

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.28.012
文章编号: 1005-8982 (2017) 28-0061-05

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

许金鹏¹, 刘洋², 李靖¹, 邸卫英³, 徐占稳¹, 赵兴洲¹, 宋书江¹, 刘福林⁴

(河北大学附属医院 1. 心内科, 3. 神经内科, 4. 心外科, 河北 保定 071000;
2. 河北省保定市第二医院 心外科, 河北 保定 071051)

摘要: 目的 观察 H 型高血压合并颈动脉粥样硬化患者血清同型半胱氨酸 (Hcy) 含量变化, 探讨 Hcy 与炎症因子、斑块稳定性的关系。**方法** 选取 2014 年 5 月-2016 年 5 月在该院接受住院治疗的高血压合并颈动脉粥样硬化患者 90 例。根据其血清 Hcy 含量分为普通高血压合并颈动脉粥样硬化组 (普通高血压组, Hcy < 10 $\mu\text{mol/L}$, $n = 47$)、H 型高血压合并颈动脉粥样硬化组 (H 型高血压组, Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, $n = 43$), 选取同期在该院接受体检的健康人群作为对照组 ($n = 58$)。检测各组研究对象的血清 Hcy、炎症因子及斑块稳定性指标含量, 进一步分析 Hcy 含量与炎症因子、斑块稳定性的相关性。**结果** 普通高血压组及 H 型高血压组患者的血清 Hcy、炎症因子及斑块稳定性指标含量与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 H 型高血压组患者的血清 Hcy、炎症因子人类软骨糖蛋白-39 (HCGP-39)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β), 斑块稳定性指标五聚素 3 (PTX3)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 含量高于普通高血压组患者, 斑块稳定性指标总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、间接胆红素 (IBIL) 含量低于普通高血压组患者。Pearson 线性相关分析显示, H 型高血压组患者的血清 Hcy 含量与炎症因子、斑块稳定性指标直接相关。**结论** 血清 Hcy 含量升高是 H 型高血压合并颈动脉粥样硬化患者全身炎症反应加剧、斑块稳定性降低的重要影响因素。

关键词: H 型高血压; 颈动脉粥样硬化; 同型半胱氨酸; 炎症因子; 斑块稳定性

中图分类号: R544.1

文献标识码: A

Correlations of homocysteine with inflammatory factors and plaque stability in H-type hypertension patients combined with carotid atherosclerosis

Jin-peng Xu¹, Yang Liu², Jing Li¹, Wei-ying Di³, Zhan-wen Xu¹,

Xing-zhou Zhao¹, Shu-jiang Song¹, Fu-lin Liu⁴

(1. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China;

2. Department of Cardiac Surgery, the No. 2. Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 071051, China;

3. Department of Neurology, 4. Department of Cardiac Surgery, Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei 071000, China)

Abstract: Objective To study the correlations of homocysteine (Hcy) with inflammatory factors and plaque stability in H-type hypertension patients combined with carotid atherosclerosis. **Methods** Ninety cases of H-type hypertensive patients combined with carotid atherosclerosis in our hospital from May 2014 to May 2016 were divided into ordinary hypertension with carotid atherosclerosis group (normal blood pressure group, Hcy < 10 $\mu\text{mol/L}$, $n = 47$) and H-type hypertension with carotid atherosclerosis group (H-type hypertension group, Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$,

收稿日期: 2016-12-04

[通信作者] 刘洋, E-mail: docteurliu@163.com

$n = 43$) according to serum Hcy content. A group of 58 healthy people who underwent medical examination were chosen as control group. Serum content of Hcy, inflammatory cytokines and plaque stability indices were detected. The correlations of Hcy content with inflammatory factors and plaque stability indices were further analyzed. **Results** Serum content of Hcy, inflammatory cytokines and plaque stability indices in the normal blood pressure group and the H-type hypertension group were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$). Serum Hcy, human cartilage glycoprotein factor-39, TNF- α , hypersensitive C-reactive protein, IL-1 β , pentamer 3, lipoprotein-associated phospholipase A2 in the H-type hypertension group were higher than those in the normal blood pressure group ($P < 0.05$); while the content of total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin in the H-type hypertension group were lower than those in the normal blood pressure group ($P < 0.05$). Pearson linear correlation analysis revealed that serum Hcy content in the H-type hypertension group had direct correlations with inflammatory cytokines and plaque stability indicators. **Conclusions** High level of Hcy is an important factor which aggravates systemic inflammatory response and reduces plaque stability in H-type hypertension patients combined with carotid atherosclerosis.

Keywords: H-type hypertension; carotid atherosclerosis; homocysteine; inflammatory factor; plaque stability

近年来诸多学者将血清同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy) $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 定义为 H 型高血压, 动脉粥样硬化是高血压患者的主要心脑血管并发症, 较多研究指出 H 型高血压患者的颈动脉病变发生率高于普通高血压患者, 且颈动脉粥样硬化病变更为严重^[1-2]。颈动脉粥样硬化可导致患者颈动脉管径狭窄、脑组织血供减少, 严重者甚至发生脑卒中, 颈动脉血管造影是判断颈动脉粥样硬化严重程度的金标准, 但是该检查属于有创操作且不适用于长期随访, 寻找合适的血清学指标用于病情判断、治疗指导迫在眉睫。Hcy 含量已经被证实可用于高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 的病情监测, 但是其目前在 H 型高血压伴颈动脉粥样硬化患者中的应用较少^[3-4]。本研究拟通过观察 H 型高血压伴颈动脉粥样硬化患者患者的血清 Hcy 变化, 探讨 Hcy 含量与机体炎症反应、斑块稳定性的关系, 明确 Hcy 作为患者病情判断指标的可行性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及一般资料

选取 2014 年 5 月 -2016 年 5 月在河北大学附属医院接受住院治疗的高血压合并颈动脉粥样硬化患者患者 90 例。均签署知情同意书, 研究过程经医院伦理委员会批准。根据血浆 Hcy 含量, 90 例患者被分为普通高血压合并颈动脉粥样硬化组 (普通高血压组, Hcy $< 10 \mu\text{mol/L}$, $n = 47$)、H 型高血压合并颈动脉粥样硬化组 (H 型高血压组, Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, $n = 43$)。选取同期在本院接受体检的健康人群作为对照组 ($n = 58$)。

普通高血压组中男性 25 例, 女性 22 例; 年龄 43 ~ 71 岁, 平均 (52.32 ± 8.19) 岁; 体重指数 (BMI) 22.81 ~ 27.94 kg/m^2 , 平均 (24.17 ± 3.36) kg/m^2 。H 型高血压组中男性 23 例, 女性 20 例; 年龄 41 ~ 73 岁, 平均 (54.69 ± 7.77) 岁; BMI 22.31 ~ 27.84 kg/m^2 , 平均 (24.09 ± 3.48) kg/m^2 。对照组中男 31 例, 女 27 例; 年龄 40 ~ 72 岁, 平均 (52.94 ± 8.12) 岁; BMI 22.48 ~ 27.92 kg/m^2 , 平均 (24.15 ± 3.72) kg/m^2 。3 组研究对象的性别、年龄、BMI 值等基线资料分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经头颅核磁共振成像 (MRI) 及计算机断层扫描 (CT) 确诊脑梗死; ②符合世界卫生组织 (world health organization, WHO) 制定的原发性高血压诊断标准; ③高血压患者规律服药 6 个月及以上。

1.2.2 排除标准 ①继发性高血压患者; ②伴 1 型 / 2 型糖尿病; ③伴严重心肝肾功能障碍; ④伴急性全身感染性疾病; ⑤伴恶性肿瘤性疾病; ⑥伴严重自身免疫性疾病。

1.3 观察指标

3 组研究对象入院后第 1 天, 抽取晨起空腹肘静脉血 2 ml, 加入肝素抗凝后室温静置 30 min、低速离心 (2 500 r/min) 10 min, 取上清液并冻存于 -70°C 冰箱内待测, 具体检测指标如下: ① Hcy: 采用全自动生化仪测定 Hcy 含量; ②炎症因子: 采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定人类软骨糖蛋白 -39 (human cartilage glycoprotein-39, HCGP-39)、肿瘤坏死因子 - α (tumor

necrosis factor- α , TNF- α)、超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 含量; ③斑块稳定性指标: 采用 ELISA 法测定五聚素 3 (Pentraxin 3, PTX3)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 含量, 采用全自动生化分析仪测定总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素 (indirect bilirubin, IBIL) 含量。

1.4 统计学方法

所有数据采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用方差分析, 在方差分析有意义的基础上, 再采用 LSD- t 检验进行两两比较, 相关性分析采用 Pearson 线性相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hcy

普通高血压组患者血清 Hcy (9.12 ± 0.85) $\mu\text{mol/L}$, H 型高血压组患者血清 Hcy (21.09 ± 3.42) $\mu\text{mol/L}$, 对照组血清 Hcy (8.06 ± 0.85) $\mu\text{mol/L}$ 。3 组间血清 Hcy 含量比较, 差异有统计学意义 ($F = 9.283$, $P = 0.000$), 其中普通高血压组患者血清 Hcy 含量高于对照组, H 型高血压组患者血清 Hcy 含量高于普通

高血压组患者, 组间差异有统计学意义 ($t = 6.384$ 和 7.193 , $P = 0.014$ 和 0.011)。

2.2 炎症因子

3 组研究对象间血清炎症因子 HCGP-39、TNF- α 、hs-CRP、IL-1 β 含量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中普通高血压组患者的血清 HCGP-39、TNF- α 、hs-CRP、IL-1 β 含量高于对照组 ($t = 7.483$ 、 8.124 、 6.943 和 6.874 , $P = 0.021$ 、 0.015 、 0.025 和 0.023), H 型高血压组患者的血清 HCGP-39、TNF- α 、hs-CRP、IL-1 β 含量高于普通高血压组患者 ($t = 8.894$ 、 8.762 、 7.284 和 6.452 , $P = 0.012$ 、 0.015 、 0.019 和 0.027), 见表 1。

2.3 斑块稳定性指标

3 组研究对象间血清斑块稳定性指标 PTX3、Lp-PLA2、TBIL、DBIL、IBIL 含量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中普通高血压组患者的血清 PTX3、Lp-PLA2 含量高于对照组 ($t = 7.384$ 和 8.923 , $P = 0.014$ 和 0.009), TBIL、DBIL、IBIL 含量低于对照组 ($t = 5.384$ 、 7.193 和 9.713 , $P = 0.034$ 、 0.015 和 0.003), H 型高血压组患者的血清 PTX3、Lp-PLA2 含量高于普通高血压组患者 ($t = 7.583$ 和 8.103 , $P = 0.023$ 和 0.012), TBIL、DBIL、IBIL 含量低于普通高血压组患者 ($t = 8.273$ 、 7.124 和 9.092 , $P = 0.013$ 、 0.018 和 0.007), 见表 2。

表 1 3 组研究对象的血清炎症因子含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	HCGP-39/ ($\mu\text{g/L}$)	TNF- α / (ng/L)	hs-CRP/ (mg/L)	IL-1 β / ($\mu\text{g/L}$)
对照组 ($n = 58$)	31.28 ± 4.09	7.32 ± 0.85	4.27 ± 0.56	4.12 ± 0.47
普通高血压组 ($n = 47$)	$40.75 \pm 4.68^{1)}$	$11.17 \pm 1.59^{1)}$	$7.11 \pm 0.85^{1)}$	$7.53 \pm 0.82^{1)}$
H 型高血压组 ($n = 43$)	$72.51 \pm 8.09^{1)2)}$	$23.94 \pm 2.85^{1)2)}$	$15.92 \pm 1.88^{1)2)}$	$15.84 \pm 1.93^{1)2)}$
F 值	11.394	9.273	10.843	14.832
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与普通高血压组比较, $P < 0.05$

表 2 3 组研究对象的血清斑块稳定性指标含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	PTX3/ ($\mu\text{g/L}$)	Lp-PLA2/ ($\mu\text{g/L}$)	TBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)	DBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)	IBIL/ ($\mu\text{mol/L}$)
对照组 ($n = 58$)	1.89 ± 0.21	32.71 ± 3.88	15.48 ± 1.79	5.93 ± 0.72	12.18 ± 1.79
普通高血压组 ($n = 47$)	$2.12 \pm 0.26^{1)}$	$43.68 \pm 5.21^{1)}$	$13.12 \pm 1.63^{1)}$	$4.86 \pm 0.52^{1)}$	$11.05 \pm 1.73^{1)}$
H 型高血压组 ($n = 43$)	$2.95 \pm 0.34^{1)2)}$	$59.75 \pm 6.43^{1)2)}$	$10.09 \pm 1.52^{1)2)}$	$2.97 \pm 0.35^{1)2)}$	$9.12 \pm 0.95^{1)2)}$
F 值	11.823	9.293	10.784	12.384	11.743
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与普通高血压组比较, $P < 0.05$

2.4 相关关系

经 Pearson 线性相关分析显示, H 型高血压组患者的血清 Hcy 含量与 HCGP-39、TNF- α 、hs-CRP、IL-1 β 、PTX3、Lp-PLA2 含量呈正相关, 与 TBIL、DBIL、IBIL 含量呈负相关 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 H 型高血压组患者血清 Hcy 含量与炎症因子、斑块稳定性的相关关系

指标	决定系数	P 值
HCGP-39	0.712	0.005
TNF- α	0.684	0.017
hs-CRP	0.672	0.019
IL-1 β	0.705	0.009
PTX3	0.684	0.017
Lp-PLA2	0.703	0.011
TBIL	-0.673	0.018
DBIL	-0.693	0.013
IBIL	-0.712	0.005

3 讨论

H 型高血压已经在诸多研究中被证实是冠心病发生的危险因素, 而近期一项 H 型高血压患者的脑卒中发生易感性研究也表明, H 型高血压患者急性脑梗死发生率高于普通高血压患者, 提示高水平 Hcy 在脑梗死发生中扮演着重要角色^[5-6]。脑梗死的发生由颅内外血管堵塞导致, 目前绝大多数研究集中在 Hcy 与大脑中动脉、基底动脉等颅内大血管管径狭窄、粥样硬化的关系探讨, 而对颈动脉等颅外血管的关注则较少。颈动脉是大脑主要供血动脉, 严重的颈动脉内膜增厚、血管狭窄将直接导致患者脑梗死发生, 已经有研究证实^[7]Hcy 参与了大鼠模型颈动脉粥样硬化的发生发展, 而其在 H 型高血压伴颈动脉粥样硬化患者中的作用研究相对较少。本次研究中 H 型高血压组、普通高血压组患者的血清 Hcy 含量均较正常对照组高, 证实了 Hcy 的促颈动脉粥样硬化作用, 而 H 型高血压组患者的血清 Hcy 含量更高则符合 H 型高血压的病情特点, 但是关于进一步增高的 Hcy 与颈动脉粥样硬化病情加剧之间的关系有待进一步研究证实。

动脉粥样硬化发病的炎症机制学说目前引起科学家的广泛关注, 在进行大量研究后已经形成普遍共

识。生物性炎症、免疫性炎症、化学性炎症均参与动脉粥样硬化的发生发展, 其中化学性炎症被研究的最深入, 其涉及炎症细胞因子、炎症介质、黏附分子、趋化因子等^[8-9]。HCGP-39、TNF- α 、hs-CRP、IL-1 β 均是典型的炎症细胞因子, 刘俊田^[10]的研究中指出, 以上炎症细胞因子均是动脉粥样硬化的疾病危险性因子及预后标志, 其含量检测可以客观反应动脉粥样硬化的严重程度、预测远期心血管事件的发生。斑块稳定性是动脉粥样硬化病情严重程度的又一客观表现, 颈动脉中不稳定斑块易破裂并造成急性脑梗死发生, 故斑块稳定性检测是动脉粥样硬化病情判断、预后评估的又一可靠手段^[11-12]。

本次研究中 H 型高血压组、普通高血压组患者的血清 HCGP-39、TNF- α 、hs-CRP、IL-1 β 等炎症因子含量较健康对照组高, H 型高血压组患者的以上炎症因子含量更高。TNF- α 、hs-CRP、IL-1 β 均是典型的促炎因子。以上结果证实炎症细胞因子直接参与了动脉粥样硬化的发生, H 型高血压组患者全身炎症反应更严重, 可导致颈动脉粥样硬化病情加剧。在斑块稳定性方面, 李凤^[13]的研究发现破裂斑块中存在较多急性反应蛋白及脂蛋白, PTX3、Lp-PLA2 等, 被认为是斑块不稳定的标志; 朱可夫^[14]的研究指出, 低浓度胆红素是冠心病发生的危险因素之一, 检测血清胆红素水平可客观反映冠状动脉斑块稳定性。本次研究中 H 型高血压组、普通高血压组患者具有相对高水平的 PTX3、Lp-PLA2, 以及低水平的 TBIL、DBIL、IBIL, 其中 H 型高血压组患者的上述改变更甚, 证实 H 型高血压组患者的粥样斑块稳定性更差。

炎症因子、斑块稳定性指标均直接影响动脉粥样硬化病情严重程度, 有学者猜测 Hcy 的促进动脉粥样硬化作用可能通过以上机制实现^[15-16]。相关性分析显示, H 型高血压组患者的血清 Hcy 含量与炎症因子 HCGP-39、TNF- α 、hs-CRP、IL-1 β 含量呈正相关, 与斑块稳定性指标 PTX3、Lp-PLA2 呈正相关, 与 TBIL、DBIL、IBIL 呈负相关。以上结果提示高水平的 Hcy 可能通过对炎症因子、斑块稳定性指标的调节而实现促颈动脉粥样硬化作用, 是 H 型高血压组患者颈动脉粥样硬化病情加剧的重要因素之一。

综上, 得出以下结论: 血清 Hcy 含量升高是 H 型高血压合并颈动脉粥样硬化患者全身炎症反应加剧、斑块稳定性降低的重要影响因素, H 型高血压合并颈动脉粥样硬化患者的颈动脉粥样硬化病变更严重。

参 考 文 献:

- [1] WU D, LI C, CHEN Y, et al. Influence of blood pressure variability on early carotid atherosclerosis in hypertension with and without diabetes[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(24): e3864.
- [2] 徐雄鹰, 周蓉靖, 白春峰, 等. H 型高血压合并急性脑梗死患者血浆同型半胱氨酸水平与颈动脉内膜中层厚度的关系 [J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(4): 383-386.
- [3] 张立红. 依那普利联合叶酸片治疗 H 型高血压疗效及作用机制探讨 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(2): 147-150.
- [4] BAGCI B, BAGCI G, HUZMELI C, et al. Associations of fractalkine receptor (CX3CR1) and CCR5 gene variants with hypertension, diabetes and atherosclerosis in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(7): 1163-1170.
- [5] MAO X, XING X, XU R, et al. Folic acid and vitamins D and B12 correlate with homocysteine in Chinese patients with type-2 diabetes mellitus, hypertension, or cardiovascular disease[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(6): e2652.
- [6] 华星, 王甲文, 荆成宝, 等. 血清 Hcy 与 C 反应蛋白对心血管类疾病诊治及预后判断的价值 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(3): 237-239.
- [7] WANG C, WU Q, ZHANG L, et al. Elevated total plasma homocysteine levels are associated with type 2 diabetes in women with hypertension[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2015, 24(4): 683-691.
- [8] 沈云峰, 胡远贵, 张洪波. 细胞毒素相关蛋白毒力型幽门螺杆菌感染与冠心病患者血清炎症因子及同型半胱氨酸水平的相关性研究 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(2): 119-121.
- [9] JI L, DU Q, LI Y, et al. Puerarin inhibits the inflammatory response in atherosclerosis via modulation of the NF- κ B pathway in a rabbit model[J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(5): 1054-1059.
- [10] 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.
- [11] TOUSOULIS D, KOURKOUTI P, ANTONIADES 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.
- [12] RAVNSKOV U, MCCULLY K S. Biofilms, lipoprotein aggregates, homocysteine, and arterial plaque rupture[J]. *M Bio*, 2014, 5(5): e01717-e01714.
- [13] 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.
- [14] 朱可夫, 王宁夫. 血清总胆红素预测冠状动脉斑块稳定性的临床研究 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(2): 155-159.
- [15] MORTENSEN M B, NILSSON L, LARSEN T G, et al. Prior renovascular hypertension does not predispose to atherosclerosis in mice[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 249: 157-163.
- [16] 张作念, 王志晔, 顾伟, 等. 急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究 [J]. *重庆医学*, 2016, 45(10): 1375-1378.

(张蕾 编辑)