

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.09.011

高血压合并左室肥厚及动脉粥样硬化患者血清胱抑素 C 水平及意义*

陈磊, 罗时荣, 徐玉顺, 俞志红

(1. 浙江省台州市中心医院心血管内科 318000; 2. 浙江医院心血管内科, 杭州 310030)

[摘要] **目的** 探讨高血压合并左室肥厚及动脉粥样硬化患者血清胱抑素 C 水平及意义。**方法** 前瞻性选择浙江省台州市中心医院 2013 年 1 月至 2016 年 12 月心血管内科原发性高血压患者 300 例作为研究对象, 根据高血压患者是否合并左室肥厚及颈动脉粥样硬化分为 A 组(高血压组)140 例, B 组[高血压+颈动脉内膜中层厚度(IMT)增厚组]75 例, C 组(高血压+左室肥厚组)45 例, D 组(高血压+颈动脉 IMT 增厚+左室肥厚组)40 例。收集患者的临床资料及血清胱抑素 C 水平等并进行比较。**结果** B 组和 D 组低密度脂蛋白水平高于 A、C 组($P < 0.05$); B、C、D 组血清胱抑素 C 水平高于 A 组($P < 0.05$), D 组血清胱抑素 C 水平高于 B、C 组($P < 0.05$); 颈动脉 IMT 与低密度脂蛋白、肌酐、胱抑素 C 均呈正相关($P < 0.05$); 血清胱抑素 C 水平与左心室质量指数(LVMI)、左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(IVST)均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 高血压患者血清胱抑素 C 水平与左室肥厚及动脉粥样硬化的发生有关。

[关键词] 高血压; 左室肥厚; 动脉粥样硬化; 胱抑素 C**[中图分类号]** R544.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)09-1186-02

Level and significance of serum cystatin C in patients with hypertension complicating left ventricular hypertrophy and atherosclerosis*

CHEN Lei, LUO Shirong, XU Yushun, YU Zhihong

(1. Department of Cardiology, Taizhou Municipal Central Hospital, Taizhou, Zhejiang 318000, China;

2. Department of Cardiology, Zhejiang Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310030, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the level and significance of serum cystatin C in the patients with hypertension complicating left ventricular hypertrophy and atherosclerosis. **Methods** A total of 300 patients with essential hypertension in the cardiology department of Taizhou Municipal Central Hospital from January 2013 to December 2016 were prospectively selected as the study subjects and divided into the group A(hypertensive group, 140 cases), group B[hypertension+carotid artery intima-media thickness (IMT) thickening group, 75 cases], group C(hypertension+left ventricular hypertrophy group, 45 cases) and group D(hypertension+carotid IMT thickening+left ventricular hypertrophy group, 40 cases) according to whether complicating left ventricular hypertrophy and carotid atherosclerosis. The patient's clinical data and serum cystatin C levels were collected and performed the comparison. **Results** The level of LDL in the group B and D was higher than that in the group A and group C($P < 0.05$); the serum cystatin level in the group B, C and D was higher than that in the group A($P < 0.05$). The serum cystatin level in the group D was higher than that in the group B and C($P < 0.05$). There was positive correlation between carotid IMT with low-density lipoprotein, creatinine and cystatin C($P < 0.05$). The serum cystatin C level was positively correlated with left ventricular mass index(LVMI), left ventricular posterior wall thickness(LVPWT) and interval thickness(IVST)($P < 0.05$). **Conclusion** The serum cystatin C level in the patients with hypertension is associated with left ventricular hypertrophy and atherosclerosis occurrence.

[Key words] hypertension; left ventricular hypertrophy; atherosclerosis; cystatin C

随着人们健康意识的增加,对高血压的预防和诊治越来越受到重视,但高血压的发病率仍比较高,高血压病理生理作用的主要靶器官为心脏和血管,高血压早期心脏和血管没有明显病理变化,高血压的长期作用可引起左室肥厚和动脉粥样硬化等并发症,增加心脑血管疾病的发病率^[1-2],因此寻找预测高血压预后的指标具有重要意义。胱抑素 C 是比较敏感的反映早期肾功能损害的指标^[3],近年来发现胱抑素 C 在心脑血管疾病的诊断中也具有重要意义^[4-6]。本文对高血压合并左室肥厚及动脉粥样硬化患者血清胱抑素 C 水平及意义进行研究,为临床提高依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选择浙江省台州市中心医院 2013 年 1 月至 2016 年 12 月心血管内科符合研究标准的首诊原发性高血压患者 300 例作为研究对象,根据高血压患者是否合并左室肥厚及颈动脉粥样硬化分为 A 组(高血压组)140 例, B 组

[高血压+颈动脉内膜中层厚度(IMT)增厚组]75 例, C 组(高血压+左室肥厚组)45 例, D 组(高血压+颈动脉 IMT 增厚+左室肥厚组)40 例。4 组患者年龄、吸烟、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。所有患者签署知情同意书,经医院伦理委员会审批。排除标准:肌酐清除率小于 80 mL/min 者,口服降压药者,自身免疫性疾病者,恶性肿瘤者,糖尿病者,继发性高血压者,原发性肺动脉高压者,合并感染者,严重心脑血管疾病者,神经系统疾病者,肥胖者,肝硬化等严重慢性疾病者,拒绝参与研究者,资料不全者。

1.2 方法 收集患者的性别、年龄、吸烟史等一般资料,血液生化指标、颈动脉彩超、超声心动图的辅助检查资料。(1)血清胱抑素 C 测定:抽取高血压患者外周静脉血离心(3 000 r/min, 10 min)留取血清,采用全自动生化分析仪测定血清胱抑素 C 水平。(2)颈动脉 IMT 测定:患者取仰卧位暴露颈动脉分叉处,采用彩色多普勒超声诊断仪(OLUMPUS-V70 型)测量

* 基金项目:2014 年浙江省医药卫生一般研究计划资助项目(2014KYB015)。 作者简介:陈磊(1978-),主治医师,硕士,主要从事心血管内科的研究。

双侧颈动脉 IMT,取双侧颈动脉 IMT 的平均值,颈动脉IMT \geq 0.9 mm 为颈动脉 IMT 增厚。(3)超声心动图检查:由同一医生测量连续 2 个心搏周期,记录左心室质量指数(left ventricular mass index,LVMI)、左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter,LVEDD)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness,LVPWT)、室间隔厚度(interval thickness,IVST)、左心室肥厚指男性 LVMI \geq 49.2 g/m²,女性 LVMI \geq 46.7 g/m²。

表 1 4 组患者一般资料比较

组别	n	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	吸烟(n)	性别(男/女,n/n)
A 组	140	60.85 \pm 12.31	27	81/59
B 组	75	61.54 \pm 10.69	16	48/27
C 组	45	61.24 \pm 11.87	10	25/20
D 组	40	62.13 \pm 12.24	6	23/17
F/ χ^2		0.352	0.882	1.109
P		0.704	0.830	0.775

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行分析,计数资料

表 2 4 组患者血脂、肾功能、胱抑素 C 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	三酰甘油 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	低密度脂 蛋白(mmol/L)	高密度脂 蛋白(mmol/L)	血尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μ mol/L)	胱抑素 C (mg/L)
A 组	140	2.01 \pm 1.21	4.48 \pm 1.13	2.52 \pm 1.31	1.24 \pm 0.26	5.81 \pm 1.73	66.57 \pm 13.24	0.87 \pm 0.18
B 组	75	1.87 \pm 1.18	4.69 \pm 1.14	2.97 \pm 1.88 ^a	1.17 \pm 0.23	6.15 \pm 1.67	69.21 \pm 14.35	1.11 \pm 0.24 ^a
C 组	45	1.92 \pm 1.17	4.52 \pm 1.18	2.61 \pm 1.42	1.23 \pm 0.22	6.17 \pm 1.56	67.67 \pm 13.82	1.10 \pm 0.21 ^a
D 组	40	1.89 \pm 1.22	4.71 \pm 1.18	3.03 \pm 1.91 ^a	1.16 \pm 0.19	6.18 \pm 1.62	70.54 \pm 15.34	1.24 \pm 0.25 ^{abc}
F		0.633	0.546	6.425	0.365	0.213	0.412	40.229
P		0.594	0.612	0.000	0.673	0.758	0.624	0.000

^a:P<0.05,与 A 组比较;^b:P<0.05,与 B 组比较;^c:P<0.05,与 C 组比较

3 讨 论

心室肥厚随着病情的不断发展,肥大的心肌出现供血不足,心室功能失代偿,随着心肌供血不足的加重,出现心力衰竭^[7]。胱抑素 C 是比较敏感的检测肾功能的指标^[8],随着对胱抑素 C 研究的深入,发现胱抑素 C 和心血管疾病的发生有关,可能参与心血管疾病的发生发展^[9-10]。本文对原发性高血压合并左心室肥厚患者血清胱抑素 C 水平进行研究,结果发现:高血压合并左心室肥厚患者血清胱抑素 C 水平较单纯高血压患者高,血清胱抑素 C 水平与 LVMI、LVPWT、IVST 均呈正相关,可见,胱抑素 C 在高血压合并左室肥厚患者的发病中具有重要作用。胱抑素 C 参与心室肥厚发生的机制可能为:心室肥厚形成的关键因素为心肌细胞外基质降解减少、产生增多,胱抑素 C 为内源性的组织蛋白酶抑制剂,在细胞外基质的降解和合成中发挥重要作用;胶原蛋白是心肌细胞外基质的主要成分,胱抑素 C 可以促进 I 型和 III 型胶原纤维蛋白集聚、抑制组织蛋白酶 B 的生物活性;胱抑素 C 和组织蛋白酶参与心脏胶原蛋白降解,当胱抑素 C 和组织蛋白酶产生不平衡时则引起心脏功能结构的变化^[11-12]。

动脉粥样硬化是常见的心脑血管疾病^[13-14]。超声颈动脉 IMT 是公认的判断外周动脉粥样硬化病变的指标。本文对高血压合并颈动脉 IMT 增厚患者血清胱抑素 C 水平进行研究,结果发现高血压合并颈动脉 IMT 增厚患者血清胱抑素 C 水平升高,颈动脉 IMT 与胱抑素 C 呈正相关,可见胱抑素 C 可能参与高血压合并动脉粥样硬化的发生,其机制可能为:动脉局部内膜组织中胱抑素 C 合成不足,引起此处组织蛋白酶活性不能被抑制,组织蛋白酶的过度表达对此处血管病具有破坏作用,组织蛋白酶对基质金属蛋白酶具有激活作用,基质金属蛋白酶对细胞外基质具有较强的降解作用,从而引起血管壁结构

采用率表示,比较采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组比较采用方差分析,组内两两比较采用 LSD 检验,相关性分析采用 Pearson 相关性分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者血脂、肾功能、胱抑素 C 水平比较 各组低密度脂蛋白比较,差异有统计学意义(P<0.05),B 组和 D 组低密度脂蛋白水平高于 A 组和 C 组;各组血清胱抑素水平比较,差异有统计学意义(P<0.05),B、C、D 组血清胱抑素水平高于 A 组,D 组血清胱抑素水平高于 B 组和 C 组;各组三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白、血尿素氮、肌酐水平比较差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

2.2 相关性分析 颈动脉 IMT 与生化指标(低密度脂蛋白、肌酐、胱抑素 C)均呈正相关(r=0.512、0.167、0.435,P=0.000、0.042、0.000)。血清胱抑素 C 水平与左室肥厚指标(LVMI、LVPWT、IVST)均呈正相关(r=0.381、0.238、0.272,P=0.000、0.000、0.000)。

的进一步破坏;动脉粥样硬化患者组织蛋白酶活性增强使胱抑素 C 水平相应上调以维持组织蛋白酶抑制剂和组织蛋白酶之间的平衡,因此推测组织蛋白酶和胱抑素 C 表达失衡引起血管壁细胞外基质降解失衡,造成血管重构,引起动脉粥样硬化的发生发展^[15-16]。

综上所述,血清胱抑素 C 可能参与高血压合并左室肥厚及动脉粥样硬化的发病过程,其在高血压同时合并左室肥厚及动脉粥样硬化患者中升高更显著,因此对高血压患者进行血清胱抑素 C 水平检测具有一定临床意义,对于血清胱抑素 C 水平升高的高血压患者应警惕左室肥厚及动脉粥样硬化的发生。但血清胱抑素 C 参与高血压合并左室肥厚及动脉粥样硬化的发病过程的机制尚不十分清楚,有待进一步研究。

参考文献

[1] YUCEL C, DEMIR S, DEMIR M, et al. Left ventricular hypertrophy and arterial stiffness in essential hypertension[J]. Bratisl Lek Listy, 2015, 116(12): 714-718.
 [2] CHANG Y Y, WU Y W, LEE J K, et al. Effects of 12 weeks of atorvastatin therapy on myocardial fibrosis and circulating fibrosis biomarkers in statin-naive patients with hypertension with atherosclerosis [J]. J Investig Med, 2016, 64(7): 1194-1199.
 [3] PAN Y, JIANG S, QIU D D, et al. Comparing the GFR estimation equations using both creatinine and cystatin c to predict the long-term renal outcome in type 2 diabetic nephropathy patients[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(8): 1478-1487.
 [4] LEVIN A, LAN J H. Cystatin C and (下转第 1190 页)

- [3] KUMAR K J, VG M, CHAVAN A, et al. Atypical presentation of Henoch-Schönlein purpura[J]. *Natl Med J India*, 2013, 26(3): 183.
- [4] SANO H, IZUMIDA M, SHIMIZU H, et al. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura[J]. *Eur J Pediatr*, 2002, 161(4): 196-201.
- [5] PIRAM M, MAHR A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 25(2): 171-178.
- [6] 梁效功, 杜继宇. 过敏性紫癜肾累及患者 HLA-B35 检测的临床意义研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(36): 5183-5184.
- [7] OZEN S, PISTORIO A, IUSAN SM, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis; Ankara 2008. Part II: Final classification criteria[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(5): 798-806.
- [8] UPPAL S S, HUSSAIN M A, ALRAQUM H A, et al. Henoch-Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: A comparative study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(2 Suppl 41): S26-30.
- [9] COPPO R, ANDRULLI S, AMORE A, et al. Predictors of outcome in Henoch-Schönlein nephritis in children and adults[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47(6): 993-1003.
- [10] PILLEBOUT E, THERVET E, HILL G, et al. Henoch-Schönlein purpura in adults: outcome and prognostic factors[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(5): 1271-1278.
- [11] SHIN J I, PARK J M, SHIN Y H, et al. Predictive factors for nephritis, relapse, and significant proteinuria in childhood Henoch-Schönlein purpura[J]. *Scand J Rheumatol*, 2006, 35(1): 56-60.
- [12] 魏义花, 吴大兴, 陈宏翔, 等. 儿童及成人过敏性紫癜预后及相关因素分析[J]. *中国皮肤性病学期刊*, 2008, 22(6): 351-352.
- [13] UPPAL S S, HUSSAIN M A, AL-RAQUM H A, et al. Henoch-Schönlein's purpura in adults versus children/adolescents: a comparative study[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2006, 24(2 Suppl 41): S26-30.
- [14] QUEK L, SHARPE C, DUTT N, et al. Acute human parvovirus B19 infection and nephrotic syndrome in patients with sickle cell disease[J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(2): 289-291.
- [15] HA S E, BAN T H, JUNG S M, et al. Henoch-Schönlein purpura secondary to infective endocarditis in a patient with pulmonary valve stenosis and a ventricular septal defect[J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30(3): 406.
- [16] ZHANG X D, YANG S Y, LI W, et al. Adult Henoch-Schönlein purpura associated with small cell lung cancer: A case report and review of the literature[J]. *Oncology Letters*, 2013, 5(6): 1927-1930.
- [17] MITSUI H, SHIBAGAKI N, KAWAMURA T, et al. A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009, 23(4): 394-401.

(收稿日期: 2017-11-04 修回日期: 2017-12-29)

(上接第 1187 页)

- cardiovascular disease: causality, association, and clinical implications of knowing the difference[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(9): 946-948.
- [5] PÉREZ-CALVO J I, CASTIELLA MURUZÁBAL T, BUCAR BARJUD M, et al. Absence of cystatin C involvement in ventricular remodelling and heart failure[J]. *Rev Clin Esp*, 2016, 216(2): 55-61.
- [6] 李华, 支莹, 卢彦昭, 等. 胱抑素 C 与冠状动脉斑块性质、病变特点的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(1): 48-51.
- [7] KOSIOLOVA N A, SHATUNOVA I M. Clinical value of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension[J]. *Kardiologija*, 2015, 55(8): 62-67.
- [8] KANG Y H, JEONG D W, SON S M. Prevalence of reduced kidney function by estimated glomerular filtration rate using an equation based on creatinine and cystatin C in metabolic syndrome and its components in Korean adults[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2016, 31(3): 446-453.
- [9] CHUNG J O, CHO D H, CHUNG D J, et al. Serum cystatin C levels are positively associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(10): 627-631.
- [10] MUSLIMOVIC A, TULUMOVIC D, HASANSPAHIC S, et al. Serum cystatin C-marker of inflammation and cardiovascular morbidity in chronic kidney disease stages 1-4[J]. *Mater Sociomed*, 2015, 27(2): 75-78.
- [11] VASILYEVA M P, RUDENKO T E, KUTYRINA I M, et al. Cystatin C is a new marker for left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease[J]. *Ter Arkh*, 2015, 87(6): 17-22.
- [12] LI X, ZHU H, LI P, et al. Serum cystatin C concentration as an independent marker for hypertensive left ventricular hypertrophy[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2013, 10(3): 286-290.
- [13] BEKWELEM W, JENSEN P N, NORBY F L, et al. Carotid atherosclerosis and stroke in atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1643-1646.
- [14] KAISER P, DIEZ ROUX A V, MUJAHID M, et al. Neighborhood environments and incident hypertension in the Multi-Ethnic study of atherosclerosis[J]. *Am J Epidemiol*, 2016, 183(11): 988-997.
- [15] LI W, SULTANA N, SIRAJ N, et al. Autophagy dysfunction and regulatory cystatin C in macrophage death of atherosclerosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9): 1664-1672.
- [16] TEJERA-SEGURA B, DE VERA-GONZÁLEZ A M, LÓPEZ-MEJÍAS R, et al. Serum cathepsin S and cystatin C: relationship to subclinical carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2): 230-235.

(收稿日期: 2017-10-20 修回日期: 2017-12-04)