

血清同型半胱氨酸、尿酸、血清胱抑素对中老年人原发性高血压合并左心室肥厚的影响

韩萌¹, 习玲², 陈李娟¹

1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院老年病科

[摘要] **目的** 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、尿酸(UA)、血清胱抑素(Cys)与中老年人原发性高血压患者左心室肥厚的关系。**方法** 收集2016年9月至2019年9月在山西医科大学第一医院诊治的原发性高血压患者342例。详细记录患者性别、年龄、血压分级、病程、家族史、身高、体重、Hcy、UA、Cys及其他生化指标。回顾超声心动图检查并计算出左心室质量指数(LVMI),根据超声心动图诊断左心室肥厚标准,将所有患者分为左心室肥厚组(HLVM组,107例)和非左心室肥厚组(NLVM组,235例)。统计学分析组间患者临床指标的差异、原发性高血压合并左心室肥厚的独立危险因素及血液生化指标判断左心室肥厚的价值。**结果** 不同组间患者的性别、血压分级、吸烟史、家族史、病程、体重指数(BMI)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、空腹血糖(FBG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、舒张压(DBP)差异无统计学意义($P > 0.05$),而年龄、UA、Cys、Hcy、左心室射血分数(LVEF)、收缩压(SBP)、脉压差异显著,差异有统计学意义($P < 0.05$)。二元 logistic 回归结果显示 UA、Cys、Hcy、LVEF、脉压是左心室肥厚的独立因素。UA、Cys、Hcy 诊断左心室肥厚的 ROC 曲线下面积分别为 0.633、0.660、0.687,3 个指标联合诊断左心室肥厚的 ROC 曲线下面积为 0.726。**结论** 血清 UA、Cys、Hcy 是原发性高血压合并左心室肥厚的独立危险因素。与 UA、Cys 相比,Hcy 在判断原发性高血压合并左心室肥厚中的价值更高。与单个指标相比,3 个指标联合判断原发性高血压合并左心室肥厚的价值最高。

[关键词] 原发性高血压;心肌病,肥厚性;半胱氨酸;尿酸

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.03.018

A study on the correlation between serum Hcy, UA, Cys and primary hypertension with left ventricular hypertrophy in the middle aged and elderly patients

Han Meng*, Xi Ling, Chen Lijuan

* The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding author: Xi Ling, Email: xiling9002@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between serum homocysteine (Hcy), uric acid (UA), serum cystatin (Cys) and primary hypertension with left ventricular hypertrophy in the middle aged and elderly patients. **Methods** A total of 342 patients with primary hypertension diagnosed and treated in the first hospital of Shanxi Medical University from September 2016 to September 2019 were collected. The patient's clinical data, including gender, age, blood pressure grade, course of diseases, family history, height, weight, Hcy, UA, Cys and other biochemical indicators, were recorded. Left ventricular mass index (LVMI) was calculated according to the relevant data in echocardiography. All patients were divided into left ventricular hypertrophy group (HLVM group, $n = 107$) and non-left ventricular hypertrophy group (NLVM group, $n = 235$) according to echocardiographic criteria for diagnosis of left ventricular hypertrophy. Statistical analyses of the difference in clinical indicators between the two groups, the independent risk factors of primary hypertension with left ventricular hypertrophy and the value of blood biochemical indicators to determine left ventricular hypertrophy were done. **Results** Among different groups, there was no significant difference in gender, blood pressure grade, smoking history, family history, course of disease, BMI, Cr, BUN, FBG, HDL-C, LDL-C, TG, TC and DBP ($P > 0.05$). but there were significant differences in age, UA, Cys, Hcy, LVEF, SBP and pulse pressure ($P < 0.05$). Logistic regression showed that UA, Cys, Hcy, LVEF and pulse pressure were the independent factors of left ventricular hy-

作者简介:韩萌,硕士研究生,Email:1131091814@qq.com

通信作者:习玲,主任医师,硕士研究生导师,Email:xiling9002@163.com

perthrophy. The area under ROC of UA, Cys and Hcy in the diagnosis of left ventricular hypertrophy was 0.633, 0.660 and 0.687, respectively. The area under ROC of the joint value of three indexes in the diagnosis of left ventricular hypertrophy was 0.726. **Conclusions** Serum UA, Cys and Hcy are the independent risk factors of primary hypertension with left ventricular hypertrophy. Compared with UA and Cys, Hcy has a higher value in judging left ventricular hypertrophy. Compared with a single index, the combination of the three indexes has the highest value in judging left ventricular hypertrophy.

[**Keywords**] Essential hypertension; Cardiomyopathy, hypertrophic; Cysteine; Uric acid

高血压是心脑血管疾病发生发展的首要高危因素。随着高血压患病人数的增加,心脑血管疾病的发病率和病死率呈现出逐年上升的趋势,严重威胁着我国人口的生存质量和寿命^[1]。原发性高血压是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征。心脏是高血压病最常损害的靶器官之一,可以引起左心室肥厚(LVH),进而导致心肌缺血、心源性猝死、心力衰竭、心律失常等多种心血管疾病的发生风险增加^[2-4]。因此,尽早发现高血压合并左心室肥厚的患者并予以恰当的干预对延缓疾病进展具有积极作用。

左心室质量指数(LVMI)是判断左心室肥厚的特异性指标。该指数在临床上无法直接获取,需行超声心动图检查出相关指标,然后通过后期计算得到。由于其计算过程较为复杂,所以不便于临床应用。由此可见寻找可靠的实验室标志物对高血压合并左心室肥厚的早期诊断及治疗具有非常重要的作用。前期研究发现血液中同型半胱氨酸(Hcy)、尿酸(UA)、血清胱抑素(Cys)等^[5-10]常见指标与高血压合并左心室肥厚的关系密切,是判断患者合并左心室肥厚的血清学指标。然而,目前关于Hcy、UA、Cys这3个指标联合判断高血压患者合并左心室肥厚的研究鲜有报道。本文主要通过回顾性分析原发性高血压患者的临床资料,探讨Hcy、UA、Cys及三者联合指标在判断中老年高血压患者是否合并左心室肥厚中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2016年9月至2019年9月在山西医科大学第一医院诊治的原发性高血压患者342例,详细记录患者性别、年龄、血压分级、病程、吸烟史、家族史及入院时血压、体重、身高等基础资料并计算体重指数(BMI)和脉压。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①原发性高血压诊断标准符合《中国高血压防治指南2010》^[11]的患者;②年龄 ≥ 45 岁的患者;③病例资料完整的患者。排除标准:①继发性高血压的患者;②伴有其他包括

心脏瓣膜病、肥厚型心肌病、扩张型心肌病、冠心病、糖尿病、肝肾原发疾病、自身免疫性疾病及恶性肿瘤的患者;③近期服用过叶酸或类似药物的患者。本研究遵循的程序符合2013年修订的《世界医学协会赫尔辛基宣言》要求。

1.3 血液生化指标 收集所有患者Hcy、UA及Cys、空腹血糖(FBG)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、三酰甘油(TC)、总胆固醇(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等生化指标。

1.4 研究方法和诊断标准 所有患者已行超声心动图检查。收集超声心动图检测指标如左心室舒张末期内径(LVDd)、室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室射血分数(LVEF)等。左心室肥厚的诊断标准为:男性LVMI ≥ 125 g/m²,女性LVMI ≥ 120 g/m²。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件分析数据。计数资料以例数表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 比较,采用独立样本 t 检验;多因素分析采用二元logistic回归分析。受试者工作特征(ROC)曲线比较血液指标在判断左心室肥厚中的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HLVM组与NLVM组患者临床资料比较 根据LVMI值及左心室肥厚的诊断标准,将342例患者分为左心室肥厚组(HLVM组)与非左心室肥厚组(NLVM组),其中HLVM组107例,NLVM组235例。不同组间患者的性别、病程、体重指数(BMI)、吸烟史、家族史、血压分级、舒张压(DBP)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);而年龄、收缩压(SBP)、脉压比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 HLVM组与NLVM组患者生化指标比较 HLVM组与NLVM组患者的血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、空腹血糖(FBG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)比较,差异无统计学意义

表1 HLVM组与NLVM组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟史(例)		家族史(例)		血压分级(例)			SBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	DBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	脉压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)
		男	女				无	有	无	有	1级	2级	3级			
HLVM组	107	54	53	65.97 ± 10.37	11.42 ± 10.62	24.94 ± 3.34	76	31	83	24	5	22	80	150.63 ± 18.71	82.53 ± 13.53	68.09 ± 18.22
NLVM组	235	107	128	62.37 ± 10.25	9.47 ± 8.92	25.25 ± 3.10	177	58	158	77	16	59	160	139.45 ± 13.81	85.43 ± 13.30	54.02 ± 13.89
χ^2 或t值		0.719		2.999	1.656	-0.855	0.703		3.774		1.655			5.530	-1.861	7.107
P值		0.397		0.003	0.099	0.393	0.402		0.052		0.437			<0.001	0.064	<0.001

注:HLVM组为左心室肥厚组;NLVM组为非左心室肥厚组;BMI为体重指数;DBP为舒张压;SBP为收缩压;1 mmHg = 0.133 kPa。

表2 HLVM组与NLVM组生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	FBG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	UA ($\mu\text{mol/L}$)	Cys (mg/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	LVEF (%)
HLVM组	107	68.79 ± 23.48	5.09 ± 1.06	5.49 ± 1.77	1.09 ± 0.25	2.87 ± 0.74	4.66 ± 0.92	1.75 ± 0.78	317.08 ± 65.24	1.01 ± 0.32	22.29 ± 13.48	64.89 ± 6.77
NLVM组	235	66.20 ± 12.53	4.85 ± 1.24	5.25 ± 0.83	1.16 ± 0.34	2.88 ± 0.83	4.61 ± 1.03	1.80 ± 0.95	286.67 ± 51.17	0.89 ± 0.17	16.07 ± 6.33	67.35 ± 6.57
t值		1.327	1.708	1.336	-1.745	-0.165	0.424	-0.453	4.262	4.391	4.548	-3.182
P值		0.185	0.089	0.184	0.082	0.869	0.672	0.651	<0.001	<0.001	<0.001	0.002

注:HLVM组为左心室肥厚组;NLVM组为非左心室肥厚组;Cr为肌酐;BUN为尿素氮;FBG为空腹血糖;HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇;TC为总胆固醇;TG为三酰甘油;UA为尿酸;Cys为胱抑素;Hcy为同型半胱氨酸;LVEF为左心室射血分数。

($P > 0.05$)。2组患者UA、Cys、Hcy、LVEF比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 原发性高血压合并左心室肥厚的独立影响因素 进一步应用多因素 logistic 回归分析,对LVMI变量赋值(HLVM = 1, NLVM = 0),以LVMI为因变量,以年龄、UA、Cys、Hcy、LVEF、SBP、脉压为自变量,纳入二元 logistic 回归方程,结果显示:UA($OR = 1.007, 95\% CI: 1.002 \sim 1.012$)、Cys($OR = 6.539, 95\% CI: 1.450 \sim 29.492$)、Hcy($OR = 1.056, 95\% CI: 1.021 \sim 1.093$)、LVEF($OR = 0.943, 95\% CI: 0.904 \sim 0.984$)、脉压($OR = 1.055, 95\% CI: 1.035 \sim 1.075$)是左心室肥厚的独立影响因素,其中UA、Cys、Hcy、脉压是独立危险因素,而LVEF是独立保护因素。见表3。

表3 原发性高血压合并左心室肥厚的独立影响因素

因素	β 值	标准误	Wald χ^2 值	P值	OR值(95% CI)
UA	0.007	0.003	6.508	0.011	1.007(1.002 ~ 1.012)
Cys	1.870	0.769	5.969	0.015	6.539(1.450 ~ 29.492)
Hcy	0.055	0.017	9.752	0.002	1.056(1.021 ~ 1.093)
LVEF	-0.059	0.022	7.440	0.006	0.943(0.904 ~ 0.984)
脉压	0.053	0.009	31.850	<0.001	1.055(1.035 ~ 1.075)

注:UA为尿酸;Cys为胱抑素;Hcy为同型半胱氨酸;LVEF为左心室射血分数。

2.4 ROC曲线比较血液指标在判断左心室肥厚中的价值 选取UA、Cys、Hcy绘制ROC曲线,并计算

曲线下的面积(AUC)。ROC曲线下AUC分别为0.633、0.660、0.687,95%CI分别为0.566~0.700、0.601~0.719、0.626~0.747。为了进一步明确联合UA、Cys、Hcy三项指标在预测左心室肥厚中的价值,以LVMI为因变量,以UA、Cys、Hcy为自变量,进行logistic回归得出预测概率(即联合指标值),利用联合指标值绘制ROC曲线,曲线下AUC为0.726,95%CI为0.667~0.784。因此,与UA、Cys相比,Hcy判断患者左心室肥厚的价值更高。与单个指标相比,联合指标值判断患者左心室肥厚的价值最高。

3 讨论

Hcy是含硫非蛋白氨基酸,为甲硫氨酸和半胱氨酸代谢的中间产物^[12]。近年来,高Hcy作为一种新的心血管疾病的危险因素日益受到学者们的广泛关注^[13-15]。文献^[16]报道提示其导致心血管疾病发生的可能机制如下:Hcy的内皮细胞毒性作用;促凝血作用;炎症细胞活化作用等。值得注意的是,Hcy与高血压具有相互协同作用。何广彦^[17]发现高血压前期人群中Hcy的水平较正常人群高,证实Hcy与高血压前期的关系密切。徐希平^[18]的研究指出我国高血压患者中H型高血压比例约占80.3%,且1/3的高血压患者都伴有左心室肥厚。Alter等^[19]研究发现Hcy在一定程度上参与了左室心室肥厚。贺琳等^[20]研究发现Hcy是高血压伴左心室肥厚的

独立危险因素。本研究也得出了类似的结论,Hcy是中老年人原发性高血压合并左心室肥厚的独立危险因素,且与UA、Cys相比,Hcy判断患者合并左心室肥厚的价值更高。张志敏等^[21]的基础研究发现血清高Hcy浓度可促使心肌细胞内质网应激(ERS)加重,导致ERS相关因子GRP78及CHOP表达失衡,促凋亡因子CHOP表达占优势,导致左室肥厚程度加重。因此,ERS可能是高Hcy引起高血压患者左心室肥厚的潜在分子机制。

UA是嘌呤代谢的最终产物,作为一种抗氧化剂,UA在一定条件下可以转化为促氧化剂而促进氧化应激,这可能是其参与心血管疾病病理生理过程的潜在机制^[22]。Wu等^[23]的研究发现高UA水平与高血压的程度呈正相关。众所周知,对于高血压患者,血压水平的持续升高会造成肾脏功能不同程度的损害,进而表现为UA水平升高,且两者具有相互促进的作用。前期研究发现高尿酸血症与肾脏移植术后患者的左心室肥厚有关^[24]。另外,一项纳入619名受试者的前瞻性研究表明,高UA与左心室肥厚独立相关,且UA是预测心血管疾病发生风险的重要指标^[8]。本研究也发现了左心室肥厚组患者的UA较非左心室肥厚组高,差异显著。logistic回归分析表明UA是原发性高血压伴左心室肥厚的独立危险因素。其判断患者发生左心室肥厚的ROC曲线下面积为0.633。

Cys是一种低分子量蛋白,在评价早期急性肾损伤及慢性肾脏病肾损害方面与肌酐相比有明显的优势^[25]。近些年来其在预测心血管疾病患者的发病率和预后方面的价值受到广泛的重视。前期研究已经发现,高血压伴左心室肥厚组的Cys水平明显比高血压不伴左心室肥厚组高,Cys水平是高血压伴左心室肥厚的独立危险因素^[9-10]。本研究中,左心室肥厚组的Cys高于非左心室肥厚组,差异有统计学意义。logistic回归分析表明Cys水平是原发性高血压伴左心室肥厚的独立危险因素,其判断患者发生左心室肥厚的ROC曲线下面积为0.660。

综上所述,血清Hcy、UA、Cys均与原发性高血压的左心室肥厚的关系密切,是影响左心室肥厚的独立危险因素。Hcy在判断原发性高血压合并左心室肥厚中的价值高于UA、Cys。与单个指标相比,3个指标联合判断原发性高血压合并左心室肥厚中的价值最高。与超声心动图相比,这些血液生化指标简单、经济,临床应用便利,有望成为评估原发性高

血压是否合并左心室肥厚的有效指标。

参 考 文 献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [2] LIND L,SUNDSTRÖM J. Change in left ventricular geometry over 10 years in the elderly and risk of incident cardiovascular disease[J]. J Hypertens,2019,37(2):325-330.
- [3] KOREN M J,DEVEREUX R B,CASALE P N, et al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension[J]. Ann Intern Med,1991,114(5):345-352.
- [4] DUNN F G,PRINGLE S D. Sudden cardiac death,ventricular arrhythmias and hypertensive left ventricular hypertrophy[J]. J Hypertens,1993,11(10):1003-1010.
- [5] PEER M,BOAZ M,ZIPORA M, et al. Determinants of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients:identification of high-risk patients by metabolic,vascular,and inflammatory risk factors[J]. Int J Angiol,2013,22(4):223-228.
- [6] JOSEPH J,JOSEPH L,SHEKHAWAT N S, et al. Hyperhomocysteinemia leads to pathological ventricular hypertrophy in normotensive rats[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2003,285(2):H679-H686.
- [7] CUSPIDI C,FACCHETTI R,BOMBELLI M, et al. Uric acid and new onset left ventricular hypertrophy:findings from the PAMELA Population[J]. Am J Hypertens,2017,30(3):279-285.
- [8] IWASHIMA Y,HORIO T,KAMIDE K, et al. Uric acid, left ventricular mass index,and risk of cardiovascular disease in essential hypertension[J]. Hypertension,2006,47(2):195-202.
- [9] 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.
- [10] PRATS M,FONT R,BARDAJÍ A, et al. Cystatin C and cardiac hypertrophy in primary hypertension[J]. Blood Press,2010,19(1):20-25.
- [11] 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.
- [12] JAKUBOWSKI H. Homocysteine editing,thioester chemistry,coenzyme a,and the origin of coded peptide synthesis[J]. Life (Basel),2017,7(1):6.
- [13] 王丹,殷晓明,唐文娟,等.脂蛋白(a)、同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白和颈动脉内膜中层厚度与高血压合并冠心病相关性研究[J].中国临床保健杂志,2021,24(1):63-67.
- [14] 李红旗,胡立群,徐艳龙,等.老年高血压患者同型半胱氨酸水平与心率变异的相关性[J].中国临床保健杂志,2017,20(4):379-382.
- [15] 古丽斯亚木·阿布都外力,赵利,依尔夏提·吐合塔苏尼,等.不同射血分数慢性心力衰竭患者踝臂指数与N末端-B型脑钠