

• 论 著 •

NT-proBNP 和 HCY 对原发性高血压患者合并左心室肥厚的预测价值^{*}聂亚红, 张 蓉, 张 磊, 卞晓峰[△]

(青岛大学附属中心医院检验科, 山东青岛 266042)

摘要:目的 探讨原发性高血压(EH)合并左心室肥厚(LVH)患者血 N-末端氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)和同型半胱氨酸(HCY)的水平及临床意义。方法 150 例原发性高血压患者根据心脏超声结果分为高血压 LVH(EH-LVH)组和单纯 EH 组。另取健康体检者 100 例作为对照组, 比较三组人员血 NT-proBNP 和 HCY 水平, 并进行相关性分析。结果 EH-LVH 组血 NT-proBNP 和 HCY 水平均明显高于 EH 组和对照组, EH 组显著高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。血 NT-proBNP 和 HCY 水平与左室重量质量指数(LVMI)呈显著正相关, 与二尖瓣口流速 E/A 呈负相关($P < 0.05$)。结论 NT-proBNP 和 HCY 水平可作为 EH 发生、发展的监测指标, 并对其合并 LVH 具有一定的预测价值。

关键词:原发性高血压; 左心室肥厚; N-末端氨基末端脑钠肽前体; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.09.003

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)09-1160-03

Predictive value of NT-proBNP and HCY in patients with essential hypertension complicating left ventricular hypertrophy^{*}NIE Yahong, ZHANG Rong, ZHANG Lei, MU Xiaofeng[△]

(Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Central Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266042, China)

Abstract: Objective To explore the levels of blood N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP) and homocysteine(HCY) and their clinical significance in the patients with essential hypertension(EH) complicating left ventricular hypertrophy(LVH). **Methods** One hundred and fifty cases of HE were divided into the EH-LVH group and simple EH group according to the results of cardiac ultrasound. One hundred individuals undergoing physical examination were selected as the control group. The levels of blood NT-proBNP and HCY were compared among three groups and the correlation analysis were analyzed with LV was performed. **Results** The levels of blood NT-proBNP and HCY in the EH-LVH group were obviously higher than those in the EH group and control group, the EH group was significantly higher than the control group, the difference was statistically significant($P < 0.05$). The levels of blood NT-proBNP and HCY had significantly positive correlation with left ventricular mass index(LVMI), while negative correlation with mitral flow velocity E/A($P < 0.05$). **Conclusion** The NT-proBNP and HCY levels can be used as the indicators for monitoring the development and progress of EH and has some predictive value for its complicating LVH.

Key words: essential hypertension; left ventricular hypertrophy; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; homocysteine

原发性高血压(EH)是受多种因素影响的代谢紊乱综合征, 占高血压的 95% 以上, 绝大多数起病隐匿, 进展缓慢。高血压是引起多种心脑血管疾患最主要的病因和危险因素。左心室肥厚(LVH)是高血压患者最常见的心脏结构改变, 是心室对心脏负荷增加的代偿性改变。高血压病所致的心脏损害主要与血压持续升高有关, 由于主动脉压力增高, 加重左心室后负荷, 心肌细胞代偿性增生而出现左室肥厚, 随着高血压性心脏病变和病情加重, 可出现心功能不全最终导致心力衰竭。研究显示, LVH 与心力衰竭、脑卒中等心血管疾病的发生密切相关^[1-2]。早期发现左室肥厚并进行有效干预具有重要意义。

本研究通过对原发性高血压病患者血清同型半胱氨酸(HCY)及血浆 N-末端氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)的水平进行检测并分析其与左室质量指数及舒张功能之间的相关性, 旨在探讨两者水平作为高血压合并左室肥厚 LVH 的临床预测价值, 为原发性高血压左心室肥厚 LVH 的预防、诊断及治疗提供参考依据, 以降低心发生血管事件发生率, 提高患

者预后生存。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月至 2015 年 12 月在青岛市中心医院经临床确诊的原发性高血压患者 150 例作为研究对象, 其中男性 85 例, 女性 65 例, 平均年龄 65.1 岁。依据世界卫生组织和国际高血压联盟(WHO/ISH)联合提出的高血压诊断标准。排除继发性高血压、严重心脏疾病、血液性疾病、肝肾功能异常、上消化道疾病、恶性肿瘤及营养不良性疾病。根据心脏彩超声结果, 依据有无室肥厚 LVH[以左室质量指数(LVMI), 男性 $LVMI > 125 \text{ g/m}^2$, 女性 $LVMI > 110 \text{ g/m}^2$ 为左心室肥厚 LVH], 将所有入选的原发性高血压患者分为高血压合并左室肥厚 LVH(EH-LVH)组 85 例, 其中男性 50 例, 女性 35 例, 平均年龄 64.2 岁; 纯原发性高血压(EH)组 65 例, 其中男性 35 例, 女性 30 例, 平均年龄 66.2 岁。另取同期来院体检的健康体检者 100 例为对照组, 其中男性 57 例, 女性 43 例, 年龄 50~70 岁。各组人员年龄、性别构成差异无统计学意

* 基金项目: 山东省青岛市卫生和计划生育委员会立项课题(2011-WSZD075)。

作者简介: 聂亚红, 女, 检验技师, 主要从事临床生物化学研究。 △ 通信作者, E-mail: 13361488125@126.com。

义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 美国 VITROS 强生 3600 全自动免疫分析仪及其配套试剂。日本 OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪,试剂由北京利德曼试剂公司提供。美国 GE 公司 LOGLQS6 彩色多普勒超声诊断仪。

1.3 方法 嘱患者禁食 12 h 以上,采用 EDTA 抗凝管和分离胶促凝生化管,分别于清晨空腹采取肘静脉血 3 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min。从 EDTA 抗凝管中提取血浆,采用电化学发光法于强生 3600 仪器检测 NT-proBNP。从分离胶促凝生化管提取血清,在于 AU2700 全自动生化分析仪上采用生物化学法检测 HCY,试剂和校准品由北京利德曼公司提供。质控品由上海 BIO-RAD 公司提供,严格按照仪器操作说明进行操作,质控、校准合格,检测项目均为室内质控和室间质评合格项目。采用心脏彩色多普勒超声诊断仪,取患者左侧卧位,按照操作指南测量收缩末期左心房内径(LVESD)、舒张末期左心室内径(LVEDd)、左心室后壁厚度(LVPW)、室间隔厚度(IVST)。左心室质量(LVM)及左室重量指数(LVMI)按照 Devereux 校正公式进行计算,左室重量指数(LVMI)={1.04 [(IVST+LVPW+LVEDd)3-(LVEDd)3]-13.6}/体表面

积。根据 E/A=血流频谱测量二尖瓣瓣尖舒张早期最大血流速度峰值(E)/二尖瓣瓣尖舒张晚期最大血流速度峰值(A),评价左心室舒张功能,E/A<1 判定为舒张功能障碍。

1.4 统计学处理 计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间的比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD-t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,相关分析采用 Pearson 相关性分析,应用 SPSS17.0 统计学软件进行统计学处理和分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组血浆 NT-proBNP、血清 HCY 及超声心动图检测结果比较 EH-LVH 组与单纯 EH 组和对照组相比,血浆 NT-proBNP、血清 HCY 及 LVMI 水平均明显升高,E/A 水平明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。单纯 EH 组与对照组相比 NT-proBNP 和 HCY 水平明显升高($P<0.05$),但其心脏彩超结果 LVMI、E/A 与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。三组间血浆 NT-proBNP 和血清 HCY 浓度随着高血压的发生、发展呈上升趋势,表现为 EH-LVH 组>单纯 EH 组>对照组,见表 1。

表 1 各组血 NT-proBNP 与 HCY 及超声指标 LVMI 与 E/A 结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HCY(μmol/L)	NT-proBNP(pg/mL)	LVMI(g/m ²)	E/A
EH-LVH 组	85	20.12±8.78a 78* #	289.60±65.27* #	150.39±14.23* #	0.68±15.27#
单纯 EH 组	65	14.42±6.42* a	102.12±46.34* a	112.23±15.27	0.96±0.63
对照组	100	9.11±3.73	46.51±18.39	105.33±11.65	1.19±0.38

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与单纯 EH 组比较, # $P<0.05$ 。

2.2 血 NT-proBNP、HCY 水平与 LVMI、E/A 的相关分析 高血压患者中,NT-proBNP、HCY 水平与 LVMI 存在显著的正相关性,与 E/A 呈负相关,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 NT-proBNP、HCY 水平与 LVMI、E/A 的相关分析

指标	LVM		E/A	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NT-proBNP	0.75	<0.05	-0.63	<0.05
HCY	0.58	<0.05	-0.47	<0.05

3 讨 论

EH 是常见的慢性病,也是引起心血管疾患最主要的危险因素,常并发重要器官心、脑、肾等功能衰竭。持续高血压可导致心肌损害的发生。高血压性心脏病是指由长期高血压使心脏后负荷增加室壁张力增大导致的心脏结构及功能改变,其初期临床症状可表现为早期左室舒张功能减退、LVH 等。随着病情逐步发展,患者的心肌功能,尤其是收缩功能逐渐衰退,并最终发展为心力衰竭。因此,EH 早期诊断和预测患者是否合并 LVH 对患者的治疗和预后具有重要意义。

HCY 是甲基甲硫氨酸代谢过程中的重要中间产物。当血中 HCY 浓度升高时,可与低密度脂蛋白形成复合体,被血管壁巨噬细胞吞噬,引起血管壁脂肪堆积,形成泡沫细胞参与形成动脉粥样硬化^[3],同时刺激血管平滑肌细胞增殖导致外周血管阻力增加,从而引起血压升高,增加心血管疾病的发生^[4-5]。

另外,血液中 HCY 浓度升高,可损伤内皮细胞改变凝血因子功能,促进血栓形成。Wocial 等^[6]曾报道 HCY 可促进高血压患者体内儿茶酚胺物质增多,兴奋交感神经兴奋,从而可能促进心室肥厚的发生。由此可见,血 HCY 水平升高与外周血管动脉硬化、心脑血管疾病及动、静脉血栓栓塞的发生密切相关。本研究结果显示,随着高血压的进展,心脏器官受累,血清 HCY 的浓度和 LVMI 也随着升高,同时 E/A 降低。相关性分析显示,血清 HCY 与 LVMI 呈正相关而与 E/A 呈负相关,表明随着 HCY 浓度升高,心室舒张末期的顺应性降低,出现 LVH,提示其可作为对原发性高血压患者合并 LVH 的预测指标。丁跃有等^[7]报道高血浆 HCY 与左心室质量、室间隔厚度、心室后壁厚度呈正相关,是高血压左心室重构的独立危险因素。也有人研究报道 HCY 是原发性高血压发生、发展的独立危险因素,同时也是反映动脉病变及左心室肥厚 LVH 严重程度的重要指标^[8]。本研究均与上述结果一致,表明 HCY 不仅是 EH 患者的早期诊断指标而且有助于预测 EH 合并 LVH 的发生。

B 型尿钠肽(BNP)又称脑尿钠肽,BNP 是随心室容量扩增及压力超负荷反应而分泌的一种利钠肽,主要在心室分泌。心肌细胞所分泌的 BNP 先以 108 个氨基酸组成的前体形式即 B 型钠尿肽原(proBNP)存在,其在内切酶的作用下等摩尔裂解为由 76 个氨基酸组成的无活性的直线多肽 NT-proBNP 和 32 个氨基酸组成的活性环状多肽 BNP,释放入血液循环。由于 BNP 半衰期短、稳定性差,不利于实验室测定,因此临床中多采用 NT-proBNP 来反映血中 BNP 的水平。NT-proBNP 的产

生主要受心室壁压力及心肌扩张刺激所致,是心功能损伤的血清学评价指标。

本研究显示 EH 患者血浆 NT-proBNP 水平升高,且浓度随着高血压合并 LVH 的发生而增高,表明血浆 NT-proBNP 可以作为高血压早期诊断的指标。相关性分析结果显示,血浆 NT-proBNP 与 LVMI 呈显著正相关与 E/A 呈明显负相关,提示 EH 伴 LVH 及舒张功能减退时心室壁压力和牵张刺激可引起 NT-proBNP 分泌升高,证明 NT-proBNP 可用于 EH 合并 LVH 的预测指标。有研究显示,在左室收缩功能及心脏结构未出现异常时,高血压患者的左室舒张功能障碍即可出现,随着左室舒张功能减退,由于心室壁压力及心肌牵张刺激导致 proBNP 分泌增多,从而在血液中可检测到较高水平的 NT-proBNP^[5]。因此,在本研究中 LVH 患者左室肥厚者 NT-proBNP 水平较高,NT-proBNP 与 LVMI 和 E/A 有很好的相关性,说明 NT-proBNP 水平是反映 LVH 的指标,可能是 LVMI 过高时心脏的压力负荷升高室壁张力增加而引起 NT-proBNP 分泌增多,预示左室收缩和舒张功能障碍。

还有研究表明,NT-proBNP 水平随着高血压严重程度增加而逐渐升高,并且与 LVMI 呈正相关,与 LVH 关系密切相关^[9-11]。Andrade 等^[12]的研究显示,血 NT-proBNP 水平与心电图相比其对 LVH 的预测具有更准确的价值。再次表明 NT-proBNP 可以预测高血压患者合并 LVH 的发生。本研究与以往报道相符,血浆 NT-proBNP 随着高血压的发展而逐渐升高,并与 LVH 具有相关性。

综上所述,血浆 NT-proBNP 和血清 HCY 与原发性高血压的发生、发展密切相关,同时 NT-proBNP 和 HCY 水平对左室肥厚 LVH 有重要的预测价值,是 LVH 和舒张功能不全的早期监测指标。高血压患者应尽早检测 NT-proBNP 和 HCY 水平,有助于早期监测靶器官损伤,对高血压以及高血压合并 LVH 的早期诊断具有重要意义。

参考文献

- [1] 吴艳,白永怿,张伟丽,等.心电图左室肥厚与脑卒中发病风险及其预后的关系[J].临床心血管病杂志,2010,26(11):850-853.
- [2] 孟颖辉,张玉莲.原发性高血压患者血尿酸水平与颈动脉内-中膜厚度及左室重构的相关性[J].临床心血管病杂志,2010,26(10):743-745.
- [3] Hill CH, Mecham R, Starcher B. Fibrillin-2 defects impair elastic fiber assembly in a homocysteine chick model [J]. J Nutr, 2002, 132(8): 2143-2150.
- [4] Refsum H, Nurk E, Smith AD, et al. The Hordaland homocysteine study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease[J]. J Nutr, 2006, 136(6 Suppl): 1731S-1740S.
- [5] 陈彬,许永志,陈燕红,等.原发性高血压患者血清 HCY, U_{II}, ACE 及 NT-proBNP 的表达变化[J].国际检验医学杂志,2014,35(20):2741-2743.
- [6] Wocial B, Berent H, Kostrubiec M, et al. Homocysteine, adrenergic activity and left ventricular mass in patients with essential hypertension[J]. Blood Press, 2002, 11(4): 201-205.
- [7] 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,2012,20(5):481-483.
- [8] 刁杰,夏豪.原发性高血压病人同型半胱氨酸水平与动脉病变及左心室肥厚的关系探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(11):1197-1200.
- [9] 张秋霞,董建新,唐新旺. hs-CRP 和 NT-proBNP 对高血压合并左室肥厚的预测价值[J].国际医药卫生导报,2014,20(11):1502-1505.
- [10] 方光辉,陈启雷,薛盛龙,等.高血压患者血清 NT-proBNP 水平的变化与左室质量指数相关性分析[J].浙江临床医学,2014,16(3):388-389.
- [11] Mouly-Bertin C, Bissery A, Milon H, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide—a promising biomarker for the diagnosis of left ventricular hypertrophy in hypertensive women[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2008, 101(5): 307-315.
- [12] Andrade H, Morillas P, Castillo J, et al. Diagnostic accuracy of NT-proBNP compared with electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy of hypertensive origin[J]. Rev Esp Cardiol, 2011, 64(10): 939-941.

(收稿日期:2016-11-22 修回日期:2017-01-18)

(上接第 1159 页)

- Guangdong, China[J]. Int J Immunogenet, 2007, 34(2): 131-136.
- [19] Zhao TM, Lee TD. Gm and Km allotypes in 74 Chinese populations: a hypothesis of the origin of the Chinese nation[J]. Hum Genet, 1989, 83(2): 101-110.
- [20] Chu JY, Huang W, Kuang SQ, et al. Genetic relationship of populations in China[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(20): 11763-11768.
- [21] Baker PR, Baschal EE, Fain PR, et al. Dominant suppression of Addison's disease associated with HLA-B15[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 2154-2162.
- [22] Charles PJ, Sweatman MC, Markwick JR, et al. HLA-B40: a marker for susceptibility to lung disease in rheumatoid arthritis[J]. Dis Markers, 1992, 9(2): 97-101.
- [23] Selvaraj P, Swaminathan S, Alagarasu K, et al. Association of human leukocyte antigen-A11 with resistance and B40 and Dr2 with susceptibility to HIV-1 infection in South India[J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2006, 43(4): 497-499.
- [24] 卢丽君,左维泽,张万江,等.新等位基因 HLA-DRB1 * 16:36 的鉴定及确认[J].中国实验血液学杂志,2015,23(5):1455-1458.

(收稿日期:2016-10-15 修回日期:2017-01-11)