

## 老年 H 型高血压患者靶器官功能损伤及其与血压变异性的关联性\*

马宇虹<sup>1</sup>,常福厚<sup>2</sup>,白图雅<sup>2</sup>,皇甫卫忠<sup>1△</sup>

(1. 内蒙古医科大学附属医院老年病科,呼和浩特 010050;2. 内蒙古医科大学药学院,呼和浩特 010059)

**[摘要]** **目的** 探讨老年 H 型高血压患者靶器官功能损伤及其与血压变异性的关联性。**方法** 选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月内蒙古医科大学附属医院收集的 92 例 H 型高血压的高龄患者作为观察组,同期收集该院 135 例非 H 型高血压的高龄患者作为对照组。主要观察指标为 24 h 收缩压/舒张压变异性、24 h 平均收缩压/舒张压、肾小球滤过率、肌酐、24 h 尿微量清蛋白、颈动脉内膜中膜厚度和左室质量指数。**结果** 与对照组比较,观察组患者 24 h 收缩压变异性、24 h 舒张压变异性、肌酐、24 h 尿微量蛋白尿、颈动脉内膜中膜厚度和左室质量指数显著增大( $P<0.05$ );肾小球滤过率显著降低( $P<0.05$ )。多元线性回归分析显示 24 h 收缩压变异性是影响肾小球滤过率的因素( $P<0.05$ );24 h 收缩压变异性是影响肌酐水平的因素( $P<0.05$ );24 h 收缩压、24 h 收缩压变异性和 24 h 舒张压变异性是影响颈动脉内膜中膜厚度的因素( $P<0.05$ );24 h 收缩压变异性是左室质量指数的影响因素( $P<0.05$ )。**结论** H 型高血压的老年患者靶器官功能损伤较为严重,血压变异性增大是其靶器官功能损伤的影响因素。

**[关键词]** 老年;H 型高血压;血压变异性;靶器官**[中图分类号]** R592**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)06-0740-04

## Target organs function damage in elderly patients with H type hypertension and its association with blood pressure variability\*

MA Yuhong<sup>1</sup>, CHANG Fuhou<sup>2</sup>, BAI Tuya<sup>2</sup>, HUANGPU Weizhong<sup>1△</sup>

(1. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China; 2. Pharmacy College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the target organs function damage in elderly patients with H type hypertension and its association with blood pressure variability. **Methods** Ninety-two patients with H type hypertension in the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from January 2014 to January 2016 were collected as the observation group and contemporaneous 135 elderly patients with non-H type hypertension were collected as the control group. The main observation indicators included 24 h systolic/diastolic blood pressure variability, 24 h average systolic/diastolic blood pressure, glomerular filtration rate(GFR), serum creatinine, 24 h urinary microalbumin, carotid intima-media thickness and left ventricular mass index. **Results** Compared with the control group, 24 h systolic blood pressure variability, 24 h diastolic blood pressure variability, creatinine, 24 h urinary microalbumin, carotid intima-media thickness and left ventricular mass index in the observation group were significantly increased( $P<0.05$ ); GFR was significantly decreased ( $P<0.05$ ). The multiple linear regression analysis showed that 24 h systolic blood pressure variability was the factors affecting GFR ( $P<0.05$ ); 24 h systolic blood pressure variability was the factor affecting the creatinine level ( $P<0.05$ ); 24 h systolic blood pressure, 24 h systolic blood pressure variability and 24 h diastolic blood pressure variability were the influence factors of carotid intima-media thickness ( $P<0.05$ ); 24 h systolic blood pressure variability was the influence factor of left ventricular mass index ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The target organs function damage in the patients with H type hypertension is serious, and the blood pressure variability enlargement is the influencing factor of target organs function damage.

**[Key words]** old age; H type hypertension; blood pressure variability; target organ

高血压病是最常见的老年病之一,常常伴随着肾和心血管等靶器官功能的损伤<sup>[1-2]</sup>。近年研究显示,同型半胱氨酸血症与体内循环中多发的动脉血栓和动脉粥样硬化有关,同型半胱氨酸是一种含巯基的氨基酸,主要来源于食物中的蛋氨酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢中的一个产物。SRECKOVIC 等<sup>[3]</sup>研究显示肥胖患者同型半胱氨酸水平升高与收缩压/舒张压升高、脂蛋白血症相关。KUNDI 等<sup>[4]</sup>研究纳入了 390 例 2 型糖尿病患者,结果显示同型半胱氨酸水平升高与患者左室功能/肾功能下降和动脉粥样硬化呈明显正相关。YANG 等<sup>[5]</sup>研究显示同型半胱氨酸可以通过抑制血管内皮线粒体功能,进

而损伤血管内皮,促进动脉粥样硬化的形成。LIU 等<sup>[6]</sup>研究同样显示同型半胱氨酸与动脉粥样硬化有关。高血压病合并同型半胱氨酸升高( $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ )被称为 H 型高血压。高血压患者人群中,代谢紊乱等发病率更高,因此有一部分的高血压患者为 H 型高血压。导致高血压患者预后不良的主要因素是器官功能的损伤。笔者推测 H 型高血压患者靶器官功能损伤的特点与非 H 型高血压患者不同。另外,最近国外的几项研究显示高血压患者血压变异性在患者靶器官功能损伤的发展中起到重要作用<sup>[7-10]</sup>。因此探讨老年 H 型高血压患者靶器官功能损伤特点及其与血压变异性的关联具有重要的临床意义,

\* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目[2016MS(LH)0820];内蒙古自治区卫生和计划生育委员会项目(201303056);内蒙古医科大学科技百万工程项目(YKD2014KJBW006)。作者简介:马宇虹(1983—),副主任医师,硕士,主要从事老年心血管病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: huangfufuyuan@163.com。

表 1 两组患者基础临床资料比较

| 组别                  | <i>n</i> | 年龄<br>( $\bar{x}\pm s$ , 岁) | 男/女<br>( <i>n</i> / <i>n</i> ) | 吸烟史<br>[ <i>n</i> (%)] | 嗜酒<br>[ <i>n</i> (%)] | 同型半胱氨酸<br>( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L) | 体质量指数<br>( $\bar{x}\pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) |
|---------------------|----------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------------|---|
| 观察组                 | 92       | 73.28±4.75                  | 54/38                          | 23(25.00)              | 12(13.04)             | 16.38±3.28                           | 24.38±4.75                                      |
| 对照组                 | 135      | 73.57±4.82                  | 78/57                          | 34(25.19)              | 18(13.33)             | 6.48±2.18                            | 24.10±4.81                                      |
| <i>t</i> / $\chi^2$ |          | 0.448                       | 0.019                          | 0.001                  | 0.004                 | 27.326                               | 0.433   |
| <i>P</i>            |          | 0.655                       | 0.891                          | 0.975                  | 0.950                 | 0.000                                | 0.666   |

可惜目前相关研究缺乏。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2016 年 1 月内蒙古医科大学附属医院收治的原发性高血压的高龄患者 227 例。纳入标准:(1)原发性高血压(在未使用降压药物的情况下,非同日 3 次测量血压,收缩压大于或等于 140 mm Hg 和/或舒张压大于或等于 90 mm Hg,同时排除继发性高血压<sup>[11]</sup>);(2)年龄大于或等于 65 岁;(3)同意参与本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)继发性高血压;(2)甲状腺功能异常;(3)糖代谢异常;(4)肾小球肾炎等原发性肾脏功能不全;(5)肿瘤患者;(6)入院前曾接受过规律或不规律的降压药治疗;(7)半年内曾服用糖皮质激素、烟酰胺等影响代谢的药物;(8)血液系统疾病;(9)12 个月内曾服用叶酸等影响同型半胱氨酸水平的药物;(10)未能配合完成本研究。

1.2 方法 本研究为横断面研究。根据患者入院时同型半胱氨酸水平将患者分为观察组(同型半胱氨酸水平大于或等于 10 mmol/L)和对照组(同型半胱氨酸水平小于 10 mmol/L),分别为 92 和 135 例。观察两组患者年龄、性别、吸烟史、嗜酒、24 h 收缩压/舒张压变异性、24 h 平均收缩压/舒张压、血清同型半胱氨酸、体质量指数、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、三酰甘油、肾小球滤过率、肌酐、24 h 尿微量清蛋白、颈动脉内膜中膜厚度和左室质量指数。同时分析观察组患者血压变异性与肾小球滤过率、肌酐、24 h 尿微量清蛋白、颈动脉内膜中膜厚度及左室质量指数的关联性。

1.3 检测方法 (1)颈动脉内膜中膜厚度:由同一医师于颈动脉交差处远心端 2 cm 处采用飞利浦 IU22 彩色多普勒超声仪测定。(2)同型半胱氨酸:入选患者均在晨起空腹情况下采集静脉血 5 mL,离心分离(3 000 r/min),取上层血清应用速率法测定同型半胱氨酸。(3)血压变异性:采用 Spacelabs90217 动态血压监测仪检测患者 24 h 收缩压/舒张压变异性、24 h 平均收缩压/舒张压。(4)总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、三酰甘油和肌酐等采用全自动生化仪检测。(5)左室质量指数:采用飞利浦 IU22 彩色多普勒超声仪测定患者左室舒张末期内径、室间隔厚度、左室后壁厚度,根据 DeCercus 公式计算左室质量,左室质量指数=左室质量/体表面积(m<sup>2</sup>)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以率表示,比较采用  $\chi^2$  检验。使用 Pearson 线性相关分析血压变异性与肾小球滤过率、肌酐、24 h 尿微量清蛋白、颈动脉内膜中膜厚度及左室质量指数的关联性。使用多元线性回归分析探讨 H 型高血压患者靶器官功能的影响因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者年龄、性别、吸烟史、

嗜酒和体质量指数等差异无统计学意义(*P*>0.05)。观察组患者同型半胱氨酸水平显著高于对照组(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 两组患者血脂代谢情况 两组患者总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白等差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 两组患者血脂代谢情况( $\bar{x}\pm s$ , mmol/L)

| 组别       | <i>n</i> | 总胆固醇      | 三酰甘油      | 高密度脂蛋白    | 低密度脂蛋白    |
|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 观察组      | 92       | 4.98±1.64 | 2.47±1.36 | 1.17±0.38 | 2.41±0.97 |
| 对照组      | 135      | 4.83±1.56 | 2.34±1.41 | 1.21±0.42 | 2.35±1.04 |
| <i>t</i> |          | 0.697     | 0.692     | 0.732     | 0.438     |
| <i>P</i> |          | 0.487     | 0.490     | 0.465     | 0.661     |

2.3 两组患者血压变异性比较 两组患者 24 h 收缩压和 24 h 舒张压差异无统计学意义(*P*>0.05)。与对照组比较,观察组患者 24 h 收缩压变异性显著增大(*P*<0.05);24 h 舒张压变异性显著增大(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 两组患者血压变异性比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | 24 h 收缩压<br>(mm Hg) | 24 h 舒张压<br>(mm Hg) | 24 收缩压<br>变异性 | 24 h 舒张压<br>变异性 |
|----------|----------|---------------------|---------------------|---------------|-----------------|
| 观察组      | 92       | 156.48±8.48         | 97.58±10.58         | 12.58±4.39    | 11.58±3.92      |
| 对照组      | 135      | 158.38±9.41         | 99.84±11.75         | 9.58±3.71     | 8.12±3.15       |
| <i>t</i> |          | 1.554               | 1.480               | 5.549         | 7.350           |
| <i>P</i> |          | 0.122               | 0.140               | 0.000         | 0.000           |

2.4 两组患者靶器官功能比较 与对照组比较,观察组患者肾小球滤过率显著降低(*P*<0.05);肌酐显著升高(*P*<0.05);24 h 尿微量蛋白尿显著增加(*P*<0.05);颈动脉内膜中膜厚度显著增加(*P*<0.05);左室质量指数显著增加(*P*<0.05)。见表 4。

2.5 动态血压与 H 型高血压患者靶器官功能损伤的关联性分析 Pearson 线性相关分析显示,24 h 收缩压与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关(*P*<0.05);24 h 收缩压变异性与肾小球滤过率呈负相关(*P*<0.05);24 h 收缩压变异性与 24 h 尿微量清蛋白、颈动脉内膜中膜厚度和左室质量指数呈正相关(*P*<0.05);24 h 舒张压变异性与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关(*P*<0.05)。见表 5。

2.6 H 型高血压患者靶器官功能的影响因素分析 多元线性回归分析显示,24 h 收缩压变异性是影响肾小球滤过率的因素(*P*<0.05);24 h 收缩压变异性是影响肌酐水平的因素(*P*<0.05);24 h 收缩压、24 h 收缩压变异性和 24 h 舒张压变

表 4 两组患者靶器官功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n   | 肾小球滤过率<br>(mL/min) | 肌酐<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | 24 h 尿微量清蛋白<br>(mg/24 h) | 颈动脉内膜中膜厚度<br>(mm) | 左室质量指数<br>(g/m <sup>2</sup> ) |
|-----|-----|--------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------|
| 观察组 | 92  | 95.48 $\pm$ 15.96  | 92.57 $\pm$ 12.58           | 232.59 $\pm$ 32.58       | 0.93 $\pm$ 0.14   | 132.58 $\pm$ 21.71            |
| 对照组 | 135 | 107.82 $\pm$ 18.92 | 84.38 $\pm$ 12.94           | 209.58 $\pm$ 31.73       | 0.82 $\pm$ 0.09   | 125.57 $\pm$ 19.92            |
| t   |     | 5.133              | 4.734                       | 5.306                    | 9.111             | 2.509                         |
| P   |     | 0.000              | 0.000                       | 0.000                    | 0.000             | 0.013                         |

异性是影响颈动脉内膜中膜厚度的因素( $P < 0.05$ );24 h 收缩压变异性是左室质量指数的影响因素( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 5 动态血压与 H 型高血压患者靶器官功能损伤的关联性分析

| 项目          | 肾小球<br>滤过率 | 肌酐    | 24 h 尿微量<br>清蛋白 | 颈动脉<br>内膜中膜厚度 | 左室质量<br>指数 |
|-------------|------------|-------|-----------------|---------------|------------|
| 24 h 收缩压    |            |       |                 |               |            |
| r           | -0.102     | 0.098 | 0.158           | 0.175         | 0.162      |
| P           | 0.237      | 0.258 | 0.085           | 0.045         | 0.055      |
| 24 h 舒张压    |            |       |                 |               |            |
| r           | -0.083     | 0.094 | 0.114           | 0.099         | 0.128      |
| P           | 0.463      | 0.378 | 0.138           | 0.262         | 0.107      |
| 24 h 收缩压变异性 |            |       |                 |               |            |
| r           | -0.176     | 0.166 | 0.182           | 0.205         | 0.217      |
| P           | 0.041      | 0.057 | 0.037           | 0.021         | 0.018      |
| 24 h 舒张压变异性 |            |       |                 |               |            |
| r           | -0.109     | 0.137 | 0.154           | 0.172         | 0.142      |
| P           | 0.328      | 0.095 | 0.065           | 0.042         | 0.089      |

表 6 H 型高血压患者靶器官功能损伤的影响因素分析

| 项目          | 24 h<br>收缩压 | 24 h<br>舒张压 | 24 h<br>收缩压变异性 | 24 h<br>舒张压变异性 |
|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|
| 肾小球滤过率      |             |             |                |                |
| t           | -1.485      | -1.072      | -2.583         | -1.859         |
| P           | 0.257       | 0.437       | 0.012          | 0.092          |
| 肌酐          |             |             |                |                |
| t           | 1.056       | 0.884       | 2.438          | 1.673          |
| P           | 0.483       | 0.628       | 0.015          | 0.106          |
| 24 h 尿微量蛋白尿 |             |             |                |                |
| t           | 1.117       | 0.983       | 1.774          | 1.665          |
| P           | 0.311       | 0.483       | 0.072          | 0.081          |
| 颈动脉内膜中膜厚度   |             |             |                |                |
| t           | 1.985       | 0.783       | 2.592          | 2.158          |
| P           | 0.045       | 0.655       | 0.009          | 0.022          |
| 左室质量指数      |             |             |                |                |
| t           | 1.537       | 1.042       | 2.105          | 1.882          |
| P           | 0.105       | 0.347       | 0.035          | 0.062          |

### 3 讨 论

靶器官功能是导致高血压患者死亡的主要原因,H 型高血压患者靶器官功能可能与非 H 型高血压患者不同。为探讨 H 型高血压患者靶器官功能损伤的特点,笔者设计了本研究。结果显示与非 H 型高血压患者相比,H 型高血压患者肾小球显著下降,24 h 尿微量清蛋白尿、颈动脉内膜中膜厚度、肌酐和左室质量指数显著升高( $P < 0.05$ )。H 型高血压是指高血压同时伴有同型半胱氨酸升高,研究显示同型半胱氨酸可以引起血管内皮细胞、内皮血管结构改变等,同型半胱氨酸可以通过以下途径引起心血管损伤:(1)提高血压,增加血压对血管的损伤<sup>[6,12]</sup>;(2)抑制血管内皮线粒体功能,进而损伤血管内皮,促进动脉粥样硬化的形成<sup>[5]</sup>。(3)通过激活 NO 源性血管舒张活性,损伤血管内皮细胞<sup>[13-14]</sup>。(4)激活金属蛋白酶诱导胶原合成,导致弹力与胶原比值失衡,进而损伤血管弹性<sup>[15]</sup>。(5)血管内皮的高同型半胱氨酸的代谢产物可影响平滑肌细胞,进而导致血管功能紊乱。

血压变异性增大是患者靶器官功能损伤的危险因素<sup>[16-18]</sup>。王利等<sup>[19]</sup>研究发现 H 型高血压患者血压变异性较非 H 型高血压患者增大。本研究同样显示与非 H 型高血压患者相比,H 型高血压患者 24 h 收缩压变异性显著增大( $P < 0.05$ );24 h 舒张压变异性显著增大( $P < 0.05$ )。IRIGOYEN 等<sup>[20]</sup>研究指出血压变异性增大与高血压患者靶器官功能损伤有关。VISHRAM 等<sup>[21]</sup>研究纳入了 8 505 例患者,结果显示血压变异性在预测患者靶器官功能损伤中具有良好的价值。KAI 等<sup>[22]</sup>研究则显示血压变异性与血管损伤有关。而 NTIN-ERI 等<sup>[23]</sup>研究则显示血压变异性仅与颈动脉损伤有关,与左室质量指数和脉搏波传速度的关联性不如平均动脉压。MADDEN 等<sup>[24]</sup>和 VELOUDI 等<sup>[25]</sup>研究更是显示血压变异性对高血压患者靶器官功能影响较小。目前缺乏研究探讨 H 型高血压患者血压变异性对患者靶器官功能的影响,为探讨此问题,笔者使用 Pearson 线性相关分析血压变异性与靶器官功能损伤的关联性,结果发现 24 h 收缩压与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关( $P < 0.05$ );24 h 收缩压变异性与肾小球滤过率呈负相关( $P < 0.05$ );24 h 收缩压变异性与尿微量清蛋白、颈动脉内膜中膜厚度和左室质量指数呈正相关( $P < 0.05$ );24 h 舒张压变异性与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关( $P < 0.05$ )。多元线性回归分析显示 24 h 收缩压变异性是影响肾小球滤过率的因素( $P < 0.05$ );24 h 收缩压变异性是影响肌酐水平的因素( $P < 0.05$ );24 h 收缩压、24 h 收缩压变异性性和 24 h 舒张压变异性是影响颈动脉内膜中膜厚度的因素( $P < 0.05$ );24 h 收缩压变异性是左室质量指数的影响因素( $P < 0.05$ )。提示血压变异性的增大是导致 H 型高血压患者靶器官功能损伤的主要危险因素。然而,目前相关研究缺乏,且与单纯高血压患者中的研究存在矛盾,因此尚需要大样本量多中心的临床研究

证实。

正常情况下,血压可伴随着环境的改变而改变,血压的这种动态变化,被称为血压变异性,这是机体的一种调节,可以保证靶器官维持足够的血流,正常情况下具有保护器官和心血管结构的作用。目前已知兴奋、焦虑等均可通过神经体液调节影响患者血压变异性,且机体可以通过机体的交感神经和迷走神经等对血压变异产生负调节作用,防治血压变异性过大。这种防御机制可以很好地保护机体器官功能,然而在病理条件下(如高血压),机体的神经体液调节能力和血管内皮功能受损,血管顺应性降低,进而导致血压变异性增大<sup>[25]</sup>。如上所述,血压变异性增大是导致老年 H 型高血压靶器官功能受损的一个重要因素。血压变异性增大可以导致机体对器官的灌注时高时低,造成血管内皮损伤、体液调节系统激活、心肌细胞凋亡和炎症反应等,并最终导致患者靶器官功能损伤<sup>[26]</sup>。以肾功能为例,血压变异性增大时,肾动脉压力和切力同样增大,肾动脉血管损伤可导致细胞因子的释放,进一步可导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活、氧化应激反应增强,最终导致肾功能收损<sup>[27]</sup>。

综上所述,H 型高血压的老年患者靶器官功能损伤较为严重,血压变异性增大是其靶器官功能损伤的影响因素。但尚需要进一步的临床研究证实。

#### 参考文献

- [1] SHRESTHA P L, SHRESTHA P A, VIVO R P. Epidemiology of comorbidities in patients with hypertension [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2016, 31(4): 376-380.
- [2] STEFFEN H M. Epidemiology of hypertension: Prevalence, Awareness and Treatment [J]. *MMW Fortschr Med*, 2016, 158(17): 63-70.
- [3] SRECKOVIC B, SRECKOVIC V D, SOLDATOVIC I, et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2016, 12(5): 847-853.
- [4] KUNDI H, KIZILTUNC E, ATES I, et al. Association between plasma homocysteine levels and end-organ damage in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Endocr Res*, 2016, 25(12): 1-6.
- [5] YANG F, QI X, GAO Z, et al. Homocysteine injures vascular endothelial cells by inhibiting mitochondrial activity [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2247-2252.
- [6] LIU J, LIU H, ZHAO H, et al. Relationship between cardio-ankle vascular index and homocysteine in hypertension subjects with hyperhomocysteinemia [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38(7): 652-657.
- [7] DUDENBOSTEL T, CALHOUN D A. Effects of Spironolactone and Renal Denervation Treatment on Blood Pressure and Its Variability-Different Aspects of Hypertension Treatment [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 81(9): 1840-1847.
- [8] JIANG D, TOKASHIKI M, HAYASHI H, et al. Augmented Blood Pressure Variability in Hypertension Induced by Angiotensin II in Rats [J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(2): 163-169.
- [9] STERGIOU G S, PARATI G, VLACHOPOULOS C, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement; current status and future directions - Position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability [J]. *J Hypertens*, 2016, 34(9): 1665-1677.
- [10] 朱威, 徐琳, 邱健, 等. 基于血压变异性的评分系统与高血压患者靶器官损害的相关性 [J]. *南方医科大学学报*, 2016, 36(4): 567-571.
- [11] 梁峰, 胡大一, 沈珠军, 等. 2014 年美国成人高血压治疗指南 [J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(2): 252-260.
- [12] MARU L, VERMA M, JINSIWALE N. Homocysteine as Predictive Marker for Pregnancy-Induced Hypertension-A Comparative Study of Homocysteine Levels in Normal Versus Patients of PIH and Its Complications [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66(Suppl 1): 167-171.
- [13] KIRBAS S, KIRBAS A, TUFEKCI A, et al. Serum levels of homocysteine, asymmetric dimethylarginine and nitric oxide in patients with Parkinson's disease [J]. *Acta Clin Belg*, 2016, 71(2): 71-75.
- [14] ZENG Y, LI M, CHEN Y, et al. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 15275-15279.
- [15] YANG X L, TIAN J, LIANG Y, et al. Homocysteine induces blood vessel global hypomethylation mediated by LOX-1 [J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 3787-3799.
- [16] LEONCINI G, VIAZZI F, STORACE G, et al. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension [J]. *J Hum Hypertens*, 2013, 27(11): 663-670.
- [17] KAI H, KUDO H, TAKAYAMA N, et al. Molecular mechanism of aggravation of hypertensive organ damages by short-term blood pressure variability [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2014, 10(3): 125-133.
- [18] RYU J, CHA R H, KIM D K, et al. The clinical association of the blood pressure variability with the target organ damage in hypertensive patients with chronic kidney disease [J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29(7): 957-964.
- [19] 王利, 徐敏, 罗细珍, 等. H 型高血压患者的血压变异性研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2014, 06(01): 74-75.
- [20] IRIGOYEN M C, DE ANGELIS K, DOS SANTOS F, et al. Hypertension, Blood Pressure Variability, and Target Organ Lesion [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2016, 18(4): 31-39.
- [21] VISHRAM J K, DAHLF B, DEVEREUX R B, et al. Blood pressure variability predicts cardiovascular events independently of traditional cardiovascular risk factors and target organ damage: a LIFE substudy [J]. *J Hypertens*, 2015, 33(12): 2422-2430. (下转第 747 页)

AKI 可能有更大的临床意义。从本研究推测 ALR 可能是早期诊断 AKI 的生物标志物, ALR 联合其他 AKI 标志物可能会有效地提高 AKI 诊断的灵敏度和特异度, 进而早期发现并诊断 AKI。

本研究中发现血、尿 ALR 在 AKI 早期就明显上升, 有较高的灵敏度和特异度, 提示血、尿 ALR 有可能成为早期诊断 AKI 的生物标志物。但是, 尚需要多中心、大样本量的对照研究进一步证实, 有关 ALR 与其他新型标志物的比较笔者会在进一步的试验中深入探讨。

#### 参考文献

- [1] KABALLO M A, ELSAYED M E, STACK A G. Linking acute kidney injury to chronic kidney disease; the missing links[J]. *J Nephrol*, 2017, 30(4): 461-475.
- [2] PARIKH C R, MOLEDINA D G, COCA S G, et al. Application of new acute kidney injury biomarkers in human randomized controlled trials[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(6): 1372-1379.
- [3] MAKRIS K, SPANOU L. Acute kidney injury; diagnostic approaches and controversies [J]. *Clin Biochem Rev*, 2016, 37(4): 153-175.
- [4] HAGIYA M, FRANCAVILLA A, POLIMENO L, et al. Cloning and sequence analysis of the rat augmenter of liver regeneration (ALR) gene; expression of biologically active recombinant ALR and demonstration of tissue distribution[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(17): 8142-8146.
- [5] NALESNIK M A, GANDHI C R, STARZL T E. Augmenter of liver regeneration; A fundamental Life protein [J]. *Hepatology*, 2017, 66(1): 266-270.
- [6] LIAO X H, ZHANG L, LIU Q, et al. Augmenter of liver regeneration protects kidneys from ischaemia/reperfusion injury in rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(9): 2921-2929.
- [7] SCHREZENMEIER E V, BARASCH J, BUDDE K, et al. Biomarkers in acute kidney injury - pathophysiological basis and clinical performance [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(3): 554-572.
- [8] KIM H, HUR M, LEE S, et al. Proenkephalin, neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin, and estimated glomerular filtration rates in patients with sepsis[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(5): 388-397.
- [9] ANDREUCCI M, FAGA T, PISANI A, et al. The ischemic/nephrotoxic acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice [J]. *Eur J Intern Med*, 2017, 39(1): 1-8.
- [10] SIEW E D, WARE L B, GEBRETSADIK T, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(8): 1823-1832.
- [11] SIEW E D, IKIZLER T A, GEBRETSADIK T, et al. Elevated urinary IL-18 levels at the time of ICU admission predict adverse clinical outcomes [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(8): 1497-1505.
- [12] ARTHUR J M, HILL E G, ALGE J L, et al. Evaluation of 32 urine biomarkers to predict the progression of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2): 431-438.
- [13] 张玲, 廖晓辉, 刘杞, 等. 肝再生增强因子在急性肾衰大鼠模型肾组织中的表达及意义[J]. *重庆医学*, 2003, 32(6): 647-649.
- [14] LIAO X H, ZHANG L, TANG X P, et al. Expression of augmenter of liver regeneration in rats with gentamicin-induced acute renal failure and its protective effect on kidney[J]. *Ren Fail*, 2009, 31(10): 946-955.
- [15] LIAO X H, CHEN G T, LI Y, et al. Augmenter of liver regeneration attenuates tubular cell apoptosis in acute kidney injury in rats; the possible mechanisms[J]. *Ren Fail*, 2012, 34(5): 590-599.
- [16] 廖晓辉, 孙航, 刘杞, 等. 肝再生增强因子对缺血再灌注损伤肾脏局部炎症反应的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28(2): 121-126.
- (收稿日期: 2017-09-18 修回日期: 2017-10-02)
- (上接第 743 页)
- [22] KAI H. Blood pressure variability-induced aggravation of hypertensive organ damages[J]. *Nihon Rinsho*, 2015, 73(11): 1939-1945.
- [23] NTINERI A, KOLLIAS A, ZENIODI M, et al. 24-hour ambulatory central blood pressure variability and target-organ damage in adolescents and young adults[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(1): 34-41.
- [24] MADDEN J M, O'FLYNN A M, DOLAN E, et al. Short-term blood pressure variability over 24 h and target organ damage in middle-aged men and women[J]. *J Hum Hypertens*, 2015, 29(12): 719-725.
- [25] VELOUDI P, BLIZZARD C L, HEAD G A, et al. Blood pressure variability and prediction of target organ damage in patients with uncomplicated hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(9): 1046-1054.
- [26] GRASSI G, BOMBELLI M, BRAMBILLA G, et al. Total cardiovascular risk, blood pressure variability and adrenergic overdrive in hypertension; evidence, mechanisms and clinical implications [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2012, 14(4): 333-338.
- [27] CIOBANU A O, GHERGHINESCU C L, DULGHERU R, et al. The impact of blood pressure variability on sub-clinical ventricular, renal and vascular dysfunction, in patients with hypertension and diabetes[J]. *Maedica*, 2013, 8(2): 129-136.
- (收稿日期: 2017-07-25 修回日期: 2017-10-18)