

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.11.028

# 无左室肥厚的非杓型高血压患者血清 GDF-15、YKL-40 水平表达及其临床意义\*

褚杰<sup>1</sup> 王喜福<sup>2△</sup> 杨婷<sup>1</sup> 殷少杰<sup>1</sup> 郭玮<sup>1</sup>

(1 张家口学院附属人民医院心内科 河北 张家口 075000; 2 首都医科大学附属北京安贞医院心内科 北京 100029)

**摘要** 目的:探讨无左室肥厚(NLVH)的非杓型高血压患者血清生长分化因子 15(GDF-15)、人软骨糖蛋白 39(YKL-40)水平的表达及其临床意义。方法:选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月张家口学院附属人民医院收治的 NLVH 原发性高血压患者 104 例为研究对象,根据夜间收缩压下降率(SBPF)将其分为非杓型组(SBPF<10%,n=60)和杓型组(10%≤ SBPF≤ 20%,n=44)。另选取同期于张家口学院附属人民医院进行体检的健康志愿者 49 例记为对照组。比较三组受试者的血清 GDF-15、YKL-40 水平,比较非杓型和杓型 NLVH 患者的舒张压、收缩压、颈动脉内膜中层厚度(IMT)值、僵硬度、紧张度和扩张性、超声心动图参数、血压昼夜节律指标,分析 NLVH 的非杓型高血压患者血清 GDF-15、YKL-40 水平与超声心动图参数、血压昼夜节律、颈动脉粥样硬化指标的相关性。采用多元线性逐步回归分析非杓型高血压发病的影响因素。结果:非杓型 NLVH 组和杓型 NLVH 组患者的血清 GDF-15、YKL-40 水平均高于对照组患者,且非杓型 NLVH 组高于杓型 NLVH 组( $P<0.05$ );与杓型 NLVH 组患者比较,非杓型 NLVH 组患者的 IMT、僵硬度、夜间平均收缩压(nSBP)、平均舒张压(nDBP)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左房内径(LAD)、室间隔厚度(LVSD)、左室后壁厚度(PWD)均升高,LVEF、紧张度、扩张性则降低( $P<0.05$ ),但两组患者的白天平均收缩压(dSBP)、白天平均舒张压(dDBP)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。经 Pearson 相关性分析显示,NLVH 的非杓型高血压患者的血清 GDF-15、YKL-40 水平与 IMT、僵硬度、LAD、LVEDD、LVSD、PWD、nSBP、nDBP 呈正相关,与 LVEF、紧张度、扩张性呈负相关( $P<0.05$ ),而与 dSBP、dDBP 无明显相关性( $P>0.05$ );GDF-15 与 YKL-40 水平呈正相关( $P<0.05$ )。多元线性逐步回归分析显示:颈动脉 IMT、僵硬度、LAD、LVEDD、nSBP、nDBP、LVEF、颈动脉紧张度、GDF-15 是非杓型高血压发病的独立影响因素( $P<0.05$ )。结论:NLVH 的非杓型高血压患者血清 GDF-15、YKL-40 水平异常升高,且与超声心动图参数、血压昼夜节律、颈动脉粥样硬化具有一定关联,患者发病受多种因素影响,临床工作中应结合相关因素对患者进行适当干预。

**关键词:**无左室肥厚;非杓型高血压;人软骨糖蛋白 39;生长分化因子 15;颈动脉粥样硬化

**中图分类号:**R544.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)11-2143-06

## Expression and Clinical Significance of Serum GDF-15 and YKL-40 in Patients with Non Dipper Hypertension with No Left Ventricular Hypertrophy\*

CHU Jie<sup>1</sup>, WANG Xi-fu<sup>2△</sup>, YANG Ting<sup>1</sup>, YIN Shao-jie<sup>1</sup>, GUO Wei<sup>1</sup>

(1 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, People's Hospital Affiliated to Zhangjiakou University, Zhangjiakou, Hebei, 075000, China; 2 Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100029, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the expression and clinical significance of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40) in non dipper hypertensive patients with no left ventricular hypertrophy (NLVH). **Methods:** 104 patients with NLVH essential hypertension in People's Hospital Affiliated to Zhangjiakou University from June 2019 to June 2020 were selected as the research objects, and they were divided into the non dipper group (SBPF<10%, n=60) and dipper group (10% ≤ SBPF ≤ 20%, n=44) according to nocturnal systolic blood pressure reduction rate (SBPF). Another 49 healthy volunteers in People's Hospital Affiliated to Zhangjiakou University during the same period were selected as the control group. The levels of serum GDF-15 and YKL-40 were compared among the three groups. The diastolic blood pressure, systolic blood pressure, carotid intima-media thickness (IMT), stiffness, tension and distensibility, echocardiographic parameters and circadian rhythm of blood pressure were compared between non dipper and dipper NLVH patients, the correlation of levels of serum GDF-15 and YKL-40 with echocardiographic parameters, circadian rhythm of blood pressure and carotid atherosclerosis in patients with non dipper hypertension with NLVH were analyzed. Multiple

\* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)项目(2015AA020102)

作者简介:褚杰(1979-),男,硕士,副主任医师,研究方向:心血管病,E-mail: 15297329937@163.com

△ 通讯作者:王喜福(1976-),男,博士,副主任医师,研究方向:心血管病,E-mail: 13254284565@163.com

(收稿日期:2022-01-05 接受日期:2022-01-28)

linear stepwise regression was used to analyze the influencing factors of non dipper hypertension. **Results:** The levels of serum GDF-15 and YKL-40 in non dipper NLVH group and dipper NLVH group were higher than those in control group, and the levels in non dipper NLVH group were higher than those in dipper NLVH group ( $P<0.05$ ). Compared with dipper NLVH group, IMT, stiffness, nocturnal mean systolic blood pressure (nSBP), mean diastolic blood pressure (nDBP), left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left atrial diameter (LAD), interventricular septal thickness (LVSD) and left ventricular posterior wall thickness (PWD) in non dipper NLVH group were increased, while LVEF, tension and expansibility were decreased ( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in daytime mean systolic blood pressure (dSBP) and daytime mean diastolic blood pressure (dDBP) between the two groups ( $P>0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum GDF-15 and YKL-40 were positively correlated with IMT, stiffness, LAD, LVEDD, LVSD, PWD, nSBP and nDBP, negatively correlated with LVEF, tension and dilation ( $P<0.05$ ), but not significantly correlated with dSBP and dDBP ( $P>0.05$ ). GDF-15 was positively correlated with YKL-40 ( $P<0.05$ ). Multiple linear stepwise regression analysis showed that carotid IMT, stiffness, LAD, LVEDD, nSBP, nDBP, LVEF, carotid tension, GDF-15 were the main risk factors of non dipper hypertension ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The levels of serum GDF-15 and YKL-40 in non dipper hypertensive patients with NLVH are abnormally increased, and they are related to echocardiographic parameters, circadian rhythm of blood pressure and carotid atherosclerosis. The onset of NLVH is affected by many factors. Appropriate intervention should be carried out in combination with relevant factors in clinical work.

**Key words:** No left ventricular hypertrophy; Non dipper hypertensive; GDF-15; YKL-40; Clinical significance

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

**Article ID:** 1673-6273(2022)11-2143-06

## 前言

高血压是临床最常见的心血管疾病之一,患者血压变化导致血管发生弥漫性损伤,促使动脉发生一系列病理改变,其中动脉粥样硬化是较为突出的变化<sup>[1]</sup>。动脉的损伤、粥样硬化常伴随炎症反应,其甚至贯穿于动脉粥样硬化的整个过程<sup>[2]</sup>。人软骨糖蛋白 39(YKL-40)是一种标记炎症的糖蛋白,可通过巨噬细胞的分化进行表达,使血管组织内发生炎症反应和组织内重塑,从而损伤血管内皮功能。生长分化因子 15(growth differentiation factor-15, GDF-15)是一类反应应激蛋白,为转化生长因子  $\beta$  超家族中的一员。Wollert KC 等<sup>[3]</sup>研究表明, GDF-15 是心血管保护因子,在抑制心肌肥厚、组织修复、抗炎、抗心肌细胞凋亡等方面起着重要作用,并能防止心脏缺血再灌注损伤,可作为心血管疾病患者预后评估的标志物。以往有研究认为高血压左室肥厚可致左室舒张功能不全,但近年来的研究发现,无左室肥厚(No left ventricular hypertrophy, NLVH)的高血压病人也屡见左室舒张功能改变<sup>[4]</sup>。高血压患者血压呈 " 杓型 " 或 " 非杓型 " 模式时,非杓型高血压夜间血压水平显著升高且失去原有节律,明显高于白天血压。非杓型与杓型相比,左心室结构、功能上存在差异,且非杓型对心、脑、肾等靶器官损害更为严重,有着更高的心脑血管疾病风险。故本研究通过探讨 NLVH 的非杓型高血压患者血清 YKL-40、GDF-15 水平与超声心动图参数、血压昼夜节律及颈动脉粥样硬化的关系,以期进一步了解此类患者早期心功能改变及动脉粥样硬化发生发展的规律。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月张家口学院附属人民医院收治的非左室肥厚原发性高血压患者 104 例为研究对象,纳入标准:(1)所有患者均符合高血压诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)首次发病,经冠状动脉造影证实为 NLVH 的非杓型高血压患者;(3)有高血压

规律服药史  $\geq 6$  个月;(4)自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)合并糖尿病等其他基础疾病者;(3)合并感染性疾病者;(4)继发性高血压患者。其中男性 67 例,女性 37 例;年龄 50-84 岁,平均年龄  $(65.45 \pm 5.20)$  岁。另选取同期于张家口学院附属人民医院进行体检的健康志愿者 49 例记为对照组,其中男性 29 例,女性 20 例;年龄 51-82 岁,平均年龄  $(64.29 \pm 5.61)$  岁。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。本研究经张家口学院附属人民医院伦理学委员会批准进行。

### 1.2 方法

**1.2.1 超声心动图参数及颈动脉粥样硬化指标** (1)动脉粥样硬化指标检测:分别测量所有受试者的收缩压和舒张压,并采用彩色多普勒超声仪(ALOKA- $\alpha 10$ , 日本 ALOKA 公司)检测所有受试者的颈动脉,根据超声心动图测量颈动脉内膜中层厚度(intima media thickness, IMT)、收缩期内径(Systolic diameter, Ds)、舒张期内径(diastolic diameter, Dd),计算夜间收缩压下降率(nocturnal systolic pressure reducing rate, SBPF),将 NLVH 高血压患者分为非杓型组(SBPF  $< 10\%$ , 共 60 例)和杓型组(即 SBPF  $\geq 10\%$ , 但不超过  $20\%$ ; 共 44 例)。同时计算所有受试者的颈动脉僵硬度、紧张度和扩张性,其中僵硬度为脉压  $\times$  Dd 与 Ds-Dd 的比值;紧张度为  $(Ds-Dd) \times 100$  与 Dd 之商;扩张性为  $(Ds^2-Dd^2) \times 100$  与脉压  $\times$  Dd<sup>2</sup> 之商。(2)超声诊断:采用彩色多普勒超声,探头频率 4 MHz,患者左侧卧位,检测左室舒张末期内径(Left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左房内径(left atrial diameter, LAD)、室间隔厚度(ventricular septal thickness, LVSD)、左室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, PWD)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。

**1.2.2 血压昼夜节律** 采用 SCHILLER 无创性携带式血压监测仪(瑞典)监测各组患者血压,测试时患者的日常活动不受限,仅测量时左上肢伸张以及相对静止,夜间测试尽量避免关闭仪器。白昼血压测量 6:00 至 22:00, 每 30 min 自动测量 1

次;夜间测量时间 22:00 至次日 6:00,每 60 min 测 1 次。总记录 $\geq 24$  h,自动记录并分析:白昼平均收缩压(Daytime mean systolic blood pressure, dSBP);夜间平均收缩压(Nighttime mean systolic blood pressure, nSBP),白昼、夜间平均舒张压(daytime mean diastolic blood pressure, dDBP; nighttime mean diastolic blood pressure, nDBP)。血压昼夜节律以 SBPF 来表示,即:(白昼-夜间平均收缩压)/白昼平均收缩压%。

**1.2.3 血清 GDF-15、YKL-40 水平的检测** 于入院当天采集所有患者(对照组于体检时采集)的空腹静脉血 5 mL,分离血清保存待测,应用酶联免疫吸附法(试剂盒由 USCNLIFE 公司提供)检测血清 GDF-15、YKL-40 水平。

### 1.3 统计学处理

使用 SPSS22.0 进行研究资料分析。观测资料中的颈动脉 IMT 值、颈动脉僵硬度、紧张度和扩张性等计量数据,均通过正态性检验,以( $\bar{x} \pm s$ )描述,两组间的比较采用 t 检验(统计量为 t),多组间的比较为单因素方差分析(统计量为 F);性别构成等

计数资料以例数及率描述;采用卡方检验。相关性分析采用 Pearson 相关性分析法进行,采用多元线性逐步回归分析非杓型高血压的影响因素,检验水准为  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 三组受试者血清 GDF-15、YKL-40 水平比较

非杓型 NLVH 组和杓型 NLVH 组患者的血清 GDF-15、YKL-40 水平均高于对照组患者,且非杓型 NLVH 组高于 NLVH 组,整体比较和组间比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

### 2.2 非杓型组和杓型组超声心动图参数、血压昼夜节律、颈动脉粥样硬化指标比较

与杓型 NLVH 组患者比较,非杓型 NLVH 组患者 IMT、僵硬度、nSBP、nDBP、LVEDD、LAD、LVSD、PWD 均升高,LVEF、紧张度、扩张性则降低( $P<0.05$ ),但两组患者 dSBP、dDBP 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 1 三组受试者血清 GDF-15、YKL-40 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of levels of serum GDF-15 and YKL-40 among the three groups( $\bar{x} \pm s$ )

| Indexes       | Non dipper NLVH group(n=60)       | Dipper NLVH group(n=44) | Control group(n=49) | F       | P     |
|---------------|-----------------------------------|-------------------------|---------------------|---------|-------|
| GDF-15(ng/L)  | 1356.25 $\pm$ 29.25* <sup>#</sup> | 998.25 $\pm$ 81.09*     | 267.45 $\pm$ 69.25  | 13.987  | 0.000 |
| YKL-40(ng/mL) | 99.14 $\pm$ 21.63* <sup>#</sup>   | 60.79 $\pm$ 18.91*      | 37.69 $\pm$ 15.51   | 145.053 | 0.000 |

Note: compared with control group, \* $P<0.05$ . Compared with dipper NLVH group, <sup>#</sup> $P<0.05$ .

表 2 非杓型组和杓型组超声心动图参数、血压昼夜节律、颈动脉粥样硬化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of echocardiographic parameters, circadian rhythm of blood pressure and carotid atherosclerosis between non dipper group and dipper group( $\bar{x} \pm s$ )

| Indexes        | Non dipper group(n=60) | Dipper group(n=44)  | t      | P     |
|----------------|------------------------|---------------------|--------|-------|
| IMT(mm)        | 1.53 $\pm$ 0.21        | 1.14 $\pm$ 0.17     | 10.121 | 0.000 |
| dSBP(mmHg)     | 145.60 $\pm$ 14.32     | 145.51 $\pm$ 14.59  | 0.031  | 0.975 |
| dDBP(mmHg)     | 95.96 $\pm$ 7.81       | 94.78 $\pm$ 7.72    | 0.765  | 0.446 |
| nSBP(mmHg)     | 134.56 $\pm$ 10.14     | 119.02 $\pm$ 11.25  | 7.371  | 0.000 |
| nDBP(mmHg)     | 79.15 $\pm$ 10.22      | 69.09 $\pm$ 9.09    | 5.193  | 0.000 |
| LAD(mm)        | 36.78 $\pm$ 0.83       | 35.23 $\pm$ 0.91    | 9.032  | 0.000 |
| LVEDD(mm)      | 64.56 $\pm$ 0.73       | 60.46 $\pm$ 0.69    | 28.955 | 0.000 |
| LVEF(%)        | 40.29 $\pm$ 3.11       | 45.27 $\pm$ 2.92    | 8.277  | 0.000 |
| LVSD(cm)       | 1.19 $\pm$ 0.12        | 1.01 $\pm$ 0.13     | 7.295  | 0.000 |
| PWD(cm)        | 1.60 $\pm$ 0.16        | 1.11 $\pm$ 0.15     | 15.839 | 0.000 |
| Stiffness      | 612.75 $\pm$ 230.69    | 456.77 $\pm$ 198.70 | 3.609  | 0.001 |
| Tension        | 11.70 $\pm$ 3.21       | 14.27 $\pm$ 3.18    | 4.050  | 0.000 |
| Distensibility | 0.38 $\pm$ 0.16        | 0.68 $\pm$ 0.14     | 9.951  | 0.000 |

### 2.3 非杓型 NLVH 患者血清 GDF-15、YKL-40 水平与动脉粥样硬化的相关性分析

经 Pearson 相关性分析显示,非杓型 NLVH 患者的血清 GDF-15、YKL-40 水平与颈动脉 IMT、僵硬度、LAD、LVEDD、LVSD、PWD、nSBP、nDBP 呈正相关,与 LVEF、颈动脉紧张度、

扩张性呈负相关( $P<0.05$ ),而与 dSBP、dDBP 无明显相关性( $P>0.05$ )。GDF-15 与 YKL-40 水平呈正相关( $r=0.298, P<0.05$ ),见表 3。

### 2.4 非杓型高血压发病影响因素的多元线性逐步回归分析

以是否发生非杓型高血压为因变量,颈动脉 IMT、僵硬度、

LAD、LVEDD、dSBP、dDBP、LVSD、PWD、nSBP、nDBP、LVEF、颈动脉紧张度、扩张性、GDF-15、YKL-40 为自变量进行多元线性回归分析。回归分析结果显示,颈动脉 IMT、僵硬度、LAD、LVEDD、LVSD、PWD、LVEF、颈动脉紧张度、GDF-15、YKL-40 是非杓型高血压发病的独立影响因素( $P<0.05$ )。变量赋值见表 4。回归分析结果见表 5。

表 3 YKL-40、GDF-15 水平与超声心动图参数、血压昼夜节律及颈动脉粥样硬化的关系

Table 3 Relationship between levels of YKL-40 and GDF-15 and echocardiographic parameters, circadian rhythm of blood pressure and carotid atherosclerosis

| Indexes        | Level of serum YKL-40 |       | Level of serum GDF-15 |       |
|----------------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
|                | r                     | P     | r                     | P     |
| IMT            | 0.681                 | 0.000 | 0.835                 | 0.039 |
| dSBP           | 0.191                 | 0.320 | 0.056                 | 0.814 |
| dDBP           | 0.011                 | 0.952 | 0.092                 | 0.645 |
| nSBP           | 0.331                 | 0.031 | 0.478                 | 0.041 |
| nDBP           | 0.367                 | 0.005 | 0.425                 | 0.023 |
| LAD            | 6.421                 | 0.000 | 0.489                 | 0.000 |
| LVEDD          | 0.598                 | 0.000 | 0.392                 | 0.045 |
| LVEF           | -0.280                | 0.356 | -0.972                | 0.024 |
| LVSD           | 6.421                 | 0.000 | 0.402                 | 0.001 |
| PWD            | 0.487                 | 0.000 | 0.267                 | 0.000 |
| Stiffness      | 0.598                 | 0.000 | 0.536                 | 0.001 |
| Tension        | -6.421                | 0.000 | -10.267               | 0.000 |
| Distensibility | -0.598                | 0.000 | -11.254               | 0.002 |
| YKL-40         | -                     | -     | 0.298                 | 0.000 |

表 4 变量赋值说明

Table 4 Description of variable assignment

| Variable | Variable       | Assignment                                                      |
|----------|----------------|-----------------------------------------------------------------|
| X1       | IMT            | The actual values measured by echocardiography were substituted |
| X2       | dSBP           | Actual value substitution                                       |
| X3       | dDBP           | Actual value substitution                                       |
| X4       | nSBP           | Actual value substitution                                       |
| X5       | nDBP           | Actual value substitution                                       |
| X6       | LAD            | Actual value substitution                                       |
| X7       | LVEDD          | Actual value substitution                                       |
| X8       | LVEF           | Actual value substitution                                       |
| X9       | LVSD           | Actual value substitution                                       |
| X10      | PWD            | Actual value substitution                                       |
| X11      | Stiffness      | Actual value substitution                                       |
| X12      | Tension        | Actual value substitution                                       |
| X13      | Distensibility | Actual value substitution                                       |
| X14      | YKL-40         | Actual value substitution                                       |

3 讨论

长期以来,高血压防治多集中在缓解心脑血管疾病进展风

险和降低死亡率。对高血压的心脏结构和功能变化关注较少。高血压 NLVH 患者左室重构尚在早期阶段,其心脏收缩功能处于代偿性适应阶段或仍正常<sup>[6,7]</sup>。NLVH 非杓型模式特征是持

表 5 GDF-15 与相关指标的多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of GDF-15 and related indexes Variable

| Variable               | SE    | Wald   | $\chi^2$ | P      | OR    | 95% CI       |
|------------------------|-------|--------|----------|--------|-------|--------------|
| Carotid artery IMT     | 1.074 | 0.296  | 3.116    | 0.006  | 2.102 | 1.742~3.856  |
| Stiffness              | 0.922 | 0.311  | 17.698   | <0.001 | 2.215 | 1.059~4.227  |
| LAD                    | 0.856 | 0.454  | 0.365    | 0.001  | 3.987 | 2.876~4.876  |
| LVEDD                  | 0.852 | 0.2981 | 6.226    | <0.001 | 2.415 | 2.456~4.738  |
| LVSD                   | 0.793 | 0.397  | 0.317    | 0.045  | 2.156 | 1.9876~3.987 |
| PWD                    | 0.748 | 0.401  | 16.482   | <0.001 | 2.113 | 1.583~4.013  |
| LVEF                   | 0.284 | 0.079  | 0.293    | 0.021  | 2.192 | 1.567~2.308  |
| Carotid artery tension | 0.884 | 0.319  | 0.410    | 0.552  | 2.421 | 1.953~5.410  |

续高血压,夜间血压下降<10%,邻近靶器官压力超负荷并持续至夜间;持续高血压导致患者左心壁产生应激反应,心肌收缩功能受损更为严重<sup>[89]</sup>。GDF-15 属于 TGF- $\beta$  超家族成员,正常生理情况下,GDF-15 多分布于胎盘和前列腺中,很少在其他组织中表达。但病理条件下,如心肌缺血、心脏前后负荷增大时,机体血清 GDF-15 水平会迅速增加<sup>[10]</sup>。YKL-40 是一种急性炎症和组织重塑标记物,与高血压患者的进展有关<sup>[11,12]</sup>。YKL-40 可以促进血管的炎性和氧化反应,从而促使血管内皮细胞发生趋化、迁移等病理改变,造成血管内皮功能损伤,进而引发血管狭窄,最终进化为动脉粥样硬化<sup>[13-15]</sup>。另外,血管平滑肌的过度增生是引发动脉粥样硬化的关键因素。YKL-40 是包括平滑肌细胞在内的多种细胞的黏附和迁移因子,高血压患者血清 YKL-40 水平升高,YKL-40 通过与血管平滑肌细胞外基质中的透明质酸结合影响其合成,导致血管平滑肌细胞透明质酸浓度发生局部改变,促进了血管平滑肌细胞的增殖,增加了血管内膜的粘附作用,加速了血管粥样硬化的进程<sup>[16,17]</sup>。

本研究表 1 结果显示,NLVH 高血压病组血清 GDF-15、YKL-40 水平与健康对照组患者相比明显升高,与 NLVH 构型组相比,NLVH 非构型组的 GDF-15、YKL-40 水平升高更明显,说明 GDF-15、YKL-40 水平的升高可能在 NLVH 非构型的发生发展中发挥了一定作用,考虑 NLVH 高血压、GDF-15、YKL-40 及左心室功能之间存在潜在联系,GDF-15、YKL-40 有望成为评估 NLVH 患者左心室功能及结构改变的一种新型临床指标。

血压昼夜节律改变是一个复杂过程,除与植物神经、激素等因素有关外,还与炎症因子明显相关<sup>[18,19]</sup>。动脉血流压力过大时,血液剪切力增高,红细胞聚集增多,进而引起血管内皮细胞损伤。动态血压监测能真实反映高血压患者的血压水平变化,反映血压昼夜节律<sup>[20-22]</sup>。正常生理情况下,人体血压是规律昼夜波动,以白昼时最高,夜间休息时下降,呈昼夜两峰一谷长柄杓型曲线。血压昼夜节律曲线非杓型高血压患者易合并靶器官损害,增加心脑血管事件发生风险<sup>[23]</sup>。欧洲一项研究<sup>[24]</sup>表明,高血压患者心脑血管疾病发生风险除与血压水平相关外,还与血压昼夜节律密切相关。动脉粥样硬化是多数心脑血管疾病的关键诱因,高血压患者因血压的改变引发动脉内膜壁增厚,血管腔不断变窄,全身小动脉痉挛,动脉弹性降低,从而导致动脉粥样

硬化,进而引发血管供血不足诱发多种疾病<sup>[25,26]</sup>,因此研究与高血压患者动脉粥样硬化相关的影响因子具有重要意义。颈动脉 IMT 是动脉粥样硬化最敏感的指标;动脉僵硬、紧张度、扩张性主要是用于评价动脉的弹性功能。多种因子可通过参与血管中的炎性和氧化应激反应造成动脉内膜下脂质堆积和变形,导致血管壁发生增生,促进了血管纤维化和内膜不断变厚,从而引发动脉粥样硬化<sup>[27]</sup>。本研究结果显示,与构型 NLVH 组患者比较,非构型 NLVH 组患者 IMT、僵硬、nSBP、nDBP、LVEDD、LAD、LVSD、PWD 均升高,LVEF、紧张度、扩张性则降低( $P<0.05$ ),说明 NLVH 患者非构型组颈动脉粥样硬化和左心室功能改变、血压昼夜节律改变更明显,均可作为 NLVH 临床靶器官损害观察窗口。本次研究结果还显示血清 YKL-40、GDF-15 水平与 LAD、LVEDD、LVSD、PWD 呈正相关,与 LVEF 呈负相关,说明 YKL-40、GDF-15 与高血压患者早期左心室重构有关,可作为间接评价 NLVH 非构型左室收缩功能的指标。至于 YKL-40、GDF-15 是 NLVH 非构型高血压终产物,还是始动因子,尚待临床进一步研究加以区分。张芃等<sup>[28]</sup>在研究 GDF-15 与心力衰竭心室重构程度时发现 GDF-15 与左室重构指标 LVEF 呈显著负相关,与其他超声心动图指标如 LVEDD、LAD、LVMI 呈正相关,佐证了本研究的结果。

高血压是患者血管重塑的重要原因之一,同时其也在内皮细胞的炎症反应中发挥作用<sup>[29,30]</sup>。本研究进一步研究原发性高血压患者血清 YKL-40、GDF-15 水平与动脉粥样硬化指标的相关性显示,原发性高血压患者血清 YKL-40、GDF-15 水平与 IMT、僵硬呈正相关,与颈动脉紧张度、扩张性呈负相关,说明 YKL-40、GDF-15 水平的变化会影响动脉粥样硬化的发生与发展。以是否发生非杓型高血压为因变量进行多元线性回归分析,GDF-15、YKL-40 显示出与超声心动图参数、血压昼夜节律及颈动脉粥样硬化等常规指标的一致性,是非杓型高血压发病的独立影响因素,进一步明确了 GDF-15、YKL-40 在高血压早期 NLVH 所致动脉粥样硬化中的作用。对于不愿动态检测血压者,不能实时监测超声心动图,临床也可以通过观察血清 GDF-15、YKL-40 水平变化间接反映 NLVH 高血压患者血压控制、左心室功能及结构改变情况<sup>[31,32]</sup>。

综上所述,原发性高血压患者血清 YKL-40、GDF-15 水平明显升高,且 YKL-40、GDF-15 与患者动脉粥样硬化相关指标

存在相关性,其可能是通过促进患者动脉粥样硬化在高血压疾病进展中发挥作用。

### 参考文献 (References)

- [1] 赵月娥, 迟娇, 郑柏, 等. 高血压患者颈动脉粥样硬化与血脂、血压和尿酸水平的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(13): 2551-2554
- [2] 欧永强, 王维箭, 赵鹏. 血清同型半胱氨酸水平与 H 型高血压伴颈动脉粥样硬化患者炎症反应及斑块稳定性的关系[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(15): 3614-3617
- [3] Wollert KC. Growth differentiation factor -15 in cardiovascular disease: from bench to bedside and back [J]. Basic Res Cardiol, 2007, 102(9): 412-415
- [4] 陈文静, 董小康, 王永成, 等. 老年高血压病人血压变异性与左心室肥厚、左室舒张功能相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(22): 3457-3460
- [5] 陈建华, 宋和平, 陆瑾. 国内外高血压诊断标准比较[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(5): 527-528
- [6] 吴显儒, 吴万里, 刘卫强, 等. 不同服药方法对构型、非构型高血压降压疗效的影响[J]. 广西医科大学学报, 2011, 28(3): 413-415
- [7] 许涛, 王慧莹, 赵楚敏, 等. 原发性高血压及左室肥厚患者外周血儿茶酚胺、脑钠肽及同型半胱氨酸检测的临床意义 [J]. 宁夏医科大学学报, 2019, 41(4): 400-403
- [8] Altıkardes ZA, Kayikli A, Korkmaz H, et al. A novel method for dipper/non-dipper pattern classification in hypertensive and non-diabetic patients[J]. Technol Health Care, 2019, 27(S1): 47-57
- [9] Mordi L, Mordi N, Delles C, et al. Endothelial dysfunction in human essential hypertension[J]. J Hypertens, 2016, 34(8): 1464-1472
- [10] 江腾春, 刘毅. H 型高血压患者血清 GDF-15 水平与左心室肥厚的关系[J]. 广东药科大学学报, 2018, 34(4): 517-521
- [11] 邓芸, 肖雨雄, 陈宝峰, 等. 依那普利叶酸片对 H 型高血压患者冠状动脉内皮功能及血清人类类骨糖蛋白 -39 的影响 [J]. 中国心血管病研究, 2019, 17(6): 564-567
- [12] 何彪, 陈海坚, 张灿. YKL-40、sCD40L、AFP 与冠心病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(2): 224-225, 228
- [13] 李柏宏, 赵锡海, 张润华, 等. YKL-40 与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性[J]. 山西医科大学学报, 2017, 48(3): 266-271
- [14] Ściborski K, Kulickowski W, Karolko B, et al. Plasma YKL-40 levels correlate with the severity of coronary atherosclerosis assessed with the SYNTAX score [J]. Pol Arch Intern Med, 2018, 128(11): 644-648
- [15] Bakır EM, Ünver E, Değirmenci H, et al. Serum YKL-40/chitinase 3-like protein 1 level is an independent predictor of atherosclerosis development in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Turk Kardiyol Dern Ars, 2015, 43(4): 333-339
- [16] Wu S, Hsu LA, Cheng ST, et al. Circulating YKL-40 level, but not CHI3L1 gene variants, is associated with atherosclerosis-related quantitative traits and the risk of peripheral artery disease [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(12): 22421-22437
- [17] Chen L, Zheng J, Xue Q, et al. YKL-40 promotes the progress of atherosclerosis independent of lipid metabolism in apolipoprotein E-/- mice fed a high-fat diet [J]. Heart Vessels, 2019, 34 (11): 1874-1881
- [18] Alam I, Gul R, Chong J, et al. Recurrent circadian fasting (RCF) improves blood pressure, biomarkers of cardiometabolic risk and regulates inflammation in men[J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 272
- [19] Pourafkari L, Masnadi-Shirazi K, Taban M, et al. Higher Frequency of Nocturnal Blood Pressure Dipping but Not Heart Rate Dipping in Inflammatory Bowel Disease [J]. Dig Dis Sci, 2017, 62 (10): 2863-2869
- [20] Mendoza-Romo-Ramírez MA, García-Hernández JA, Rodríguez-Quilantán FJ, et al. Non-dipper effect in hypertensive patients after renal transplantation by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring[J]. Cir Cir, 2021, 89(6): 769-775
- [21] Curcio A, Spaccarotella C, Brunetti ND, et al. Italian Society of Cardiology (SIC) Position paper: Technical, instrumental and standards of interpretation for electrocardiography, a mbulatory electrocardiographic and blood pressure monitoring in telemedicine [J]. G Ital Cardiol (Rome), 2021, 22(12): 1017-1023
- [22] Koudelka M, Sovová E. The Key Role of Ambulatory Blood Pressure Monitoring in the Detection of Masked Hypertension and Other Phenomena in Frail Geriatric Patients [J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(11): 1221
- [23] Zhou L, Deng Y, Gong J, et al. Epicardial adipose tissue volume a diagnostic study for independent predicting disorder of circadian rhythm of blood pressure in patients with essential hypertension[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2016, 62(6): 1-7
- [24] Tousoulis D, Kourkouti P, Antoniadis C, et al. Impact of folic acid administration in homocysteine levels, inflammation and in atherosclerotic plaque area in apoE deficient mice [J]. Int J Cardiol, 2014, 177(2): 696-697
- [25] Tenório PP, Botelho Filho CAL, Barbosa RHA, et al. Confounding Factors in the Analysis of the Relationship between Aortic Arch Calcification with a Non-Dipper Blood Pressure Pattern Reply[J]. Arq Bras Cardiol, 2021, 116(1): 158-159
- [26] Tas S, Altinisik M, Tas Ü. Relation between nocturnal decline in blood pressure and choroidal thickness: a comparative analysis in dipper vs. non-dipper hypertensive patients [J]. Blood Press Monit, 2021, 26(3): 176-182
- [27] 许金鹏, 刘洋, 李靖, 等. H 型高血压合并颈动脉粥样硬化患者血清 Hcy 含量与炎症因子、斑块稳定性的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(28): 61-65
- [28] 张芑, 郑哲, 魏英杰, 等. 人血清生长分化因子 15 与器质性心脏病左心室重构程度的相关性研究 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2010, 10(2): 81-85
- [29] 李凤, 朱余友, 杨孙凤, 等. 血清五聚素 3、超敏 C 反应蛋白、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平以及微栓子信号与大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关研究[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(2): 95-98
- [30] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(2): 141-143
- [31] Kriebbaum SD, Wiedenroth CB, Peters K, et al. Galectin-3, GDF-15, and sST2 for the assessment of disease severity and therapy response in patients suffering from inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension[J]. Biomarkers, 2020, 25(7): 578-586
- [32] van der Heijden CDCC, Smeets EMM, Aarntzen EHJG, et al. Growth differentiation factor 15 levels are similar in primary aldosteronism and essential hypertension and do not predict arterial inflammation[J]. J Hypertens, 2021, 39(3): 593-596