

• 论 著 •

# H 型高血压患者血清中 ADMA、CRP 水平与患者动脉粥样硬化及心血管事件的关系

高 娜, 于鹏敏<sup>△</sup>

(海军青岛市第一疗养院养一科, 山东青岛 266000)

**摘要:**目的 探讨 H 型高血压患者血清中不对称二甲基精氨酸 (ADMA)、C 反应蛋白 (CRP) 水平与患者动脉粥样硬化及其心血管事件的关系。方法 选择 2012 年 8 月至 2015 年 8 月在该院诊断为 H 型高血压患者 80 例为研究对象, 并以同期 80 例非 H 型的原发性高血压患者为对照组, 采用酶联免疫吸附试验法检测患者血清中 ADMA、CRP 水平, 采用超声检测患者颈动脉并评价动脉粥样硬化情况, 对所有患者定期进行随访, 记录患者心血管事件的发生, 探讨 ADMA、CRP 水平与患者动脉粥样硬化及心血管事件的关系。结果 H 型高血压患者 ADMA、CRP 水平以及动脉粥样硬化发生率高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。H 型高血压患者中动脉粥样硬化 37 例, 患者 ADMA、CRP 水平高于非动脉粥样硬化者, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Logistic 回归分析结果提示, 平均动脉压、ADMA 水平是患者心血管事件的独立风险因素 ( $P < 0.05$ )。结论 血清中 ADMA 水平与动脉粥样硬化密切相关, 是 H 型高血压患者心血管事件的独立风险因素。

**关键词:** H 型高血压; 不对称二甲基精氨酸; C 反应蛋白; 动脉粥样硬化; 心血管事件

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.017

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1673-4130(2017)19-2703-02

## Relationship between serum levels of ADMA, CRP and atherosclerosis, cardiovascular events in patients with type H hypertension

GAO Na, YU Pengmin<sup>△</sup>

(First Department of Sanatorium, Navy Qingdao First Sanatorium Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum levels of ADMA, CRP and atherosclerosis, cardiovascular events in patients with type H hypertension. **Methods** Totally 80 patients with type H hypertension from August 2012 to August 2015 in our hospital were selected, 80 cases of non H type essential hypertension patients were recruited as control group, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum levels of ADMA and CRP, and carotid atherosclerosis was evaluated by ultrasonography. All patients were followed up regularly to record the occurrence of cardiovascular events, and to investigate the relationship between ADMA and CRP levels and atherosclerosis and cardiovascular events. **Results** The levels of ADMA, CRP and the rate of atherosclerosis in patients with type H hypertension were higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were 37 cases of atherosclerosis in patients with type H hypertension, and the levels of ADMA and CRP in patients with atherosclerosis were higher than those in non atherosclerosis group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis indicated that mean arterial pressure and ADMA levels were independent risk factors for cardiovascular events in patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum levels of ADMA are closely related to atherosclerosis, and are independent risk factors for cardiovascular events in patients with type H hypertension.

**Key words:** type H hypertension; ADMA; CRP; atherosclerosis; cardiovascular events

H 型高血压是指伴有高同型半胱氨酸血症的高血压患者, 研究提示, H 型高血压患者发生动脉粥样硬化的风险更高, 且高同型半胱氨酸 (Hcy) 水平可能进一步促进高血压的进展, 血清中 Hcy 水平是患者动脉粥样硬化的独立风险因素<sup>[1]</sup>, 不对称二甲基精氨酸 (ADMA) 可以竞争性抑制一氧化氮合酶 (NOS), 减少 NO 的形成<sup>[2]</sup>。NO 是体内重要的信使, 在氧化应激和炎症反应过程中有重要的意义。C 反应蛋白 (CRP) 是炎症反应过程中的重要介质, 与炎症反应程度密切相关, 而炎症反应和氧化应激在动脉粥样硬化中均有重要意义。因此, CRP 和 ADMA 水平在动脉粥样硬化过程中可能有重要意义, 而心血管事件的发生是导致 H 型高血压患者高医疗负担和死亡的重要原因<sup>[3-4]</sup>。本研究回顾性分析了本院 80 例 H 型高血压患者的临床资料, 探讨 CRP 和 ADMA 水平与患者发生动脉粥样硬化及心血管事件的关系。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 8 月至 2015 年 8 月来本院治疗的诊断为 H 型高血压的患者 80 例作为研究对象, H 型高血压的诊断标准参照中华医学会制定的指南<sup>[5]</sup>。纳入标准: (1) 诊断为 H 型高血压; (2) 患者及家属同意本研究, 并能顺利完成随访。排除标准: (1) 心、肝、肾等器官有严重并发症, 且不能控制者; (2) 3 个月内存在感染、输血、使用免疫抑制剂等可能影响血清中相关细胞因子水平的患者; (3) 合并妊娠、精神病、恶性肿瘤患者; (4) 近 3 个月内出现了脑梗死、蛛网膜下腔出血、心肌梗死等严重心脑血管事件的患者; (5) 合并其他可能影响本研究结果的慢性病。80 例患者中男 46 例, 女 34 例, 体质指数 (BMI) 为  $(23.5 \pm 2.7) \text{ kg/m}^2$ 。以同期 80 例非 H 型的原发性高血压患者为对照组, 男 36 例, 女 44 例, BMI 为  $(22.9 \pm 2.9) \text{ kg/m}^2$ , 两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P >$

0.05),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准,符合临床研究相关规定,所有患者均签署知情同意书。

**1.2 仪器与试剂** 美国飞利浦 HD15000 超声检测仪;美国 BIORAD Model680 酶标仪。ADMA、CRP 试剂盒,批号分别为 2014072207、2015070023。

**1.3 方法**

**1.3.1 血清 ADMA、CRP 水平的检测** 患者静脉血 5 mL,以 1 000 r/min 离心后去上清液,采用酶联免疫吸附试验法检测血清中 ADMA、CRP、Hcy 水平,使用酶标仪测定 450 nm 波长下的吸光度(A)值,计算样品水平。颈动脉斑块检测:由专业超声医生采用美国超声仪检测患者双侧颈动脉解剖及血流动力学情况,检测指标包括动脉斑块、血管内膜-中层厚度(IMT),操作者将探头置于颈根部并纵向检查颈总动脉主干,在距离颈动脉分叉 10.0 mm 测量颈总动脉的 IMT,IMT 1.0~<1.3 mm 定义为颈动脉增厚;IMT≥1.3 mm,且见局限性结构回声定义为粥样斑块。

**1.3.2 随访** 心血管事件随访以心血管事件发生为终点事件,心血管事件包括心绞痛、急性心肌梗死、有症状性心力衰竭、心律失常。所有患者均随访到 2016 年 5 月 31 日,记录随访期间患者发生心血管事件情况。出现 2 次或 2 次以上心血管事件的患者以第一次心血管事件为随访终点,并记录为 1 次心血管事件。发生心血管事件后,可能再次出现心血管事件。本研究所有患者均随访到了研究结束。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用两独立样本 *t* 检验进行比较;计数资料以率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验比较。采用 Logistic 回归分析探讨影响心血管事件的因素,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 各组患者 ADMA、CRP 水平及动脉粥样硬化发生率比较** H型高血压患者 ADMA、CRP 水平以及动脉粥样硬化率高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**表 1 各组患者 ADMA、CRP 水平及动脉粥样硬化发生率比较**

组别	<i>n</i>	ADMA ( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )	CRP ( $\bar{x} \pm s, \text{mg/mL}$ )	动脉粥样硬化 [ <i>n</i> (%)]
H型高血压组	80	1.82±0.39	9.67±2.28	37(46.25)
对照组	80	1.22±0.19 <sup>a</sup>	4.65±1.27 <sup>a</sup>	26(32.50) <sup>a</sup>

注:与 H 型高血压组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 H 型高血压患者动脉粥样硬化与 ADMA、CRP、Hcy 水平的关系** H型高血压患者中动脉粥样硬化 37 例,患者 ADMA、CRP 水平高于非动脉粥样硬化组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而 Hcy 水平对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

**表 2 H 型高血压患者动脉粥样硬化与 ADMA、CRP、Hcy 水平的关系( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	<i>n</i>	ADMA ( $\mu\text{mol/L}$ )	CRP ( $\text{mg/mL}$ )	Hcy ( $\mu\text{mol/L}$ )
动脉粥样硬化组	37	3.69±0.66	18.62±5.34	23.63±6.73
非动脉粥样硬化组	43	1.25±0.19 <sup>a</sup>	4.98±1.67 <sup>a</sup>	22.91±6.41

注:与动脉粥样硬化组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 ADMA、CRP 水平对 H 型高血压患者心血管事件的预测价值** 以年龄、平均动脉压、CRP 水平、ADMA 水平为单因素,以心血管事件为终点事件,Logistic 回归分析结果显示,平均动脉压、ADMA 水平是患者心血管事件的独立风险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

**表 3 ADMA、CRP 水平对 H 型高血压患者心血管事件的预测价值( $\bar{x} \pm s$ )**

变量	$\beta$	SE	HR	95% CI	<i>P</i>
年龄	0.039	0.012	2.74	1.32~1.98	0.13
平均动脉压	0.092	0.053	1.45	1.07~2.14	0.02
CRP 水平	0.356	0.027	1.67	1.23~2.56	0.24
ADMA 水平	1.495	0.376	1.85	1.53~2.21	0.03

**2.4 随访结果** 本研究共有 19 例患者发生心血管事件,其中 H 型高血压患者 12 例,对照组患者 7 例,两者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**3 讨 论**

Hcy 是蛋氨酸代谢的重要中间产物,高水平的 Hcy 可导致血管内皮功能障碍,而且可导致血管平滑肌增殖,被认为是冠心病、脑卒中的重要风险因素<sup>[4]</sup>。研究提示 H 型高血压患者发生动脉粥样硬化风险更高,而且高 Hcy 水平可能还可以进一步促进高血压的进展,血清中 Hcy 水平是患者动脉粥样硬化的独立风险因素,而且高 Hcy 是冠心病的重要风险因素,且与冠状动脉病变程度密切相关<sup>[6-8]</sup>。H 型高血压患者出现心血管事件的概率要明显高于非 H 型高血压患者。本研究对比 H 型高血压和非 H 型高血压患者动脉粥样硬化发生情况发现,H 型高血压患者动脉粥样硬化发生率高于非 H 型高血压患者。

炎症和氧化应激是动脉粥样硬化的主要学说,氧化应激反应增强促进动脉粥样硬化过程中泡沫细胞形成,促进内皮细胞损伤加速动脉血管损伤<sup>[9]</sup>。而炎症因子活化形成,CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子可诱发微炎症状态促进动脉血管内皮损伤。ADMA 可以竞争性抑制 NOS,减少 NO 的形成,研究提示,NO 有助于抑制动脉粥样硬化形成<sup>[10-12]</sup>。因此,ADMA 是动脉粥样硬化的重要风险因素,本研究中,H 型高血压合并动脉粥样硬化患者 ADMA 水平高于非动脉粥样硬化患者,可见,ADMA 与动脉粥样硬化密切相关。为了排除 Hcy 对动脉粥样硬化的影响,本研究还对比了 H 型高血压动脉粥样硬化与合并动脉粥样硬化患者 Hcy 水平,发现两组 Hcy 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),进一步确定了 ADMA 和 CRP 在动脉粥样硬化中的临床意义。

本研究 Logistic 回归分析结果显示,H 型高血压患者血清中 ADMA 水平和平均动脉压是心血管事件的独立风险因素,而 CRP 水平未得到相关证实,这可能是由于 CRP 容易受感染、非感染炎症反应性疾病影响所致<sup>[13-14]</sup>。

本研究结果提示,H 型高血压患者动脉粥样硬化发生率高于非 H 型高血压患者,H 型高血压患者 ADMA 水平与患者动脉粥样硬化程度密切相关,且 ADMA 水平可以作为预测 H 型高血压患者心血管事件的独立风险因素,有助于监测 H 型高血压患者病情。  
(下转第 2708 页)

术前血浆 Hcy 水平可较好地预测造影剂肾病的发生风险,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 魏剑芬,程燕,吴乃君,等. 糖尿病视网膜病变患者血清同型半胱氨酸与氧化应激反应的变化[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(15):1877-1880.

[2] 钟白云,李腊秀,廖经忠,等. 同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(12):1802-1805.

[3] Stacul F, Van Der Molen AJ, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy; updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines[J]. Eur Radiol, 2011, 21(12):2527-2541.

[4] James MT, Ghali WA, Tonelli M, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function[J]. Kidney Int, 2010, 78(8):803-809.

[5] Peng HY, Man CF, Xu J, et al. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2015, 16(1):78-86.

[6] Qin X, Wang Y, Li Y, et al. Risk factors for renal function decline in adults with normal kidney function: a 7-year cohort study[J]. J Epidemiol Community Health, 2015, 69(8):782-788.

[7] Yi F, Li PL. Mechanisms of homocysteine-induced glo-

merular injury and sclerosis[J]. Am J Nephrol, 2008, 28(2):254-264.

[8] Kim SJ, Choi D, Ko YG, et al. Relation of homocysteine-mia to contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Am J Cardiol, 2011, 108(8):1086-1091.

[9] European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias; the task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and the European atherosclerosis society (EAS) [J]. Eur Heart J, 2011, 32(14):1769-1818.

[10] Chong E, Poh KK, Shen L, et al. Diabetic patients with normal baseline renal function are at increased risk of developing contrast-induced nephropathy post-percutaneous coronary intervention[J]. Singapore Med J, 2009, 50(3):250-254.

[11] 马玉良,王伟民,刘健,等. 超敏 C 反应蛋白与对比剂肾病关系的研究[J]. 中国循环杂志, 2009, 24(6):418-420.

[12] Shaker OG, El-Shehaby A, El-Khatib M. Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography[J]. Angiology, 2010, 61(8):731-736.

(收稿日期:2017-04-05 修回日期:2017-05-23)

(上接第 2704 页)

参考文献

[1] 何显著,廖树森. 非对称性二甲基精氨酸与心血管疾病关系的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(3):1-2.

[2] 骆骅. 冠心病新危险标志物 ADMA 与促炎因子 MIF 和 AGEs 的相关性研究[D]. 广州:南方医科大学, 2013.

[3] 薛瑞芳,刘向阳,高兵兵. 原发性高血压应用不同干预方案前后血浆同型半胱氨酸及不对称二甲基精氨酸变化意义分析[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(1):60-63.

[4] 陈东骊,张曹进,符永恒,等. 高血压合并缺血性卒中患者血浆 ADMA 水平变化及厄贝沙坦干预研究[J]. 中国循环杂志, 2013, 12(1):164.

[5] 中国神经内科相关专家小组. 2012 症状性动脉粥样硬化性颅内动脉狭窄中国专家共识[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(3):129-145.

[6] 常青. 高血压患者非对称性二甲基精氨酸与动脉粥样硬化相关性分析[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2013, 30(2):40-42.

[7] 李妍,肖婷,李琳,等. 老年急性冠脉综合征患者血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸水平与冠状动脉 Gensini 评分的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(4):813-814.

[8] 唐岚. 叶酸对老年 H 型高血压患者血浆同型半胱氨酸和 hs-CRP 水平及心血管事件的影响[J]. 河北医药, 2016, 38(7):968-971.

[9] 张卫茹,侯凡凡,宁建平,等. 慢性肾脏病患者血清不对称性二甲基精氨酸水平变化及其与动脉粥样硬化的关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2006, 31(5):621-628.

[10] 朱志雾,晏桂萍,甘梅松,等. 新发 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化与血浆不对称性二甲基精氨酸关系研究[J]. 中国医药导报, 2011, 8(31):47-49.

[11] 乔海峰. H 型高血压患者血清非对称性二甲基精氨酸水平变化及意义[J]. 山东医药, 2015(44):63-64.

[12] 陈立强,王洋洋,司艳辉,等. 动脉粥样硬化患者血清 IL-6 与 ADMA 水平变化及其临床意义[J]. 中国热带医学, 2014, 14(3):308-310.

[13] 王国敏. ACS 患者入院早期血 NT-proBNP、hs-CRP、UA 水平与其再发心血管事件的关系[J]. 山东医药, 2014, 52(16):39-41.

[14] 万招飞,刘小军,王新宏,等. 急性冠状动脉事件注册评分与血浆超敏 C 反应蛋白的关系及对心血管事件的预测[J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32(12):1265-1268.

(收稿日期:2017-03-16 修回日期:2017-05-05)