

同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平与高血压病及高血压脑出血的相关性

孙 玑, 杨水泉

(佛山市三水区人民医院神经内科, 广东省佛山市 528100)

[关键词] 同型半胱氨酸; 胱抑素 C; 高血压病; 高血压脑出血

[摘要] **目的** 研究同型半胱氨酸、胱抑素 C 与高血压病及高血压脑出血的相关性。**方法** 将研究对象分为高血压脑出血组(108 例)、单纯高血压组(100 例)和正常对照组(100 例), 检验其血中同型半胱氨酸、胱抑素 C、总胆固醇、甘油三酯水平。**结果** 高血压脑出血组及单纯高血压组同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平高于正常对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。高血压脑出血组同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平高于单纯高血压组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。同型半胱氨酸、胱抑素 C 与总胆固醇、甘油三酯均无相关性($P > 0.05$)。**结论** 监测同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平对早期防治高血压及脑出血有重要意义。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Correlative Research Between Homocysteine, Cystatin C and Patients with Essential Hypertension and Hypertensive Intracerebral Hemorrhage

SUN Yu, and YANG Shui-Quan

(Department of Neurology, Sanshui District People's Hospital of Foshan City, Foshan, Guangdong 528100, China)

[KEY WORDS] Homocysteine; Cystatin C; Essential Hypertension; Hypertensive Intracerebral Hemorrhage

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between homocysteine (Hcy), cystatin C (Cys C) and patients with essential hypertension and hypertensive intracerebral hemorrhage. **Methods** Subjects were divided in to hypertensive intracerebral hemorrhage group (108 cases), essential hypertension group (100 cases) and control group (100 cases), and their cystatin C, homocysteine and total cholesterol (TC) and triglycerides (TG) were surveyed. **Results**

The patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and essential hypertension had higher levels of Hcy and Cys C than the control group ($P < 0.05$). The patients with hypertensive intracerebral hemorrhage had higher levels of Hcy and CysC than the essential hypertension group ($P < 0.05$). There was no correlation between Hcy and CysC with TC and TG ($P > 0.05$). **Conclusion** Cystatin C, Homocysteine determination have important significance to early prevention and treatment of hypertension and cerebral hemorrhage.

高血压脑出血是在原发性高血压病情况下发生的脑实质内出血, 致残率高、死亡率高, 其致残和死亡原因主要为急性颅内血肿的占位效应和出血本身对脑组织及血管引起的一系列病理损害^[1]。血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)与血管病变存在一定的相关性^[2]。血清胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 的表达失衡是动脉瘤和动脉粥样硬化发生

与发展的重要原因^[3], Cys C 在血管损害中起重要作用。对于 Hcy、Cys C 与高血压脑出血之间是否存在相关性仍然存在争论。因此, 本研究观察了血浆 Hcy、血清 Cys C 水平升高是否会造成高血压患者出现血管病变, 探讨能否通过监测上述指标达到及早预防脑出血的效果。

[收稿日期] 2014-01-06

[基金项目] 佛山市卫生局科研项目(2012331)

[作者简介] 孙玑, 硕士, 主治医师, 研究方向为脑血管疾病的诊断与治疗, E-mail 为 qiouqiou1981@tom.com。杨水泉, 本科, 主任医师, 研究方向为脑血管疾病的诊断与治疗。

1 对象与方法

1.1 研究分组

高血压脑出血组 108 例,为 2011 年 10 月至 2013 年 10 月本院神经内科收治的脑出血患者,其中男 64 例,女 44 例,年龄 39~85 岁,平均 56.00 ± 12.32 岁。起病后 24 h 内入院,诊断符合第 4 届全国脑血管病会议制定的标准^[4],并经头颅 CT 证实脑出血量均为 15~30 mL。不包括非血管性脑卒中、先天性或获得性心脏病、脑血管畸形、由创伤或血管夹层造成的脑血管破裂出血、感染、代谢性疾病、胶原性疾病、脑肿瘤。单纯高血压组 100 例,为同期就诊于我院的单纯高血压病患者,其中男 61 例,女 39 例,年龄 40~88 岁,平均 59.85 ± 9.96 岁,符合 2010 年中国高血压防治指南^[5] 建议的诊断标准,除外继发性高血压和心、脑、肺、肾、肝等重要脏器疾病,及糖尿病、内分泌代谢性疾病、风湿性疾病、近期感染、妊娠和哺乳期妇女、近半年内服用避孕药、酗酒以及恶性肿瘤。正常对照组 100 例,为同期就诊于我院的健康体检者,其中男 60 例,女 40 例,年龄 39~86 岁,平均 58.14 ± 10.23 岁,排除既往心脑血管等方面疾病。3 组在性别、年龄等方面

表 1. 3 组研究对象 Hcy、Cys C、TC、TG 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of Hcy, Cys C, TC, TG levels in the three groups ($\bar{x} \pm s$)

分 组	例数	Hcy (μmol/L)	Cys C (mg/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常对照组	100	11.95 ± 2.12	0.94 ± 0.21	4.15 ± 0.69	1.41 ± 0.32
单纯高血压组	100	17.09 ± 8.57 ^a	1.65 ± 0.32 ^a	4.34 ± 0.78	1.53 ± 0.64
高血压脑出血组	108	25.64 ± 4.98 ^{bc}	2.39 ± 0.55 ^{bc}	4.87 ± 0.82 ^a	2.15 ± 0.48 ^a

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与单纯高血压组比较。

2.2 相关性分析

Hcy 与 TC、TG 及 Cys C 与 TC、TG 均无相关性 ($P > 0.05$; 表 2)。

表 2. Hcy、Cys C 与 TC、TG 之间的相关性分析

Table 2. Correlation analysis between Hcy, Cys C and TC, TG

因 素	Hcy		Cys C	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TC	0.071	>0.05	0.082	>0.05
TG	0.099	>0.05	0.105	>0.05

3 讨 论

研究表明高 Hcy 血症是动脉粥样硬化及其血管并发症的独立危险因素^[6]。血清 Hcy 水平异常升高

差异均无显著性意义,具有可比性。

1.2 生物化学指标检测

抽取清晨空腹静脉血(高血压脑出血组均为起病第 3 天抽血),其中 2 mL 加入 EDTA 抗凝管中,分离血浆后以荧光偏振免疫分析法测定 Hcy; 2 mL 用肝素抗凝后用乳胶颗粒增强免疫比浊法测定 Cys C; 3 mL 进行总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 测定。

1.3 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用两独立样本的 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。采用直线相关分析检验变量间的相关性。 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结 果

2.1 Hcy、Cys C、TC 和 TG 水平比较

高血压脑出血组 Hcy、Cys C 均明显高于正常对照组和单纯高血压组 ($P < 0.05$),高血压脑出血组和单纯高血压组 TC、TG 均高于正常对照组,但仅高血压脑出血组与正常对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 1)。

的主要原因为机体细胞内出现了 Hcy 代谢紊乱。高 Hcy 血症引发心脑血管病变的发病机理还未彻底研究清楚,大多数学者认为,其发病机制与自由基的生成、对血管内皮细胞损伤、影响平滑肌功能、促进纤溶和凝血机制等密切相关^[7],主要机制为:(1)Hcy 发生氧化作用,有大量的过氧化氢产生,过氧化氢是一种氧自由基,具有极强的毒性,对小血管内皮细胞具有巨大的破坏和损伤作用,结果导致血管内皮细胞出现了骨架结构的异常改变,使得血管内壁变粗糙且增厚,严重时可产生血管闭塞;(2)Hcy 具有刺激血管平滑肌细胞增殖、促进低密度脂蛋白发生氧化、使泡沫细胞增多等多种作用,进而促成动脉粥样硬化。所有这些变化和高血压病及原发性高血压性脑出血病变的病理改变极其接近或相似。

近几年来,Hcy 与原发性高血压病的关系日益

受到重视。石蕊等^[8]发现血浆 Hcy 水平升高与高血压病患者动脉僵硬度的发生发展密切相关。研究发现血浆 Hcy 水平大于 18 $\mu\text{mol/L}$ 的人患高血压病的危险性是 Hcy 正常人的 3 倍^[9]。本研究结果也显示,单纯高血压组、高血压脑出血组 Hcy 显著高于正常对照组,提示高 Hcy 与高血压发病密切相关。因此,检测血浆 Hcy 水平对原发性高血压疾病的预防、诊断、治疗具有重要临床价值。相关分析结果表明,Hcy 与 TC、TG 均无相关性。我们的研究还发现,高血压脑出血组 Hcy 显著高于单纯高血压组,说明血清 Hcy 水平同脑出血的发病存在非常大的关联性,表明 Hcy 有可能是高血压脑出血的一个重要致病原因和危险因素,对血清 Hcy 升高的高血压病患者尤其要密切关注,早期采取针对性治疗,以预防脑出血的发生。

Cys C 是体内含量丰富的蛋白酶抑制剂,由机体有核细胞产生,抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性。目前,根据 Cys C 特有的生物学特性,其已被认为是较为理想的反映肾脏功能状态的标志性指标^[10]。近年来许多研究发现,Cys C 与心脑血管疾病事件密切相关^[11]。Xiao 等^[12]通过研究得出结论,血清 Cys C 水平升高是大量脑出血的独立危险因素。国外不少研究探讨了 Cys C 与血压之间的关系。一项关于糖尿病患者 15 年队列研究显示,在控制了年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、糖化血红蛋白和基础收缩压和舒张压后,Cys C 与 15 年随访期间高血压患病率相关^[13]。本研究结果显示,单纯高血压组及高血压脑出血组血 Cys C 浓度明显高于正常对照组,且高血压脑出血组血 Cys C 浓度高于单纯高血压组。相关性分析结果显示,Cys C 与 TC、TG 均无相关性。综合分析认为,血清 Cys C 水平与高血压脑出血关系密切,其机制可能为脑出血患者在脑血管破裂前,血管已经存在病变,无论是动脉瘤还是动脉粥样硬化,都有组织蛋白酶的活跃表达,相应的就有组织蛋白酶抑制物 Cys C 的上调,血清中 Cys C 因此升高;脑出血时脑脊液中 Cys C 经发生病理改变的血脑屏障进入血液循环中,使血清 Cys C 升高;出血后局部脑组织、血液循环发生障碍,植物神经和内分泌功能紊乱,可出现一系列应激反应,同时抗利尿激素、肾素、血管紧张素分泌合成亢进,使肾血流量减少,肾小球滤过率下降^[14],Cys C 排出减少。所以,通过测定血清 Cys C 水平可对原发性高血压病人靶器官损害程度作出评估,对高血压的预后评估及临床治疗有一定的指导意义。建议医护人员对血清 Cys C 升高的高

血压病患者密切关注,早期干预。

本研究显示高血压及高血压脑出血患者的血脂水平均有不同程度的升高,但 Hcy 及 Cys C 水平与血脂水平均无相关性,由此可见,Hcy 及 CysC 水平是脑出血发生的独立危险因素且独立于血脂等传统危险因素之外。早期密切关注并干预血清 Hcy、CysC 的水平,对于控制高血压、预防卒中可提供新的思路和发挥积极作用。目前,国内外探讨上述两者关系的研究尚无定论,需设计更合理、样本量更大、说服力更强的研究以确定两者的关系。

[参考文献]

- [1] Carlberg B, Nilsson PM. Hypertension in the elderly: what is the goal blood pressure target and how can this be attained[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2010, 12(5): 331-334.
- [2] Scoot CH, Sutton MS. Homocysteine: evidence for a relationship with cardiovascular disease[J]. *Cardiol Rev*, 1999, 7(2): 101.
- [3] Eriksson P, Deguchi H, Samnegård A, et al. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(3): 551-557.
- [4] 中华医学会第 4 次脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 381.
- [5] 中华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.
- [6] 李婧, 李爱松. 亚甲基四氢叶酸还原酶的基因多态性与缺血性脑血管病的关系[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(6): 527-531.
- [7] 陈静, 周秀丽. 血清同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白对心脑血管疾病的临床价值[J]. *山西医科大学学报*, 2009, 40(8): 57-59.
- [8] 石蕊, 姜铁民, 赵季红, 等. 原发性高血压患者血浆同型半胱氨酸水平与脉搏波传导速度的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(6): 552-556.
- [9] 梁志刚, 高晓兰, 刘兆孔, 等. 脑梗死患者血浆中同型半胱氨酸水平及其与血脂、颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2006, 8(1): 36-38.
- [10] 王晓勤, 刘存杰, 郑菊阳, 等. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、肌酐与脑梗死相关性的研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(12): 1 231-233.
- [11] 黄绍湘, 范文静, 屈顺林. 胱抑素 C 在心血管疾病中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 19(2): 165-168.
- [12] Xiao D, Liu H, Zhang H, et al. Impact of cystatin C levels on infarct size and hemorrhage volume in acute cerebral stroke[J]. *J Neurol*, 2012, 259(10): 2 053-059.
- [13] Sahakyan K, Klein BE, Lee KE, et al. Serum cystatin C and the incidence of hypertension in type 1 diabetes mellitus[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(1): 59-63.
- [14] 郭方圆, 李正仪, 邓美英. 胱抑素 C 与脑血管疾病相关性的研究进展[J]. *中华脑血管病杂志*, 2009, 3(6): 298-302.

(此文编辑 曾学清)