

· 临床研究 ·

## 淋巴细胞镁含量与原发性高血压心、血管重构的相关研究

汪明灯, 高修仁, 梁鉴波

(中山大学附属第一医院心内科, 广东 广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨原发性高血压患者淋巴细胞镁含量变化及其与原发性高血压心、血管重构之间的关系。【方法】对 55 例原发性高血压患者及 15 例正常对照者, 采用彩色多普勒超声测量室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVS)、颈动脉内膜-中层厚度(intima-media thickness, IMT), 计算左室质量指数(left ventricular mass index, LVMI); Ficoll-Hypaque 分离液常规分离淋巴细胞, 原子火焰法检测淋巴细胞镁含量。入选者分组: 高血压组(n=55), 正常对照组(n=15); IVS 增厚组(n=35), IVS 正常组(n=20); LVMI 大于正常组(n=31), LVMI 正常组(n=24); IMT 增厚组(n=32), IMT 正常组(n=23)。【结果】不同组别淋巴细胞镁含量( $10^{-7}\mu\text{g}/\text{cell}$ )比较: 高血压组( $2.19 \pm 0.08$ )与正常对照组( $2.77 \pm 0.18$ )、IVS 增厚组( $2.12 \pm 0.57$ )与 IVS 正常组( $2.62 \pm 0.61$ )、LVMI 大于正常组( $2.13 \pm 0.57$ )与 LVMI 正常组( $2.52 \pm 0.61$ )、IMT 增厚组( $2.11 \pm 0.40$ )与 IMT 正常组( $2.51 \pm 0.31$ )比较均显著降低(P 值分别为 0.02、0.049、0.03、0.02)。淋巴细胞镁含量与 IVS、LVMI、IMT 分别呈负相关: $r=-0.41, =-0.01; r=-0.332, =-0.02; r=-0.28, =-0.03$ 。IMT 与 IVS 呈正相关: $r=0.49, < 0.05$ 。【结论】高血压心、血管重构与体内镁含量降低密切相关; 高血压的发生发展过程心脏、血管重构基本平行。

关键词: 淋巴细胞; 镁; 心肌重塑; 原发性高血压

中图分类号: R363

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)04-0427-04

## Association Between Intralymphocytic Magnesium Content and Myocardial, Vascular Remodeling in Essential Hypertension

WANG Ming-deng, GAO Xiu-ren, LIANG Jian-bo

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:**【objective】 To investigate the change of intralymphocytic magnesium content and the association between intralymphocytic magnesium content and myocardial, vascular remodeling in patients with essential hypertension. 【Methods】 Fifty-five patients with essential hypertension and 15 normal controls were enrolled in this study. In all participants, interventricular septum thickness(IVS) and carotid artery intima-media thickness(IMT) were measured by colour doppler echocardiography, left ventricular mass index(LVMI) was calculated; lymphocytes were obtained with Ficoll-Hypaque and intralymphocytic magnesium content was measured by atomic absorption spectroscopy. All participants were divided into the following groups: essential hypertension group(n=55), normal control group(n=15); thicken IVS group(n=35), normal IVS group(n=20); Increased LVMI group(n=31), normal LVMI group(n=24), thicken IMT group(n=32), normal IMT group(n=23). 【Results】 Intralymphocytic magnesium content( $10^{-7}\mu\text{g}/\text{cell}$ ) were compared in the groups: compared with normal control( $2.77 \pm 0.18$ ), intralymphocytic magnesium content reduced significantly in hypertension group( $2.19 \pm 0.08, P=0.02$ ); compared with normal IVS( $2.62 \pm 0.61$ ), it reduced significantly in thicken IVS group( $2.12 \pm 0.56, P=0.049$ ); compared with normal LVMI( $2.52 \pm 0.61$ ), it reduced significantly in increased LVMI group( $2.13 \pm 0.57, P=0.03$ ); compared with normal IMT( $2.51 \pm 0.31$ ), it reduced significantly in thicken IMT group( $2.11 \pm 0.41, P=0.02$ ). Intralymphocytic magnesium content had negative correlation with IVS, LVMI, IMT:  $r=-0.41, =-0.01; r=-0.332, =-0.02; r=-0.28, =-0.03$ ;

收稿日期: 2006-04-25

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(31731)

作者简介: 汪明灯(1972-), 男, 安徽舒城人, 硕士, 现在南京医科大学附属无锡市第二人民医院 ICU(邮编: 214002); 高修仁, 教授, 通讯作者. E-mail: xiurengao@yahoo.com

IVS had positive correlation with IMT:  $r=0.49$ ,  $< 0.05$ . 【Conclusions】 The decreased intralymphocytic magnesium content relates to myocardial and vascular remodeling. With the developing of the blood pressure, myocardial and vascular remodeling is nearly a parallel course in the patients with essential hypertension.

Key words: lymphocyte; magnesium; myocardial remodeling; essential hypertension

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006, 27(4):427- 430]

镁作为酶的辅基是人体生命代谢的重要激活剂,调节着心血管系统的生理功能。流行病学调查和临床研究提示镁摄入量与血压水平呈负相关<sup>[1]</sup>;基础研究提示,镁通过影响钙、钠离子代谢、血管弹性及血管内皮功能与高血压发生发展过程有关<sup>[2]</sup>,但也有不同的研究结论<sup>[3]</sup>。因此镁代谢与高血压发生发展过程心、血管重构的关系是我们进一步探讨的课题之一。血清镁含量低,且较难准确反映人体内镁含量的变化,而淋巴细胞内镁含量能更好的反映心肌和血管平滑肌细胞的生物学特性和离子变化<sup>[4-6]</sup>。本研究通过检测淋巴细胞内镁含量来探讨原发性高血压患者镁代谢变化与心、血管重构的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例与分组

2004年9月20日至2005年3月20日在中山大学附属第一医院心内科住院的初治原发性高血压患者55例,符合1999年WHO/ISH高血压定义及分类标准,其中男30例,女25例,年龄(60±13)岁。全部患者均排除继发性高血压、冠心病、糖尿病、心力衰竭、心律失常、肝肾疾病、水电解质紊乱、长期服用利尿剂、消化性疾病。甲亢、Cushing综合症等。15例我院健康体检者,年龄(59±9)岁,其中男10例,女5例。将入选者分组:高血压组(n=55),正常对照组(n=15);室间隔肥厚组(n=35),室间隔正常组(n=20);左室质量指数大于正常组(n=34),左室质量指数正常组(n=21);颈动脉内膜-中层增厚组(n=32),颈动脉内膜-中层正常组(n=23)。各比较组间一般情况、血脂、血糖、肾功能、心功能等均无显著差异。

### 1.2 淋巴细胞分离及镁含量的检测

肝素钠抗凝管抽取清晨空腹外周静脉血3 mL,用Ficoll-Hypaque分离液常规分离淋巴细胞(离心800×g,20 min)。用等渗氯化钠溶液洗涤淋巴细胞,离心去上清液;将4.5 mL蒸馏水加入淋巴细胞,混合30 s后(破坏残留红细胞)加入0.5

mL 90 g/L 氯化钠溶液恢复等渗状态,离心,去上清液,以上过程进行2次。将所获淋巴细胞悬浮于等渗氯化钠溶液中,混匀成2.0 mL细胞悬浮液。取0.02 mL细胞悬浮液稀释,显微镜下记数板计数。另取1.5 mL置5 mL具塞玻璃试管中,加入0.4 mL高纯浓硝酸,加热消化,用超纯水定溶至2.0 mL。用原子吸收分光光度计测定镁浓度,根据淋巴细胞计数结果按如下公式换算成单个淋巴细胞镁含量( $\mu\text{g}/\text{cell}$ ),  $m_{\text{Mg}}=c \times V_1 / (LV \times V_2 \times 10^6)$ 。c为测定液镁的浓度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ),  $V_1$ 为测定液的体积(mL),LV为淋巴细胞计数(个/ $\mu\text{L}$ ),  $V_2$ 为待测细胞悬液体积(mL)。血清镁测定:比色法。

### 1.3 颈动脉内膜-中层厚度测定

用美国HP2500彩超仪,探头7.5 MHz。受检者休息15 min后仰卧位,平静呼吸,头偏向对侧,从前、中、后3个方向观察双侧颈总动脉的横轴及纵轴二维图象,其后壁纵向超声显像表现为由相对较低回声分隔的两条平行亮线,内线为内膜与管腔的分界线,外线为血管中外膜分界线,两条平行亮线前缘垂直距离即为颈动脉内膜-中层厚度(intima-medial thickness, IMT),分别测出双侧颈总动脉分叉处以下2 cm处共6个心动周期的IMT,取平均值;IMT增厚诊断标准为 $>0.9$  mm。

### 1.4 左室肥厚诊断

用美国HP2500彩超仪,探头2.5 MHz。患者卧床休息15 min后取仰卧位或左侧卧位,测定舒张末期左室内径(LVIDD)、舒张末期室间隔厚度(IVS)、舒张末期左心室后壁厚度(PWTD),根据Decerux公式计算左室质量(LVM)及左室质量指数(LVMI)。  $LVM(\text{g}) = 0.8 \times 1.04 \times [(IVSTD + LVIDD + PWTD)^3 - LVIDD^3] + 0.6$ ;  $LVMI(\text{g}/\text{m}^2) = LVM/BSA$  (BSA为体表面积)<sup>[6]</sup>。诊断LVH的标准为男性 $LVMI > 125 \text{ g}/\text{m}^2$ ,女性 $> 120 \text{ g}/\text{m}^2$ <sup>[2]</sup>;室间隔肥厚诊断标准为IVS  $> 12$  mm。

### 1.5 统计学处理

数据用均数±标准差表示,两独立样本均数间比较采用t检验,相关分析采用Pearson直线相关分析。统计学分析采用SPSS12.0软件。取0.05。

## 2 结 果

各研究组 IVS、LVMI、IMT 与淋巴细胞镁含量、血清镁浓度比较: 高血压病患者与正常对照者比较, 淋巴细胞镁含量显著降低,  $P=0.02$ , 血清中的镁含量显示无明显差异; 室间隔肥厚者与室间隔正常者比较, 淋巴细胞镁含量显著降低, 淋巴细胞镁含量与室间隔厚度呈负相关,  $r=-0.41, P=0.01, \hat{y}=-1.2x+14.4$ , 血清镁浓度无显著性差异; 左室质量指数大于正常者与左室质量指数正常者相比, 淋巴细胞镁含量显著降低, 与 LVMI 呈负相关,  $r=-0.332, P=0.02, \hat{y}=0.0044x+2.6325$  (图 1), 血清镁浓度无明显变化; 颈动脉内膜-中层增厚者与颈动脉内膜-中层正常者比较, 淋巴细胞镁含量显著降低,  $P=0.02$ ; 淋巴细胞镁含量与 IMT 呈负相关,  $r=-0.28, P=0.03, \hat{y}=-0.11x+1.2$ , 血清镁浓度在两组无显著差异(表 1)。IMT 和 IVS 呈正相关(图 2)。

表 1 各组 IVS、LVMI、IMT 与淋巴细胞和血清镁比较  
Table 1 Comparison of intralymphocytic and serum magnesium in different groups

Group	n	Mg in lymphocyte ( $10^{-7}$ $\mu\text{g}/\text{cell}$ )	Mg in serum ( $\text{mmol}/\text{L}$ )
Hypertension	55	2.19 $\pm$ 0.08 <sup>1)</sup>	1.04 $\pm$ 0.02
Control	15	2.77 $\pm$ 0.18	1.02 $\pm$ 0.02
Abnormal IVS	35	2.12 $\pm$ 0.57 <sup>2)</sup>	1.01 $\pm$ 0.15
Normal IVS	20	2.62 $\pm$ 0.61	1.01 $\pm$ 0.10
Abnormal LVMI	31	2.13 $\pm$ 0.57 <sup>3)</sup>	1.04 $\pm$ 0.11
Normal LVMI	24	2.52 $\pm$ 0.61	1.02 $\pm$ 0.83
Abnormal IMT	32	2.12 $\pm$ 0.57 <sup>4)</sup>	1.03 $\pm$ 0.11
Normal IMT	23	2.51 $\pm$ 0.31	1.03 $\pm$ 0.10

1) Compared with control group,  $P=0.02$ ; 2) Compared with normal IVS group,  $P=0.05$ ; 3) Compared with normal LVMI group,  $P=0.03$ ; 4) Compared with normal IMT group,  $P=0.02$ ;

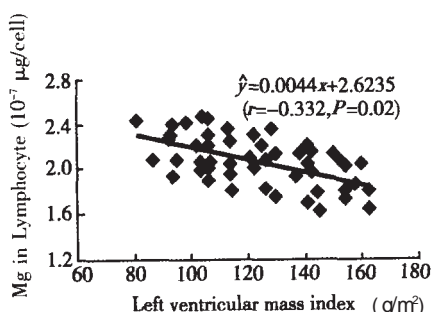


图 1 淋巴细胞镁含量和左室质量指数相关散点图

Fig.1 Correlation scatter plot between Mg in lymphocyte and LVMI

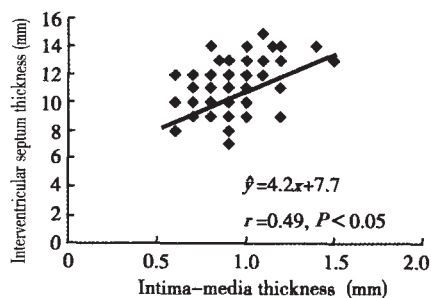


图 2 IMT 和 IVS 相关散点图

Fig. 2 Correlation scatter plot between IMT and IVS

## 3 讨 论

镁在高血压病的发生、发展中起重要作用, 然而高血压患者体内镁代谢情况以及和心、血管重构的关系尚未完全清楚。

本实验通过测定原发性高血压患者淋巴细胞镁含量, 发现高血压病组与正常对照组、高血压左室肥厚与无左室肥厚组、室间隔增厚组与室间隔正常组比较, 前者淋巴细胞镁含量显著下降, 并且淋巴细胞镁含量和左室质量指数、室间隔厚度呈负相关。这说明在高血压并心肌重构过程中体内存在着镁含量的下降。

高血压病体内镁含量下降以及高血压左室重构之间的关系是一个值得探讨的问题。有人提出“ $\text{Mg}^{2+}$ 依赖性  $\text{Ca}^{2+}$ 介导机制”, 因为高血压病患者血管平滑肌细胞内由于镁缺乏导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 超负荷, 而  $\text{Ca}^{2+}$ 超负荷导致了血管平滑肌细胞收缩、外周血管阻力增加, 因而血压升高<sup>[2,7]</sup>。Stake 等<sup>[8]</sup>的研究提示: 增加培养血管平滑肌细胞外的镁浓度能够抑制血管平滑肌细胞基础状态和组胺刺激状态所致的细胞游离  $\text{Ca}^{2+}$ 内流, 并能抑制细胞内钙缓冲系统  $\text{Ca}^{2+}$ 释放, 从而抑制平滑肌收缩。有学者认为这可能与细胞膜  $\text{Mg}^{2+}/\text{Na}^{+}$ 交换速率增高有关<sup>[9]</sup>。推测细胞内镁缺乏可能通过影响  $\text{Ca}^{2+}$ 和  $\text{Na}^{+}$ 的代谢从而促进血压升高, 影响心肌收缩导致左室重构。

本实验观察到, 颈动脉内膜-中层增厚组淋巴细胞镁含量较正常组显著降低, 细胞镁含量和 IMT 成负相关; 同时观察到颈动脉内膜-中层厚度和室间隔厚度呈正相关。结果说明细胞镁含量下降与血管重构密切相关, 高血压心肌和血管的重构过程基本平行, 因此推测高血压患者体内镁含量下降是高血压心肌和血管重构的一种共同病理生理状态。有研究显示基质金属蛋白酶的增加和高血压病患者血管平滑肌细胞增殖和迁移可能有

关, 体外培养的大鼠血管平滑肌细胞在基础状态 and 特定环境条件下, 随着细胞外镁 ( $0 \sim 1.30 \text{ mmol/L}$ ) 浓度增加能降低基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 的表达; 用酪氨酸蛋白激酶 (PTK) 拮抗剂能够抑制这一作用, 说明细胞外高浓度镁可通过 PTK 途径减少 MMPs 的产生<sup>[10,11]</sup>, 因而体内镁缺乏可能通过促进基质金属蛋白酶-2 合成影响高血压心肌、血管的重构。

业已证明, 肾素-血管紧张素系统 (RAS) 激活和高血压病心肌、血管重构有关。研究证明镁代谢紊乱和 RAS 可能有相互影响作用。Touyz 和 Yoshimura 等<sup>[12,13]</sup>发现随着细胞外  $\text{Mg}^{2+}$  浓度增加, 能够抑制血管平滑肌细胞 Ang 介导的电压依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 因而低镁状态可能通过 RAS 激活电压依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 影响高血压以及心、血管重构发生。镁还能通过激活 NO、 $\text{PGI}_2$  合成酶来调控血管内皮功能<sup>[8,14]</sup>。低镁还能促进血管炎症反应、氧化应激、动脉粥样硬化的发生<sup>[15]</sup>。体内镁含量下降影响血管内皮功能促使血压升高以及心肌、血管的重构。

本实验结果显示在高血压病以及高血压心肌、血管重构过程中, 血清镁浓度都无明显变化。这可能是由于血浆内镁含量低, 而且体内镁代谢过程缓慢, 因此血清镁不能及时准确地反映体内镁含量变化所致。因而临床上不宜通过测定血清镁浓度来准确反映高血压以及心肌、血管重构过程体内镁的代谢情况。

高血压发生发展过程中心肌、血管重构过程基本平行; 高血压病心肌、血管重构过程和体内镁含量降低密切相关, 临床上防治高血压是否需要补镁是一个值得探讨与重视的问题。

#### 参考文献:

- [1] JEE S H, MILLER ER 3rd, GUALLAR E, et al. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15(8): 691-696.
- [2] TOUYZ R M. Role of magnesium in the pathogenesis of hypertension[J]. *Mol Aspects Med*, 2003, 24(1-3): 107-136.
- [3] YAMAMOTO M E, APPLGATE W B, KLAG M J, et al. Lack of blood pressure effect with calcium and magnesium supplementation in adults with high-normal blood pressure. Results from Phase of the Trials of Hypertension Prevention (TOHP). *Trials of Hypertension Prevention (TOHP) Collaborative Research Group [J]. Ann Epidemiol*, 1995, 5(2): 96-107.
- [4] 商黔惠, 王丕荣, 李琮辉, 等. 高血压患者血浆内源性洋地黄物质与去甲肾上腺素及淋巴细胞离子转运 [J]. *高血压杂志*, 1996, 4(1): 46-48.
- [5] 张明娟, 吕卓人. 心肌肥厚发生机制的研究进展 [J]. *中国实用内科杂志*, 2002, 22(7): 437-443.
- [6] RYAN M P, RYAN M F, COUNIHAN T B. The effect of diuretics on lymphocyte magnesium and potassium [J]. *Acta Med Scand Suppl*, 1981, 647: 153-161.
- [7] ROSANOFF A. Magnesium and hypertension [J]. *Clin Calcium*, 2005, 15(2): 255-260.
- [8] STAKE K, LEE J D, SHIMIZU H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells [J]. *Magnes Res*, 2004, 17(1): 20-27.
- [9] 麦伟颐, 马虹, 李玉杰, 等. 高血压病患者红细胞  $\text{Mg}^{2+}/\text{Na}^{+}$  交换速率与血压相关性的研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2000, 28(3): 185-188.
- [10] YUE H, LEE J D, SHIMIZU H, et al. Effects of magnesium on the production of extracellular matrix metalloproteinases in cultured rat vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2003, 166(2): 271-277.
- [11] GUO H, LEE J D, UZUI H, et al. Effects of folic acid and magnesium on the production of homocysteine-induced extracellular matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells [J]. *Circ J*, 2006, 70(1): 141-146.
- [12] TOUYZ R M, SCHIFFRIN E L. Activation of the  $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$  exchanger modulates angiotensin II stimulated  $\text{Na}^{+}$ -dependent  $\text{Mg}^{2+}$  transport in vascular smooth muscle cells in genetic hypertension [J]. *Hypertension*, 1999, 34(3): 442-449.
- [13] YOSHIMURA M, OSHIMA T, MATSUJURA H, et al. Extracellular  $\text{Mg}^{2+}$  inhibits capacitative  $\text{Ca}^{2+}$  entry in vascular smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 1997, 95(11): 2567-2572.
- [14] YANG Z W, GEBREWOLD A, NOWAKOWSKI M, et al.  $\text{Mg}^{2+}$  induced endothelium dependent relaxation of blood vessels and blood pressure lowering: role of NO [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 278(3): 628-639.
- [15] RAYSSIGUIER Y, MAZUR A. Magnesium and inflammation: lessons from animal models [J]. *Clin Calcium*, 2005, 15(2): 245-248.

(编辑 黄小延)