

新疆 H 型高血压患者血浆胱抑素 C 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究*

李佳¹, 樊小虎², 吴海祯³, 刘冬¹, 丁新梅⁴, 陈立¹, 韩海滨^{1△}, 李洲剑¹

(新疆维吾尔自治区巴州人民医院:1. 老年病科;2. 彩超室;3. 预防保健科;4. ICU, 新疆库尔勒 841000)

[摘要] **目的** 探讨新疆维吾尔族、汉族 H 型高血压患者血浆胱抑素 C (Cyst-C) 水平与颈动脉粥样硬化的相关性。**方法** 回顾性分析在该院老年病科住院的 260 例 H 型高血压患者的资料, 其中汉族 126 例, 维吾尔族 134 例。根据颈动脉粥样硬化程度分为正常组、增厚组及斑块组, 检测各项生物化学指标[空腹血糖、同型半胱氨酸(Hcy)、尿素氮、肌酐、尿酸、Cyst-C、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇]并分析其与颈动脉粥样硬化的相关性。**结果** (1) 汉族 H 型高血压患者不同组别间病史、年龄、Hcy 及 Cyst-C 比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 维吾尔族 H 型高血压患者不同组别间病史、年龄、Hcy 及 Cyst-C 比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); (2) 汉族 H 型高血压患者颈动脉内膜中层厚度(cIMT)与高血压分级、病史、年龄、Hcy 及 Cyst-C 水平呈正相关($P < 0.01$); 维吾尔族 H 型高血压患者 cIMT 与高血压分级、病史、年龄、Hcy 及 Cyst-C 水平呈正相关($P < 0.05$); (3) 多因素 Logistic 回归分析发现年龄和 Cyst-C 水平是汉族 H 型高血压患者 cIMT 增厚的危险因素($OR = 1.145, 4.450, P < 0.05$); 年龄是维吾尔族 H 型高血压患者 cIMT 增厚的影响因素($OR = 1.076, P < 0.05$)。**结论** Cyst-C 水平与颈动脉粥样硬化密切相关, 是汉族 H 型高血压患者 cIMT 的危险因素, 而与维吾尔族 H 型高血压患者无明显相关性, 存在民族差异。

[关键词] H 型高血压; 胱抑素 C; 颈动脉粥样硬化

[中图分类号] R714.252

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)06-0895-04

Study on correlation between plasma cystatin C level and carotid atherosclerosis in patients with H-type hypertension in Xinjiang*

LI Jia¹, FAN Xiaohu², WU Haizhen³, LIU Dong¹, DING Xinmei⁴,
CHEN Li¹, HAN Haibin^{1△}, LI Zhoujian¹

(1. Department of Geriatrics; 2. Color Ultrasound Room; 3. Department of Prevention and Health Care; 4. ICU, Bazhou People's Hospital, Kurla, Xinjiang 841000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between plasma cystatin C(Cyst-C) level and carotid atherosclerosis in Xinjiang Uygur (Uygur) and Han patients with H-type hypertension. **Methods** A retrospective analysis was made on 260 patients with H-type hypertension hospitalized in the geriatrics department of this hospital, including 126 Han cases and 134 Uygur cases. According to the degree of carotid atherosclerosis, the carotid atherosclerosis was divided into the normal group (38 cases in Han, 40 cases in Uygur), thickening group (45 cases in Han, 48 cases in Uygur) and plaque group (43 cases in Han and 46 cases in Uygur). The biochemical indexes (fasting blood sugar, homocysteine, urea nitrogen, creatinine, uric acid, Cyst-C, triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein, high density lipoprotein) were detected and analyzed. Their correlation with carotid atherosclerosis was analyzed. **Results** (1) There were statistically significant differences in the disease history, age, Hcy and Cyst-C among different groups of Han patients with H-type hypertension ($P < 0.05$); there were statistically significant differences in the disease history, age, Hcy and Cyst-C among different groups of Uygur patients with H-type hypertension ($P < 0.05$); (2) cIMT in Han patients with H-type hypertension had the positive correlation with the hypertension grade, disease history, age, Hcy

* 基金项目:新疆维吾尔自治区巴州人民医院院级课题(201604)。 作者简介:李佳(1985-), 硕士, 主要从事老年心脑血管疾病的研究。

△ 通信作者, E-mail: 812178908@qq.com。

and Cyst-C ($P < 0.01$); cIMT in Uygur patients with H-type hypertension was positively correlated with the hypertension grade, disease history, age, Hcy and Cyst-C ($P < 0.05$); (3) The multivariate Logistic regression analysis found that the age and Cyst-C level were the risk factors for the cIMT thickening in Han patients with H-type hypertension ($OR = 1.145, 4.450, P < 0.05$); the age was the risk factor of the cIMT thickening in Uygur patients with H-type hypertension ($OR = 1.076, P < 0.05$). **Conclusion** The plasma Cyst-C level is closely related to carotid atherosclerosis, and is a risk factor for cIMT in the Han patients with H-type hypertension and has no significant correlation with the Uygur patients with H-type hypertension.

[Key words] H-type hypertension; Cystatin C; carotid atherosclerosis

H 型高血压指合并血浆同型半胱氨酸(Hcy) $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 的原发性高血压^[1], 研究证实 H 型高血压会显著增加患者发生心脑血管疾病的风险, 在动脉粥样硬化的发生发展中具有重要的作用^[2]。胱抑素 C (Cystatin C, Cyst-C) 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 可以抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性, 是反映肾功能早期损害的指标, 其表达失衡也促进了动脉粥样硬化的发生发展。颈动脉作为体表大血管, 颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, cIMT) 易于检测, 能够较好地反映全身动脉粥样硬化的程度, 其增厚是全身动脉粥样硬化的早期征象, 对心脑血管事件的发生有较高的预测性^[3]。本研究旨在探讨 H 型高血压患者血浆 Cyst-C 水平与颈动脉粥样硬化的相关性, 以及维、汉两个民族间有无差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 10 月至 2018 年 12 月在本院老年病科住院确诊的 H 型高血压患者 260 例, 其中汉族 126 例(男 64 例, 女 62 例), 平均年龄(57.59 ± 12.38)岁; 维吾尔族 134 例(男 74 例, 女 60 例), 平均年龄(58.65 ± 13.19)岁。纳入标准: 符合高血压诊断标准, 按照 2013 欧洲高血压学会(ESH)/欧洲心脏病学会(ESC)动脉高血压管理指南^[4], 收缩压大于或等于 140 mm Hg 和/或舒张压大于或等于 90 mm Hg, 且至少 3 次不同日测量血压均达到以上诊断标准。排除标准: 继发性高血压、糖尿病、心肌梗死、重症感染、全身免疫性疾病、恶性肿瘤、肝功能不全、肾功能不全、甲状腺功能亢进、自身免疫性疾病、妊娠妇女、近 3 个月服用叶酸、维生素 B 等。根据 cIMT 值分别将汉族和维吾尔族 H 型高血压患者分为正常组、增厚组和斑块组。颈动脉粥样硬化诊断标准: 正常组 cIMT $< 0.9 \text{ mm}$; 内膜增厚组 cIMT $0.9 \sim < 1.3 \text{ mm}$; 斑块组 cIMT $\geq 1.3 \text{ mm}$, 局限性隆起凸入管腔大于或等于 2.5 mm 或有斑块形成。

1.2 方法

1.2.1 生物化学指标的测定

所有入选对象均于入院第 2 天在静息状态下抽

取空腹静脉血 3 mL, 送本院检验中心检测空腹血糖、血脂、肝功能、肾功能、Hcy、Cyst-C 等。

1.2.2 cIMT 检测

所有研究对象均采用 Philips IE-33 超声诊断仪进行颈动脉检查, 患者取平卧位, 头偏向对侧, 充分暴露颈部及颈动脉分叉处, 于分叉处探测颈总动脉内径, 纵切检查后, 探头旋转 90° , 沿血管走行横扫, 测量血管腔内膜界面的前缘及中膜外膜界面前缘的垂直距离, 即颈总动脉内膜厚度, 重复测量 6 次, 取其平均值作为颈总动脉内膜厚度, 均由同一人操作完成。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理, 正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析; 计数资料以百分率表示, 比较采用 χ^2 检验, 两变量间的相关性分析采用 Pearson 相关分析, 颈动脉粥样硬化的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 汉族 H 型高血压患者一般资料及生物化学指标的比较

汉族 H 型高血压患者中, 各组间体质指数(BMI)、空腹血糖(GLU)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)及尿酸(UA)比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 病史、年龄、Hcy 及 Cyst-C 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 汉族 H 型高血压患者一般资料和生物化学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	正常组	增厚组	斑块组
男/女(n/n)	17/21	24/21	23/20
病史(年)	3.80 ± 4.60	7.92 ± 4.75^a	11.18 ± 6.66^{ab}
年龄(岁)	47.12 ± 9.25	57.89 ± 10.79^a	65.18 ± 10.51^{ab}
BMI(kg/m ²)	26.19 ± 3.23	26.38 ± 2.95	25.98 ± 3.95
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	12.35 ± 4.15	15.57 ± 3.64^a	18.37 ± 5.76^{ab}

^a: $P < 0.05$, 与正常组比较; ^b: $P < 0.05$, 与增厚组比较。

续表 1 汉族 H 型高血压患者一般资料和生物化学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	正常组	增厚组	斑块组
TC(mmol/L)	4.16±0.84	4.60±1.10	4.37±0.94
TG(mmol/L)	1.96±1.15	1.67±0.67	1.57±0.89
HDL-C(mmol/L)	1.27±0.26	1.31±0.25	1.26±0.27
LDL-C(mmol/L)	2.40±0.81	2.68±0.92	2.51±0.85
GLU(mmol/L)	4.95±0.92	4.98±0.62	4.97±0.47
Cys-C(mg/L)	0.75±0.11	0.94±0.17 ^a	1.18±0.51 ^{ab}
BUN(mmol/L)	5.08±1.42	5.46±1.26	6.06±2.34
Cr(mmol/L)	71.72±10.98	74.69±12.90	86.40±31.51
UA(mmol/L)	294.65±83.49	322.78±97.12	328.39±90.49

^a: $P < 0.05$,与正常组比较;^b: $P < 0.05$,与增厚组比较。

2.2 维吾尔族 H 型高血压患者一般资料及生物化学指标的比较

维吾尔族 H 型高血压患者中,各组间 BMI、GLU、TG、TC、HDL-C、LDL-C、BUN、Cr、UA 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);病史、年龄、Hcy 及 Cyst-C 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 汉族 H 型高血压患者 cIMT 与各观察指标的相关性分析

汉族 H 型高血压患者 cIMT 与高血压分级、病史、年龄、Hcy 及 Cyst-C 呈正相关($r = 0.468、0.476、$

$0.576、0.394、0.413, P < 0.01$),见表 3。

2.4 维吾尔族 H 型高血压患者 cIMT 与各观察指标的相关性分析

维吾尔族 H 型高血压患者 cIMT 与高血压分级、病史、年龄、Hcy 及 Cyst-C 呈正相关($r = 0.373、0.230、0.579、0.200、0.309, P < 0.05$),见表 4。

表 2 维吾尔族 H 型高血压患者一般资料和生物化学指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	正常组	增厚组	斑块组
男/女(n/n)	21/19	28/20	25/21
病史(年)	5.11±4.78	6.40±4.98	8.26±5.75 ^{ab}
年龄(岁)	48.88±7.37	58.80±8.97 ^a	64.75±10.71 ^{ab}
BMI(kg/m^2)	26.67±3.75	27.76±3.46	27.46±3.45
Hcy($\mu mol/L$)	14.08±6.28	13.48±3.74	16.83±6.12 ^{ab}
TC(mmol/L)	4.21±1.03	4.19±1.13	4.09±1.33
TG(mmol/L)	1.59±0.98	1.66±1.36	1.84±1.98
HDL-C(mmol/L)	1.30±0.31	1.17±0.29	1.23±0.32
LDL-C(mmol/L)	2.35±0.77	2.36±0.82	2.31±0.87
GLU(mmol/L)	4.93±0.50	4.99±0.64	5.03±0.70
Cys-C(mg/L)	0.80±0.18	0.91±0.24 ^a	1.09±0.48 ^{ab}
BUN(mmol/L)	5.59±1.46	5.55±1.33	5.50±1.55
Cr(mmol/L)	74.48±12.30	75.94±15.34	77.40±13.58
UA(mmol/L)	296.37±73.22	297.43±89.17	309.11±104.51

^a: $P < 0.05$,与正常组比较;^b: $P < 0.05$,与增厚组比较。

表 3 汉族 H 型高血压患者 cIMT 与各观察指标的 Pearson 相关分析

相关因素	年龄	病史	高血压分级	BMI	Hcy	TC	TG	HDL-C	LDL-C	BUN	Cr	UA	GLU	Cyst-C
r	0.576	0.476	0.468	0.051	0.394	-0.044	-0.140	-0.110	0.063	0.200	0.177	0.012	0.000	0.413
P	0.000	0.000	0.000	0.557	0.000	0.609	0.104	0.201	0.470	0.020	0.040	0.985	0.983	0.000

表 4 维吾尔族 H 型高血压患者 cIMT 与各观察指标的 Pearson 相关分析

相关因素	年龄	病史	高血压分级	BMI	Hcy	TC	TG	HDL-C	LDL-C	BUN	Cr	UA	GLU	Cyst-C
r	0.579	0.230	0.373	0.084	0.200	-0.044	0.095	-0.087	0.017	-0.025	0.084	0.163	0.070	0.309
P	0.000	0.030	0.000	0.344	0.023	0.620	0.282	0.326	0.852	0.778	0.341	0.064	0.432	0.000

表 5 汉族 H 型高血压患者 cIMT 与相关指标的多因素 Logistic 回归分析

项目	回归系数	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.135	6.941	0.008	1.145	1.035~1.266
高血压分级	0.809	1.788	0.181	2.240	0.686~7.350
病史	0.034	0.104	0.747	1.055	0.840~1.275
Hcy	-0.190	0.962	0.327	0.796	0.636~1.077
Cyst-C	7.089	2.074	0.015	4.450	0.077~1.856

2.5 不同民族 H 型高血压患者 cIMT 影响因素的 Logistic 回归分析

按颈动脉有无增厚进一步行多因素 Logistic 回

归分析发现,年龄和 Cyst-C 水平是汉族 H 型高血压患者 cIMT 增厚的影响因素($OR = 1.145、4.450, P < 0.05$),见表 5;年龄是维吾尔族 H 型高血压患者 cIMT 增厚的影响因素($OR = 1.076, P < 0.05$),见表 6。

表 6 维吾尔族 H 型高血压患者 cIMT 与相关指标的多因素 Logistic 回归分析

项目	回归系数	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.074	2.879	0.040	1.076	0.989~1.172
高血压分级	0.147	0.183	0.669	1.158	0.590~2.274
病史	-0.070	0.329	0.566	0.932	0.734~1.185
Hcy	-0.065	0.746	0.388	0.937	0.809~1.086
Cyst-C	0.244	0.027	0.870	1.277	0.068~23.882

3 讨 论

高血压是一种常见的心血管疾病,随着血压的升高,可使全身血管发生结构和功能性改变,引起血管弹性下降,僵硬增加,顺应性下降和血管重构,最终导致动脉粥样硬化甚至靶器官损害^[5]。研究发现 Hcy 水平升高与心脑血管疾病、糖尿病等疾病的发病有关,认为 Hcy 升高是动脉粥样硬化的独立危险因素^[6-7],H 型高血压可加速动脉粥样硬化的进程,本研究结果显示 cIMT 与 Hcy 呈正相关($P < 0.05$),Hcy 水平升高与颈动脉粥样硬化密切相关,与国内研究一致^[8-9]。经多因素回归分析发现 Hcy 不是汉族、维吾尔族颈动脉粥样硬化的独立危险因素,民族间比较无显著差异,与国内研究不一致^[10]。Hcy 是半胱氨酸与蛋氨酸代谢过程的中间产物,是一种损伤性氨基酸,通过炎症反应及直接毒性作用造成血管内皮损伤,舒缩血管物质分泌失衡,导致血管弹性下降,促成高血压及动脉粥样硬化等心脑血管疾病的发生;Hcy 还能通过氧化应激导致凝血系统及纤溶系统的紊乱,促进血小板的聚集形成血栓;诱导巨噬细胞吞噬脂蛋白后形成泡沫细胞,增加血管壁内脂质沉积,促进动脉粥样硬化的发生和发展^[11]。

Cyst-C 是一种半胱氨酸蛋白酶和组织蛋白酶抑制剂,在机体内参与细胞外基质的降解,对于维持血管壁的正常结构平衡具有重要作用^[12]。近年来研究发现,Cyst-C 与动脉粥样硬化发生有关并可以预测未来心血管事件^[13]。Cyst-C 在机体内能够抑制半胱氨酸蛋白酶,增加组织蛋白酶活性,其表达失衡可造成血管组织的病理损害,从而导致动脉粥样硬化的发生。研究发现,高水平 Cyst-C 能预测颈动脉粥样硬化的发生及严重程度。本研究发现:血浆 Cyst-C 水平与颈动脉粥样硬化呈正相关($P < 0.05$),无显著的民族差异;可能是高血压患者因炎症刺激等因素使半胱氨酸蛋白酶生成增多,Cyst-C 的产生相应增加,组织蛋白酶活性增强,从而对机体造成病理损害,最终导致动脉粥样硬化的发生^[14]。进一步多因素回归分析还发现:血浆 Cyst-C 水平是汉族 H 型高血压患者 cIMT 的独立危险因素($OR = 4.45, P < 0.05$),但不是维吾尔族 H 型高血压患者的危险因素,存在种族差异,考虑可能与其生活习惯、饮食结构、文化背景、遗传因素、收入水平、对疾病的认识程度等因素所导致,也可能是纳入的样本量差异有关,有待于进一步研究证实^[15]。

本研究发现:年龄与 cIMT 呈正相关($P < 0.05$),经多因素回归分析显示,年龄是汉族、维吾尔族 H 型高血压患者 cIMT 的危险因素($OR = 1.145, 1.076, P < 0.05$),无显著的民族差异,与颈动脉粥样硬化的发生、发展密切相关,跟传统观念一致。年龄的增长是

颈动脉 IMT 增加的主要原因^[16],动脉粥样硬化发展缓慢且隐匿,出现症状多见于 40 岁以上的人群,随着年龄的增长,颈动脉管壁剪切力下降,动脉壁弹性下降、功能减退、僵硬增加,发生动脉粥样硬化的风险逐渐升高。本研究还发现:随着 cIMT 的增加,年龄进行性上升,提示随着年龄的增长,颈动脉粥样硬化的程度越重,病理学专家在 3~4 岁的小孩主动脉上就发现了动脉硬化的条纹,这一发现说明动脉硬化从儿童时期就开始了,动脉硬化并非是中老年的疾病,造成上述结果的原因除了自身的遗传因素外,还可能与吸烟、肥胖、高脂血症、糖尿病、生活工作环境等因素有关。

综上所述,本研究样本量小,来源局限,缺乏一定的代表性,对研究结果可能存在一定的影响,有待大样本的研究来进一步证实 H 型高血压患者血浆 Cyst-C 水平与颈动脉粥样硬化的关系是否存在民族差异,造成这种差异的原因是什么,值得进一步研究探讨。

参考文献

- [1] 冯仕勇,赵迎新,许勇. H 型高血压患者动态血压的特点[J]. 心肺血管病杂志,2014,33(2):224-227.
- [2] DOLUOGLU S, GÖGER C, TOPRAH U, et al. Increased carotid artery intima-media thickness in patients with tympanosclerosis: common risk factors with atherosclerosis? [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2015, 31(4):199-202.
- [3] 杨虹,田凤石. 颈动脉内中膜厚度与 H 型高血压及相关因素的分析[J]. 天津医科大学学报, 2014, 20(2):137-139.
- [4] MANCAI G, FAGAED R, NARKIEWICZ K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension; the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2013, 34(28):2159-2219.
- [5] LEONG X F, NG C Y, JAARIN K, et al. Animal models in cardiovascular research: hypertension and atherosclerosis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:528757.
- [6] CATENA C, COLUSSI G, URL-MICHITSCH M, et al. Subclinical carotid artery disease and plasma homocysteine levels in patients with hypertension [J]. J Am Soc Hypertens, 2015, 9(3):167-175.
- [7] CHAKRABORY A, CHOWDHURY S. Association of MTHFR 667C>T genetic(下转第 904 页)