

• 论 著 •

RGS2 C1114G、皮质醇和肾上腺素在老年原发性高血压伴血管迷走性晕厥患者中的表达和诊断价值分析*

杨英焘,郭会军[△],李文娟,于 瑶,高利娟
邯郸市第一医院心内四科,河北邯郸 056002

摘 要:**目的** 探讨 G 蛋白信号调节因子 2 基因 C1114G 位点(RGS2 C1114G)、皮质醇(Cor)和肾上腺素(AD)在老年原发性高血压伴血管迷走性晕厥(VVS)患者中的表达及诊断价值。**方法** 选取于本院诊治的 152 例原发性高血压患者作为研究对象,依据是否伴有 VVS 分为两组,伴有 VVS 的作为观察组,未伴有 VVS 作为对照组;比较两组患者 RGS2 C 1114G 基因频率及等位基因频率,观察两组患者 8、16 及 24 h 的血清 Cor 水平及直立倾斜试验(HUTT)前后 AD 水平;分析 RGS2 C 1114G、Cor、AD 单独及三者联合检测对老年原发性高血压伴 VVS 患者的诊断价值。**结果** 观察组基因型频率 GC、CG 和等位基因频率 G 明显高于对照组($P<0.05$);基因型频率 CC 和等位基因频率 C 较对照组明显降低($P<0.05$)。两组患者组内比较,8 h Cor 水平平均高于 16、24 h($P<0.05$),6 h、24 h Cor 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者 3 个时间点 Cor 水平平均高于对照组($P<0.05$)。两组患者 HUTT 试验后 AD 水平明显高于 HUTT 试验前($P<0.05$),且观察组 HUTT 阳性患者试验前 AD 水平明显高于对照组($P<0.05$),试验后 AD 水平明显低于对照组($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线显示联合 RGS2 C 1114G、Cor 和 AD 检测的曲线下面积大于任意单一检测,灵敏度为 92.87%,特异度为 91.76%,提示联合检测对老年原发性高血压伴 VVS 患者的诊断具有较高预测价值。**结论** RGS2 C 1114G、Cor 和 AD 在老年原发性高血压伴 VVS 患者中均有异常表达,且三者联合对老年原发性高血压伴 VVS 患者的诊断价值较单独检测更高,便于医护人员及时采取治疗措施,促进患者康复,有效改善患者预后情况。

关键词:皮质醇; 肾上腺素; 老年原发性高血压; 血管迷走性晕厥; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.03.013 **中图法分类号:**R446.11

文章编号:1673-4130(2023)03-0322-04 **文献标志码:**A

Expression and diagnostic value of VVSRGS2 C 1114G,Cor and AD in elderly patients with essential hypertension and VVS*

YANG Yingtao, GUO Huijun[△], LI Wenjuan, YU Yao, GAO Lijuan
The No. 4 Department of Cardiology, Handan First Hospital, Handan, Heibei 056002, China

Abstract: Objective To investigate the expression and diagnostic value of regulator of G protein signaling 2 gene C1114G locus, cortisol (Cor) and epinephrine (AD) in elderly essential hypertension patients with vasovagal syncope(VVS). **Methods** A total of 152 patients with essential hypertension who were diagnosed and treated in our hospital were enrolled as the research objects and divided into two groups according to whether they were accompanied by VVS or not. The patients with VVS were the observation group, and those without VVS were the control group; the gene frequency and allele frequency of RGS2 C1114G in the two groups were compared, and the Cor levels at 8 h, 16 h and 24 h, and the AD levels before and after the HUTT test were observed; the diagnostic values of RGS2 C1114G, Cor, AD and their combination in elderly patients with essential hypertension and VVS were analyzed. **Results** The genotype frequencies GC, CG and allele frequency G were significantly higher in the observation group than those in the control group ($P<0.05$); genotype frequency CC and allele frequency C were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). In the intra-group comparison between the two groups of patients, the 8 h Cor levels were higher than those at 16 h and 24 h ($P<0.05$), and the differences between the 6 h and 24 h Cor levels were not statistically significant ($P>0.05$); the Cor levels of patients in the observation group were higher than those in the control group at all three time points($P<0.05$). The post-test AD levels were significantly higher than those before the test in both

* 基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(21422083065)。
作者简介:杨英焘,女,主治医师,主要从事起搏电生理的相关研究。 [△] 通信作者, E-mail:15188909306@139.com。

groups($P<0.05$), and the pre-test AD levels were significantly higher than those in the control group in the observation group of HUTT-positive patients ($P<0.05$), and the post-test AD levels were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve of the combined RGS2 C 1114G, Cor and AD assays was greater than that of any single assay. The sensitivity was 92.87% and the specificity was 91.76%, suggesting that the combined test has a high predictive value for the diagnosis of elderly patients with essential hypertension with VVS. **Conclusion** RGS2 C 1114G, Cor and AD were all abnormally expressed in elderly patients with essential hypertension with VVS, and the combination of the three was of higher diagnostic value for elderly patients with essential hypertension with VVS than the individual tests, which facilitated timely therapeutic measures by healthcare professionals to promote patient recovery and effectively improve patient prognosis.

Key words: cortisol; epinephrine; senile essential hypertension; vasovagal syncope; diagnostic value

血管迷走性晕厥(VVS)是常见的晕厥类型之一,属于神经介导性晕厥^[1]。VVS 临床表现通常为血压降低、短暂丧失意识及起立时突发晕厥等;而面色苍白、大汗、恶心、站立不稳等皆为 VVS 发病前兆表现^[2]。目前的研究认为 VVS 发病机制为外部各种刺激通过迷走神经介导反射,使周边血管出现扩张、心动过缓、静脉血液回流心脏减少,导致心脏出现快速强烈的收缩,从而引起晕厥^[3-4]。原发性高血压主要由遗传和环境因素引发,多发于老年,该疾病临床表现主要为:头昏、失眠、耳鸣等,其部分临床表现与 VVS 相同,因此,对于老年原发性高血压患者是否伴有 VVS 的诊断具有一定难度。G 蛋白可以将神经递质儿茶酚胺类信号由细胞外转移至细胞内,进而引发相关生物学效应;G 蛋白信号调节因子 2 基因 C1114G 位点(RGS2 C1114G)位于该基因的第 1 外显子,与自主神经功能调节的心血管疾病联系紧密^[5]。皮质醇(Cor)属于类固醇激素,在机体接受刺激时会大量释放,从而影响代谢及心血管系统^[6]。肾上腺素(AD)属于人体分泌的一种激素,该激素分泌上升,能使心脏收缩力上升,加速心脏跳动与血液流动^[7]。直立倾斜试验(HUTT)主要用于对 VVS 的诊断,可以直观显示体位变化与血管迷走性晕厥的关系^[8]。老年原发性高血压患者也会出现晕厥反应,因此,不能判定老年原发性高血压患者是否伴有 VVS。基于此,本研究以 RGS2 C1114G、Cor、AD 为切入点,旨在探讨这三者在老年原发性高血压伴 VVS 患者中的表达及诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2022 年 2 月于本院诊治的 152 例原发性高血压患者进行研究,依据是否伴有 VVS 分为两组。伴 VVS 患者为观察组,共 75 例患者;其中男 43 例,女 32 例;年龄 65~83 岁,平均(70.34±4.78)岁;Ⅰ期高血压 23 例,Ⅱ期高血压 21 例,Ⅲ期高血压 31 例;轻度高血压 35 例,中度高血压 26 例,重度高血压 14 例。未伴有 VVS 患者为对照组,共 77 例患者;其中男 44 例,女 33 例;年龄 64~82 岁,平均(69.21±4.35)岁;Ⅰ期高血压 21 例,Ⅱ期

高血压 23 例,Ⅲ期高血压 33 例;轻度高血压 36 例,中度高血压 25 例,重度高血压 16 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会批准,且所有患者及其家属均签署知情同意。纳入标准:(1)符合《中国高血压防治指南(2018 修订版)》诊断标准^[9];(2)无其他恶性疾病;(3)心肺功能正常;(4)无精神方面疾病,能够进行有效沟通;(5)可全程参与本次研究。排除标准:(1)继发性高血压患者;(2)有其他心脏疾病;(3)糖尿病患者;(4)硝酸甘油过敏。

1.2 方法

1.2.1 RGS2 C1114G 测定 所有患者需空腹采取 5 mL 外周血,利用 EDTA 行抗凝操作,外周血白细胞 DNA 通过酚氯仿法提取,−20 ℃条件下保存,采用基因分析技术(HRM)结合基因测序检测。上海赛百盛公司进行引物合成,正向引物为 5'-TCTTTCCTTAATCGATCCA-3',负向引物为 5'-CAAACACG-GACCATTTTCAGT-3'。HRM 反应体系为 10 μL,需在 90 ℃条件下反应 90 s;以 95 ℃ 1 s,55 ℃ 1 s,72 ℃ 5 s 进行 40 次循环,最终 72 ℃反应 90 s 结束。

1.2.2 Cor 检测 所有患者行平卧位,于 8、16、24 h 分别采取 3 mL 静脉血,通过化学发光法对血清 Cor 进行测定,仪器选用德国西门子 IMMULITE100 全自动化学发光免疫分析仪,试剂盒同样由德国西门子公司提供。

1.2.3 HUTT 试验 所有患者检查前需停止 5 个半衰期以上的血管活性药物使用,由专业人员进行 HUTT 试验,步骤如下。首先患者于 HUTT 床行静卧,观察患者心电图及血压,10 min 后床倾斜 75°左右,再次观察心电图及血压,每 5 min 记录 1 次;当患者出现晕厥或是晕厥指向时,同步记录数据并立即使患者平卧;未出现晕厥反应的患者,在观察 45 min 后结束试验。然后 HUTT 阴性患者休息 10~15 min,给予 0.5 mg 硝酸甘油,于舌下含化,后倾斜 75°左右,记录晕厥患者心电图及血压,未晕厥患者持续观察 20 min 后结束。患者出现血压降低或是晕厥现象为 HUTT 阳性;收缩压不高于 75 mm Hg,舒张压不高

于 50 mm Hg 为血压下降。

1.3 观察指标 (1)观察两组患者 RGS2 C1114G 基因频率及等位基因频率;(2)观察两组患者 8、16 及 24 h 的 Cor 水平;(3)观察两组患者 HUTT 试验前后 AD 水平;(4)RGS2 C1114G、Cor、AD 单独及三者联合检测对老年原发性高血压伴 VVS 患者的诊断价值。

1.4 统计学处理 本次研究数据采用 SPSS26.0 软件进行处理,计量资料行正态检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 RGS2 C1114G、Cor、AD 单独及三者联合检测对老年原发性高血压伴 VVS 的诊断价值。组间各个时间段比较采用重复测量方差分析,行球形检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 比较两组患者 RGS2 C1114G 基因型频率及等位基因频率 观察组基因型频率 GC、CG 和等位基因频率 G 明显高于对照组;基因型频率 CC 和等位基因频率 C 明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 比较两组患者 RGS2 C1114G 基因频率及等位基因频率[n(%)]						
组别	n	基因型频率			等位基因频率	
		GG	CG	CC	G	C
观察组	75	34(45.33)	30(40.00)	11(14.67)	57(76.00)	18(24.00)
对照组	77	17(22.08)	21(27.27)	39(52.00)	40(51.95)	37(48.05)
χ^2		5.214	5.076	6.762	6.608	5.331
P		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

2.2 比较两组患者 8、16 及 24 h 的 Cor 水平 两组患者组内比较,8 h Cor 水平均高于 16、24 h($P < 0.05$),6、24 h Cor 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者 3 个时间点 Cor 水平均高于

对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 比较两组患者 HUTT 试验前后 AD 水平 两组中的 HUTT 阴性患者试验前后 AD 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),而 HUTT 阳性患者试验后 AD 水平均高于试验前($P < 0.05$);观察组中的 HUTT 阳性患者试验前 AD 水平高于对照组中的 HUTT 阳性患者,试验后 AD 水平低于对照组中的 HUTT 阳性患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 RGS2 C1114G、Cor、AD 单独及三者联合检测对老年原发性高血压伴 VVS 患者的诊断价值 根据 ROC 曲线,RGS2 C1114G、Cor、AD 检测对老年原发性高血压伴 VVS 患者均具有诊断价值,但三者联合的诊断价值更高,见表 4。

表 2 比较两组患者 8、16 及 24 h 的 Cor 水平($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	时间点(h)	Cor(nmol/L)
观察组	75	8 h	487.32±107.09 [△]
		16 h	278.41±114.13 ^{*△}
		24 h	285.33±121.23 ^{*△}
对照组	77	8 h	423.89±101.32
		16 h	203.78±100.79 [*]
		24 h	211.28±101.9 [*]

注:与同组内 8 h 比较,* $P<0.05$;与对照组相应时间点比较,[△] $P<0.05$ 。

表 3 比较两组患者 HUTT 试验前后 AD 水平 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)						
组别	n	AD		t	P	
		试验前	试验后			
观察组						
HUTT 阳性	34	79.69±16.32 [*]	105.42±37.57 [*]	4.315	<0.001	
HUTT 阴性	41	82.33±15.67 [#]	89.47±17.88 [#]	0.934	0.063	
对照组						
HUTT 阳性	39	28.54±10.72	134.35±32.76	5.623	<0.001	
HUTT 阴性	38	28.77±11.34	36.54±17.22	0.765	0.134	
注:与对照组中的 HUTT 阳性患者比较, [*] $P < 0.05$;与对照组中的 HUTT 阴性患者比较, [#] $P < 0.05$ 。						

表 4 RGS2 C1114G、Cor、AD 单独及三者联合检测对老年原发性高血压伴 VVS 患者的诊断价值分析						
指标	截断值	曲线下面积	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
联合检测	—	0.913	0.859~0.968	0.028	92.87	91.76
RGS2 C1114G	—	0.875	0.813~0.937	0.032	87.24	91.33
Cor	370.36(nmol/L)	0.859	0.793~0.925	0.034	90.23	86.14
AD	54.76(ng/L)	0.818	0.747~0.889	0.036	88.93	76.58

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

原发性高血压是一种由遗传因素及环境因素共同影响的心血管疾病,其常发病于老年人,且该疾病发病率与年龄呈正相关^[10]。老年原发性高血压患者的临床表现主要为头晕、恶心、颈部紧张,严重时会出现视野模糊、鼻出血等现象^[11-12]。老年原发性高血压部分症状与 VVS 患者症状相似,对临床诊断老年原

发性高血压患者是否伴有 VVS 的诊断具有一定迷惑作用,因此,需要找到更为准确的标志物来诊断老年原发性高血压是否伴有 VVS。

本研究结果显示,观察组基因型频率 GC、CG 和等位基因频率 G 明显高于对照组;基因型频率 CC 和等位基因频率 C 明显低于对照组($P < 0.05$)。陈婷婷等^[13]研究发现 RGS2 C1114G 多态性与儿童血管

迷走性晕厥发病具有相关性,并且 GG 及其 G 等位基因在 VVS 临床分型血管抑制型亚组中分布较高,与本研究结果一致。分析该机制:个体携带 GC、CG 基因型及 G 等位基因,可以使 RCE2 基因的表达降低,从而造成外周血管的收缩;当人体直立出现应激状态时,会加大下肢静脉血堆积并且给身体带来较大压力,导致患者下肢血管平滑肌无法调控,静脉血流量降低,增大交感神经兴奋,从而使外周血管出现扩张,造成脑供血不足现象,进而出现晕厥。因此需要加大调节 RGS2 C1114G 基因的多态性表达,从而为治疗老年原发性高血压伴 VVS 患者提供依据。

师红丽^[14]研究发现,高水平皮质醇能够增加高血压的患病风险;且 HUO 等^[15]研究结果显示,高血压组患者血清皮质醇水平明显高于对照组($P<0.05$),说明血清皮质醇水平是高血压存在与否的标志;以上结论与本研究结果相符。本研究结果显示,观察组 8、16、24 h Cor 水平均高于对照组($P<0.05$)。说明 Cor 的分泌由下丘脑到垂体再到肾上腺轴,调节过程中与盐皮质激素受体结合,从而增加肾小管重吸收及血容量,导致血管出现扩张,阻断控制血管的神经递质,进而引发晕厥。同时,本研究结果表明, HUTT 阳性患者中观察组试验前 AD 水平明显高于对照组,试验后 AD 水平明显低于对照组($P<0.05$);吴蕊等^[16]研究表明,高血压组试验前 AD 水平明显高于对照组,对照组 HUTT 阳性试验后 AD 水平明显高于高血压组;陈琼等^[17]学者研究显示,静脉滴注肾上腺素可以降低舒张压,辅助诊断 VVS;以上研究均与本研究结果一致。分析其机制为:当患者由平卧慢慢直立时,下肢和腹腔会聚集大量血液,使静脉回流心脏的血液减少,影响交感神经,增加心室肌的收缩,从而增强迷走神经活性,导致晕厥。其次,本研究通过 ROC 曲线发现, RGS2 C1114G、Cor 和 AD 对老年原发性高血压伴 VVS 均有一定的检测作用,但三者联合的特异度及灵敏度更高,提示 RGS2 C1114G、Cor 和 AD 指标可以对老年原发性高血压伴 VVS 患者进行有效诊断,但三者联合的诊断效果更好,为该疾病的临床诊治提供有利依据。

综上所述, RGS2 C1114G、Cor 和 AD 在老年原发性高血压伴 VVS 患者中均有异常表达,且三者联合可以更好地诊断该疾病,有利于临床医师采取有效治疗措施,提高患者治疗效果。但本研究选取的样本量较少,结果可能存在一定误差,可在下一步研究中进一步提高样本量并通过分子机制方面的研究,为本研究中的指标变化情况作进一步的论证,从而为临床诊断和治疗提供更准确的依据。

参考文献

[1] WROBLEWSKA A, WILECZEK A, REICHERT A, et al. Cardioneuroablation for the treatment of vagally medi-

ated atrial fibrillation and vasovagal syncope[J]. *Kardiologia Polska*, 2021, 79(10): 1151-1152.

[2] TU B, WU L, HU F, et al. Cardiac deceleration capacity as an indicator for cardioneuroablation in patients with refractory vasovagal syncope[J]. *Heart Rhythm*, 2022, 19(4): 562-569.

[3] AMINORROAYA A, TAJDINI M, YUNESIAN M, et al. Association of folate and vitamin B12 deficiency with vasovagal syncope: a case-control study[J]. *Eur Heart J*, 2021, 133(1): 138-142.

[4] CARLI G, FARABOLLINI F. Cardiovascular correlates of human emotional vasovagal syncope differ from those of animal freezing and tonic immobility[J]. *Physiol Behav*, 2021, 238: 113463.

[5] 李岩, 刘福强, 谢勇, 等. RGS2 基因 C1114G 多态性与阵发性房颤的相关性[J]. *山东医药*, 2011, 51(29): 13-15.

[6] 保秀琴, 姚晓玲, 闫艳, 等. 不同程度妊娠期高血压病患者血清皮质醇水平变化及差异性分析[J]. *特别健康*, 2020, 16(1): 114-115.

[7] BAGGOTT C, HARDY J, SPARKS J, et al. Adrenaline (epinephrine) compared to selective beta-2-agonist in adults or children with acute asthma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Thorax*, 2021, 77(6): 563-572.

[8] 刘杰昕, 杜嵩, 王跃, 等. 0.25 mg 低剂量硝酸甘油激发直立倾斜试验在血管迷走性晕厥诊断中的应用[J]. *中国卒中杂志* 2020, 15(6): 637-643.

[9] 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.

[10] 张清凤, 王胰, 李文华, 等. 运动负荷超声分层应变在原发性高血压患者中的应用研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30(9): 746-751.

[11] 王庆, 田海涛, 王鸿燕, 等. 血清同型半胱氨酸及超敏 C 反应蛋白水平与老年原发性高血压患者颈动脉粥样硬化程度的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(03): 484-487.

[12] 王锐, 朱航佳, 李万浪, 等. 抗阻运动联合渐进放松训练在老年原发性高血压患者中的效果[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(7): 1652-1654.

[13] 陈婷婷, 黄玉娟, 王健怡, 等. G 蛋白信号调节因子 2 基因 C1114G 多态性与儿童血管迷走性晕厥的相关性研究[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(11): 856-860.

[14] 师红丽. 血清皮质醇与高血压关联的病例对照研究[J]. *医药论坛杂志*, 2020, 41(8): 5.

[15] HUO G, QIN Y, BAO X, et al. Changes and clinical value of serum cortisol levels in patients with hypertensive disorder in pregnancy[J]. *J Clin Nur Res*, 2020, 4(3): 74-77.

[16] 吴蕊, 韩雅琪, 闫菲, 等. 老年原发性高血压患者伴血管迷走性晕厥的相关研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(8): 800-802.

[17] 陈琼, 徐金义, 赵桂华, 等. 异丙肾上肾上腺素后平卧位血压与血管迷走性晕厥关系的研究[J]. *中国心血管病研究*, 2021, 19(6): 512-515.