

分类号:

学 号: 20162114005

密 级: 公开

单位代码: 10759

# 石河子大学

## 硕士学位论文



### 同型半胱氨酸、胱抑素 C 与高血压及左室肥厚 的相关性研究

学 位 申 请 人	文平
指 导 教 师	王忠
申请学位门类级别	临床医学硕士
学 科、专 业 名 称	内科学
研 究 方 向	心血管疾病
所 在 学 院	医学院

中国 · 新疆 · 石河子  
2019年5月

分类号:

学 号: 20162114005

密 级: 公开

单位代码: 10759

# 石河子大学

## 硕士学位论文



### 同型半胱氨酸、胱抑素 C 与高血压及左室肥厚的相关性研究

学 位 申 请 人	文平
指 导 教 师	王忠
申请学位门类级别	临床医学硕士
学 科、专 业 名 称	内科学
研 究 方 向	心血管疾病
所 在 学 院	医学院

中国 · 新疆 · 石河子  
2019 年 5 月

**Study on the correlation between homocysteine, cystatin C and hypertension and left ventricular hypertrophy**

A Dissertation Submitted to

**Shihezi University**

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

**Master of Medicine**

By

Wen Ping

(Internal Medicine-Cardiovascular Department)


Dissertation Supervisor: Prof. Wang Zhong

May, 2019

## 石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

### 学位论文独创性声明


本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名： 


时间： 2019年 5月 30日

### 使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名： 

时间： 2019年 5月 30日

导师签名： 

时间： 2019年 05月 30日

## 摘要

### 目的:

- (1) 探讨高血压患者血清同型半胱氨酸 (Hcy) 水平、血清胱抑素 C(Cysc)水平与左心室肥厚的关系;
- (2) 研究血清同型半胱氨酸 (Hcy) 水平、血清胱抑素 C (Cysc) 水平与高血压的关系。

### 方法:

收集 2016 年 12 月-2018 年 4 月在石河子大学医学院第一附属医院心血管内科及老年干部科住院的原发性高血压患者 296 例, 其中男性 160 例, 女性 136 例, 平均年龄为  $52.87 \pm 8.28$  岁。采用回顾性对照研究的方法, 按照血清同型半胱氨酸水平将原发性高血压患者分为非 H 型高血压组 ( $\text{Hcy} < 10 \mu\text{mol/L}$ ) 79 例和 H 型高血压组 ( $\text{Hcy} \geq 10 \mu\text{mol/L}$ ) 217 例; 按照是否发生左心室肥厚, 分为左心室肥厚组 83 例和左心室非肥厚组 213 例。分析比较两组患者的一般资料、生生化指标以及心脏彩超等相关指标, 录入统计学软件 SPSS17.0, 进行统计学分析。

### 结果:

(1) 除 Hcy 外, H 型高血压组患者甘油三酯、尿酸均高于非 H 型高血压组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组在其他方面差异无统计学意义。(2) 肥厚组患者 BMI、收缩压、Hcy、Cysc、尿酸高于非肥厚组患者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组患者在其他方面差异无统计学意义。(3) H 型高血压组患者 IVST、LVPWT、LVM、LVMI 高于非 H 型高血压组患者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 两组患者在 LVEDD、LVEF、RWT 差异无统计学意义 ( $P < 0.05$ )。(4) 肥厚组患者 IVST、LVPWT、LVM、LVMI、RWT、LVEDD、LVEF 明显高于非肥厚组患者, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。其中肥厚组患者 IVST、LVPWT、LVM、LVMI、RWT 与非肥厚组患者比较差异更显著 ( $P < 0.01$ )。(5) 血清 Hcy 平均水平为  $(13.61 \pm 5.63) \mu\text{mol/L}$ , 血清 Cysc 平均水平为  $(0.86 \pm 0.19) \text{mg/L}$ , 经相关分析得出  $r=0.136$ ,  $P=0.019$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); (6) Hcy 与 IVST、LVPWT、LVM、LVMI 具有相关性; Cysc 仅与 LVMI ( $r=0.199$ ,  $P < 0.01$ ) 有相关性, 且相关性较弱, 与 IVST、LVPWT、LVM、RWT 等未见相关性; 血清 Hcy、Cysc 与收缩压均有相关性, 与舒张压未见相关性。(7) 单因素 logistic 回归分析结果显示, 肥胖、高同型半胱氨酸、高胱抑素 C、高收缩压等指标为左心室肥厚的危险因素 ( $\text{OR} > 1$ ,  $P < 0.05$ )。(8) 多因素 Logistic 回归分析提示, 当校正了年龄、性别、BMI、吸烟及饮酒史、LDL-C、HDL-C、TC、TG、UA 和 Glu 后, Hcy( $\text{OR}=2.906$ ,  $P=0.003$ )、Cysc( $\text{OR}=2.076$ ,  $P=0.026$ )、收缩压( $\text{OR}=1.898$ ,  $P=0.019$ ), 仍然是左心室重构的危险因素。(9) 多因素 Logistic 回归分析提示, 血清 Hcy、血清 Cysc 不存在协同作用促进高血压患者左心室肥厚的发生 ( $P=0.156$ )。

### 结论:

1. 高血压患者血清 Hcy 水平、血清 Cysc 水平与左心室肥厚显著相关。
2. 血清 Hcy、Cysc 与收缩压具有相关性, 与舒张压没有相关性。

关键词: 同型半胱氨酸; 胱抑素 C; 原发性高血压; 左心室重构;

## Abstract

**Objective :** (1) To investigate the relationship between serum homocysteine (Hcy) level, serum cystatin C level and left ventricular hypertrophy in patients with hypertension. (2) To study the relationship between serum homocysteine (Hcy) level, serum cystatin C (Cysc) level and hypertension.

**Methods :** 296 patients with essential hypertension, including 160 males and 136 females, were admitted to the Department of Cardiovascular Medicine and Department of Senior Cadres, First Affiliated Hospital of Medical College of Shihezi University from December 2016 to April 2018. The average age was  $52.87 \pm 8.28$  years. According to the level of serum homocysteine, 79 patients with essential hypertension were divided into non-H-type hypertension group (Hcy <  $10 \mu\text{mol/L}$ ) and 217 patients with H-type hypertension group (Hcy  $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ); 83 patients were divided into left ventricular hypertrophy group and 213 patients into left ventricular non-hypertrophy group according to whether left ventricular hypertrophy occurred or not. The general clinical data, blood biochemical indicators and cardiac color Doppler ultrasound related indicators of the two groups were analyzed and compared.

**Results :** In addition to Hcy, triglyceride and uric acid in H-type hypertension group were also higher than those in non-H-type hypertension group ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in other aspects between the two groups. (2) BMI, systolic blood pressure, Hcy, Cysc and uric acid in hypertrophic group were higher than those in non-hypertrophic group ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference in other aspects between the two groups. (3) IVST, LVPWT, LVM and LVMI in H-type hypertension group were significantly higher than those in non-H-type hypertension group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in LVEDD, LVEF and RWT between the two groups ( $P > 0.05$ ). (4) IVST, LVPWT, LVM, LVMI, RWT, LVEDD and LVEF in hypertrophic group were significantly higher than those in non-hypertrophic group ( $P < 0.05$ ). The differences of IVST, LVPWT, LVM, LVMI, RWT between hypertrophic group and non-hypertrophic group were more significant ( $P < 0.01$ ). (5) The average level of serum Hcy was  $(13.61 \pm 5.63) \mu\text{mol/L}$ , and the average level of serum Cysc was  $(0.86 \pm 0.19) \text{mg/L}$ . The correlation analysis showed that  $r = 0.136, P = 0.019$ , the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); (6) Hcy was correlated with IVST, LVPWT, LVM, LVMI; Cysc was only correlated with LVMI ( $r = 0.199, P < 0.01$ ), but not with ST, VPT, LVMWT and LVMI. Serum Hcy and Cysc were correlated with systolic blood pressure, but not with diastolic blood pressure. (7) Univariate logistic regression analysis showed that obesity, hyperhomocysteine, cystatin C and high systolic pressure were risk factors for left ventricular hypertrophy ( $\text{OR} > 1, P < 0.05$ ). (8) Multivariate logistic regression analysis showed that Hcy ( $\text{OR} = 2.906, P = 0.003$ ), Cysc ( $\text{OR} = 2.076, P = 0.026$ ), systolic pressure ( $\text{OR} = 1.898, P = 0.019$ ) were still risk factors for left ventricular remodeling after adjusting for age, sex, BMI, smoking and drinking history, LDL-C, HDL-C, TC, TG and Glu. (9) Multivariate logistic regression analysis showed that there was no synergistic effect between serum Hcy and Cysc on left ventricular hypertrophy in patients with hypertension ( $P = 0.156$ ).

**Conclusion :** 1. Serum levels of Hcy and Cysc in patients with hypertension are significantly correlated with left ventricular hypertrophy. Regular monitoring of serum levels of Hcy and

Cysc in patients with hypertension is of great significance for early prevention and treatment of left ventricular hypertrophy.

2. Serum Hcy and Cysc were correlated with systolic blood pressure, but not with diastolic blood pressure.

**Key Words:** Homocysteine; Cystatin C; Essential hypertension; Left ventricular remodeling;

## 目录

中文摘要.....	I
英文摘要.....	II
中英文缩略语表.....	V
第一章 前言.....	1
第二章 材料与方法.....	3
2. 一般资料.....	3
2.1 研究对象.....	3
2.2 纳入及排除标准.....	3
2.3 相关疾病的诊断标准.....	3
2.4 研究方法.....	4
2.5 统计学方法.....	5
第三章 结果.....	6
3.1 H型高血压与非H型高血压两组患者一般临床资料比较.....	6
3.2 左心室肥厚组和左心室非肥厚组两组患者一般临床资料比较.....	7
3.3 高血压患者降压药物使用情况.....	8
3.4 H型高血压组与非H型高血压组超声心动图指标比较.....	9
3.5 左心室非肥厚组与左心室肥厚组超声心动图指标比较.....	10
3.6 各指标相关性分析.....	10
3.7 左心室肥厚患者的单因素 Logistic 回归分析.....	11
3.8 左心室肥厚患者的多因素 Logistic 回归分析.....	12
3.9 血清 Hcy 与血清 Cysc 协同作用的多因素 Logistic 回归分析.....	13
第四章 讨论.....	14
第五章 结论.....	19
参考文献.....	20
文献综述.....	22
参考文献.....	28
致谢.....	31
作者简介.....	32
导师评阅表.....	33

## 缩略语表

### (Abbreviations)

简称	英文全文	中文全称
Hcy	homocysteine	同型半胱氨酸
hHcy	hyperhomocysteinemia	高同型半胱氨酸血症
LVEDD	left ventricular end diastolic dimension	左室舒张末期内径
RWT	relative wall thickness	相对室壁厚度
IVST	interventricular septum thickness	室间隔厚度
LVM	left ventricular mass	左心室质量
LVMi	left ventricular mass index	左心室质量指数
LVPWT	left ventricular posterior wall thickness	左室后壁厚度
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室射血分数
TC	total cholesterol	总胆固醇
TG	triglyceride	甘油三酯
LDL	low density lipoprotein	低密度脂蛋白
HDL	high density lipoprotein	高密度脂蛋白
Glu	glucose	葡萄糖
Cysc	cystatin c	胱抑素 C
BUN	Urea nitrogen	尿素氮
Cr	creatinine	肌酐
UA	uric acid	尿酸
ACEI	angiotensin converting enzyme inhibitors	血管紧张素转化酶抑制剂
ARB	angiotensin receptor blockers	血管紧张素受体拮抗剂
BSA	body surface area	体表面积
BMI	body mass index	质量指数

## 第一章 前言

### (Introduction)

高血压作为一位“隐形的杀手”，对人类的健康及经济造成了巨大的影响，而这种影响正在逐渐增大，我国在 1958 年至 2015 年期间曾进行过 5 次大规模的成人血压普查，发现高血压患病率逐年升高，由 1958 年最初的 5.1%，到目前 2015 年的 27.9%，总体上升趋势明显<sup>[1]</sup>。全世界的总人口约 70 亿，高血压患者约占 15 亿左右，其中大约有 700 万人死亡与高血压有关。中国是人口大国，推算患心血管病的人数大约为 2.9 亿，其中高血压患者为 2.45 亿<sup>[2]</sup>。目前已知有许多疾病与高血压直接或间接相关。其中高血压与心血管系统疾病关系密切，收缩压每增高 20mmHg 或舒张压每增高 10mmHg，其发生心血管疾病的风险增加两倍。

当血液循环中同型半胱氨酸浓度 $\geq 10\mu\text{mol/L}$ 时，称为高 Hcy 血症(hHcy)。H 型高血压<sup>[3]</sup>为 hHcy 血症同时合并原发性高血压，胡大一等学者首次在国内提出。高同型半胱氨酸血症与心脑血管疾病，如高血压、冠心病和脑卒中等之间存在显著相关性，是心脑血管疾病和脑卒中的危险因素之一，同时中国 2010 版高血压防治指南明确将 hHcy (Hcy $> 10\text{mmol/l}$ ) 列为影响高血压患者预后的危险因素之一，既往研究结果提示，我国高血压患者普遍具有血清同型半胱氨酸升高的表现，且男性多于女性<sup>[3]</sup>。因此，对于我国 H 型高血压发病率不断升高的现状，加强 H 型高血压的诊断及防治，对减少心脑血管疾病及其并发症的发生具有非常重要的现实意义。国外 Sacco R L、Brosna、Graham 等<sup>[4-6]</sup>等学者研究后发现：原发性高血压患者同时合并 hHcy 血症时，其对心脑血管疾病的影响较大，使其发病率较单纯的高血压患者有成倍的增长，和非高血压的正常人群相比，其对心脑血管的危害就更加明显。长期血压控制欠佳将导致左心室肥厚，并且是左心室重构的重要指标之一。左心室肥厚是一种左心室心肌细胞代偿重构，进而出现室间隔及左室后壁增厚，最后出现心肌重量增加的一种心肌形态及结构变化，分为生理性肥厚和病理性肥厚。而血压长期控制欠佳所导致的左心室肥厚是临床最常见也是最典型的病理性肥厚。国外 Singh AP 等<sup>[7]</sup>学者通过给予大鼠喂食 L-蛋氨酸 (1.7g/kg/天 PO) 8 周，诱导产生高同型半胱氨酸血症。与对照组大鼠相比，观察组大鼠心肌细胞直径、肥大细胞密度、平均动脉压 (MABP)、活性氧指标均有所增加，且左心室胶原和蛋白质含量显著增加。肥大细胞数量的增加与心脏肥大和纤维化程度之间存在显著相关性。然而，用色甘酸钠和酮替芬 (肥大细胞膜稳定剂) 治疗后显著减弱了高同型半胱氨酸血症诱导的肥大细胞密度和心肌细胞直径的增加，而没有显著改变 MABP。说明高同型半胱氨酸血症可以诱导心脏病理性肥大，可能与氧化应激和肥大细胞密度增加有关。Rosenberger 等<sup>[8]</sup>报道在小鼠模型中高 Hcy 可导致左室心肌重构，引起左室收缩功能受损。国内昌薇等<sup>[9]</sup>发现，高 Hcy 可诱导平滑肌细胞金属蛋白酶的表达，从而影响细胞外基质，促进平滑肌细胞的增殖，导致血管内膜增厚、心肌细胞肥大及其损伤，加剧心肌纤维化，导致左心室重构。

血清 Cysc 是 Anastasi 等人<sup>[10]</sup>于二十世纪八十年代年第一次分离纯化得到在鸡蛋清中，即胱抑素 C。它是一种分子量较小、有分泌性、碱性非糖基化的蛋白质，它在所有有核的细胞中均可以检测到，主要参与蛋白质分解代谢。目前认为原发性高血压患者血清胱抑素 C 升高的原因可能是：一方面由于肾脏灌注不足，引起缺氧、缺血，导致肾小球滤过率下降，Cys C 排出减少。另一方面通过炎症刺激、血管硬化等因素，增加半胱氨酸蛋白酶生成，Cys C 产生相应增加；学者 Menua C 等<sup>[11]</sup>研究后证实胱抑素 C 水平与收缩压、脉压密切相关，胱抑素 C 可能在心血管方面的作用超出了其作为评价肾功能的作用。国外学者 Vasil'Eva M P 等<sup>[12]</sup>研究慢性肾脏病患者血清 Cys C 浓度与左心室肥厚的相关性，发现血清胱抑素 C 水平与左心室肥厚独立相关，且血清 Cysc 水平可以预测左心室肥厚的进展程度，对于透析前的慢性肾脏病患者，其敏感性为 78%，特异性为 62%；血清 Cysc 水平可能被认为是慢性肾脏病患者发生早期左心室肥厚的标志物。学者 JOACHIM H 等<sup>[13]</sup>采用一项前瞻性研究，在门诊共招募 818 名有冠状动脉疾患且无心力衰竭的患者，发现血清 Cysc 水平与患有冠状动脉疾患且无心力衰竭的患者的左心室肥大和舒张功能障碍密切相关。国内唐燕等<sup>[14]</sup>研究发现，在高血压组中同型半胱氨酸、血清胱抑素 C 值高于正常人群，且发现胱抑素 C 可作为高血压靶器官损害的预测指标之一。另一项研究发现胱抑素 C 可对原发性高血压病人靶器官损害严重程度作出评估，Cysc 与高血压关系密切。

目前已有相关研究从单因素方面证实血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平与高血压及左室肥厚有关，但是将两者结合起来讨论与高血压及左心室肥厚的关系研究较少。同时研究高血压患者血清 Hcy、Cysc 是否有协同作用进一步促进左心室肥厚的研究就更少了。本研究旨在探讨原发性高血压患者血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平与左心室肥厚之间的关系，两者是否有协同作用进一步促进高血压患者左心室肥厚的发生。血清 Hcy、Cysc 与高血压密切相关。既往研究报道胱抑素 C 与高血压有关，但是探讨胱抑素 C 与 H 型高血压的相关性研究较少。本文通过探讨 H 型高血压、胱抑素 C 与左心室重构的关系，以及初步研究血清 Hcy、Cysc 与高血压的关系，以期通过监测 Hcy 与 Cysc 的水平变化来早期识别并预防高血压所引起的靶器官损害，从而为临床防治提供参考。

## 第二章 材料与方法

### (Materials & Methods)

#### 2.一般资料

##### 2.1 研究对象

回顾性收集 2016 年 12 月-2018 年 4 月在石河子大学医学院第一附属医院心血管内科及老年干部科住院患者的临床资料，符合纳入及排除标准，资料齐全的为原发性高血压患者共 296 例，其中男性 160 例，总体占比为 54.1%；女性 136 例，总体占比为 45.9%；平均年龄为  $52.87 \pm 8.28$  岁。平均体重指数 BMI 为  $26.10 \pm 3.20 \text{kg/m}^2$ 。其中有吸烟史的患者为 79 例，总体占比为 26.7%，有饮酒史的患者为 64 例，总体占比为 21.6%。

##### 2.2 纳入及排除标准

纳入标准：所有入选的高血压患者均符合 2010 年版《中国高血压防治指南》中的诊断及分级标准；入院后基本临床资料齐全，心脏超声、大生化、同型半胱氨酸等检查资料齐全。

排除标准：临床资料不齐全者；高血压合并冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病、脑卒中者；继发性高血压；先天性心脏病、严重心脏瓣膜病（中度及中度以上瓣膜返流）、心包疾病；心功能不全、心肌炎、心肌病；急性脑出血及严重脑外伤；慢性肺源性心脏病；肝肾功能不全；甲状腺机能亢进、甲状腺机能减退；服用降压药物情况不明，入院前或入院后口服叶酸及 B 族维生素者；恶性肿瘤、血液病和自身免疫性疾病者。

##### 2.3 相关疾病的诊断标准

###### 2.3.1 原发性高血压的诊断标准

原发性高血压诊断标准参照《中国高血压防治指南 2010》<sup>[15]</sup>。高血压的诊断标准为：（1）在不服用降压药物的情况下，不在同一天测量 3 次血压，收缩压  $\geq 140 \text{mmHg}$  和(或)舒张压  $\geq 90 \text{mmHg}$ 。收缩压  $\geq 140 \text{mmHg}$  和舒张压  $< 90 \text{mmHg}$  为单纯收缩期高血压。（2）患者既往有高血压史。（3）患者规律服用降压药物，在规律服药的基础上血压控制达标，仍诊断高血压。

###### 2.3.2 高同型半胱氨酸血症及 H 型高血压的诊断标准

以上诊断标准参照《H 型高血压诊断与治疗专家共识》<sup>[3]</sup>（1）高同型半胱氨酸血症定义为： $\text{Hcy} \geq 10 \mu\text{mol/L}$ 。（2）H 型高血压定义为：高血压同时伴有血  $\text{Hcy} \geq 10 \mu\text{mol/L}$ 。

###### 2.3.3 高血压左室肥厚的诊断标准

左心室肥厚的诊断标准：根据 2016 年《亚洲高血压合并左心室肥厚诊治专家共识》<sup>[16]</sup>，以下两条中符合其中一条即可诊断：①男性 LVMI $\geq$ 115g/m<sup>2</sup>，女性 LVMI $\geq$ 95g/m<sup>2</sup>；②舒张末期室间隔厚度和(或)左心室后壁厚度男性 $\geq$ 11mm，女性 $\geq$ 10mm。

### 2.3.4 LVM、LVMI、BSA、RWT、BMI 计算公式如下：

$$(1) LVM (g) = 0.8 \times 1.04 [(IVST + LVEDD + LVPW)^3 - LVEDD^3] + 0.6 g$$

$$(2) BSA (m^2) = 0.0061 \times \text{身高 (cm)} + 0.0128 \times \text{体质量 (Kg)} - 0.01529$$

$$(3) LVMI (g/m^2) = LVM (g) / BSA (m^2)$$

$$(4) RWT = (2 \times LVPWT) / LVEDD$$

$$(5) BMI = \text{体重 (Kg)} / \text{身高}^2 (m^2)$$

## 2.4 研究方法

### 2.4.1 实验分组

A.根据纳入及排除标准入选原发性高血压患者共 296 例。按照《H 型高血压诊断与治疗专家共识》中对 H 型高血压的诊断标准分为：

①非 H 型高血压组（高血压伴正常血同型半胱氨酸）79 例，男性 42 例，女性 37 例，平均年龄（52.34 $\pm$ 7.75）岁；

②H 型高血压组（高血压伴高同型半胱氨酸）217 例，男性 118 例，女性 99 例，平均年龄（53.07 $\pm$ 8.48）岁；

B.根据纳入及排除标准入选原发性高血压患者共 296 例。根据 2016 年《亚洲高血压合并左心室肥厚诊治专家共识》中对左心室肥厚的诊断标准分为：

①左心室肥厚组 83 例，男性 40 例，女性 43 例，平均年龄（54.19 $\pm$ 8.57）岁；

②左心室非肥厚组 213 例，男性 120 例，女性 93 例，平均年龄（52.36 $\pm$ 8.13）岁；

### 2.4.2 基本临床资料

a.收集所有入选者的一般资料：包括住院号、科室、姓名、性别、年龄、体重、身高、吸烟史、饮酒史、院前服用降压药物种类、入院时心率、入院时血压。

b.血压及心率情况说明：患者心率、血压为入院首次及第二天安静状态下同一时间段内所测量得到的数值，如与前一次相差过大则重新测量一次，以第二次数值为准，一共 3 次，取其平均值。以上所收集的身高、体重、血压、心率等指标均由医学相关经验且经过培训心内科或老年干部科护士或护师测量及记录。

c.使用降压药物种类说明：降压药物使用种类为患者入院前所服用的降压药物种类，如入院前服用缬沙坦片则归类为 ARB 类，入院后患者血压控制不佳，经管床医师调整的降压药物种类则不予以记录，如入院时服用厄贝沙坦片，住院期间加用康忻协助降压，则康忻不予以记录。本实验记录收集降压药物种类为常见的五大类：包括钙拮抗

剂类、ACEI 类、ARB 类、利尿剂类、 $\beta$ 受体阻滞剂类。对于主要成分明确的降压药物如安博诺（厄贝沙坦氢氯噻嗪片），则该患者服用两类降压药物 ARB 类和利尿剂类。对于降压成分不明或成分复杂的降压药如：珍菊降压片、降压灵片、北京降压 0 号等，则该患者基本资料不予以纳入，属于排除标准。从未服用降压药物或既往服用药物但停药时间 $\geq 1$  个月归类为未服药。

d.依据 WHO 对吸烟调查方法的定义：吸烟史：吸烟时间 $\geq 1$  年且平均每天吸烟支数 $\geq 1$  支。

e.依据 2002 年《世界卫生报告》对饮酒的定义：饮酒史：平均每周饮用各种酒类 $\geq 500\text{ml}$  且持续时间 $\geq 1$  年。

### 2.4.3 血液标本的测定

血清 Hcy、Cysc 及其他生化指标测定 所有患者均空腹 10h 以上，次日清晨由心内科及老年干部科有执业资格的护士及护师抽取肘中静脉血 2-3ml 放入相应的抗凝血和促凝血管中，血液标本采集后立即由专业人员送至我院检验科，由检验科有执业资质的专业人员保存存放，在 2h 内由我院检验科生化室专业检验技师通过专业仪器使用相应的检测方法测量 CysC、Hcy、空腹血糖、血脂、肝功、肾功等相关血液指标。

### 2.4.4 心脏彩色多普勒超声检查

超声心动图检查 所有患者均到我院心脏彩超室，由心脏彩超室取得执业资质的专业医师对患者进行检查，连续测 3 个心搏周期取平均值，记录左室舒张末期内径 (LVEDD)、左室后壁厚度 (LVPWT)、室间隔厚度 (IVST)、射血分数 (LVEF) 等指标，并分别计算左心室壁相对室壁厚度 (RWT)、左心室质量 (LVM)、左心室质量指数 (LVMI)。根据 Derveux 校正公式及 Stevenson 公式分别计算左心室质量 (LVM) 及体表面积 (BSA)，进一步计算 LVMI。LVM、LVMI、BSA、RWT 计算公式见 2.3.4 计算公式 (1) - (4)。

## 2.5 统计学方法

建立 SPSS 数据库，并用 SPSS 17.0 进行统计软件分析。计量数据的描述采用  $\bar{X} \pm S$  表示，计数资料的描述采用  $n$ [(%)表示，非 H 型高血压组和 H 型高血压组以及左心室非肥厚组和左心室肥厚组，各组生化指标、心脏彩超指标的比较采用 t 检验，性别、吸烟、饮酒、药物使用频率等的比较采用卡方检验。Hcy、Cysc、血压以及心脏彩超指标之间的相关性采用 Pearson 线性相关分析。左心室肥厚的危险因素在单因素分析采用 logistic 回归模型分析，运用基于偏似然估计的前进法筛选的变量进行多因素分析的 logistic 回归。最后运用 logistic 回归分析 Hcy 与 Cysc 对左心室肥厚协同作用。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 第三章 结果

## (Results)

## 3.1 H 型高血压与非 H 型高血压两组患者一般资料比较

296 例原发性高血压患者，H 型高血压组患者 217 例，占全部纳入高血压患者的 73%。除同型半胱氨酸外，H 型高血压组甘油三酯、尿酸水平也高于非 H 型高血压组，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；两组在性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒、收缩压、舒张压、使用降压药物、Glu、TC、LDL-C、HDL-C、BUN、Cr、Cysc 等方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ；见表 1)。

表 1 两组患者的一般资料比较

Table 1 comparison of general data between the two groups of patients

项目	非 H 型高血压组 (n=79 例)	H 型高血压组 (n=217 例)	$t/X^2$	$P$
男性[例(%)]	42 (53.2%)	118 (54.4%)	0.034	0.853
年龄(岁)	52.34±7.75	53.07±8.48	-0.667	0.505
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	25.68±3.02	26.26±3.25	-1.380	0.169
吸烟[例(%)]	22 (27.8%)	57 (26.3%)	0.074	0.786
饮酒[例(%)]	23 (29.1%)	41 (18.9%)	3.569	0.059
心率(次/分)	81.21±10.69	79.37±9.71	1.400	0.163
收缩压(mmHg)	133.48±12.24	135.00±13.93	-0.852	0.395
舒张压(mmHg)	81.10±8.92	80.36±9.82	0.592	0.555
Hcy(μmol/L)	7.82±1.48	15.72±5.0	-20.589	0.000**
Cysc(mg/L)	0.88±0.17	0.86±0.19	0.960	0.338
Glu(mmol/L)	4.88±0.52	4.80±0.47	1.335	0.183
BUN(mmol/L)	4.87±1.24	5.11±1.20	-1.540	0.125
Cr(μmol/L)	61.98±13.60	64.38±13.26	-1.366	0.173
TC(mmol/L)	4.32±0.79	4.36±0.88	-0.329	0.742
TG(mmol/L)	1.43±0.88	1.74±1.04	-2.305	0.022*
LDL-C(mmol/L)	2.53±0.60	2.58±0.71	-0.584	0.560
HDL-C(mmol/L)	1.24±0.31	1.17±0.27	1.895	0.059
UA(μmol/L)	296.15±95.54	319.96±83.54	-2.086	0.038*

注：BMI：体重指数；Hcy：同型半胱氨酸；Cysc：胱抑素 C；Glu：空腹血糖；BUN：尿素氮；Cr：肌酐；TC：总

胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白; HDL-C: 高密度脂蛋白; UA: 尿酸; \*\* $P<0.01$ ; \* $P<0.05$ ;

### 3.2 左心室肥厚组和左心室非肥厚组两组患者一般资料比较

296 例原发性高血压患者, 有 83 例合并左心室肥厚, 占全部纳入高血压患者的 28%。左心室肥厚组与左心室非肥厚组一般资料比较显示, 左心室肥厚组 BMI、收缩压、血同型半胱氨酸、胱抑素 C、尿酸水平高于左心室非肥厚组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 两组患者在性别、年龄、吸烟、饮酒、入院时心率、舒张压、降压药物使用情况、空腹血糖、TC、TG、LDL-C、HDL-C、尿素氮、血肌酐等方面差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ; 见表 2)。

表 2 两组患者的一般资料比较

Table 2 comparison of general data between the two groups of patients

项目	非肥厚组 (n=213 例)	肥厚组 (n=83 例)	$t/X^2$	$P$
男性[例(%)]	120 (56.3%)	40 (48.2%)	1.596	0.207
年龄 (岁)	52.36±8.13	54.19±8.57	-1.713	0.088
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	25.82±3.01	26.83±3.55	-2.467	0.014**
吸烟[例(%)]	56 (26.3%)	23 (27.7%)	0.062	0.804
饮酒[例(%)]	50 (23.5%)	14 (16.9%)	1.538	0.215
心率 (次/分)	80.04±9.88	79.42±10.35	0.479	0.632
收缩压(mmHg)	132.94±12.40	138.84±15.26	-3.142	0.001**
舒张压(mmHg)	80.73±8.65	80.10±11.68	0.513	0.608
Hcy(μmol/L)	12.29±3.55	16.99±8.09	-5.098	0.000**
Cysc(mg/L)	0.85±0.17	0.90±0.22	-1.933	0.031*
Glu(mmol/L)	4.82±0.49	4.82±0.46	0.073	0.942
BUN(mmol/L)	5.04±1.27	5.06±1.08	-0.106	0.915
Cr(μmol/L)	63.90±13.50	63.34±13.09	0.320	0.749
TC(mmol/L)	4.36±0.80	4.32±0.98	0.369	0.712
TG(mmol/L)	1.66±0.97	1.64±1.08	0.145	0.885
LDL-C(mmol/L)	2.58±0.63	2.54±0.81	0.392	0.695
HDL-C(mmol/L)	1.17±0.28	1.21±0.28	-0.949	0.344
UA(μmol/L)	306.49±87.76	331.87±84.19	-2.261	0.025*

注: BMI: 体重指数; Hcy: 同型半胱氨酸; Cysc: 胱抑素 C; Glu: 空腹血糖; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐; TC: 总胆

固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白; HDL-C: 高密度脂蛋白; UA: 尿酸; \*\*  $P < 0.01$ ; \*  $P < 0.05$ ;

### 3.3 高血压患者降压药物使用情况

本实验共纳入 296 例原发性高血压患者, 根据未服用降压药物和服用常见降压药物, 分为五大类, 即未服药、ACEI/ARB 类、 $\beta$ 受体阻滞剂类、钙拮抗剂类、利尿剂类。可见单纯 ACEI/ARB 类、ACEI/ARB 类联合钙拮抗剂类及单纯钙拮抗剂类在临床使用较频率较高, 单纯利尿剂类使用频率较少, 仅有 1 例。同时未正规治疗 (从未服用降压药物或既往服用药物但停药时间  $\geq 1$  个月) 的患者仍占 17.2%, 需加强这类患者的健康教育及随访。降压药物使用情况分布如下 (见表 3)。

表 3 高血压患者降压药物使用情况

Table 3 use of antihypertensive drugs in patients with hypertension

项目	频率	百分比(%)
0	51	17.2
1	84	18.4
1+2	12	4.1
1+2+3	1	0.3
1+3	51	17.2
1+3+4	2	0.7
1+4	4	1.4
2	10	3.4
2+3	11	3.7
3	69	23.3
4	1	0.3
合计	296	100

注: 未服药=0、ACEI/ARB 类=1、 $\beta$ 受体阻滞剂类=2、钙拮抗剂类=3、利尿剂类=4。

#### 3.3.1 H 型高血压组与非 H 型高血压组两组患者降压药物使用情况

本实验 H 型高血压组与非 H 型高血压组两组患者在用药方面 (钙拮抗剂、ACEI/ARB、利尿剂、 $\beta$ 受体阻滞剂) 和未服药方面, 两组之间差异无统计学差异 ( $P > 0.05$ ; 见表 4)。

表 4 两组患者降压药物使用情况比较[n(%)]  
Table 4 comparison of the use of antihypertensive drugs between the two groups [n (%)]

项目	非 H 型高血压组 (n=79 例)	H 型高血压组 (n=217 例)	$X^2$	$P$
未服药	16 (15.4%)	35 (12.7%)		
钙拮抗剂	32 (30.8%)	102 (37.0%)		
ACEI/ARB	41 (39.4%)	113 (40.9%)	3.299	0.509
利尿剂	2 (1.9%)	5 (1.8%)		
$\beta$ 受体阻滞剂	13 (12.5%)	21 (7.6%)		

### 3.3.2 左心室肥厚组与左心室非肥厚组两组患者降压药物使用情况

本实验左心室肥厚组与左心室非肥厚组两组患者在用药方面（钙拮抗剂、ACEI/ARB、利尿剂、 $\beta$ 受体阻滞剂）和未服药方面，两组之间差异无统计学差异（ $P > 0.05$ ；见表 5）。

表 5 两组患者降压药物使用情况比较[n(%)]  
Table 4 comparison of the use of antihypertensive drugs between the two groups [n (%)]

项目	非肥厚组 (n=213 例)	肥厚组 (n=83 例)	$X^2$	$P$
未服药	39 (14.6%)	12 (10.7%)		
钙拮抗剂	89 (33.2%)	45 (40.2%)		
ACEI/ARB	107 (39.3%)	47 (42%)	6.206	0.184
利尿剂	4 (1.5%)	3 (2.7%)		
$\beta$ 受体阻滞剂	29 (10.8%)	5 (4.5%)		

### 3.4 H 型高血压组与非 H 型高血压组超声心动图指标比较

两组患者超声心动图结果比较 结果显示，H 型高血压组患者 IVST、LVPWT、LVM、LVMI 明显高于非 H 型高血压组，两组之间的差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），两组在 LVEDD、LVEF、RWT 差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ；表 6）。

表 6 两组患者超声心动图指标比较 ( $\bar{X} \pm S$ )Table 6 comparison of echocardiographic parameters between the two groups ( $\bar{X} \pm S$ )

项目	非 H 型高血压组 (n=79 例)	H 型高血压组 (n=217 例)	t	P
IVST (cm)	0.87±0.10	0.92±0.12	-2.879	0.004**
LVEDD (cm)	4.50±0.39	4.58±0.39	-1.562	0.119
LVPWT (cm)	0.89±0.08	0.93±0.10	-2.441	0.015*
LVM (g)	132.88±31.31	144.97±36.40	-2.619	0.009**
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	74.28±13.42	81.27±18.05	-3.593	0.002**
LVEF (%)	64.81±6.04	65.54±5.89	-0.947	0.344
RWT	0.40±0.04	0.40±0.04	-1.104	0.271

注：室间隔厚度(IVST)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室后壁厚度(LVPWT)、左心室质量(LVM)、左室室质量指数(LVMI)、射血分数(LVEF)、左心室壁相对室壁厚度(RWT)；\*\* $P < 0.01$ ；\* $P < 0.05$ ；

### 3.5 左心室非肥厚组与左心室肥厚组超声心动图指标比较

肥厚组与非肥厚组在超声心动图结果比较显示，肥厚组 IVST、LVPWT、LVM、LVMI、RWT、LVEDD、LVEF 明显高于非肥厚组，差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。其中肥厚组 IVST、LVPWT、LVM、LVMI、RWT 与非肥厚组比较差异更显著。(P < 0.01；见表 7)

表 7 两组患者超声心动图指标比较 ( $\bar{X} \pm S$ )Table 7 comparison of echocardiographic parameters between the two groups ( $\bar{X} \pm S$ )

项目	非肥厚组 (n=217 例)	肥厚组 (n=79 例)	t	P
IVST (cm)	0.87±0.08	1.01±0.12	-9.559	0.000**
LVEDD (cm)	4.53±0.38	4.65±0.42	-2.428	0.016*
LVPWT (cm)	0.89±0.08	1.00±0.09	-9.786	0.000**
LVM (g)	132.25±28.67	166.10±39.56	-7.103	0.000**
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	72.99±11.54	95.86±18.40	-10.539	0.000**
LVEF (%)	65.87±5.81	64.01±6.05	2.445	0.015*
RWT	0.39±0.04	0.43±0.05	-5.846	0.000**

注：室间隔厚度(IVST)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室后壁厚度(LVPWT)、左心室质量(LVM)、左室室质量指数(LVMI)、射血分数(LVEF)、左心室壁相对室壁厚度(RWT)；\*\* $P < 0.01$ ；\* $P < 0.05$ ；

### 3.6 Hcy、Cysc、心彩超、血压之间的相关性分析

a.对 296 例原发性高血压患者的血清 Hcy 和血清 Cysc 行相关性分析, 得血清同型半胱氨酸平均水平为 $(13.61 \pm 5.63) \mu\text{mol/L}$ , 血清胱抑素 C 平均水平为 $(0.86 \pm 0.19) \text{mg/L}$ , 经相关分析得出  $r=0.136$ ,  $P=0.019$ , 具有统计学意义( $P<0.05$ ); 表明在高血压患者中这两个变量之间呈正相关, 但其相关性偏弱。

b.血清 Hcy 与心脏结构改变的关系 单因素相关分析表明, 血清 Hcy 与 IVST ( $r=0.355$ ,  $P<0.01$ )、LVPWT ( $r=0.348$ ,  $P<0.01$ )、LVM ( $r=0.379$ ,  $P<0.01$ )、LVMI ( $r=0.426$ ,  $P<0.01$ ) 呈正相关。

c.血清 Cysc 与心脏结构改变的关系 单因素相关分析表明, 血清 Cysc 与 IVST ( $r=0.090$ ,  $P=0.122$ )、LVPWT ( $r=0.086$ ,  $P=0.139$ )、LVM ( $r=0.077$ ,  $P=0.185$ )、RWT ( $r=0.073$ ,  $P=0.212$ ) 等指标未见相关性, 血清 Cysc 仅与 LVMI ( $r=0.199$ ,  $P<0.01$ ) 有相关性, 但相关性较弱。

d.血清 Hcy、血清 Cysc 与收缩压、舒张压的关系 单因素分析相关分析表明, 血清 Hcy 与收缩压 ( $r=0.164$ ,  $P<0.01$ ) 呈正相关, 血清 Cysc 与收缩压 ( $r=0.119$ ,  $P<0.05$ ) 呈正相关; 血清 Hcy 与舒张压 ( $r=0.086$ ,  $P=0.142$ ) 未见明显相关性, 同样血清 Cysc 与舒张压也未见相关性 ( $r=0.105$ ,  $P=0.072$ )

### 3.7 左心室肥厚患者的单因素 Logistic 回归分析

以有无发生左心室肥厚为因变量(无=0, 有=1), 将上述剩余自变量逐一进行单因素 logistic 回归分析, 自变量的赋值见表 5, 单因素 logistic 回归分析结果显示, 肥胖、高同型半胱氨酸、高胱抑素 C、高收缩压等指标为左心室肥厚的危险因素 ( $OR>1$ ,  $P<0.05$ ; 表 8、9)。

表 8 左心室肥厚 logistic 回归分析自变量分类赋值表

Table 8 logistic regression analysis of left ventricular hypertrophy

变量	赋值
性别	女性=0; 男性=1
年龄(岁)	<53=0; ≥53=1
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	<24=0; 24-28=1; ≥28=2
吸烟	无=0; 有=1
饮酒	无=0; 有=1
收缩压 (mmHg)	<140=0; ≥140=1
舒张压 (mmHg)	<90=0; ≥90=1
Hcy (μmol/l)	<10=0; ≥10=1
Cysc(mg/L)	<1.03=0; ≥1.03=1
TG(mmol/L)	<1.7=0; ≥1.7=1
TC(mmol/L)	<5.18=0; ≥5.18=1
LDL-C(mmol/L)	<3.37=0; ≥3.37=1
HDL-C(mmol/L)	<1.4=0; ≥1.4=1

Cr( $\mu\text{mol/L}$ )	<63=0; $\geq$ 63=1
Glu( $\text{mmol/L}$ )	<4.8=0; $\geq$ 4.8=1
UA( $\mu\text{mol/L}$ )	<410=0; $\geq$ 410=1

表 9 左心室肥厚单因素 Logistic 回归分析  
Table 9 univariate Logistic regression analysis of left ventricular hypertrophy

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	
性别	-0.642	0.439	2.137	1	0.144	0.526	0.223	1.244
年龄	0.029	0.020	2.180	1	0.140	1.029	0.991	1.070
BMI			6.950	2	0.031			
正常						1		
偏重	0.647	0.396	2.667	1	0.102	1.910	0.878	4.154
肥胖	1.375	0.455	9.138	1	0.003**	3.953	1.621	9.639
吸烟	0.645	0.424	2.322	1	0.128	1.907	0.831	4.373
饮酒	-0.319	0.440	0.526	1	0.468	0.727	0.307	1.721
收缩压	0.751	0.343	4.787	1	0.029*	2.119	1.081	4.152
舒张压	-0.277	0.444	0.388	1	0.533	0.758	0.318	1.810
Hcy	1.110	0.389	8.140	1	0.004**	3.033	1.415	6.502
Cysc	0.786	0.360	4.766	1	0.029*	2.195	1.084	4.448
TC	-0.482	0.568	0.718	1	0.397	0.618	0.203	1.882
TG	-0.512	0.336	2.318	1	0.128	0.600	0.310	1.158
LDL-C	0.150	0.644	0.054	1	0.816	1.161	0.329	4.104
HDL-C	0.471	0.398	1.402	1	0.236	1.601	0.735	3.490
Cr	-0.253	0.366	0.478	1	0.489	0.776	0.379	1.592
UA	0.824	0.430	3.671	1	0.055	2.279	0.981	5.291
Glu	-0.241	0.291	0.685	1	0.408	0.786	0.444	1.391

注: BMI: 体重指数; Hcy: 同型半胱氨酸; Cysc: 胱抑素 C; Glu: 空腹血糖; BUN: 尿素氮; Cr: 肌酐; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白; HDL-C: 高密度脂蛋白; UA: 尿酸; \*\* $P < 0.01$ ; \* $P < 0.05$ ;

### 3.8 左心室肥厚患者的多因素 Logistic 回归分析

以有无存在左室肥厚(无=0, 有=1)为因变量, 以血清同型半胱氨酸是否 $> 10\mu\text{mol/L}$ ( $< 10=0$ ;  $> 10=1$ )为自变量, 纳入 Logistic 回归模型中进行分析, 在 Model 0 中, 未加入其它协变量时, hHcy 与左心室肥厚相关( $OR=3.033$ ,  $P=0.004$ ); 在 Model 1 中, 当校正了年龄、BMI、吸烟及饮酒史、LDL、HDL、TC、TG、UA 和 Glu

等混杂因素后, hHcy 与左心室肥厚相关(OR=2.715,  $P=0.004$ ); 在 Model 2 中, 我们在 Model 1 的基础上引入了收缩压作为协变量, 研究结果发现 hHcy (OR=2.704,  $P=0.004$ )、收缩压 (OR=2.002,  $P=0.010$ ) 是左室肥厚的独立危险因素; 在 Model3 中, 我们在 Model2 的基础上引入了胱抑素 C 作为协变量, 研究结果发现 Hcy(OR=2.906,  $P=0.003$ )、Cysc(OR=2.076,  $P=0.026$ )、收缩压(OR=1.898,  $P=0.019$ ); 仍然是左心室重构的危险因素 (见表 10)。

表 10 左心室肥厚多因素 Logistic 回归分析

Table 10 multivariate Logistic regression analysis of left ventricular hypertrophy

	变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	
Model 0	Hcy	1.110	0.389	8.140	1	0.004**	3.033	1.415	6.502
Model 1	Hcy	0.999	0.345	8.371	1	0.004**	2.715	1.380	5.342
Model 2	Hcy	0.995	0.348	8.157	1	0.004**	2.704	1.366	5.351
	SBP	0.694	0.271	6.562	1	0.010*	2.002	1.177	3.405
Model 3	Hcy	1.067	0.355	9.028	1	0.003**	2.906	1.449	5.826
	Cysc	0.730	0.327	4.988	1	0.026*	2.076	1.094	3.941
	SBP	0.641	0.274	5.468	1	0.019*	1.898	1.109	3.249

注: \*\*  $P<0.01$ ; \*  $P<0.05$ ; Hcy: 同型半胱氨酸; Cysc: 胱抑素 C; SBP: 收缩压;

### 3.9 血清 Hcy 和 Cysc 的协同作用多因素 Logistic 回归分析

以左心室肥厚为因变量, 血清同型半胱氨酸、血清胱抑素 C 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 并分析 Hcy、Cysc 的协同作用。结果发现 Hcy 与 Cysc 不具有协同作用以促进左室肥厚的发生 ( $P>0.05$ , 见表 11)。

表 11 协同作用多因素 Logistic 回归分析

Table 11 multivariate Logistic regression analysis of synergistic effect

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>95%CI</i>	
Hcy*Cysc	0.232	0.163	2.016	1	0.156	1.261	0.916	1.738

注: Hcy\*Cysc 为两变量协同作用; Hcy: 同型半胱氨酸; Cysc: 胱抑素 C;

## 第四章 讨论

### (Discussion)

#### 一、血清同型半胱氨酸与血压及左室肥厚的关系

当血液循环中同型半胱氨酸浓度 $\geq 10\mu\text{mol/L}$ 时,称为高 Hcy 血症(hHcy)<sup>[3]</sup>。H 型高血压为 hHcy 血症同时合并原发性高血压,胡大一等学者首次在国内提出。高同型半胱氨酸血症与心脑血管疾病及其并发症如高血压、冠心病和脑卒中之间存在显著相关性,是心血管疾病和脑卒中的危险因素之一,同时中国 2010 版高血压防治指南明确将 hHcy (hcy $> 10\text{mmol/l}$ )列为影响高血压患者预后的危险因素之一。同型半胱氨酸是一种含巯基的必需氨基酸,对细胞和组织的生长有非常重要的作用。正常成人血清中同型半胱氨酸浓度在  $5\text{-}10\mu\text{mol/L}$ ,血浆 Hcy 升高表现为高同型半胱氨酸血症 (hHcy)。几种类型的 hHcy 分类与血液循环中总 Hcy 浓度有关, hHcy 血症按严重程度可分为三类,轻度 hHcy 血症 ( $10\text{-}15\mu\text{mol/L}$ ),中度 hHcy 血症 ( $16\text{-}30\mu\text{mol/L}$ ),重度 hHcy 血症 ( $> 100\mu\text{mol/L}$ ),以及介于两者之间的中间状态 ( $31\text{-}100\mu\text{mol/L}$ )<sup>[17]</sup>。本实验所纳入患者的 Hcy 浓度多为轻中度升高,少部分为中间状态,未收集到重度 hHcy 血症患者。既往研究结果提示,我国高血压患者普遍具有血清同型半胱氨酸升高的表现,约占高血压总人群的 75%,年龄增长、男性、吸烟、高血压、血脂异常、肾功能不全均可导致同型半胱氨酸水平升高<sup>[18]</sup>,但其升高的主要因素是为饮食结构中叶酸的缺乏及 Hcy 代谢途径的异常(包括代谢关键酶的功能异常及基因结构的异常),本实验纳入 296 例原发性高血压患者, H 型高血压组患者 217 例,占全部纳入高血压患者的 73%,基本与文献报道相符合,但是本实验只初步排除了院外服用叶酸及 B 族维生素患者,未考虑关键酶及基因异常引起的 Hcy 升高,同时本实验未收集到重度 hHcy 血症患者,这些可能对结果有一定影响。

有许多因素可以导致高血压的发展,但同型半胱氨酸与血压的关系值得关注,因为血压和同型半胱氨酸可能共同参与了对心脏的毒性作用。既往研究证实同型半胱氨酸与血压关系密切,如果同型半胱氨酸浓度每增加  $5\mu\text{mol/L}$ ,男性的舒张压和收缩压分别增加 0.5 和 0.7 mmHg。而在女性,同型半胱氨酸和血压的相关性更强,舒张压和收缩压分别增加 0.7 和 1.2 mmHg<sup>[18]</sup>。侯惠丽等学者<sup>[19]</sup>研究发现,血清 Hcy 水平越高,其高血压前期发展成高血压的风险越高,血清 Hcy 浓度每上升  $2\mu\text{mol/L}$ ,其患高血压的风险增加 14%。本文研究发现血清 Hcy 与收缩压呈正相关,但是与舒张压未见明显相关性,这与既往的研究有相同的部分但也有所差异,考虑本实验纳入的高血压患者降压药物服药率较高,为 82.8%,且平时血压控制较好,平均血压 $< 140/90\text{mmHg}$ ,这些可能影响了实验结果。

左心室肥厚是一种左心室心肌细胞代偿重构,进而出现室间隔及左室后壁增厚,最后出现心肌重量增加的一种心肌形态及结构变化,分为生理性肥厚和病理性肥厚。

而长期血压控制欠佳所导致左心室肥厚是最常见也是最典型的病理性肥厚。既往的研究报道, 高血压引起左心室肥厚发病率大约在 30%左右, 常用于诊断左心室肥厚的方法主要包括心电图、心脏彩超、心脏核磁共振<sup>[20]</sup>, 本实验纳入 296 例原发性高血压患者, 左心室肥厚占 83 例, 占全部纳入高血压患者的 28%, 本实验只纳入心脏彩超诊断的左心室肥厚, 未纳入心电图及心脏核磁共振诊断的左心室肥厚, 故本实验左心室肥厚的发病率基本与既往文献报道相符合。左室肥厚 (LVH) 被认为是高血压患者心血管疾病发病率和死亡率的独立预测因子<sup>[8]</sup>。在基础研究方面, Liu B 等<sup>[21]</sup>研究发现, 由高蛋白饮食 (HMD) 处理的大鼠模型提示 hHcy 可导致炎性细胞聚集、浸润, 心肌纤维结构紊乱, 心肌细胞肥大。Muthuramu I 等<sup>[22]</sup>研究发现由高蛋白饮食处理的 TAC (主动脉缩窄) 小鼠模型提示其左心室肥厚和心肌间质纤维化显著增加。选择性的降低同型半胱氨酸浓度可以有效的减少氧化应激, 从而减轻由压力负荷过重引起的心肌病。在临床研究方面, Ye Z 等<sup>[23]</sup>采用横断面研究共纳入 1024 名 CKD (慢性肾脏病) 住院患者, 分为 hHcy 组和正常 Hcy 组, 结果提示 CKD 患者 hHcy 患病率较高, hHcy 组肾脏损害、左室肥厚、左室舒张功能不全及颈动脉内膜-中层厚度异常的发生率明显高于正常同型半胱氨酸组。ALTER 等<sup>[24]</sup>发现高同型半胱氨酸血症与扩张型心肌病的左心室 (LV) 扩张和肥大有关。高同型半胱氨酸血症 ( $>12\mu\text{mol/L}$ ) 患者组与正常同型半胱氨酸组患者相比较, 高同型半胱氨酸血症患者的左心室质量更大。潜在的机制是与高同型半胱氨酸血症相关的氧化应激增加, 可能参与了左心室的扩张及肥厚。国内学者丁跃有、杨锡恒等<sup>[25-26]</sup>研究亦认为, H 型高血压患者发生左心室重构的风险高于非 H 型高血压患者; 高 Hcy 血症是原发性高血压患者左心室肥厚的独立危险因素。本实验 H 型高血压组中共 217 人, 其中左心室肥厚人数为 71 人, 左心室肥厚比率为 32.71%; 而非 H 型高血压组共 79 人, 其中左心室肥厚的人数为 12 人, 左心室肥厚比率为 15.18%; 从 H 型高血压组和非 H 型高血压组中左心室肥厚比率可以看出, H 型高血压组患者更容易出现左心室肥厚。本研究发现左心室肥厚组患者平均 Hcy 浓度明显高于左心室非肥厚组患者, 分别为  $(16.99\pm 8.09)$  比  $(12.29\pm 3.55)$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $P<0.01$ 。即使是非肥厚组高血压患者平均 Hcy 浓度也  $>10\mu\text{mol/L}$ , 属于高同型半胱氨酸血症 (hHcy)。左心室肥厚组患者共 83 人, 其中有 71 人血清 Hcy  $>10\mu\text{mol/L}$ , hHcy 比率占 85.54%; 非肥厚组患者 213 人, 其中 hHcy 占 146 人, hHcy 总体占比为 68.54%。可以看出高血压左心室肥厚患者更容易合并 hHcy。单因素相关分析发现血清 Hcy 与 IVST、LVPWT、LVM、LVMI 呈正相关 ( $r$  值分别为 0.355, 0.348, 0.379, 0.426,  $P<0.01$ ) 具有统计学意义。单因素 Logistic 回归分析提示 Hcy 是左心室肥厚的危险因素 ( $OR=3.033$ ,  $P<0.01$ )。在多因素 Logistic 回归分析中, 当校正了年龄、BMI、吸烟及饮酒史、LDL-C、HDL-C、TC、TG 和 Glu 等混杂因素后, Hcy 仍然是左心室重构的危险因素 ( $OR=2.906$ ,  $P=0.003$ )。本实验研究结果基本与国内外研究结果相一致。

## 二、血清胱抑素 C 与血压及左心室肥厚的关系

血清 Cysc 是 Anastasi 等<sup>[10]</sup>于二十世纪八十年代年第一次分离纯化得到在鸡蛋清中, 是一种由 122 个氨基酸组成, 分子量为 13-kDa, 是一种分子量较小、有分泌性、碱性非糖基化的蛋白质, 属于溶酶体半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族成员, 主要参与蛋白质分解代谢。血清 Cysc 是一种新型的心血管疾病标志物, 其水平升高的个体其全因死亡率风险增加约 72%, 且使心血管疾病的死亡风险升高了 1.74 倍<sup>[27]</sup>。由此可见, 在罹患心血管疾病的高风险人群中, 血清胱抑素 C 水平的升高使心血管事件发生的风险及死亡率升高。目前研究发现血清 Cysc 与高血压、冠心病、心功能不全等心血管疾病有明显相关性, 但其发病机制目前尚不明确。孙均等<sup>[28]</sup>研究发现, 高血压组及高血压脑出血组中的 Hcy 及 Cysc 均高于健康对照组, Cysc 与高血压有明显相关性。王蕾, 熊声贺等<sup>[29]</sup>研究发现, H 型高血压组中血清 Hcy、Cysc 值高于正常人群, 且血清 Hcy 与 Cysc 呈正相关。本实验单因素相关分析提示血清 Hcy 与血清 Cysc 具有相关性, 与前人研究结果一致。但是本实验并未得出 H 型高血压组 Cysc 值高于非 H 型高血压组,  $P>0.05$ 。分析后发现学者王蕾的实验中 H 型高血压组年龄、男性比例、Hcy、Cr、UA、BUN、Cys C 水平明显高于非 H 型高血压组 ( $P<0.01$ ); 而本实验中, 除 Hcy 及 UA 外, H 型高血压组在年龄、性别、Cr、BUN 与非 H 型高血压组相比差异不具有统计学意义, 目前已知 Cysc 是作为评价早期肾功能损害的有效指标之一, 其敏感性高于血肌酐, 并且血肌酐、肾小球滤过率等指标均以年龄有关。学者王蕾研究中 H 型高血压组及非 H 型高血压组的平均年龄分别为 72 岁和 64 岁, 血肌酐水平分别为  $87.8\mu\text{mol/L}$  和  $57.5\mu\text{mol/L}$ , 而本实验中 H 型高血压组及非 H 型高血压组的平均年龄分别为 53 岁和 52 岁, 血肌酐水平分别为  $64.38\mu\text{mol/L}$  和  $61.98\mu\text{mol/L}$ , 年龄和血肌酐水平均有差距, 而王蕾的排除标准中仅有慢性肾脏病, 未说明是否排除肾功能不全患者, 故学者王蕾实验中 H 型和非 H 型高血压两组患者可能在未排除肾功能异常的影响下比较 Cysc, 结果可能有待商榷。而同样在孙均的实验中高血压脑出血组血清 Cysc 平均水平高达  $(2.39\pm 0.55)\text{mg/L}$ , 与本实验血清胱抑素 C 平均水平为  $(0.86\pm 0.19)\text{mg/L}$  相差近 3 倍, 可能不排除检测方法及参考范围的差异, 但其差距仍过于巨大。

同时国内学者俎德玲<sup>[30]</sup>等研究发现血清 Cysc 与收缩压呈正相关 ( $r=0.330$ ,  $P<0.01$ ), 且得出血清 Cysc 水平与患高血压的风险呈正比 ( $\text{OR}=20.06$ ,  $95\%\text{CI}: 12.67\sim 31.76$ )。国外学者 Victor Salgado J 等<sup>[31]</sup>得出血清 Cysc 与舒张压之间没有相关性, 与收缩压呈正相关, 且胱抑素 C 可作为检测肾功能轻度下降和预防肾功能正常的高血压患者心血管事件风险的筛选标记物。本实验同样得出血清 Cysc 水平与收缩压水平 ( $r=0.119$ ,  $P<0.05$ ) 呈正相关, 与舒张压未见相关性 ( $r=0.105$ ,  $P=0.072$ ), 但是本实验得出的相关性较弱,  $r=0.119$ , 分析比较后发现俎德玲组高血压组实验对象平均收缩压为  $(153.5\pm 13.8)\text{mmHg}$ , Cysc 水平为  $(1.12\pm 0.44)\text{mg/L}$ , 血压正常组实验对象平均收缩压为  $(116.5\pm 12.3)\text{mmHg}$ , Cysc 水平为  $(0.81\pm 0.22)\text{mg/L}$ , 本实验因纳入实验对象平均收缩压为  $(134.59\pm 13.5)\text{mmHg}$ , 血清胱抑素 C 平均水平为  $(0.86\pm 0.19)$

mg/L, 说明血清 Cysc 浓度与收缩压呈正相关, 因血压水平的缘故, 故本实验血清 Cysc 与收缩压的相关性较弱, 这属于正常结果。

Brady TM 等<sup>[32]</sup>研究胱抑素 C 水平与 CKD 患儿心脏结构和功能随时间变化的关系, 研究发现与时间无关, 胱抑素 C 水平每增加 1mg/L 与左心室质量指数同时增加 7.7% (95%CI, 5.3%-10.0%), 胱抑素 C 水平与心脏结构和舒张功能独立相关。国内学者于静、陈磊等<sup>[33-34]</sup>等得出结论 Cysc 与高血压左心室肥厚有关, 相关性分析提示 Cysc 与 IVST、LVPWT、LVMI 的呈正相关, Cysc 增加了左心室肥厚的风险, 是高血压左心室肥厚的独立危险因素。本研究发现肥厚组 Cysc 浓度明显高于非肥厚组, 分别为  $(0.90 \pm 0.22)$  比  $(0.85 \pm 0.17)$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $P < 0.05$ 。但是在相关性分析上, 本实验研究结果与上述研究有所相同但同时又有所出入, 本实验得出血清 Cysc 与 IVST、LVPWT、LVM 等指标未见相关性, 血清 Cysc 仅与 LVMI ( $r=0.199$ ,  $P < 0.01$ ) 有相关性, 但其相关性较弱。分析可能的原因是如下: 首先学者于静、陈磊的实验对象平均年龄均  $> 60$  岁, 而本实验对象平均年龄为 53 岁, 年龄方面有所差异; 其次学者陈磊纳入的高血压患者均为首诊且未服用降压药物患者, 学者于静纳入的高血压患者为血压  $> 140/90\text{mmHg}$  的患者, 本实验纳入的高血压患者服药率为 82.8%, 且平时血压控制较好, 平均血压  $< 140/90\text{mmHg}$ 。由于以上原因可能导致本文实验结果与前人研究有所出入。单因素 Logistic 回归分析提示 Cysc 是左心室肥厚的危险因素 ( $OR=2.195$ ,  $P < 0.05$ )。在多因素 Logistic 回归分析中, 当校正了年龄、BMI、吸烟及饮酒史、LDL、HDL、TC、TG 和 Glu 等混杂因素后, Cysc 仍然是左心室重构的危险因素 ( $OR=2.076$ ,  $P=0.026$ )。

### 三、总结

高血压患者血清 Hcy 与 Cysc 具有相关性, 且血清 Hcy、Cysc 水平与收缩压呈正相关性, 左心室肥厚组 Hcy、Cysc 水平比非肥厚组水平高, 单因素 Logistic 回归高 Hcy、高 Cysc 水平是左心室肥厚的危险因素。在多因素 Logistic 回归模型中, 在 Model10 中, 当只加入 Hcy 时, 未加入其它协变量时, hHcy 与左心室肥厚相关 ( $OR=3.033$ ,  $P=0.004$ )。在 Model11 中, 当校正了年龄、BMI、吸烟及饮酒史、LDL、HDL、TC、TG、UA 和 Glu 等混杂因素后, hHcy 与左心室肥厚相关 ( $OR=2.715$ ,  $P=0.004$ ); 在 Model12 中, 我们在 Model11 的基础上引入了收缩压作为协变量, 研究发现 hHcy ( $OR=2.704$ ,  $P=0.004$ )、收缩压 ( $OR=2.002$ ,  $P=0.010$ ) 是左室肥厚的独立危险因素; 在 Model13 中, 我们在 Model12 的基础上引入了胱抑素 C 作为协变量, 研究发现 Hcy ( $OR=2.906$ ,  $P=0.003$ )、Cysc ( $OR=2.076$ ,  $P=0.026$ )、收缩压 ( $OR=1.898$ ,  $P=0.019$ ), 仍然是左心室重构的危险因素。在 Model13 中, 我们发现 Hcy 的 OR 值较前有所升高, Hcy、Cysc 和高血压三者可能具有协同作用使左心室肥厚的风险更高, 但是进一步研究血清 Hcy、血清 Cysc 之间是否具有协同作用以促进左心室肥厚的发生, 结果提示  $P=0.156$ , 差异不具有统计学意义, 故血清 Hcy、血清 Cysc 之间不存在协同

作用以促进高血压患者左心室肥厚的发生。虽然未得出血清 Hcy、血清 Cysc 协同促进高血压患者左心室肥厚的发生，但血清 Hcy、血清 Cysc 仍然是左心室肥厚的独立危险因素，所以高血压患者也应常规监测 Hcy 与 Cysc，可作为高血压靶器官早期损害的预测指标之一，以评估高血压患者左心室肥厚的风险。本研究进一步验证了 Cysc、Hcy、原发性高血压三者具有相关性，其作用远远大于其中某单一因素的致病风险，所以在临床工作中，我们除了关注高血压本身以外，还需关注 hHcy 和 Cysc 水平异常升高的患者，因为这部分患者其高血压靶器官损害的风险更高，更应该早期干预、加强随访。

本研究为回顾性研究，样本量较少，且高血压患者降压药物服药率较高，血压控制较好，血压水平可能对实验结果有一定的影响，因此具有一定的局限性，且本研究只纳入高血压患者，缺少健康对照组，所以需要一些多中心、前瞻性、大样本量的临床或基础实验进一步验证。我国高血压患者的知晓率、控制率及治疗率虽然较前有所提高，但距离达标仍任重而道远。而 H 型高血压作为一种“新型高血压”，其“三率”的普及相较于传统意义上的高血压就更有差距了。本研究发现血清 Hcy、Cysc 及高血压之间关系密切，可能共同促进左心室肥厚的发生，所以在工作中，临床医师不应该只关注患者血压情况，同时应该加强对高血压患者的 Hcy 及 Cysc 的检测，对 hHcy 应积极予以治疗，高 Cysc 因寻找病因，及早干预，加强随访。

## 第五章 结论

### (Conclusion)

1. 高血压患者血清 Hcy 水平、血清 Cysc 水平与左心室肥厚显著相关。
2. 血清 Hcy、Cysc 与收缩压具有相关性，与舒张压没有相关性。

## 参考文献

### (References)

- [1] 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 中国老年医学学会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 19(1):1-44.
- [2] 胡胜寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3):209-220.
- [3] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H 型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2016, 8(3):243-248.
- [4] Sacco R L, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients With Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack[J]. *Circulation*, 2006, 113(10): 577-617.
- [5] Brosnan JT. Homocysteine and cardiovascular disease: interactions between nutrition, genetics and lifestyle[J]. *Canadian Journal of Applied Physiology*, 2004, 29(6): 773-780.
- [6] Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the European Concerted Action Project[J]. *Jama the Journal of the American Medical Association*, 1997, 277(22):1775-1781.
- [7] Singh A P, Singh M, Balakumar P. Effect of Mast Cell Stabilizers in Hyperhomocysteinemia-induced Cardiac Hypertrophy in Rats[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 2008, 51(6):596-604.
- [8] Rosenberger D, Gargoum R, Tyagi N, et al. Homocysteine enriched diet leads to prolonged QT interval and reduced left ventricular performance in telemetric monitored mice[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21(7):492-498.
- [9] 昌薇, 王祥贵, 雷健. 同型半胱氨酸对人血管平滑肌细胞基质金属蛋白酶-9 和基质金属蛋白酶抑制物-1 表达的影响[J]. *中国心血管病研究*, 2005, 3(12):927-929.
- [10] Nastasi A, Massenti MF, Mammina C, Villafrate MR, Cannova L. Salmonella serovars identified at the Centre for Enterobacteriaceae of Palermo over the 5-year period 1983-87. *Eur J. Epi. demiol.* 1990, 6(2):212-218.
- [11] Menua C, Robles NR, de Prado JM, Gallego FG, Cidoncha A. Cystatin C and blood pressure: results of 24 ambulatory blood pressure monitoring. [J] *Eur J Intern Med.* 2010 Jun, 21(3):185-190.
- [12] Vasil'eva M P, Rudenko T E, Kutyrina I M, et al. [Cystatin C is a new marker for left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease][J]. *Terapevticheskii Arkhiv*, 2015, 87(6):17-22.
- [13] JOACHIM H. I X, Shlipak M G, Chertow G M, et al. Cystatin C, Left Ventricular Hypertrophy, and Diastolic Dysfunction: Data From the Heart and Soul Study[J]. *Journal of Cardiac Failure*, 2006, 12(8):601-607.
- [14] 姚恩生, 唐燕. 同型半胱氨酸、血清胱抑素 C 与高血压病相关性研究[J]. *当代医学*, 2012, 18(11):23-24.
- [15] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 年修订版[J]. *中国医学前沿杂志电子版*, 2011, 3(5):42-91.
- [16] 孙宁玲, Jaw Wen, 等. 亚洲高血压合并左心室肥厚诊治专家共识[J]. *中华高血压杂志*. 2016(07):619-627.
- [17] Kovierová Henrieta, Vidomanová Eva, Silvia M, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(10):1733-1738.
- [18] Ganguly P, Alam S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease[J]. *Nutrition Journal*, 2015, 14(1):6.

- [19]侯惠丽, 陈瑛, 吴萍,等. 同型半胱氨酸水平对高血压前期患者进展为高血压的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(22):63-67.
- [20]Cuspidi C , Sala C , Negri F , et al. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies[J]. Journal of Human Hypertension, 2012, 26(6):343-349.
- [21]Liu B , Ma S , Wang T , et al. A novel rat model of heart failure induced by high methionine diet showing evidence of association between hyperhomocysteinemia and activation of NF-kappaB[J]. Am J Transl Res, 2015, 8(1):117-124.
- [22]Muthuramu I , Singh N , Amin R , et al. Selective homocysteine-lowering gene transfer attenuates pressure overload-induced cardiomyopathy via reduced oxidative stress.[J]. Journal of Molecular Medicine, 2015, 93(6):609-618.
- [23]Ye Z , Zhang Q , Li Y , et al. High Prevalence of Hyperhomocysteinemia and Its Association with Target Organ Damage in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease[J]. Nutrients, 2016, 8(10):645-649.
- [24]Alter P , Rupp H , Rominger M B , et al. Association of hyperhomocysteinemia with left ventricular dilatation and mass in human heart[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2010, 48(4):555-560.
- [25]丁跃有, 顾水明, 郑宏超, 等. 原发性高血压患者同型半胱氨酸水平与左心室肥厚的关系[J]. 中华高血压杂志, 2012(5):481-483.
- [26]杨锡恒, 谢婷, 廖发荣, 等. H 型高血压患者血清 Hcy、Cyst-C 及 UA 水平与左心室肥厚的关系 [J]. 重庆医学, 2018(5):663-664.
- [27]Luo, Jian and Wang, Ling Peng and Hu, et al. Cystatin C and cardiovascular or all-cause mortality risk in the general population: a meta-analysis[J]. Clinica Chimica Acta, 2015,450(10):39-45.
- [28]孙琦, 杨水泉. 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[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(05):495-497.
- [29]王蕾, 熊声贺, 张俊, 等. 同型半胱氨酸、血脂、肾功能指标及颈动脉超声在 H 型高血压中的临床应用价值[J]. 检验医学, 2017, 32(12):1109-1113.
- [30]俎德玲, 诸葛毅, 汪新华, 等. 胱抑素 C、血浆致动脉硬化指数与高血压的相关性研究[J]. 预防医学, 2018, 298(06):578-580.
- [31]Victor Salgado J , Karina FranA A , Anielly Cabral N , et al. Cystatin C, kidney function, and cardiovascular risk factors in primary hypertension[J]. Revista da Associao Médica Brasileira (English Edition), 2013, 59(1):21-27.
- [32]Brady TM, Townsend K, Schneider MF, et al. Cystatin C and Cardiac Measures in Children and Adolescents With CKD.[J]. Am J Kidney Dis. 2017 ,69(2):247-256.
- [33]于静, 张莉, 冷吉燕, 等. 血清胱抑素 C 与原发高血压患者左心室肥厚的相关性[J]. 中国老年学, 2016, 36(10):2363-2365.
- [34]陈磊, 罗时荣, 徐玉顺, 等. 高血压合并左室肥厚及动脉粥样硬化患者血清胱抑素 C 水平及意义 [J]. 重庆医学, 2018.47(9):1186-1190.

## 综述

(Review)

### 血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 与心血管系统疾病的研究进展

摘要：近年来，国内外学者研究发现血清同型半胱氨酸（Hcy）、胱抑素 C（Cysc）参与心血管系统疾病的发生及发展，尤其与高血压、冠心病、左心室肥厚等疾病发展密切相关，Hcy、Cysc 已被众多学者认为是心血管系统疾病的危险因素。本综述详细阐述了同型半胱氨酸血症的流行病学特点、胱抑素 C 的生物学特性，重点介绍其与心血管系统疾病的研究进展。

关键词：同型半胱氨酸血症；胱抑素 C；心血管系统疾病

#### 1. hHcy 的流行病学

目前国内外许多国家多将血液循环中同型半胱氨酸浓度  $>10\mu\text{mol/L}$  定义为高同型半胱氨酸血症<sup>[1]</sup>。不同研究对高同型半胱氨酸血症的定义不同。有研究将高同型半胱氨酸血症定义为血液中同型半胱氨酸含量异常增高（高于  $15\mu\text{mol/L}$ ）为特征的疾病<sup>[2]</sup>。李建平等<sup>[3]</sup>研究发现，我国高血压人群血浆 Hcy 的平均水平为  $15\mu\text{mol/L}$ 。一项 Meta 分析<sup>[4]</sup>共纳入 36 项研究包括中国 19 个省市的 60,754 名受试者的一项荟萃分析显示，hHcy（Hcy  $>15\mu\text{mol/L}$ ）患病率的总体估计值为 27.5%，从地理位置来看，北部地区的流行率较高，中部地区较为中等，南部地区较低，与沿海地区相比内陆地区较高。患病率随年龄增长而增加，男性明显高于女性。农村居民的 hHcy 患病率略高于城市居民，2006 年至 2012 年进行的研究显示 hHcy 患病率高于 1990 年至 2005 年。总而言之，hHcy 在中国的患病率很高，特别是在北方人群，内陆地区，男性和老人。健康人（禁食）血浆中同型半胱氨酸总浓度较低，用高效液相色谱法测定时在  $5.0\sim15.0\mu\text{mol/L}$  之间，用免疫分析法测定时在  $5.0\sim12.0\mu\text{mol/L}$  之间<sup>[5]</sup>。几种类型的 hHcy 分类与血液循环中总 Hcy 浓度有关，hHcy 血症按严重程度可分为三类，中度 hHcy 血症（ $16\sim30\mu\text{mol/L}$ ），重度 hHcy 血症（ $>100\mu\text{mol/L}$ ），以及介于两者之间的中间状态（ $31\sim100\mu\text{mol/L}$ ）<sup>[6]</sup>。年龄增长、男性、吸烟、高血压、血脂异常、肾功能不全均可导致同型半胱氨酸水平升高<sup>[7]</sup>。

#### 1.1 Hcy 与高血压的关系

我国进行过 5 次大规模的成人血压普查，高血压患病率逐年升高，总体呈明显上升趋势<sup>[8]</sup>。高血压作为一位“隐形的杀手”，对人类的健康及经济造成了巨大的影响，而这种影响正在逐渐增大，目前已知有许多疾病与高血压直接或间接相关。有许多原因导致高血压的发生，而同型半胱氨酸（Homocysteine, Hcy）作为人体的一种必需氨基

酸，它与高血压有非常密切的联系，国内外学者们将血液循环中 Hcy 水平升高超过  $10\mu\text{mol/L}$  且同时伴有原发性高血压称为 H 型高血压<sup>[1]</sup>。同型半胱氨酸与舒张压和收缩压均呈正相关。Hcy 可通过多种机制升高血压，可能与下面的原因有关 (1) 同型半胱氨酸酸化的蛋白质结构修饰 即 Hcy 与另一种蛋白质共价结合，然后改变其功能，这一过程称为高半胱氨酸化。蛋白质被同型半胱氨酸酸化的程度与血浆 Hcy 水平升高成正比，最终通过一系列反应生成 Hcy-硫代内酯 (Hcy-TL)。Hcy-TL 通过直接抑制赖氨酸氧化酶 (lysyl oxidase) 来减弱血管内皮自身的再生能力，该酶活性的减弱进一步导致动脉管壁中胶原蛋白和弹性蛋白紊乱，最终导致动脉管壁僵硬，血压升高<sup>[9]</sup>；(2) 同型半胱氨酸的氧化还原失衡 Hcy 可能通过以下 6 个方面导致氧化还原失衡：(i) Hcy 自动氧化产生过量的过氧化氢 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )；(ii) 抑制细胞中抗氧化剂的酶活性；(iii) 线粒体功能及结构的破坏；(iv) NADPH 氧化酶活化；(v) 一氧化氮合成酶 (NOS) 产生过量的超氧阴离子；(vi) 基质金属蛋白酶的活化<sup>[10-11]</sup>。Hcy 的氧化还原平衡被破坏后，Hcy 产生过量的活性氧物质，它们形成羟基自由基，可以从其他分子中去除电子，并可能诱导脂质，蛋白质，碳水化合物和核酸等物质的后续氧化，从而导致内皮功能障碍，或血管壁损伤，随后血小板活化和血栓形成，导致血管阻力增加，血压升高<sup>[12]</sup>；(3) Hcy 诱导由 ANG II / AT<sub>1</sub>R 信号通路引起的内皮功能障碍 血液循环中 hHcy 及其代谢物 Hcy-SS-Hcy 和/或 Hcy-TL 与血管紧张素转化酶 (ACE) 的共价连接后，增强了 ACE 活性，进一步导致血压升高<sup>[13]</sup>。既往研究证实同型半胱氨酸与血压关系密切，如果同型半胱氨酸浓度每增加  $5\mu\text{mol/L}$ ，男性的舒张压和收缩压分别增加 0.5 和 0.7 mmHg。而在女性，同型半胱氨酸和血压的相关性更强，舒张压和收缩压分别增加 0.7 和 1.2 mmHg<sup>[7]</sup>。同时也有研究发现共收录北京地区的 4364 名中国人，采用 Omron HEM-9000AI 装置测量 cSBP (中枢收缩压) 和 pSBP (外周收缩压)，结果表明 Hcy 不仅与外周动脉 (肱动脉) 收缩压、舒张压有关，还与中枢动脉 (主动脉) 收缩压明显相关<sup>[14]</sup>。侯惠丽等学者研究发现，血清 Hcy 水平越高，其高血压前期发展成高血压的风险越高，血清 Hcy 浓度每上升  $2\mu\text{mol/L}$ ，其患高血压的风险增加 14%<sup>[15]</sup>。

## 1.2 H 型高血压与左室肥厚的关系

左心室肥厚是一种左心室心肌细胞代偿重构，进而出现室间隔及左室后壁增厚，最后出现心肌重量增加的一种心肌形态及结构变化，分为生理性肥厚和病理性肥厚。而长期血压控制欠佳所导致左心室肥厚是临床上最常见也是最典型的病理性肥厚。而 Hcy 与高血压的关系密切。目前公认将血液循环中 hHcy 与高血压合并存在时称为 H 型高血压。左室肥厚 (LVH) 被认为是高血压患者心血管疾病发病率和死亡率的独立预测因子<sup>[1]</sup>。在 Hcy 与高血压的关系中，我们已经阐述 hHcy 可能在几个方面促进高血压，而高血压进一步发展导致左心室肥厚，同时 hHcy 还可以通过诱导基质金属蛋白酶，增加氧化应激，并激活促炎转录因子等方面，进一步导致心脏扩张和功能障碍<sup>[16]</sup>。在基础研究方面，Liu B 等<sup>[17]</sup>研究发现，由高蛋氨酸饮食 (HMD) 处理的大鼠模型提示

hHcy 可导致炎性细胞聚集、浸润、心肌纤维结构紊乱，心肌细胞肥大。Muthuramu I 等<sup>[18]</sup>研究发现由高蛋白饮食处理的 TAC（主动脉缩窄）小鼠模型提示其左心室肥厚和心肌间质纤维化显著增加。选择性的降低同型半胱氨酸浓度可以有效的减少氧化应激，从而减轻由压力负荷过重引起的心肌病。另一项研究发现，hHcy 与高血压患者左心室早期的舒张功能不全有关。

### 1.3 Hcy 与冠心病的关系

长期以来，同型半胱氨酸被认为是动脉粥样硬化的危险因素。国内孙丽敏等<sup>[19]</sup>研究发现 Hcy 与老年女性冠心病显著相关，且可以通过检测 Hcy 浓度来早期筛查社区老年女性患冠心病的风险。陈凡等<sup>[20]</sup>研究提示 Hcy 与冠心病冠脉病变严重程度呈正相关，冠脉三支病变组 Hcy 浓度明显高于冠脉单支或双支病变组。苏健等<sup>[21]</sup>通过中文数据库研究 Hcy 与冠心病的 Meta 分析后发现 Hcy 与冠心病密切相关，Hcy 可能参与冠心病的发生、发展。Gong C 等<sup>[22]</sup>学者研究发现 PCI 术后患者高敏 C-反应蛋白（hs-CRP）和 Hcy 水平均有所升高，糖尿病、冠状动脉分叉病变和使用支架的长度增加与支架内再狭窄风险增加有关，术后 Hcy 水平是 PCI 术后支架内再狭窄的独立危险因素，早期干预高同型半胱氨酸血症以减少术前和术后 Hcy 水平可能可以帮助预防支架内再狭窄的发生。一项关于 Hcy 与冠心病关系的 Meta 分析显示，发现 Hcy 浓度与冠心病的患病风险有明显相关性，Hcy 水平仅仅升高  $5\mu\text{mol/L}$ ，男性和女性患冠心病的风险分别增加了 1.6 倍和 1.8 倍。Alfred A 等<sup>[23]</sup>共招募 120 名疑似心肌缺血患者，通过前瞻性研究，采用心肌灌注 SPECT 评估 Hcy 与心肌缺血的关系，结果提示 SPECT 证实的冠心病患者，与 Hcy 具有相关性，而在非冠心病患者中，则未见明显相关性。然而，一些研究发现通过补充叶酸或 B 族维生素来降低同型半胱氨酸不能减少急性心血管事件的发生。来自台湾的一项前瞻性研究<sup>[24]</sup>，共纳入 73 名胸痛患者，其中 56 名患者造影后提示 STEMI，另外 17 名患者造影后未发现冠脉异常，无论 Killip 分级程度如何，STEMI 组患者的同型半胱氨酸均未升高，同时在冠状动脉内皮细胞的培养基中，加入超过  $100\mu\text{mol/L}$  的超生理水平的同型半胱氨酸也不会降低人冠状动脉内皮细胞的细胞活力，提示同型半胱氨酸可能不是斑块破裂、急性血栓形成的罪魁祸首，而是通过长期造成血管内皮损伤，最终导致 STEMI 的发生，故 Hcy 可能不是 STEMI 的主要致病因素，而是协助者。

### 1.4 Hcy 与心力衰竭的关系

心力衰竭（HF）是所有心脏病的终末阶段，其特征在于心脏无法维持足够的血液输出以满足身体的需要，从因呼吸困难和体液潴留需要频繁的住院治疗，致命的心律失常风险，极差的生活质量和居高不下的死亡率是心力衰竭的临床特征。心力衰竭不仅是由心脏负荷过重或损伤引起的，而且是由作用于心脏的遗传、神经激素、代谢、炎症和其他生物化学因素之间的复杂相互作用引起的<sup>[25]</sup>。目前研究发现高同型半胱氨酸

酸与心力衰竭明显相关。同型半胱氨酸水平与充血性心力衰竭呈正相关。在一项调查 134 例成人慢性心力衰竭的临床研究中，为期 5 年的随访，发现高同型半胱氨酸血症在慢性心力衰竭患者很常见，并且 Hcy 水平高的慢性心力衰竭患者其 5 年内的死亡风险增加<sup>[26]</sup>。此外，一项对 733 名有慢性心力衰竭病史但病情稳定患者的临床研究表明，Hcy 可作为慢性心力衰竭患者长期不良心脏事件的预后指标<sup>[27]</sup>。王淼等<sup>[28]</sup>学者纳入 80 例射血分数保留的老年心力衰竭患者，按是否有临床症状分为有症状的射血分数保留组和无症状的舒张功能不全组，对比后发现射血分数保留组的 Hcy 明显升高，且症状越重，Hcy 水平越高。尹霞、张景涛等<sup>[29]</sup>通过研究慢性心力衰竭患者 Hcy 与 NT-ProBNP 的关系，发现 Hcy 与 NT-ProBNP 与 NYHA 心功能分级明显相关，hHcy 是心力衰竭患者的独立危险因素。陈宗宁等<sup>[30]</sup>学者研究充血性心力衰竭患者 Hcy 水平与射血分数的关系，Hcy 水平越高，射血分数就越低，两者呈负相关。并且充血性心力衰竭患者 Hcy 越高，其生存率就越低。

## 2. Cysc 的生物学特性

二十世纪八十年代 Cysc 作为一种蛋白质首次在电泳带中被发现，经过检测它由 122 氨基酸组成的溶酶体半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族成员，位于 20 号染色体上短臂的 13 区 2 带，分子量为 13-kDa，由 2 个内含子和 3 个外显子构成，是一种分子量较小、有分泌性、碱性非糖基化的蛋白质，它在所有有核的细胞中均可以检测到，主要参与蛋白质分解代谢。因为 Cysc 能够自由通过肾小球滤过膜，既不会分泌也不会重吸收到血液中（尽管它能被近端肾小管细胞代谢），Cysc 能够被代谢和滤过的脏器只有肾脏。胱抑素 C 的重要作用是抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性，包括木瓜蛋白酶、无花果蛋白酶、胰蛋白酶及组织蛋白酶 B、L、S 和 K 等，组织蛋白酶 S、K 对胶原和弹力蛋白具有很强的分解活性，可分泌到细胞外参与细胞外基质重构，Cysc 能够严格调控其活性，参与细胞内外蛋白水解的调控，保护细胞免受蛋白酶不正确的水解<sup>[31]</sup>。

### 2.1 Cysc 与高血压的关系

高血压主要的危害是其对靶器官的损害，而肾脏作为高血压靶器官损害的主要脏器之一，应该值得我们关注。血清 Cysc 作为一种比血肌酐更为敏感的评价肾功能的指标，其与高血压的关系也非常紧密。血清胱抑素 C 与高血压有明显的相关性。一项研究白大衣高血压与血清胱抑素 C 及靶器官损害的关系，研究结果提示白大衣高血压患者的血清胱抑素 C 浓度更高，且与亚临床靶器官损伤指标如左心室质量指数和脉搏波速度（PWV）呈正相关，提示 Cysc 可能参与白大衣高血压患者亚临床靶器官的进一步损害<sup>[32]</sup>。另一项研究表明血清胱抑素 C 与收缩压呈正相关，高血压 III 级的患者血清 Cysc 水平明显高于高血压 II、I 级患者。国内 Han J 等<sup>[33]</sup>学者共纳入 718 名高血压患者，研究其血清胱抑素 C 水平与 24 小时动态血压的关系，分为杓型血压组和非杓型血压组，

发现非构型组的 Cysc 浓度高于构型组，血清 Cysc 与 24 小时动态血压中的非构型血压显著相关。

## 2.2 Cysc 与左心室肥厚的关系

左心室肥厚一种左心室心肌重构、重量增加、室间隔及左室后壁增厚的一种心肌形态及结构变化。心室重构的主要病理改变是心肌细胞和细胞外基质两方面。细胞外基质重构的发生机制，目前尚不完全清楚。目前已知，细胞外基质重构的发生，与心肌中胶原蛋白合成与降解之间的平衡被破坏有关系。当心肌胶原蛋白合成大于降解时，在间质和血管周围产生的胶原蛋白堆积导致心肌纤维化，促进心肌肥厚；Cysc 作为溶酶体半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族成员之一，其重要作用之一就是抑制组织蛋白酶的活性。组织蛋白酶可以降解弹性蛋白和纤维胶原等细胞外基质蛋白，同时激活基质金属蛋白酶，进一步导致左心室肥厚。血清 Cysc 作为一种新型稳定的生物标志物，是一种比血肌酐更敏感的评价肾功能的指标，而 Cysc 与左心室肥厚的相关性，独立于肾功能存在。研究发现胱抑素 C 水平升高也与左心室质量指数 (LVMI) 增加有关。在一项纳入 429 名 CKD2-3 期的横断面研究中发现，血清 Cysc 水平与向心性肥厚和离心性肥厚显著相关，即使在肾功能轻度降低的患者中，向心性或离心性肥大的发生率随着胱抑素 C 水平的增加而增加，而向心性肥厚的发生率远高于离心肥大的发生率<sup>[34]</sup>。Brady TM 等<sup>[35]</sup>研究胱抑素 C 水平与 CKD 患儿心脏结构和功能随时间变化的关系，研究发现与时间无关，胱抑素 C 水平每增加 1mg/L 与左心室质量指数同时增加 7.7% (95%CI, 5.3%-10.0%)，胱抑素 C 水平与心脏结构和舒张功能独立相关。国内学者于静、陈磊等<sup>[36-37]</sup>等得出结论 Cysc 与高血压左心室肥厚有关，相关性分析提示 Cysc 与 IVST、LVPWT、LVMI 的呈正相关，Cysc 增加了左心室肥厚的风险，是高血压左心室肥厚的独立危险因素。血清胱抑素 C 水平可被视为早期左心室肥厚标志物，对于肾功能正常，但 Cysc 升高的患者应该及早随访和干预。

## 2.3 Cysc 与冠心病的关系

在冠状动脉疾病 (CAD) 患者中，高水平的 Cysc 一直是预后不良的一个标志。在稳定的 CAD 患者中，通过 3 年的随访，Cysc 水平较高的患者其发生死亡、心血管事件或心力衰竭住院风险是 Cysc 水平正常患者的 2-3 倍<sup>[38-39]</sup>。一项研究发现 CAD 患者的胱抑素 C 水平高于对照组；另一项研究观察到 AMI 患者的胱抑素 C 水平高于不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛患者和对照组患者；而不稳定型心绞痛患者的胱抑素 C 水平高于稳定型心绞痛患者和对照组患者。同时研究还发现胱抑素 C 水平较低的患者存活率较高。Cysc 与冠脉侧支发育有关，学者 Ying S<sup>[40]</sup>通过研究血清 Cysc 水平和冠脉侧支血管的关系，发现血清胱抑素 C 升高与血管造影冠状动脉侧支血管减少之间存在关联。血清中 Cysc 的浓度 $\geq 0.97\text{mg/L}$  时，冠状动脉侧支化不良的风险大大增加。来自美国大

量人群的数据也表明，在没有 CKD（慢性肾脏病， $eGFR \geq 60 \text{ ml/min}$  且无白蛋白尿）的患者中，较高的 Cysc 水平与心肌梗死、心绞痛症状和中风的发病率增加有关。

## 2.4 Cysc 与心力衰竭的关系

心肾综合征是心脏和肾脏之间双向相互作用的一种临床表现。肾功能评估是每个心力衰竭患者评估的重要组成部分。目前临床上均以血肌酐作为评估肾功能的一种标志物，但是血肌酐的局限性很明显，例如受种族、年龄、性别的影响，而且其产生不恒定。与肌酐相比，除了肾小球滤过率，CysC 的血浆浓度基本不受性别、种族、饮食的影响。甚至是一些疾病如感染，炎症或恶性肿瘤均不影响 Cysc 的水平。研究表明 CysC 是心力衰竭发展的预测因子，CysC 水平升高与慢性及急性心力衰竭死亡率升高有关。国内学者山萌萌<sup>[41]</sup>研究发现 Cysc 是慢性心力衰竭患者的独立危险因素。张艳超等<sup>[42]</sup>研究提示心力衰竭患者病情越严重，其 Cysc 浓度越高，Cysc 与心力衰竭呈正相关。一项纳入 613 例急性失代偿性心力衰竭（ADHF）患者<sup>[43]</sup>，通过检测 NT-proBNP 和 CysC 的血浆水平，随访一年，主要终点是任何原因引起的死亡和心力衰竭再入院，结果提示联合检测 NT-proBNP 和 CysC 的血浆水平更够更好的预测 ADHF 患者的预后。高水平的 Cysc 可预测心衰的发展，是心衰预后不良的评价指标。

## 3. 总结

综上所述，同型半胱氨酸、胱抑素 C 与心血管疾病的关系十分密切，但三者之间的关系尚需要大量循证医学证据及大样本数据加以研究证实。目前的研究表明膳食补充叶酸和 B 族维生素可使血液同型半胱氨酸浓度降低约 25% 至 30%，额外补充叶酸和维生素 B12 可降低约 10-15% 患脑卒中风险，但是在心血管疾病方面，补充叶酸并未见到明显的益处，或益处不明显仅为 4%<sup>[44-46]</sup>。所以在心血管疾病方面，需要寻找更为可靠的药物或方法来干预血清同型半胱氨酸，以减少其在心血管系统疾病方面的危害。胱抑素 C 作为一种评价肾功能的指标，其在心血管疾病领域中的作用越来越突出，所以临床医师应该更加关注患者的血清 Cysc 水平。

## 参考文献

### (References)

- [1]孙宁玲, 李建平, 卢新政, 等. H型高血压诊断标准依据解读[J]. 中华高血压杂志, 2017(06):16-18.
- [2]章若涵, 马小峰, 周翠玲. H型高血压特点及与左室肥厚的关系[J]. 社区医学杂志, 2015, 13(3):9-12.
- [3]李建平, 霍勇, 刘平等. 马来酸依那普利叶酸片降压、降同型半胱氨酸的疗效和安全性[J]. 北京大学学报:医学版, 2007, 39(6):614-618.
- [4]Boyi Y, Shujun F, Xueyuan Z, et al. Prevalence of Hyperhomocysteinemia in China: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Nutrients*, 2014, 7(1):74-90.
- [5]Baszczuk A, Zygmunt Kopczyński, Thielemann A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia.[J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2014, 68(871113):91-100.
- [6]kovierová Henrieta, Vidomanová Eva, Silvia M, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(10):1733-1738.
- [7]Ganguly P, Alam S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease[J]. *Nutrition Journal*, 2015, 14(1):6.
- [8]中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国医师协会高血压专业委员会, 中国老年医学学会高血压分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 19(1):1-44.
- [9]kovierová Henrieta, Vidomanová Eva, Silvia M, et al. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016, 17(10):1733-1738.
- [10]Lehotsky J, Petras M, Kovalska M, et al. Mechanisms involved in the ischemic tolerance in brain: effect of the homocysteine.[J]. *Cellular & Molecular Neurobiology*, 2015, 35(1):7-15.
- [11]王飞, 朱国斌, 吕慧, 等. 同型半胱氨酸的氧化损伤机制[J]. *当代医学*, 2018(16):184-186.
- [12]Petras M, Tatarkova Z, Kovalska M, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders.[J]. *Journal of Physiology & Pharmacology*, 2014, 65(1):15-23.
- [13]Huang A, Pinto JT, Froogh G, et al. Role of homocysteinylation of ACE in endothelial dysfunction of arteries[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(2):92-100.
- [14]Momin M, Fan F, Li J, et al. Associations of plasma homocysteine levels with peripheral systolic blood pressure and noninvasive central systolic blood pressure in a community-based Chinese population. [J]. *Sciencific Reports*, 2017, 47(1):4-22.
- [15]侯惠丽, 陈瑛, 吴萍, 等. 同型半胱氨酸水平对高血压前期患者进展为高血压的预测价值研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(22):63-67.
- [16]Ruhui L, Jinfu J, Jiahong X, et al. Influence of hyperhomocysteinemia on left ventricular diastolic function in Chinese patients with hypertension[J]. *Herz*, 2015, 40(4):679-684.
- [17]Liu B, Ma S, Wang T, et al. A novel rat model of heart failure induced by high methionine diet showing evidence of association between hyperhomocysteinemia and activation of NF-kappaB[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 8(1):117-124.
- [18]Muthuramu I, Singh N, Amin R, et al. Selective homocysteine-lowering gene transfer attenuates pressure overload-induced cardiomyopathy via reduced oxidative stress.[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2015, 93(6):609-618.
- [19]孙丽敏, 张涛. 同型半胱氨酸及高敏 C 反应蛋白在社区老年女性冠心病筛查中的应用价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018(12):1315-1316.

- [20]陈凡, 冯璞. 血浆同型半胱氨酸水平与冠心病严重程度的关系研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(22):2866-2868.
- [21]苏健, 陆义萍, 凤尔翠, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与冠心病关系的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2009, 9(8):862-865.
- [22]Gong C .Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up.[J]. Medical Science, 2019, 25(6):240-247.
- [23]Alfred A , John B , Machaba S M . Association between plasma homocysteine and myocardial SPECT abnormalities in patients referred for suspected myocardial ischaemia[J]. Cardiovascular Journal of Africa, 2012, 23(6):313-317.
- [24]Chen C Y J , Yang T C , Chang C , et al. Homocysteine is a bystander for ST-segment elevation myocardial infarction: A case-control study[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2018, 18(1):33-36.
- [25]Smith J G . Molecular Epidemiology of Heart Failure: Translational Challenges and Opportunities[J]. Jacc Basic to Translational Science, 2017, 2(6):757-769.
- [26]Fournier P , Fourcade J , Roncalli J , et al. Homocysteine in Chronic Heart Failure[J]. Clinical Laboratory, 2015, 61(9):1137-1145.
- [27]Iqbal N S , Wu Y , Hazen S , et al. Elevated Plasma Homocysteine Identifies Patients With Chronic Heart Failure at Increased Cardiovascular Risk[J]. Journal of Cardiac Failure, 2012, 18(8):87-88.
- [28]王淼, 张强, 王义围, 等. 老年患者射血分数保留心力衰竭与 N 端脑钠肽前体、超敏 C 反应蛋白、尿酸及同型半胱氨酸的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017(2):366-368.
- [29]尹霞, 张景涛. 同型半胱氨酸与 N-末端脑钠肽前体在慢性心力衰竭中的相关性分析[J]. 临床荟萃, 2017(3):208-211.
- [30]陈宗宁, 杨松生, 尹浩, 等. 充血性心力衰竭患者血浆同型半胱氨酸浓度与左心室射血分数的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2016(6):691-694.
- [31]王森, 张毅刚. 血清胱抑素 C 在心血管疾病中的研究进展[J]. 安徽医药, 2016(6):1030-1034.
- [32]Androulakis E , Papageorgiou N , Lioudaki E , et al. Subclinical Organ Damage in White-Coat Hypertension: The Possible Role of Cystatin C[J]. The Journal of Clinical Hypertension, 2016.10(9):184-192.
- [33]Han J , Gao Y , Guo Q , et al. Cross-sectional study on the relationship between the level of serum cystatin C and blood pressure reverse dipping in hypertensive patients[J]. BMJ Open, 2016, 6(9):161-166.
- [34]Sakuragi S , Ichikawa K , Yamada K , et al. Serum cystatin C level is associated with left atrial enlargement, left ventricular hypertrophy and impaired left ventricular relaxation in patients with stage 2 or 3 chronic kidney disease[J]. International Journal of Cardiology, 2015, 190:287-292.
- [35]Brady TM , Townsend K , Schneider MF , et al. Cystatin C and Cardiac Measures in Children and Adolescents With CKD.[J]. Am J Kidney Dis. 2017 Feb;69(2):247-256.
- [36]于静,张莉等,血清胱抑素 C 与原发高血压患者左心室肥厚的相关性[J].中国老年学杂志,2016,36(10):2363-2364.
- [37]陈磊, 罗时荣, 徐玉顺, 等. 高血压合并左室肥厚及动脉粥样硬化患者血清胱抑素 C 水平及意义[J]. 重庆医学, 2018.47(9):1186-1190.
- [38]Ix J H , Shlipak M G , Chertow G M , et al. Association of Cystatin C With Mortality, Cardiovascular Events, and Incident Heart Failure Among Persons With Coronary Heart Disease: Data From the Heart and Soul Study[J]. Circulation, 2006, 115(2):173-179.

- [39]Koenig W , Twardella D , Brenner H , et al. Plasma Concentrations of Cystatin C in Patients with Coronary Heart Disease and Risk for Secondary Cardiovascular Events: More than Simply a Marker of Glomerular Filtration Rate[J]. *Clinical Chemistry*, 2005, 51(2):321-327.
- [40]Ying S , Hua D F , Yan Z R , et al. Serum Cystatin C Reflects Angiographic Coronary Collateralization in Stable Coronary Artery Disease Patients with Chronic Total Occlusion[J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(9):253-259.
- [41]山萌萌, 王凤菊, 等. 慢性心力衰竭合并肾功能不全相关危险因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017(6):604-609.
- [42]张艳超, 翟玉明, 等. 血清胱抑素 C 及糖类抗原 125 对老年慢性心力衰竭患者预后的评估[J]. *中华老年心脑血管病杂志* 2019, 21(2):137-140.
- [43]Flores Blanco P J, Manzano Fernández S, Pérez Calvo J I, et al. Cystatin C-based CKD-EPI Equations and N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide for Predicting Outcomes in Acutely Decompensated Heart Failure[J]. *Clinical Cardiology*, 2015, 38(2):106-113.
- [44]Hsu C Y , Chiu S W , Hong K S , et al. Folic Acid in Stroke Prevention in Countries without Mandatory Folic Acid Food Fortification: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *J Stroke*, 2018, 20(1):99-109.
- [45]Ntaios G , Savopoulos C , Grekas D , et al. The controversial role of B-vitamins in cardiovascular risk: An update[J]. *Archives of cardiovascular diseases*, 2009, 102(12):847-854.
- [46]Arturo J Martí-Carvajal, Ivan Solà, Lathyris D , et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[M] *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons, Ltd, 2017.

## 致谢

### (Acknowledgements)

硕士研究生的三年时光转瞬即逝，在这短短的三年时光中学到的知识注定会让我终生受益。通过这三年的积累，我相信自己能够更好地适应社会、奉献社会。

首先，我要感谢我的恩师王忠教授，能做为您的学生是我的荣幸！您丰富的阅历、渊博的学识、谦和的人格、严谨的科研思维都深深地感染着我，是您教会我该如何做人、做事、做科研、做医生。他亲切热诚的为人、拼搏进取的精神、严谨求实的作风以及高尚的医德是我终身学习的榜样。我会以您求真务实的治学态度、勤勤恳恳的工作作风为榜样，不断学习进取，以此报答您的授业之情！

其次，感谢心内二科张望强老师、翟志红老师、孟兆慧老师、瞿德涛老师、张英武老师、黄辉老师、卢国栋老师、张修泽老师、李萌老师、王燕老师等医生及各位护士在临床工作及生活中给予的指导和帮助。感谢石河子大学医学院第一附属医院心内二科全体医护人员给我的关心、支持和帮助！

再次，感谢石河子大学医学院第一附属医院病案室老师在病案搜集过程中给予的各种帮助和支持。感谢各位同门李永陟、张岳飞、郭辉芳、单微微、蔺鹏阳，师弟师妹关景、李林河、曾祥川、杨慧，课题组各位老师在这三年里对我的帮助。真诚地感谢规培轮转期间各科室的医疗、护理老师们在这三年里对我住院医师规范化培训期间的帮助。

最后，衷心感谢我的父母和家人，是你们在物质和精神上的鼓励和支持，才能使我顺利完成学业！

## 作者简介

### (Author Biography)

文平，男，生于 1990 年 07 月，籍贯新疆。2010-2015 年于川北医学院临床医学专业学习，获得医学学士学位。2016 年考入石河子大学医学院攻读内科学专业学位，2016 年 9 月起在石河子大学医学院学习至今。

#### 在学期间发表的文章

文平，高超，王忠，等. 胱抑素 C、左室重构和 H 型高血压的相关性研究[J].当代医学（录用待发表）

## 石河子大学硕士研究生学位论文

### 导师评阅表

研究生姓名	文平	学制	3 年
专业	内科学	研究方向	心血管内科

学术评语:

高血压是常见的心血管疾病之一，严重影响人类的经济及健康。高血压常与其他心血管病危险因素共存，是重要的心脑血管疾病危险因素，可损伤重要脏器，如心、脑、肾的功能。而高同型半胱氨酸血症是高血压的心血管病危险因素之一。

本研究选题来源于实际，研究同型半胱氨酸、胱抑素 C 与高血压及左室肥厚的关系，结果发现高血压患者血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 水平与收缩压及左室肥厚均具有相关性。该研究结果对于高血压患者的早期筛查、防治及其靶器官损害的保护具有一定的临床意义及临床价值。

指导教师签字: 王忠

2014年06月01日