5]。有研究显示,NO水平与高血压存在关联性^[6,7],但也有研究表明NO水平对血压水平无影响^[8]。有关血清NO浓度与高血压的关系尚无定论。本研究以苏州市一般女性人群为研究对象,探讨血清中NO浓度与高血压的关系。

对象与方法

1. 研究对象:2010年3月1日至4月30日,采取多阶段整群随机抽样的方法,随机抽取苏州市金阊区4个社区为研究现场,其中包括2个农村社区和2个城市社区,农村社区共有8个组,随机抽取4个组;城市社区有8个小区,随机抽取4个小区,即8个组/小区为调查现场。将居住在这8个组/小区且具有本地户籍的≥30岁女性居民为研究对象,排除慢性肾病或肿瘤等引起的继发性高血压患者以及有明确记载的心肌梗死、脑卒中和急性感染(包括急性泌尿、呼吸和消化系统感染)者。本研究实际调查1458人,在分析过程中,有5人由于缺少检验指标而被剔除,最后共纳入分析1453人。所有调查均获得知情同意。

2. 研究方法:

(1)现场调查:由经过培训并考察合格的调查员进入社区卫生服务站,集中对调查对象进行面对面的调查。调查及检测的内容包括:①一般人口学资料;②高血压家族史、心脑血管病及肾脏疾病的既往史及用药史;③吸烟、饮酒状况;④身高、体重和腰围(WC);⑤血压值;⑥血糖、血清NO、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

(2)血压测量和诊断:使用台式汞柱式血压计,采用标准方法测量血压^[9]。要求被测对象坐位休息10 min以上,收缩压(SBP)以KorotKoff第一音为准,舒张压(DBP)以消音期KorotKoff第五音开始为准。对每名研究对象连续测量血压3次,每次间隔30 s,血压值为3次测量的平均值。高血压诊断标准:参照文献[10],即SBP≥140 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或DBP≥90 mm Hg或服用降血压药物者。

(3)人体指标测量及诊断:参照《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南》^[11],用标准化方法测量身高、体重和WC。以体重指数(BMI)值≥24 kg/m²为超重;女性WC≥80 cm为腹型肥胖。

(4)生化指标的测定及诊断:早晨抽取每名研究

对象空腹静脉血5 ml,分离血清,应用日本日立公司7020全自动生化分析仪进行生化指标的测定。TC≥6.22 mmol/L和/或TG≥2.26 mmol/L和/或LDL-C≥4.14 mmol/L和/或HDL-C<1.04 mmol/L者均诊断为血脂异常^[12,13]。血糖<6.1 mmol/L为正常,≥6.1 mmol/L为偏高^[14]。由于NO化学性质活泼,在体内代谢很快转为NO₂⁻和NO₃⁻,本研究利用硝酸还原酶将血清中的NO₃⁻还原为NO₂⁻,通过显色用分光光度计测定A值,再算出NO的浓度。NO试剂盒由南京建成生物工程研究所提供,批内变异系数(CV)<5%;批间CV<10%。由专人严格按照试剂盒说明书操作。

3. 统计学分析:采用SAS 9.1软件,将调查对象分为血压正常组和高血压组,描述调查对象的一般特征,连续性变量正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用SNK法;非正态分布的采用中位数(四分位间距)表示,多组间及两两比较先做秩转换,然后再进行方差分析;计数资料多组率的比较采用 χ^2 检验。以高血压与否为因变量,年龄、高血压家族史、BMI、WC、TC、TG、LDL-C、HDL-C、血糖、NO作为自变量,进行多因素非条件logistic回归分析,计算OR值及95%可信区间(CI),描述各因素与高血压的关联性。按照NO的四分位将调查对象从低到高分1、2、3、4四个水平,对血压水平的趋势采用协方差分析,并调整其他混杂因素的影响,描述血压水平随NO的变化趋势;将NO最低四分位即水平1作为参照,采用logistic回归分析计算其余各组OR值及95%CI,观察高血压发生危险与NO水平的剂量-反应关系。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 一般特征:本研究共纳入1453人,平均年龄(53.48±10.05)岁,其中高血压者575人,占39.57%;血压正常者878人,占60.43%。比较分析各因素在血压正常和高血压两组中的差异。结果显示,高血压组的家族史率和BMI、WC、TC、TG、LDL-C、血糖水平显著高于血压正常组(均 $P<0.05$),而高血压组的HDL-C水平显著低于血压正常组($P<0.001$)。两组之间NO水平、低NO(血清NO浓度低于NO第1分位界值)率、吸烟率、饮酒率和年龄差异无统计学意义(表1)。

2. NO水平与血压的相关性:2、3、4水平组SBP和DBP水平分别与第1组比较,无论调整前还是调

整后, SBP 和 DBP 均未显著升高 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 苏州市 1453 名女性高血压和血压正常者一般特征和危险因素比较

项目	高血压	正常血压	P 值
年龄(岁)	57.05±9.38	50.72±9.70	0.080
吸烟 ^a	0.52(3)	0.34(3)	0.405
饮酒 ^a	2.26(13)	2.74(24)	0.590
家族史 ^a	28.05(161)	23.29(204)	0.041
BMI(kg/m ²)	25.67±4.02	23.84±3.22	<0.001
TC(mmol/L)	5.55±2.09	5.16±1.96	<0.001
TG(mmol/L)	1.66±1.33	1.14±0.72	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.48±0.35	1.60±0.44	<0.001
血糖(mmol/L)	6.00±3.76	5.39±2.86	0.001
NO(μmol/L) ^b	28.17(17.42~45.30)	27.56(17.19~44.42)	0.408
低 NO ^a	24.87(143)	25.06(220)	0.940

注:^a括号外数据为百分比,括号内数据为人数;^b用 M(四分位间距)表示;其余为 $\bar{x} \pm s$

3. 各因素与高血压的关系:多因素非条件 logistic 回归分析显示,经多因素调整后,年龄、高血压家族史、超重、高 TC、高 TG、高血糖与高血压有关联 ($P < 0.05$), 其 OR 值分别为 1.070、1.392、2.109、1.427、1.866 和 1.663 (均 $P < 0.05$)。而低 NO 与高血压无关联,其 OR 值为 0.979 ($P > 0.05$), 见表 3。

4. NO 水平与高血压的关联性:2、3、4 水平组 SBP 和 DBP 水平分别与第 1 组比较,无论调整前还是调整后,患高血压的风险随 NO 水平升高而呈现的趋势均不明显(趋势检验 $P > 0.05$), 见表 4。

讨 论

本研究结果显示血压水平不随 NO 水平改变而变化。有研究表明高血压者血清 NO 浓度显著高于对照^[14,15], 也有研究显示高血压与低 NO 水平相关联^[6,7]。还有研究表明并未发现 NO 与高血压相关联^[8,16,17]。

Gupta 等^[18]发现, II 期高血压患者血管内皮功能受损程度高于 I 期高血压患者。本研究的对象

表 2 苏州市 1453 名女性不同 NO 水平 SBP 和 DBP 比较($\bar{x} \pm s$)

NO	M (四分位间距)	例数	SBP(mm Hg)		DBP(mm Hg)	
			调整前	调整后 ^a	调整前	调整后 ^a
1	11.9(8.8, 14.6)	363	130.1±17.4	130.1±15.6	83.3±8.4	83.3±8.2
2	22.0(19.6, 25.2)	363	128.4±17.5	128.5±15.5	82.6±8.3	82.7±8.2
3	35.1(31.1, 39.4)	364	129.7±16.6	129.8±15.5	83.2±8.3	83.2±8.2
4	63.0(52.3, 83.8)	363	129.0±18.0	129.1±15.6	83.3±8.3	83.3±8.2
P 值			0.61	0.62	0.78	0.73

注:^a将年龄、BMI、FPG、TC、TG、HDL-C 作为协变量进行协方差分析后得到的血压水平; P 值为 4 个 NO 水平组的趋势性检验结果

表 3 苏州市 1453 名女性高血压危险因素的 logistic 回归分析

因素	OR 值(95%CI)	
	单因素分析	多因素分析
年龄(岁)	1.081(1.067~1.094)	1.070(1.056~1.084)
吸烟	1.533(0.308~7.623)	2.262(0.385~13.283)
饮酒	0.826(0.417~1.635)	0.731(0.333~1.606)
家族史	1.284(1.010~1.633)	1.392(1.065~1.820)
超重	2.603(2.091~3.241)	2.109(1.662~2.675)
高 TC	2.263(1.693~3.024)	1.427(1.033~1.971)
高 TG	3.003(2.105~4.285)	1.866(1.263~2.756)
HDL-C 异常	0.655(0.530~0.810)	0.762(0.602~0.965)
高血糖	2.538(1.891~3.407)	1.663(1.203~2.300)
低 NO	0.990(0.776~1.262)	0.979(0.747~1.283)

表 4 苏州市 1453 名女性血清不同 NO 水平下高血压比较

NO	OR 值(95%CI)	
	单因素	调整后
1	1	1
2	0.989(0.734~1.332)	0.988(0.709~1.377)
3	1.007(0.748~1.356)	1.001(0.720~1.390)
4	1.035(0.769~1.393)	1.077(0.774~1.499)
P 值	0.799	0.954

注:调整因素包括年龄、吸烟、饮酒、高血压家族史、超重、腹型肥胖、高 TC、高 TG、HDL-C 异常、高血糖; P 值为 4 个 NO 水平组的趋势性检验结果

是女性一般人群,其中高血压患者的平均血压水平(SBP=143.56 mm Hg, DBP=89.59 mm Hg)低于上述研究的高血压患者^[6,7,14,15]。推测本研究高血压患者内皮功能受损程度可能相对轻微,高血压组和血压正常组血清 NO 浓度差异无统计学意义。本研究取得血样立刻分离血清并于 -80 °C 保存 2 个月后,开始检测血清中的 NO 含量,有可能影响 NO 的测定结果^[19]。有研究显示食物中的氮氧化物可对血清 NO 含量产生影响^[20]。但本研究的血样是在研究对象空腹 12 h 后采取的,此时食物中的氮氧化物已基本从体内清除^[21],对血清 NO 的浓度影响较小。

NO 合成酶将 L-精氨酸转化为 NO,这是 NO 产生的主要途径^[22]。Michael 等^[23]研究表明,NO 舒张血管的机制可能是 NO 能激活 cGMP 依赖的蛋白激酶 I,使血管平滑肌细胞舒张。高血压发生时损伤内皮细胞,可使其产生 NO 的量降低^[24]。但有研究发现,高血压发生时一些炎性介质可使巨噬细胞产生大量 NO^[25]。这可能是体内的一种自我保护机制,使血清 NO 浓度保持基本不变。

[本研究得到苏州市科技支撑计划(SS0910)支持]

参 考 文 献

- [1] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, 107(3):499-511.
- [2] Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Effect of insulin on ACh-induced vasodilation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*, 1995, 92(10):2911-2918.
- [3] Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*, 1998, 97(22):2222-2229.
- [4] Ignarro LJ, Fukuto JM, Griscavage JM, et al. Oxidation of nitric oxide in aqueous solution to nitrite but not nitrate: comparison with enzymatically formed nitric oxide from L-arginine. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(17):8103-8107.
- [5] Schmidt HH, Walter U. NO at work. *Cell*, 1994, 78(6):919-925.
- [6] Nejatizadeh A, Kumar R, Stobdan T, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes and circulating nitric oxide levels significantly associate with risk of essential hypertension. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44(11):1912-1918.
- [7] Armas-Padilla MC, Armas-Hernandez MJ, Sosa-Canache B, et al. Nitric oxide and malondialdehyde in human hypertension. *Am J Ther*, 2007, 14(2):172-176.
- [8] Moriel P, Sevanian A, Ajzen S, et al. Nitric oxide, cholesterol oxides and endothelium-dependent vasodilation in plasma of patients with essential hypertension. *Braz J Med Biol Res*, 2002, 35(11):301-309.
- [9] Guideline Subcommittee for Prevention and Treatment of Hypertension of China. The guidelines for prevention and treatment of hypertension in China. *Chin J Hypertens*, 2000, 8(2):103-112. (in Chinese)
中国高血压防治指南起草委员会. 中国高血压防治指南. 中华高血压杂志, 2000, 8(2):103-112.
- [10] Liu LS, Wang W, Yao CH, et al. The guidelines for prevention and treatment of hypertension in China (2009 community version). *Chin J Hypertens*, 2010, 18(1):11-30. (in Chinese)
刘力生, 王文, 姚崇华, 等. 中国高血压防治指南(2009年基层版). 中华高血压杂志, 2010, 18(1):11-30.
- [11] Working Group on Obesity in China. The guidelines for prevention and controlling overweight and obesity in Chinese adults(excerpt). *Acta Nutri Menta Sinica*, 2004, 26(1):1-4. (in Chinese)
中国肥胖问题工作组. 中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录). 营养学报, 2004, 26(1):1-4.
- [12] Guideline Subcommittee for Prevention and Treatment of Blood Lipid Abnormality in Chinese Adults. Guidelines on prevention and treatment of blood lipid abnormality in Chinese adults. *Chin J Cardi*, 2007, 35(5):390-419. (in Chinese)
中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5):390-419.
- [13] Srivastava K, Narang R, Das S, et al. Nitric oxide and cell adhesion molecules in essential hypertension: a case control study. *J Hum Hypertens*, 2006, 20(7):537-539.
- [14] Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2003, 26 Suppl 1:S5-20.
- [15] Ouviaña SM, La Greca RD, Zanaro NL, et al. Endothelial dysfunction, nitric oxide and platelet activation in hypertensive and diabetic type II patients. *Thromb Res*, 2001, 102(2):107-114.
- [16] Kuklinska AM, Mroczko B, Musial WJ. Diagnostic biomarkers of essential arterial hypertension: the value of prostacyclin, nitric oxide, oxidized-LDL and peroxide measurements. *Int Heart J*, 2009, 50(3):341-351.
- [17] Fearheller DL, Sturgeon KM, Diaz KM, et al. Prehypertensive African-American women have preserved nitric oxide and renal function but high cardiovascular risk. *Kidney Blood Press Res*, 2010, 33(4):282-290.
- [18] Gupta V, Sachdeva S, Khan AS, et al. Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011, 22(1):97-103.
- [19] Daiber A, Bachschmid M, Kavakli C, et al. A new pitfall in detecting biological end products of nitric oxide-nitration, nitrosylation and nitrite/nitrate artefacts during freezing. *Nitric Oxide*, 2003, 9(1):44-52.
- [20] Himeno M, Ishibashi T, Nakano S, et al. A practical procedure for achieving a steady state of NOx concentration in plasma: with special reference to the NOx content of Japanese daily food. *Tohoku J Exp Med*, 2003, 199(2):95-110.
- [21] Node K, Kitakaze M, Yoshikawa H, et al. Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension. *Hypertension*, 1997, 30(3 Pt 1):405-408.
- [22] Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesise nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988, 333(6174):664-666.
- [23] Michael SK, Surks HK, Wang Y, et al. High blood pressure arising from a defect in vascular function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(18):6702-6707.
- [24] Caimi G, Mulè G, Hopps E, et al. Nitric oxide metabolites and oxidative stress in mild essential hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2010, 46(4):321-325.
- [25] Förstermann U, Kleinert H, Gath I, et al. Expression and expressional control of nitric oxide synthases in various cell types. *Adv Pharmacol*, 1995, 34:171-186.

(收稿日期:2011-02-24)

(本文编辑:万玉立)