

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.03.017

血清同型半胱氨酸及超敏 C 反应蛋白水平与老年原发性高血压患者颈动脉粥样硬化程度的关系研究*

王庆 田海涛 王鸿燕 李晶 牛绍莉 许如意

(中国人民解放军总医院第六医学中心干部心血管内科 北京 100048)

摘要 目的:探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平与老年原发性高血压患者颈动脉粥样硬化程度的关系。**方法:**选择我院于 2015 年 5 月至 2017 年 10 月收治的 141 例老年原发性高血压患者作为研究对象。检测所有患者颈动脉内膜-中层厚度(IMT),并根据 IMT 将其分为正常组($IMT \leq 1.0$ mm, $n=28$)、增厚组(1.0 mm $< IMT < 1.5$ mm, $n=53$)和斑块组($IMT \geq 1.5$ mm, $n=60$)。比较三组患者血清 Hcy、hs-CRP、总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,采用 Pearson 相关分析四项指标与 IMT 的相关性,采用多元线性逐步回归分析 IMT 增厚的影响因素。**结果:**增厚组与斑块组血清 Hcy、hs-CRP、TC、LDL-C 水平均明显高于正常组,且斑块组血清 Hcy、hs-CRP、TC、LDL-C 水平明显高于增厚组,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果表明,血清 Hcy、hs-CRP、TC、LDL-C 水平均与 IMT 呈正相关关系($r=0.775, 0.836, 0.492, 0.415$, 均 $P < 0.05$)。多元线性逐步回归分析结果显示,血清 Hcy、hs-CRP 均为 IMT 增厚的独立危险因素($OR=5.689, 7.381$, 均 $P < 0.05$)。**结论:**老年原发性高血压患者颈动脉粥样硬化程度与血清 Hcy、hs-CRP 关系密切,临床上检测其 Hcy、hs-CRP 水平可在一定程度上评估颈动脉粥样硬化程度。

关键词:同型半胱氨酸;超敏 C 反应蛋白;原发性高血压;颈动脉粥样硬化;危险因素

中图分类号:R544.1;R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)03-484-04

Relationship between the Levels of Serum Homocysteine and Hypersensitive C-reactive Protein Levels and Carotid Atherosclerosis in Elderly Patients with Essential Hypertension*

WANG Qing, TIAN Hai-tao, WANG Hong-yan, LI Jing, NIU Shao-li, XU Ru-yi

(Cardiovascular Department of Cadre Ward, The Sixth Medical Center of PLA General Hospital, Beijing, 100048, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the levels of serum homocysteine (Hcy) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and carotid atherosclerosis in elderly patients with essential hypertension. **Methods:** 141 elderly patients with essential hypertension admitted to our hospital from May 2015 to October 2017 were selected as the subjects of study. Carotid intima-media thickness (IMT) was measured in all patients, who were divided into normal group ($IMT \leq 1.0$ mm, $n=28$), thickening group (1.0 mm $< IMT < 1.5$ mm, $n=53$) and plaque group ($IMT \geq 1.5$ mm, $n=60$) according to IMT. The levels of serum Hcy, hs-CRP, total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were compared among the three groups, Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between four indicators and IMT, While multivariate linear stepwise regression analysis was used to analyze the influencing factors of IMT thickening. **Results:** The levels of serum Hcy, hs-CRP, TC and LDL-C in the thickening group and the plaque group were significantly higher than those in the normal group, and the levels of serum Hcy, hs-CRP, TC and LDL-C in the plaque group were significantly higher than those in the thickening group, the difference has statistical significance (All $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum Hcy, hs-CRP, TC, LDL-C levels were positively correlated with IMT ($r=0.775, 0.836, 0.492, 0.415$, all $P < 0.05$). Multiple linear stepwise regression analysis showed that serum Hcy and hs-CRP were independent risk factors for IMT thickening ($OR=5.689, 7.381$, all $P < 0.05$). **Conclusion:** The degree of carotid atherosclerosis in elderly patients with essential hypertension is closely related to serum Hcy and hs-CRP. Clinical detection of their Hcy and hs-CRP levels can assess the degree of carotid atherosclerosis to a certain extent.

Key words: Homocysteine; Hypersensitive C-reactive protein; Essential hypertension; Carotid atherosclerosis; Risk factors

Chinese Library Classification(CLC): R544.1; R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)03-484-04

* 基金项目:北京市科技计划科研项目(Z161100000516186)

作者简介:王庆(1981-),女,硕士,主治医师,研究方向:老年心血管疾病,E-mail: wangqiqiqi81@163.com

(收稿日期:2019-07-07 接受日期:2019-07-30)

前言

原发性高血压是一种在老年人群中较为常见的心血管疾病,目前我国老年高血压患者数量在 8000 万以上^[1]。有研究表明,高血压可引发严重的肾、心、脑损伤等并发症,是冠心病、脑卒中等独立危险因素^[2-4]。早期高血压患者即可出现全身性的细小动脉痉挛,该病还会使得血管壁缺氧,并引发透明样变性,随着高血压的持续发展,患者动脉内膜弹力组织、纤维组织增生并导致管腔狭窄^[5,6]。颈动脉粥样硬化是高血压重要的病理基础,颈动脉内膜-中层厚度(Intima-media thickness, IMT)是目前临床常用的衡量颈动脉粥样硬化程度的重要指标^[7]。而目前已有大量研究证实同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)与超敏 C 反应蛋白(Hypersensitivity C reactive protein, hs-CRP)均与高血压存在密切联系^[8,9],但老年原发性高血压患者颈动脉粥样硬化程度与 Hcy 和 hs-CRP 水平的关系尚不明确。鉴于此,本研究选取 141 例老年原发性高血压患者,对其 Hcy、hs-CRP 水平与颈动脉粥样硬化的关系进行探讨,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取我院于 2015 年 5 月至 2017 年 10 月间收治的 141 例老年原发性高血压患者。纳入标准:① 所有患者均符合《中国高血压防治指南 2018 年修订版》中的相关标准^[10];非同日 3 次测量血压,未服用降压药物时舒张压 ≥ 90 mmHg 和(或)收缩压 ≥ 140 mmHg;② 年龄 ≥ 65 岁;③ 患者对本研究知情同意。排除标准:① 继发性高血压患者;② 合并恶性肿瘤者;③ 合并内分泌系统疾病者;④ 合并感染、免疫系统疾病者;⑤ 严重贫血及营养不良者;⑥ 严重肝、肾功能不全者。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 IMT 检测 患者头偏向非检查的一侧,取平卧位,充分

暴露颈部,采用深圳德力凯 mvu-8102 多功能血管超声仪(探头频率 5-12MHz),依照《中国脑卒中血管超声检查指导规范》^[11]对颈动脉进行常规检测,IMT 为血管后壁内膜上缘与外膜上缘的垂直距离,重复测量 3 次取平均值。颈动脉粥样硬化程度根据 IMT 界定如下:① 颈动脉正常:无斑块且 IMT 不高于 1.0 mm;② IMT 增厚:IMT 高于 1.0 mm 但低于 1.5 mm;③ 斑块形成:IMT 不低于 1.5mm。为减少检测过程中的人为误差,所有患者的 IMT 检测均由同一名医生完成。

1.2.2 血清生化指标检测 所有患者均保持隔夜空腹后取静脉血 4 mL,室温下静置 1 h,2500 rpm,离心半径 10 cm,离心 15 min 分离血清。采用迈瑞 Bs-800 全自动生化分析仪、酶循环法对患者血清中的 Hcy 进行检测,采用 Getein1100 荧光免疫定量分析仪、免疫荧光法对患者血清中的 hs-CRP 进行检测,试剂盒均购自南京基蛋生物科技股份有限公司。采用贝克曼库尔特公司生产的贝克曼 dcx-800 全自动生化分析仪测定患者总胆固醇(Total cholesterol, TC)及低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件对本研究数据进行处理。计数资料以%表示,采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用 F 检验,两组间比较采用 t 检验。采用 Pearson 相关性分析对各生化指标与 IMT 的关系进行分析,采用多元线性逐步回归分析颈动脉内膜增厚的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料比较

根据 141 例老年高血压患者的 IMT 检测结果,共检出颈动脉正常者 28 例,IMT 增厚者 53 例,斑块形成者 60 例,将其分为正常组、增厚组和斑块组。三组患者性别、年龄、BMI 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 三组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data among the three groups

Groups	n	Gender (M/F)	Age(years)	BMI(kg/m ²)
Normal group	28	23/5	72.63 \pm 5.56	21.34 \pm 1.68
Thickening group	53	42/11	71.57 \pm 6.12	21.11 \pm 1.74
Plaque group	60	48/12	71.78 \pm 5.84	20.98 \pm 1.63
χ^2/F	-	1.483	0.817	0.898
<i>P</i>	-	0.081	0.533	0.473

2.2 各组患者血清生化指标比较

增厚组与斑块组血清 Hcy、hs-CRP、TC、LDL-C 水平均明显高于正常组,且斑块组血清 Hcy、hs-CRP、TC、LDL-C 水平明显高于增厚组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 患者血清生化指标与 IMT 的相关性分析

Pearson 相关分析结果表明,血清 Hcy、hs-CRP、TC、LDL-C 均与 IMT 呈正相关关系($r=0.775、0.536、0.492、0.415$,均 $P < 0.05$)。

2.4 多元线性逐步回归分析 IMT 增厚影响因素

采用多元线性逐步回归分析影响患者 IMT 增厚的影响因素,结果显示,血清 Hcy 与 hs-CRP 均为 IMT 增厚的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

我国原发性高血压的发病率随着社会老龄化进程加快呈现出逐年增长的趋势^[12]。老年人因其身体机能变化,动脉血管

弹性减弱,心血管功能衰退,当高血压发生时,出现脑卒中、急性冠状动脉综合征等重大疾病的危险性明显增加,对其生命健康构成重大威胁^[13-15]。动脉粥样硬化是大多数心血管系统疾病的病理基础^[16],同时动脉粥样硬化斑块的破裂和继发的血栓形成也是诸多心血管事件发生的重要原因之一,因此找到能对动

脉粥样硬化程度进行评估的指标意义重大^[17,18]。IMT 对动脉粥样硬化程度的衡量具有重要作用,IMT 的检测对老年原发性高血压患者动脉粥样硬化的早期预测以及进一步防止心血管事件的发生具有重要的临床意义^[19,20]。

表 2 三组患者生化指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of biochemical indicators among the three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP(mg/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
Normal group	28	10.93 \pm 1.34	0.78 \pm 0.16	3.46 \pm 0.75	2.51 \pm 0.63
Thickening group	53	17.76 \pm 1.49*	2.93 \pm 0.85*	4.68 \pm 0.91*	3.42 \pm 0.71*
Plaque group	60	25.43 \pm 1.95**	5.89 \pm 1.16**	5.72 \pm 1.28**	4.03 \pm 0.88**
F	-	14.763	9.262	6.352	7.053
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the normal group, * $P < 0.05$; Compared with the thickening group, ** $P < 0.05$.

表 3 多元线性逐步回归分析 IMT 增厚的影响因素

Table 3 Multivariate Linear Stepwise Regression Analysis the Influencing Factors of IMT Thickening

Factors	β	Wald χ^2	OR	95%CI	P
Hcy	0.235	5.689	5.368	3.925~7.476	0.001
hs-CRP	0.759	7.354	7.381	4.762~8.556	0.000

Hcy 是一种含硫氨基酸,是半胱氨酸与蛋氨酸代谢过程的中间产物,常与血浆蛋白结合形成二聚体^[21]。Hcy 在机体内升高时,血管内皮平滑肌细胞的增殖以及泡沫细胞的生成得到促进,低密度脂蛋白氧化速度加快,同时其可通过上调在血管内皮细胞中的凋亡蛋白 Fas,从而启动血管内皮细胞的凋亡进程,导致血管内皮细胞损伤,进而使得动脉粥样硬化产生^[22,23]。另有研究表明^[24],老年患者高血压的发生与发展过程中,炎症反应起到了重要作用。Hcy 诱发颈动脉粥样硬化的另一重要机制正是通过诱导血管局部炎症细胞释放各种炎症因子,使得炎症反应加强、血管局部功能损伤,进而导致颈动脉粥样硬化的发生^[25]。hs-CRP 是一种急性反应蛋白,对机体炎症反应十分敏感^[26]。研究认为^[27],在颈动脉粥样硬化的发生和发展过程中,hs-CRP 起着重要的作用,hs-CRP 水平升高时,可导致血管内皮细胞的增生和迁移速度加快,从而使 IMT 增厚,进一步导致血管阻力增大,促进高血压的发展。hs-CRP 还可通过与受损组织结合,引发炎症细胞的聚集、粘附等,机体内皮组织功能也因此受到影响而产生功能紊乱,进一步使得 IMT 增厚、颈动脉粥样硬化发生^[28,29]。

本研究中,增厚组与斑块组血清 Hcy、hs-CRP、TC、LDL-C 水平水平均明显高于正常组,且斑块组各指标均明显高于增厚组。说明老年高血压患者在颈动脉粥样硬化发生的早期即存在一定的炎症反应,同时血脂水平也明显升高。而经 Pearson 相关分析发现,血清 Hcy、hs-CRP、TC、LDL-C 水平均与 IMT 呈正相关关系,提示炎症反应和血脂水平在颈动脉粥样硬化的发展过程中可能有着重要作用。陈彦芳等人^[30]对 86 例冠状动脉粥样硬化性心脏病患者进行研究,发现患者 cIMT 与血清 Hcy、hs-CRP 呈正相关关系,检测 Hcy、hs-CRP 对于冠状动脉粥样硬

化性心脏病的诊断、病情判断具有重要意义。多元线性逐步回归分析的结果也表明血清 Hcy、hs-CRP 均为 IMT 增厚的独立危险因素,表明老年原发性高血压患者血清 Hcy、hs-CRP 的水平升高时会增加 IMT 增厚的风险。

综上所述,老年原发性高血压患者 IMT 与 Hcy、hs-CRP、TC、LDL-C 水平呈正相关,提示其颈动脉粥样硬化程度与血清 Hcy、hs-CRP 密切相关。临床上监测老年原发性高血压患者血清 Hcy、hs-CRP 水平可有助于对患者的颈动脉粥样硬化程度进行评估提供参考。

参考文献 (References)

- [1] 罗元容. 老年高血压临床研究进展 [J]. 四川医学, 2015, 36(12): 1737-1739
- [2] Kitson MT, Roberts SK, Colman JC, et al. Liver stiffness and the prediction of clinically significant portal hypertension and portal hypertensive complications[J]. Scand J Gastroenterol, 2015, 50(4): 462-469
- [3] Pistoia F, Sacco S, Degan D, et al. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation [J]. High Blood Press Cardiovasc Prev, 2016, 23(1): 9-18
- [4] 李杨, 刘俊法, 郝亚逢, 等. 血管紧张素转化酶抑制剂用于高血压的疗效及对合并冠心病和脑卒中的二级预防效果[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(7): 988-992
- [5] 张玲, 张蕾. 阿托伐他汀对高血压患者血清炎症因子、血管内皮功能及血脂水平的影响 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21 (7): 905-907, 910
- [6] Rassa A, Zahr F. Hypertension and Aortic Stenosis, a Review [J]. Curr Hypertens Rev, 2018, 14(1): 6-14
- [7] Zeki Al Hazzouri A, Vittinghoff E, Sidney S, et al. Intima-Media Thickness and Cognitive Function in Stroke-Free Middle-Aged

- Adults: Findings From the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study[J]. *Stroke*, 2015, 46(8): 2190-2196
- [8] Li Z, Guo X, Chen S, et al. Hyperhomocysteinemia independently associated with the risk of hypertension: a cross-sectional study from rural China[J]. *J Hum Hypertens*, 2016, 30(8): 508-512
- [9] 王夏云, 陈民, 全守霞, 等. 清肝降压胶囊联合厄贝沙坦对原发性高血压患者血清脂联素, VEGF 及 Hcy 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(11): 2068-2071
- [10] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. *心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1-44
- [11] 华扬, 惠品晶, 邢瑛琦. 中国脑卒中血管超声检查指导规范 [J]. *中华医学超声杂志(电子版)*, 2015, 12(8): 599-610
- [12] 刘灿, 黄雨晴, 余雪菊, 等. 高龄男性原发性高血压患者尿酸血症患病率调查及相关因素分析 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2016, 18(3): 251-253
- [13] Pistoia F, Sacco S, Degan D, et al. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation [J]. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2016, 23(1): 9-18
- [14] 陆秋英, 杨丽芳. 个性化护理对老年高血压患者血压及并发症的影响[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(z1): 254-255
- [15] Patrizia S, Marco D, Elena M M, et al. A Type A and Type D Combined Personality Typology in Essential Hypertension and Acute Coronary Syndrome Patients: Associations with Demographic, Psychological, Clinical, and Lifestyle Indicators [J]. *Plos One*, 2016, 11(9): e0161840
- [16] Mathew RO, Bangalore S, Lavelle MP, et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: A review[J]. *Kidney Int*, 2017, 91(4): 797-807
- [17] Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, et al. Cost-effectiveness of Evolocumab Therapy for Reducing Cardiovascular Events in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(10):1069-1078
- [18] Matsumoto S, Nakanishi R, Luo Y, et al. The relationship between cardio-ankle vascular index and subclinical atherosclerosis evaluated by cardiac computed tomographic angiography [J]. *Clin Cardiol*, 2017, 40(8): 549-553
- [19] 邢舒平, 鞠卫萍, 张爱娟, 等. 原发性高血压合并腔隙性脑梗死患者血压晨峰与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(23): 75-78
- [20] Seo WK, Kim YJ, Lee J, et al. Design and Rationale of the Intima-Medial Thickness Sub-Study of the Prevention of Cardiovascular Events in Ischemic Stroke Patients with High Risk of Cerebral Hemorrhage (PICASSO-IMT) Study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(9): 1892-1898
- [21] Yang AN, Zhang HP, Sun Y, et al. High-methionine diets accelerate atherosclerosis by HHcy-mediated FABP4 gene demethylation pathway via DNMT1 in ApoE(-/-) mice[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(24 Pt B): 3998-4009
- [22] Kanazawa I, Tomita T, Miyazaki S, et al. Bazedoxifene Ameliorates Homocysteine-Induced Apoptosis and Accumulation of Advanced Glycation End Products by Reducing Oxidative Stress in MC3T3-E1 Cells[J]. *Calcif Tissue Int*, 2017, 100(3): 286-297
- [23] Li J, Luo M, Xie N, et al. Curcumin protects endothelial cells against homocysteine induced injury through inhibiting inflammation[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(11): 4598-4604
- [24] 卫娜, 尚亮, 张超峰, 等. 叶酸对老年 H 型高血压患者疗效及炎症反应、大动脉弹性的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2016, 45(12): 1637-1638
- [25] 王赛华, 赵志宏, 罗俊, 等. 急性缺血性脑卒中病人 Hcy 与高血压、颈动脉粥样硬化的相关性分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(6): 586-588
- [26] Kara AE, Guney G, Tokmak A, et al. The role of inflammatory markers hs-CRP, sialic acid, and IL-6 in the pathogenesis of preeclampsia and intrauterine growth restriction [J]. *Eur Cytokine Netw*, 2019, 30(1): 29-33
- [27] 陈炎. 颈动脉超声联合 hs-CRP 检测在冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断中的应用与评价[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(3): 428-430
- [28] Zheng J, Wu Y, Li Z, et al. Low Serum Total Bilirubin Concentration was Associated with Increased High Sensitive C Reactive Protein Level in Patients with Impaired Glucose Tolerance and Type 2 Diabetes Mellitus Subjects[J]. *Clin Lab*, 2016, 62(5): 901-907
- [29] Wang A, Huang X, Liu X, et al. No Association Between High-Sensitivity C-Reactive Protein and Carotid Intima-Media Progression: The APAC Study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(2): 252-259
- [30] 陈彦芳, 安伟华, 李彩英, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 Hcy、hs-CRP 及 cIMT 检测的临床意义 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(1): 31-34

(上接第 505 页)

- [25] 陈莉, 韩芬, 纪学武. 肥胖儿童青少年隐匿性阴茎延长术后舒芬太尼静脉自控镇痛的效果观察 [J]. *中国医药导报*, 2017, 14(10): 92-95
- [26] Cavayero C T, Cooper M A, Harlin S L. Adult-acquired hidden penis in obese patients: a critical survey of the literature [J]. *Journal of the American Osteopathic Association*, 2015, 115(3): 150-156
- [27] Alnadhari I, Abdeljaleel O, Ali O, et al. Urethral Catheterization of Buried Penis in Obese Patients: a Novel Technique and Literature Review[J]. *Obesity Surgery*, 2018, 28(10): 3348-3351
- [28] 张家俊, 李庆文, 汪盛, 等. 改良 Brisson 手术对隐匿性阴茎术后矫正方法的研究[J]. *重庆医学*, 2017, 46(8): 1052-1053
- [29] 陈隆盛, 吴玉刚, 张永东, 等. 改良 Brisson 法治疗小儿隐匿型阴茎 30 例[J]. *广东医学*, 2018, 39(9): 1389-1390, 1394
- [30] 孙涛, 金志昌. Brisson 术加转移性带蒂包皮瓣治疗儿童重度隐匿阴茎效果分析[J]. *现代实用医学*, 2017, 29(6): 724-725