

老年高血压患者超敏 C 反应蛋白和糖化血红蛋白水平与颈动脉粥样硬化之间的关系

陈莉,戴朦,李红旗,章琦,尹长森,胡立群

[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年医学科,合肥 230001]

[摘要] **目的** 探讨老年高血压患者超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平与颈动脉粥样硬化的关系。**方法** 采用超声检测 159 例老年高血压患者的颈动脉内膜中层厚度(IMT), $0.8\text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.0\text{ mm}$ 为内膜正常组; $1.0\text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.2\text{ mm}$ 为内膜增厚组; $\text{IMT} \geq 1.2\text{ mm}$ 为斑块形成组。比较三组间多项临床资料及生化指标水平,并进一步分析颈动脉斑块特点。通过分析各指标与 IMT 的相关性,评价颈动脉粥样硬化斑块形成的相关因素。**结果** 三组间性别、年龄、体质指数(BMI)、高血压病程、血尿酸(UA)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);三酰甘油(TG)在斑块形成组高于内膜正常组($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)在内膜增厚组和斑块形成组均低于内膜正常组($P < 0.05$),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、hs-CRP、HbA_{1c} 水平三组间差异有统计学意义,斑块组三个指标均最高,内膜正常组最低($P < 0.01$);IMT 与 LDL-C($r = 0.57, P < 0.01$)、hs-CRP($r = 0.55, P < 0.01$)、HbA_{1c}($r = 0.53, P < 0.01$)呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($r = -0.35, P < 0.01$),与病程、UA、FPG、TC、TG 无相关性;hs-CRP、HbA_{1c}、IMT 为颈动脉粥样硬化斑块形成的独立危险因素($P < 0.05$);hs-CRP 及 HbA_{1c} 水平不稳定斑块患者明显高于稳定斑块患者($P < 0.05$)。**结论** 老年高血压患者血清 hs-CRP、HbA_{1c} 水平升高是颈动脉粥样硬化病变发生的危险因素。

[关键词] 高血压;动脉粥样硬化;C 反应蛋白;血红蛋白 A,糖基化;老年人

中图分类号:R544.1 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.04.001

The relationship between high sensitivity C-reactive protein and glycosylated hemoglobin and carotid atherosclerosis in elderly patients with hypertension Chen Li, Dai Meng, Li Hongqi, Zhang Qi, Yin Changsen, Hu Liqun (Department of Geriatric Medicine, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Hu Liqun, Email: hlqae3005@126.com

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) levels and carotid atherosclerosis in elderly patients with hypertension. **Methods** 159 elderly hypertensive patients underwent carotid ultrasonography, and were divided into three groups according to the carotid intima-media thickness (IMT), normal intima group, intimal thickening group, plaque formation group. Clinical data and biochemical indicators and carotid plaque formation were compared. The correlation between each index and IMT were analyzed, and the risk factors influencing the formation of carotid atherosclerosis plaque were analyzed by Logistic regression. **Results** There were no significant differences in gender, age, BMI, duration of hypertension, UA, FPG and TC between the three groups ($P > 0.05$). The level of triglyceride (TG) in plaque formation group was significantly higher than that in normal endometrium group ($P < 0.05$), while HDL-C in intimal thickening group and plaque formation group was lower than that in normal endometrium group ($P < 0.05$). There were significant differences among the three groups in the levels of LDL-C, hs-CRP and HbA_{1c}. The three indexes were the highest in plaque group and the lowest in normal endometrium group ($P < 0.01$). There were positive correlation between IMT and HDL-C ($r = 0.57, P < 0.01$), hs-CRP ($r = 0.55, P < 0.01$), HbA_{1c} ($P < 0.05$). Hs-CRP, HbA_{1c} and IMT were independent risk factors of carotid atherosclerosis plaque formation ($P < 0.05$). The levels of hs-CRP and HbA_{1c} in patients with unstable plaque were significantly higher than those in patients with stable plaque ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of hs-

基金项目:安徽省公益性联动项目(1604f0804009)

作者简介:陈莉,副主任医师,Email:chenli7703@163.com

通信作者:胡立群,主任医师,Email:hlqae3005@126.com

CRP and HbA_{1c} are the risk factors of carotid atherosclerosis in elderly patients with hypertension.

[**Keywords**] Hypertension; Atherosclerosis; C-reactive protein; Hemoglobin A_{1c}, glycosylated; Aged

颈动脉内膜中层厚度(IMT)作为观测早期动脉粥样硬化的指标已经被普遍运用^[1-3],且有可能成为正常血压者新发高血压的预测因子^[4]。而炎症反应是启动动脉粥样硬化的主要原因之一,血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平升高或能预示老年人群出现新的颈动脉斑块^[5]。糖化血红蛋白(HbA_{1c})在炎症中的作用逐渐揭示,其与高血压和动脉粥样硬化的关系也成为近年来的关注热点^[6]。本研究通过观察hs-CRP、HbA_{1c}等指标与IMT的关系,评价影响老年高血压患者颈动脉粥样硬化斑块形成的相关因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2016年1月至2017年1月在我科住院的老年高血压患者159例,其中男83例,女76例;年龄60~75岁。根据IMT分为三组,内膜正常组53例,内膜增厚组35例,斑块形成组71例。斑块形成组中根据回声特点,又分为稳定性斑块组46例,不稳定性斑块组25例。本研究取得安徽省立医院伦理委员会的批准同意,所有参与研究的患者均签署自愿同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:60岁以上符合《中国高血压防治指南2010》^[7]标准诊断为高血压患者。排除标准:根据临床表现及进一步专科检查,排除肾实质性、肾血管性高血压、内分泌性和睡眠呼吸暂停综合征等继发性高血压,排除感染、自身免疫性疾病等炎症性疾病,排除合并严重脏器功能损害、不能配合检查者。

1.3 研究方法

1.3.1 临床资料采集 记录病史及性别、年龄、体质指数(BMI)、高血压病史等可能与颈动脉粥样硬化相关的其他危险因素的情况。

1.3.2 实验室检查 空腹12 h以上,次日清晨抽

取肘静脉血,测定尿酸(UA)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、hs-CRP、HbA_{1c}等指标。

1.3.3 颈动脉彩色多普勒超声检查 超声科医生专人使用彩色多普勒超声诊断仪高频探头分别探查:双侧颈总动脉、颈内外动脉、椎动脉等处,测量双侧颈总动脉内径,记录IMT、斑块有无及斑块的部位、大小、回声和表面特征等。0.8 mm≤IMT<1.0 mm为内膜正常组;1.0 mm≤IMT<1.2 mm为内膜增厚组;IMT≥1.2 mm为斑块形成组。按照Naghavi等^[8]的标准,颈动脉粥样硬化斑块表面光滑,呈强回声者属于稳定性斑块;斑块表面不光滑,回声强弱不等或呈低回声者属于不稳定性斑块;同时存在上述两种归为不稳定性斑块。

1.4 统计学处理 采用SPSS 22.0进行统计分析,计数资料用率表示,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析用于组间比较,LSD-*t*法用于两两比较。利用方差分析不同IMT患者hs-CRP、HbA_{1c}的差异;应用Pearson等级相关分析IMT与hs-CRP、HbA_{1c}之间的关系;将可能与IMT相关的危险因素行logistic多元回归分析。*P*<0.05差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及生化指标比较 三组患者在性别、年龄、BMI、高血压病程等一般特征资料比较差异均无统计学意义,可比性较好。UA、FPG、TC三组间差异无统计学意义。TG比较,斑块形成组高于内膜正常组(*P*<0.05);HDL-C比较,内膜增厚组和斑块形成组均低于内膜正常组(*P*<0.05),LDL-C、hs-CRP、HbA_{1c}水平三组间均差异有统计学意义,三个指标斑块组均最高,内膜正常组最低(*P*<0.01)。见表1。

表1 各组临床及生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	hs-CRP(mg/L)	HbA _{1c} (%)
内膜正常组	53	64.34±5.81	5.72±0.87	2.28±0.72	2.00±0.57	2.71±0.49	2.81±0.79	5.53±0.86
内膜增厚组	35	65.23±6.32	5.85±1.16	2.38±0.66	1.70±0.57 ^a	3.17±0.80 ^b	3.06±0.78	5.93±1.01
斑块形成组	71	66.73±8.61	5.94±1.14	2.62±0.86 ^a	1.50±0.55 ^b	3.93±0.87 ^{bc}	4.43±1.18 ^{bc}	7.05±1.13 ^{bc}
<i>F</i> 值		1.693	0.653	3.089	11.887	41.658	47.829	36.162
<i>P</i> 值		0.187	0.522	0.048	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:TC为总胆固醇,TG为三酰甘油,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C低密度脂蛋白胆固醇,hs-CRP为超敏C反应蛋白,HbA_{1c}为糖化血红蛋白;与内膜正常组比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.01;与内膜增厚组比较,^c*P*<0.01;下表同

表 2 IMT 与各指标相关性分析 (n = 159)

统计学结果	AGE	BMI	BC	UA	FPG	TC	TG	HDL-C	LDL-C	hs-CRP	HbA _{1c}
r 值	0.06	-0.04	0.15	0.06	0.13	0.09	0.12	-0.35	0.57	0.55	0.53
P 值	0.44	0.61	0.07	0.44	0.12	0.24	0.14	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: AGE 为年龄, BMI 为体质指数, BC 为病程, UA 为尿酸, FPG 为空腹血糖

2.2 IMT 与各指标相关性分析 Pearson 相关性分析显示, IMT 与 LDL-C ($r = 0.57, P < 0.01$)、hs-CRP ($r = 0.55, P < 0.01$)、HbA_{1c} ($r = 0.53, P < 0.01$) 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关 ($r = -0.35, P < 0.01$), 与病程、UA、FPG、TC、TG 无相关性。见表 2。

2.3 颈动脉血管病变影响因素 以患者颈动脉血管是否有病变作因变量, 以年龄、BMI、病程、UA、FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、hs-CRP、HbA_{1c} 及 IMT 作自变量行多因素 logistic 回归分析, 结果显示 LDL-C、hs-CRP 和 IMT 是颈动脉粥样硬化斑块形成的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 颈动脉血管病变影响因素分析 (n = 159)

影响因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	OR (95% CI) 值	P 值
LDL-C	-0.74	0.28	7.17	0.48 (0.28 ~ 0.82)	0.007
hs-CRP	0.43	0.19	4.92	1.54 (1.05 ~ 2.25)	0.027
IMT	3.15	1.48	4.52	23.21 (1.28 ~ 422)	0.034

注: IMT 为内膜中层厚度

2.4 不同斑块类型患者 hs-CRP、HbA_{1c} 水平比较 稳定斑块患者有 46 例, 不稳定斑块患者有 25 例。不稳定斑块组患者 hs-CRP 和 HbA_{1c} 水平明显高于稳定斑块组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

3 讨论

高血压是心脑血管疾病重要而独立的危险因素, 持续作用于动脉壁引起一系列病理改变, 包括血管内膜和中层增厚、血管壁粥样硬化进而导致血管狭窄。脑血管病变的严重性一定程度上可从颈动脉病变的严重程度反映出来, 超声检测颈动脉 IMT 可

作为早期动脉粥样硬化有效的检测方法^[9], 对预测心脑血管事件的发生具有重要临床意义^[10]。研究显示, 70 岁以上人群中无症状颈动脉狭窄 (ACAS) 患病率女性约为 7%, 男性约为 12.5%, ACAS 患者发生同侧颈动脉缺血性中风, 急性冠状动脉事件和血管性死亡的风险增加^[11]。

炎症是影响动脉粥样硬化的发生和进展的重要因素。hs-CRP 是炎症反应的敏感指标。Stone 等^[12]认为, hs-CRP 是通过直接影响斑块发生发展的速率, 即使 hs-CRP 值在正常范围内, 动脉硬化也会随着 hs-CRP 水平的升高而加速。本研究发现, hs-CRP 在随着动脉硬化程度而升高, 从斑块类型上看, hs-CRP 在不稳定斑块组水平更高, 回归分析则进一步证实 hs-CRP 是颈动脉粥样硬化斑块形成的独立危险因素, 这与有关研究一致^[13], 提示 hs-CRP 作为炎性指标之一, 在动脉粥样硬化进程中起重要作用。

我国流行病学调查发现 2 型糖尿病患者 HbA_{1c} 浓度与颈动脉斑块不稳定程度呈一定相关性^[14]。另有学者以健康体检者为观察对象, 同样发现 HbA_{1c} 与 IMT 异常, 特别是斑块形成密切相关性^[15]。Lee 等^[16]的研究显示, 在血糖正常的老年人群 HbA_{1c} 与颈动脉硬化依然存在一定程度的相关。本研究中, IMT 随着 HbA_{1c} 水平升高而增加, 且不稳定斑块患者 HbA_{1c} 水平比稳定性斑块者显著升高, 提示 HbA_{1c} 可能在老年高血压患者中参与颈动脉粥样硬化的发生发展, 并且在一定程度上反映了动脉硬化的进程。

本研究以老年高血压患者为对象, 对颈动脉血

表 4 不同类型斑块患者 hs-CRP、HbA_{1c} 水平分析 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	hs-CRP (mg/L)	HbA _{1c} (%)
稳定斑块组	46	5.90 ± 1.14	2.55 ± 0.90	1.52 ± 0.56	4.02 ± 0.9	4.11 ± 1.10	6.80 ± 1.04
不稳定斑块组	25	6.02 ± 1.16	2.74 ± 0.78	1.46 ± 0.53	3.76 ± 0.8	5.01 ± 1.13	7.50 ± 1.19
t 值		-0.44	-0.93	0.45	1.21	-3.26	-2.56
P 值		0.665	0.356	0.655	0.232	0.002	0.013

管病变情况与 hs-CRP 和 HbA_{1c} 的关系进行研究,结果显示:hs-CRP、HbA_{1c} 水平与 IMT 呈正相关,hs-CRP、HbA_{1c}、IMT 独立影响颈动脉粥样硬化斑块形成,hs-CRP 及 HbA_{1c} 水平与斑块稳定性呈正相关。

参考文献

- [1] TORRES F S, FUCHS S C, MAESTRI M K, et al. Association between carotid intima-media thickness and retinal arteriolar and venular diameter in patients with hypertension: a cross-sectional study [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(1):134-138.
- [2] ARAGÓNSÁNCHEZ J, LÁZAROMARTÍNEZ J L. Factors associated with calcification in the pedal arteries in patients with diabetes and neuropathy admitted for foot disease and its clinical significance [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2013, 12(4):252-255.
- [3] LEE Y H, SHIN M H, KWEON S S, et al. Normative and mean carotid intima-media thickness values according to metabolic syndrome in Koreans; the Namwon study [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1):230-236.
- [4] TAKASE H, SUGIURA T, MURAI S, et al. Carotid intima-media thickness is a novel predictor of new onset of hypertension in normotensive subjects [J]. *Medicine*, 2017, 96(31):e7710.
- [5] MOLINO-LOVA R. High sensitivity c-reactive protein predicts the development of new carotid artery plaques in older persons [J]. *Nut Metab Cardiovas*, 2011, 21(10):776-782.
- [6] DERA KHSHAN A, BAGHERZADEH-KHIABANI F, ARSHI B, et al. Different combinations of glucose tolerance and blood pressure status and incident diabetes, hypertension, and chronic kidney disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(8):e003917.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(7):579-616.
- [8] NAGHAVI M, LIBBY P, FALK E, et al. From vulnerable

- plaque to vulnerable patient a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I [J]. *Circulation*, 2003, 108(14):1664-1672.
- [9] NIIRANEN T J, KALESAN B, LARSON M G, et al. Aortic-brachial arterial stiffness gradient and cardiovascular risk in the community: the Framingham Heart study [J]. *Hypertension*, 2017, 69(6):1022-1028.
- [10] LOU Y, LI B, SU L, et al. Association between body mass index and presence of carotid plaque among low-income adults aged 45 years and older: a population-based cross-sectional study in rural China [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46):81261-81272.
- [11] MILLON A, BOUSSEL L, BREVET M, et al. Clinical and histological significance of gadolinium enhancement in carotid atherosclerotic plaque [J]. *Stroke*, 2012, 43(11):3023-3028.
- [12] STONE P A, JENNA K. The Relationship of serum c-reactive protein level with the risk and progression of coronary and carotid atherosclerosis [J]. *Semin Vasc Surg*, 2015, 27(3):138-142.
- [13] 珠勒皮亚·司马义, 陈玉岚, 布海力且木·买买提. 原发性高血压老年患者 C-反应蛋白、同型半胱氨酸水平变化与颈动脉粥样硬化、左室肥厚关系 [J]. *中国临床保健杂志*, 2013, 16(1):1-3.
- [14] 张润华, 刘改芬, 王伊龙, 等. 社区 2 型糖尿病人群中糖化血红蛋白与颈动脉斑块的相关性研究 [J]. *中国卒中杂志*, 2016, 13(8):659-664.
- [15] 周松伟, 唐宗青, 张小斌. 健康体检人群糖化血红蛋白与颈动脉内中膜厚度的关系 [J]. *检验医学*, 2017, 32(12):1124-1127.
- [16] LEE Y H, SHIN M H, CHOI J S, et al. HbA_{1c} is significantly associated with arterial stiffness but not with carotid atherosclerosis in a community-based population without type 2 diabetes: the Dong-gu study [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 247(4):1-6.

(收稿日期:2018-04-02)