

一次中等强度冷空气对人群高血压疾病影响的实验研究

张书余¹ 张夏琨² 王春玲³ 王宝鉴⁴

(1 河北省气象局, 石家庄 050021; 2 国家气象中心, 北京 100081;
3 北京市气象局, 北京 100089; 4 兰州中心气象台, 兰州 730020)

摘要: 通过中等强度冷空气对人群高血压疾病影响的实验研究, 探讨冷空气对高血压疾病影响的机理。选取甘肃省张掖市为实验地点, 于现场研究前, 经健康筛查及血液学检查和实验过程严格的质量控制, 最后确定30例心脑血管疾病患者为病例组, 30例健康人为对照组。在2013年4月27—28日冷空气发生的过程中进行了科学实验, 分别于冷空气暴露前、过境时和过境后对60名研究对象进行了血压、去甲肾上腺素 (NE)、肾上腺素 (E) 和血管紧张素 II (ANG II) 检测, 分析了其在冷空气过境前、中、后的变化。结果表明, 冷空气暴露过程可导致人群NE、E和ANG II的代谢和分泌显著增加, 引起无论是心血管病人还是健康人血压升高, 并且在冷空气影响结束后还不能立刻恢复。通过这些生化指标分析得知, 冷空气过程导致心脑血管病人和健康人血压的升高途径主要是交感神经系统 (SNS) 的激活, ANG II浓度水平的升高, 进而促进NE的释放增加, 激活血管紧张素系统 (RAS)。通过这些系统的综合作用, 共同导致血压的升高; 初步探讨了冷空气活动导致人群血压升高的可能机理。

关键词: 冷空气, 去甲肾上腺素, 血管紧张素 II, 高血压, 机理

DOI: 10.3969/j.issn.2095-1973.2015.06.006

Effects of Moderate Strength Cold Air Activity on Hypertensive Patients

Zhang Shuyu¹, Zhang Xiakun², Wang Chunling³, Wang Baojian⁴

(1 Hebei Provincial Meteorological Bureau, Shijiazhuang 050021 2 National Meteorological Centre, Beijing 100081
3 Beijing Meteorological Bureau, Beijing 100089 4 Lanzhou Central Meteorological Observatory, Lanzhou 730020)

Abstract: The mechanism underlying the effects of cold air on hypertensive disorders was investigated in an experimental study examining blood pressure and biochemical indicators. Zhangye, a city in Gansu Province, China, was selected as the experimental site. Health screening and blood tests were conducted. 30 cardiovascular disease patients and 30 healthy subjects were recruited. The experiment was performed during a cold event during April 26–29, 2013. Blood pressure, norepinephrine (NE), epinephrine (E) and angiotensin II (ANG-II) levels of the 60 subjects were evaluated 24 h before cold air activity, during cold air activity, and 24 h after cold air activity. The change before, during, and after the cold air activity was analyzed. Cold air exposure can cause a significant increase of metabolism and secretion of norepinephrine (NE), epinephrine (E) and angiotensin II (ANG-II) in subjects. Furthermore, the mean value of NE, E, ANG II and the systolic blood pressure still maintained at a high level one hour after the end of the cold air exposure. The impact of cold air exposure on the change of blood pressure was shown in both cardiovascular patients and healthy people, and the effect on the cardiovascular patients lasted longer. Cold air exposure increases blood pressure in cardiovascular disease patients and healthy subjects via the sympathetic nervous system (SNS) that is activated first and which augments ANG-II levels accelerating the release of the norepinephrine and stimulates the renin-angiotensin system (RAS). The combined effect of these factors leads to a rise in blood pressure. This paper discusses preliminarily the possible mechanism for increasing human blood pressure led by cold air.

Keywords: cold air, norepinephrine (NE), angiotensin II (ANG-II), hypertension disorders, mechanism

收稿日期: 2014年2月17日; 修回日期: 2014年7月10日
第一作者: 张书余 (1958—), Email: zhangsy@cma.gov.cn
资助信息: 国家自然科学基金项目 (40975069); 公益性行业 (气象) 科研专项 (GYHY201106034)

0 引言

随着近些年来世界范围内对冷空气引发心脑血管疾病的关注和研究, 冷空气已被公认为是造成心脑血管疾病发病率和死亡率增加的重要危险气象因素之

—^[1-11]。世界卫生组织（World Health Organization, WHO）的一份研究报告表明，较冷的中国北方高血压疾病及相关心脑血管疾病发病率明显高于较暖和的南方^[12]。急性冷刺激能够引起人体血压的收缩压升高20mmHg以上^[13-14]，而短暂的低温刺激也能引起人类和动物血压的迅速增加^[15-19]。许多流行病学研究结果提示在寒冷季节里低温可能会最终造成高血压疾病^[20]，并导致中风及心梗等高血压相关心脑血管疾病的发生^[21-23]。实验模拟冷空气对大鼠的冷刺激，均可以导致大鼠血脂四项（甘油三脂、血清总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇）及血粘度升高^[24-25]。Lou等^[26]模拟不同强度等级的冷空气对高血压和健康大鼠的影响，表明随着冷空气强度的增加，不论是对健康还是对患高血压的大鼠，对血压的影响随着冷空气的强度增加而更加明显。在此基础上，文献[27-28]通过动物实验对其影响机制进行了初步研究，那么在冷空气发生发展的过程中是否对人群的影响也是具有类似的机制呢？本文以2013年4月发生在甘肃省张掖市的一次中等强度冷空气为实验实例进行了研究，甘肃省张掖市地处中国北方，气候类型复杂，天气多变，温差较大。它是中国西北方冷空气东移南下的必经要道，每年影响我国约95%的强冷空气会从甘肃省经过。恶劣的天气条件会对当地居民生活和身体健康造成很大影响，尤其是对心脑血管疾病患者带来更大的威胁。在本次中等强度冷空气对人群心脑血管影响实验过程中，分别检测了冷空气过境前、过境期间和过境后心脑血管疾病病人和健康人血压和去甲肾上腺素（NE）、肾上腺素（E）和血管紧张素II（ANG II）等指标水平，分析其在冷空气过境前、过境期间和过境后的变化，探讨冷空气活动对人群高血压疾病的影响机理。

1 材料与方法

1.1 研究地点

选择没有化学工业污染，空气质量符合环境空气质量一、二级标准，空气洁净度优良，天气多变，温差较大的西部和西北部冷空气南下必经之处的甘肃省张掖市作为研究地点。

1.2 研究对象

采用随机整群抽样的方法，选取张掖市人民医院为监测点，查阅距监测点半径1000m范围内、年龄在40~70岁的居民健康档案，经健康筛查及血液学检查无器质性疾病却具有血压高症状的心脑血管病人，于现场实验前，选择无烟酒嗜好，近3天未服用心脑血管疾病药物的患者70例，按相同入选条件选择健康人

70例作为对照。2013年4月26—29日，工作人员对纳入实验的人群进行问卷调查，问卷内容包括近4天的身体状况、饮食、服用药物和活动范围等情况，尽量排除混杂因素，保持病例组和对照组相同的暴露史。同时按实验方案要求进行各种检验。实验过程中放弃依从性差（未按时采血、测量血压）及不符合条件（服用了各种药物、精神受到刺激及患流行性感冒等疾病）者，最终数据来自全程严格执行实验条件的心脑血管疾病病人30例（男女各15例）作为病例组，入选的患者主要包括：6例脑血栓、2例脑溢血、12例冠心病和10例高血压疾病的志愿患者，平均年龄为59岁。按相同入选条件选择健康人30例（男女各15例）作为对照组，平均年龄为55岁。病例组和对照组的性别和年龄构成差异无统计学意义（均 $P>0.05$ ）。

1.3 实验资料采集

1) 测定指标：血压（BP）、E、NE和ANG II等指标。

2) 样品采集：于冷空气过境前24h（4月26日上午）、过境时[气温降至最低（4月28日05:00—07:00）]和过境后24h（4月29日上午）分别采集空腹肘静脉血各5ml，样品均收集至无抗凝剂真空采血管内，于3000r/min离心后，血清于-80℃冻存。

3) 测定方法：各类生化指标采用酶联免疫吸附（ELISA）双抗体夹心法检测，即用纯化的样本抗体包被微孔板，制成固相抗体，再加入待测样本及酶标试剂，形成抗体-抗原-酶标抗体复合物，经过洗涤加入显色剂，然后在450nm波长下测定吸光度，计算待测样本浓度。ELISA试剂盒由美国R&D公司生产，西安科昊生物工程有限公司分装。酶标仪由奥地利TECAN公司生产，检测由兰州大学医学实验中心完成。

4) 环境气象资料：本次人群实验研究在甘肃省张掖市2013年4月26—29日的一次冷空气活动时进行。冷空气过程资料，包括气温、气压、相对湿度等逐时监测数据由兰州中心气象台提供。逐日空气质量资料由张掖市环保局提供。冷空气类型按中央气象台2006年制定的中国冷空气等级国家标准GB/T20484—2006确定^[29]。

1.4 质量控制

人群现场实验点选择在空气质量优且没有其他因素影响的地点。实验前首先对参加实验的医生、护士、课题组研究生及相关人员进行培训，使每个参加实验的工作人员均熟悉患者及健康人的纳入标准、掌握生物样品采集要求和规范及其他注意事项，并与检

测医院联系确保检测的及时准确。检测的试剂均达到生化指标检测级别和标准。及时建立Excel数据库，对数据进行严格的复查和审核。

1.5 统计学方法

利用SPSS19.0软件建立数据库并对所有指标数据进行统计分析和处理，计量数据均以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，计算方差齐性后利用单因素方差分析对三组间各指标结果进行差异检验分析，两组间比较采用独立样本t检验。

2 结果分析

2.1 环境气象要素变化分析

由表1和图1可见，张掖市2013年4月26日最低气温为16.2℃，28日为8.8℃，48h最低气温下降7.4℃，根据GB/T20484-2006^[29]，本次冷空气符合中等强度冷空气标准，属于一次中等强度冷空气过程。另外，最低相对湿度为6%，出现在冷空气过境前26日06时，最大相对湿度为43%，出现在冷空气过境时28日06时（表略）。最低气压为998.3hPa，出现在冷空气过境前27日03时，最高气压为1009.9hPa，出现在冷空气过境后28日08时（表略）。4月26—29日张掖空气中SO₂、NO₂日平均浓度分别小于6和10μg/m³，可吸入颗粒物为40~60μg/m³（表略）。空气质量优良，对人体健康的影响可以忽略不计。

表1 2013年4月张掖市冷空气过程的基本气象数据(单位:℃)

温度	26日	27日	28日	29日
$T_{\max 24}$	26.1	19.4	16.4	26.5
$T_{\min 24}$	16.2	14.9	8.8	10.4
$\Delta T_{\min 48}$			7.4	4.5

注： $T_{\max 24}$ 为日最高气温， $T_{\min 24}$ 为日最低气温， $\Delta T_{\min 48}$ 为48h内最低温之差。

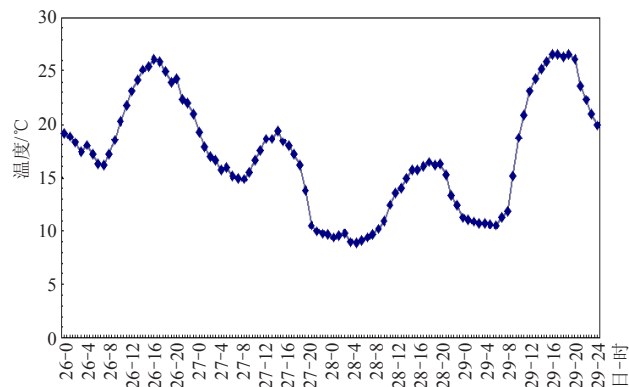


图1 2013年4月26—29日张掖市温度变化

2.2 NE 检测结果分析

图2是冷空气活动中病例组和对照组NE平均水平变化，病例组和对照组在冷空气过境前、中、后

三个时段的NE水平呈增加趋势，其中病例组为持续增加，在冷空气暴露时为306.86ng/L，与暴露前比增加了148.13ng/L，并且在冷空气影响结束后仍维持在较高水平，为363.39ng/L，与暴露前比增加了204.66ng/L，过境后与过境前、过境中相比，均有明显差异($P < 0.05$)。对照组在冷空气过境后NE平均水平略有下降，但与过境前相比有明显差异($P < 0.05$)。

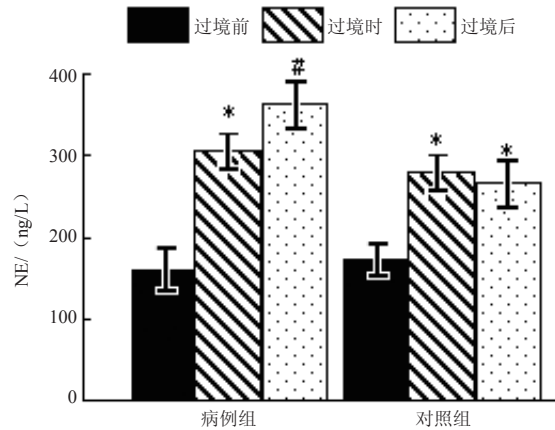


图2 冷空气活动过程中病例组和对照组NE平均水平变化趋势 (*与过境前比较, $P < 0.05$; #与过境时比较, $P < 0.05$)

2.3 E 检测结果分析

图3所示，冷空气活动前、中、后病例组和对照组E均呈现正增长趋势，但增长的幅度很小，无明显差异($P > 0.05$)。以病例组为例，在冷空气暴露时为78.65ng/L，与暴露前比增加了1.34ng/L，并且在冷空气影响结束后仍维持在较高水平，为81.3ng/L，与暴露前比增加了3.99ng/L。冷空气过境后，对照组E水平较过境时出现小幅度降低，但高于过境前水平。

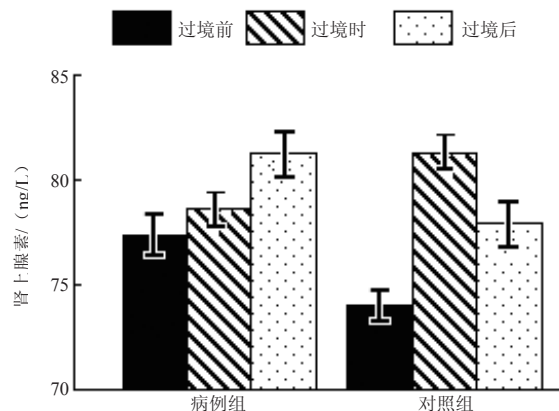


图3 冷空气活动过程中病例组和对照组E平均水平变化

2.4 ANG II 检测结果分析

图4是冷空气活动过程中病例组和对照组ANG II平均水平变化趋势。在冷空气过境前、中、后三个时段，无论是病例组还是对照组ANG II的平均水平均呈

正增长趋势，其中与过境前比较，病例组和对照组过境时分别升高了39.1和46.7ng/L，存在着显著性差异 ($P<0.001$)；过境后病例组、对照组的ANG II的平均水平有所下降，但仍大于过境前的水平，分别升高26.1和34.7ng/L，并存在显著性差异 ($P<0.005$)。

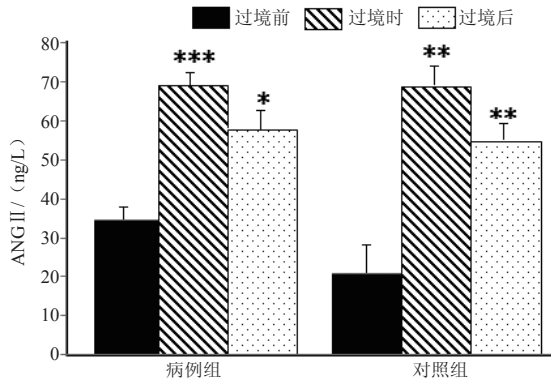


图4 冷空气活动过程中病例组和对照组ANG II的水平变化 (**与过境前比较, $P<0.001$; **与过境前比较, $P<0.01$; *与过境前比较, $P<0.05$)

2.5 血压的检测结果分析

表2和图5是在冷空气活动过程中各个时期检测的病例组和对照组血压收缩压和舒张压的平均值变化。在冷空气过境前、中、后三个时段，病例组和对照组的血压舒张压和收缩压平均值变化趋势均呈正增长，以病例组为例，收缩压平均值在冷空气暴露时为136.3mmHg，与暴露前比增加了11.6mmHg，在冷空气过境时达到最大。在冷空气影响结束后收缩压平均值仍在较高水平上维持，为131.7mmHg，与暴露前比增加了7.1mmHg，过境后出现回落，但仍比过境前高。病例组在冷空气影响时，与过境前比具有显著性差异 ($P<0.05$)，而对照组无显著性差异 ($P>0.05$)。在冷空气活动同一时期的血压，病例组和对照组对应比较，统计均存在显著性差异 ($P<0.05$)。由此可见，冷空气可引起无论是心血管病人还是健康人血压升高，对心血管病人的影响更显著，并且在冷空气影响结束后还不能立刻恢复。

表2 冷空气活动过程中血压收缩压测定结果分析 ($\bar{x} \pm s$, 单位: mmHg)

	病例组			对照组 (健康人)		
	40~50	50~60	60~70	40~50	50~60	60~70
过境前	121±3	124±5	129±4	115±5	118±4	129±5
过境中	132±5*	137±6*	140±7*	121±4	127±6	137±7
过境后	127±4	133±4	135±6	118±3	124±4	131±5

注: *与过境前比较, $P<0.05$ 。

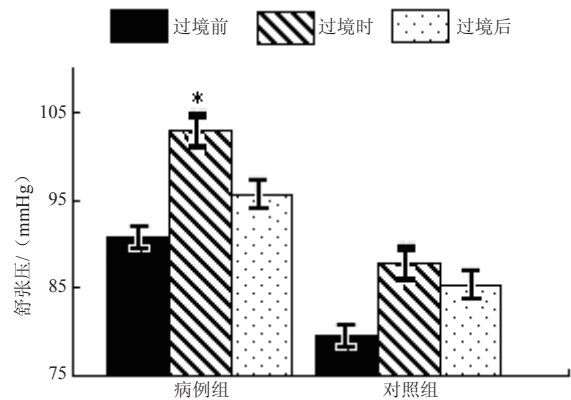


图5 冷空气活动过程中血压舒张压水平变化趋势 (*与过境前比较, $P<0.05$)

3 讨论与总结

3.1 讨论

为了研究本次中等强度冷空气过程对血压影响的机制，我们检测了病例组和健康对照组血中的NE、E和ANG II等血浆浓度水平。综上结果分析发现ANG II血浆浓度无论在病例组还是对照组都呈升高的趋势，而且在过境时其浓度最高，与血压的变化趋势相同。在病例组和健康对照组血浆中NE浓度的变化也出现了同样的趋势，只是病例组其浓度在过境时和过境后中呈持续升高，过境后血压虽有下降，但仍处于较高水平，而健康对照组这种状态仅出现在过境时，过境后无论是NE浓度还是血压很快恢复，预示该冷空气过程对病例组血压的影响时间将长于健康对照组。

NE血浆浓度的升高说明机体交感神经系统(SNS)正被激活，而ANG II血浆浓度的升高表明机体内血管紧张素系统(RAS)也被激活，这两个系统的激活必然导致血压的升高。NE和ANG II都是收缩血管物质，具有很强收缩血管功能。NE与肾上腺素能 α 受体结合，使得全身血管广泛收缩。ANG II可作用于血管平滑肌，引起全身微动脉收缩。在这两个物质的作用下，全身血管收缩，从而导致血压的升高。许多研究已经充分证明了冷刺激中血压的变化机制是由于兴奋了SNS和RAS从而导致血压的升高^[30,31]。尽管与这些研究中所运用的冷刺激不同，此次冷空气过程中气温是逐渐下降的，但对于机体也是一种冷刺激过程，并同样导致了血浆NE和ANG II浓度的升高。由此我们不难得出结论，冷空气导致机体血压的升高也是通过兴奋SNS和RAS来进行的。循环血中NE的来源除了肾上腺髓质外，也有一部分来源于肾上腺能神经末梢的释放，而ANG II也能通过这条途径^[32]增加NE的释放，则我们在该冷空气过程中发现的NE增加主要是由ANG II的增加所引起的。如上所述，本次冷空气

过程导致心脑血管病人和健康人血压的升高途径主要是激活RAS系统,使得ANG II浓度水平升高,进而促进NE释放的增加,也因此兴奋SNS。通过这些系统的综合作用,共同导致血压的升高。

3.2 结论

通过以上实验和分析可得出以下结论:(1)冷空气活动对心脑血管疾病影响最大、最敏感指标是NE和ANG II;(2)冷空气过程导致心脑血管病人和健康人血压升高的途径主要是激活SNS,ANG II浓度水平的升高,进而促进NE释放的增加,激活RAS。通过这些系统的综合作用,共同导致血压的升高;(3)冷空气过程对心脑血管病人血压变化的影响比健康人显著,而且冷空气对心脑血管病人影响的时间长于健康人。

参考文献

- [1] Sotaniemi E V, Huhti E, Takkanen J. Effect of temperature on hospital admissions for myocardial infarction in a subarctic area. *Br Med J*, 1970, 4(1): 150-151.
- [2] Kunst A L, Mackenbach J. Outdoor air temperature and mortality in the Netherlands: A time-series analysis. *Am J Epidemiol*, 1993, 137(3): 331-340.
- [3] Marchant B R, Stevenson R, Wilkinson P, Timmis A. Circadian and seasonal factors in the pathogenesis of acute myocardial infarction: The influence of environmental temperature. *Br Heart J*, 1993, 69(5): 385-387.
- [4] Hong Y R, Lee J, Ha E, Kwon H, et al. Ischemic stroke associated with decrease in temperature. *Epidemiology*, 2003, 14(4): 473-478.
- [5] White C G. The partial thromboplastin time: Defining an era in coagulation. *J Thrombosis Haemostasis*, 2003, 1(11): 2267-2270.
- [6] Dobson J. Cold periods and coronary events: An analysis of populations worldwide. *J Epidemiol Community Health*, 2005, 59(1): 551-556.
- [7] Kendrovski V. The impact of ambient temperature on mortality among the urban population in Skopje, Macedonia during the period 1996-2000. *BMC Public Health*, 2006, 6(2): 1-6.
- [8] Analitis A, Katsouyanni K, Biggeri A, et al. Effects of cold weather on mortality: Results from 15 European cities within the PHEWE project. *Ame J Epidemiol*, 2008, 168(12): 1397-1408.
- [9] Kysely J, Pokorna L, Kyncl J, et al. Excess cardiovascular mortality associated with cold spells in the Czech Republic. *BMC Public Health*, 2009, 9(1): 19.
- [10] Wang Xiaoyu, Aghwts B. Temperature variation and emergency hospital admissions for stroke in Brisbane, Australia, 1996-2005. *Inter J Biometeorol*, 53(6): 535-541.
- [11] 张书余, 王宝鉴, 谢静芳, 等. 吉林省心脑血管疾病与气象条件关系分析和预报研究. *气象*, 2010, 36(9): 115-119.
- [12] Thorvaldsen P A, Kuulasmaa A, Schroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project: World Health Organization Monitoring Trends and determinants in cardiovascular diseases. *Stroke*, 1995, 26(1): 361-367.
- [13] Korhonen I. Blood pressure and heart rate responses in men exposed to arm and leg cold pressor tests and whole-body cold exposure. *Int J Circumpolar Health*, 2006, 65(2): 178-184.
- [14] Komulainen S, Tähtinen T, Rintamäki H, et al. Blood pressure responses to whole-body cold exposure: Effect of metoprolol. *J Hum Hypertens*, 2004, 18(12): 905-906.
- [15] Fregly M J, Schechtman O. Direct blood pressure measurements in rats during abrupt exposure to, and removal from, cold air. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1994, 205(2): 119-123.
- [16] Qian Z M, Koon H W. Area postrema is essential for the maintenance of normal blood pressure under cold stress in rats. *Exp Brain Res*, 1998, 121(2): 186-190.
- [17] Raven P B, Niki I, Dahms TE, et al. Compensatory cardiovascular responses during an environmental cold stress, 5 degrees C. *J Appl Physiol*, 1970, 29(4): 417-421.
- [18] Li Y, Alshaer H, Fernie G. Blood pressure and thermal responses to repeated whole body cold exposure: Effect of winter clothing. *Eur J Appl Physiol*, 2009, 107(6): 673-685.
- [19] Scriven A J, Murphy M B, Dollery C T. Changes in blood pressure and plasma catecholamines caused by tyramine and cold exposure. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1984, 6(5): 954-960.
- [20] Barnett A G, Dobson A J, McElduff P, et al. Cold periods and coronary events: An analysis of populations worldwide. *J Epidemiol Community Health*, 2005, 59(7): 551-557.
- [21] Caicoya M R, Lasheras C, Cuello R, et al. Stroke incidence in Austria, 1990-1991. *Rev Neurol*, 1996, 24(1): 806-811.
- [22] Marchant B R, Stevenson R, Wilkinson P, et al. Circadian and seasonal factors in the pathogenesis of acute myocardial infarction: The influence of environmental temperature. *Br Heart J*, 1993, 69(1): 385-387.
- [23] Sheth T N, Muller J, Yusuf S. Increased winter mortality from acute myocardial infarction and stroke: The effect of age. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 33(1): 1916-1919.
- [24] Luo Bin, Zhang Shuyu, Ma Shoucun, et al. Effects of cold air on cardiovascular disease risk factors in rat. *Int J Environ Res Public Health*, 2012, 9(7): 2312-2325.
- [25] Luo Bin, Zhang Shuyu, Ma Shoucun, et al. Artificial cold air increases the cardiovascular risks in spontaneously hypertensive rats. *Int J Environ Res Public Health*, 2012, 9(9): 3197-3208.
- [26] Luo Bin, Zhang Shuyu, Ma Shoucun, et al. Effects of different cold-air exposure intensities on the risk of cardiovascular disease in healthy and hypertensive rats. *Int J Biometeorol*, 2014, 58(1): 185-194.
- [27] 张书余, 马守存, 周骥, 等. 模拟寒潮对高血压疾病影响机理的实验研究. *气象*, 2013, 39(6): 830-835.
- [28] 张夏琨, 周骥, 张书余, 等. 模拟寒潮对高血压疾病的影响实验研究. *气象*, 2014, 40(6): 784-788.
- [29] 国家气象中心(中央气象台). GB/T 20484-2006. 冷空气等级. 北京: 中国标准出版社, 2006.
- [30] Olli A T, Lauri T, Pirkko H, et al. Are the blood pressure and endocrine responses of healthy subjects exposed to cold stress altered by an acutely increased sodium intake? *Euro J Appl Physiol*, 2001, 84(2): 48-53.
- [31] Sun Z R, Zhong Z, Alouidor J, et al. Angiotensinogen gene knockout delays and attenuates cold-induced hypertension. *Hypertension*, 2003, 41(1): 322-327.
- [32] Dzau V R. Tissue Angiotensin system in cardiovascular medicine paradigm shift. *Circulation*, 1994, 89(1): 493-498.