

高尿酸血症与 H 型高血压早期动脉粥样硬化的相关性

葛余浩¹, 严光¹, 刘丽萍², 顾辨辨¹, 郑辉³

摘要 将 70 例干部保健男性人群, 根据同型半胱氨酸(Hcy)水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ 以及血尿酸(UA) $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ 选择 H 型高血压合并高尿酸血症组 30 例、H 型高血压病组 20 例、单纯原发性高血压组 20 例, 比较不同组间各代谢指标及颈动脉内膜中层厚度(IMT)。结果显示 IMT 在男性 H 型高血压合并高尿酸血症组比 H 型高血压病组、单纯原发性高血压组均显著增高($P < 0.05$), 提示尿酸升高为 H 型高血压 IMT 的独立危险因素($P < 0.05$), 易导致动脉粥样硬化形成。

关键词 血尿酸; 高血压; 动脉粥样硬化

中图分类号 R 543.5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)06-0900-04

高血压导致广泛动脉粥样硬化是心血管疾病重要危害之一, 并引发各种心血管事件逐年增多。依据同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平可定义为 H 型高血压, 在我国约占中国成人高血压的 75%^[1], 为我国高血压防治重点。高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是一种嘌呤代谢障碍所致的疾病, 高血压病患者中高尿酸血症的发病率远高于普通人群^[2], 并促进高血压的进展, 更可能是进展性动脉疾病及动脉粥样硬化的早期标记^[3-4]。目前关于 H 型高血压合并高尿酸血症与动脉粥样硬化的相关性研究尚少。颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)是公认的评价动脉粥样硬化的较好指标, 该研究以中老年男性 H 型原发性高血压患者为研究对象, 分析血尿酸升高与颈动脉 IMT 的相关性, 评估高尿酸水平患者颈动脉粥样硬化的情况, 为心血管疾病防治提供更多依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取安徽省立医院 2013 年 1 月 ~ 2015 年 1 月干部体检的 70 例中老年男性原发性高

血压患者, 年龄 40 ~ 80 (68.6 ± 1.5) 岁, 平均高血压病程 (4.9 ± 0.6) 年。高血压诊断标准采用 2010 年中国高血压防治指南标准, 在未使用高血压药物并且静息状态下, 非同日 3 次收缩压 $\geq 18.7 \text{ kPa}$ 或者舒张压 $\geq 12.0 \text{ kPa}$, 或者已经明确诊断为高血压病或者正在服用降压药物。依据 Hcy 水平 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$ ^[1] 称为 H 型高血压, 男性血尿酸水平 $\geq 420 \mu\text{mol/L}$ 称为高尿酸血症^[5]。将所有受试者分为三组, 其中 H 型高血压合并高尿酸血症组 30 例、单纯 H 型高血压组 20 例、单纯原发性高血压组 20 例, 一般临床资料见表 1。所有病例排除糖尿病、严重肝肾功能损害、肿瘤及近半年曾使用利尿剂者, 近 2 周服用维生素 B₁₂ 和叶酸者。三组使用降压药物有钙离子拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂或者 β 受体阻滞剂, 各组间药物构成比差异无统计学意义 ($\chi^2 = 6.342$, $P = 0.617$); 有 8 例不规范服用过他汀类降脂药物。本研究获得所有患者的知情同意和伦理委员会的许可。

1.2 方法 记录受试者的一般资料, 包括性别、职业、年龄、身高、体质指数(body mass index, BMI) 以及血压等, $\text{BMI} = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m}^2)$ 。受试者的血压采用符合计量标准的水银汞柱血压计测量, 至少休息 5 min 后进行 2 次测量取平均值记录。所有受试者入院后限嘌呤饮食 3 d, 于第 4 天清晨空腹采集静脉血, 测定血尿酸、Hcy 及各项生化指标, 所有血浆样本无溶血现象。告知受试者采血前 1 晚禁高脂饮食, 且未服用调脂及排尿酸药物。试剂盒由德国西门子公司提供, 尿酸采用尿酸酶法进行测定。Hcy 采用酶法检测, 均使用西门子全自动生化仪(ADVIA 2400)进行。颈动脉 IMT 的评估检测: 运用高分辨率 B 型彩色血管多普勒超声诊断仪(频率范围为 7.5 ~ 10 MHz, 飞利浦, 型号 iu Elite) 扫描各项参数, 盲态测定。左右颈总动脉的远端近分叉部 1 cm 处后壁(避开斑块)进行 IMT 测量, 并取双侧的平均值。颈动脉系统任一血管节段存在突入管腔的回声结构, 表面不光滑, 或 $\text{IMT} \geq 1.3 \text{ mm}$ 定义为斑块^[6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行分析,

2016-04-14 接收

基金项目: 国家“十二五”科技支撑项目: 中国重要心血管病患病率调查及关键技术研究(编号: 2011BAI1B01)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院¹ 干部二病区、² 医学影像中心、³ 医学检验中心, 合肥 230001

作者简介: 葛余浩, 男, 硕士, 副主任医师, 责任作者, E-mail: 13856056735@163.com

表1 各组间临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

变量	单纯原发性 高血压组($n=20$)	单纯 H 型 高血压组($n=20$)	H 型高血压合并 高尿酸血症组($n=30$)	F/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	69.4 ± 5.60	72.32 ± 6.42	69.05 ± 4.39	1.349	0.318
高血压病程(年)	4.6 ± 5.3	4.7 ± 3.3	4.8 ± 5.5	0.193	0.542
BMI(kg/m^2)	24.06 ± 1.64	24.16 ± 1.95	25.03 ± 2.09	0.097	0.843
SBP(kPa)	18.0 ± 2.1	19.7 ± 1.9**	20.5 ± 1.5**	12.632	<0.001
DBP(kPa)	10.5 ± 0.8	10.9 ± 0.7*	11.3 ± 1.5*	10.564	<0.001
FBG(mmol/L)	4.7 ± 0.8	5.4 ± 0.6*	6.1 ± 0.6*	3.087	0.042
TC(mmol/L)	4.47 ± 1.03	5.48 ± 1.36	5.94 ± 1.00*	9.045	0.032
LDL-C(mmol/L)	2.43 ± 0.64	3.01 ± 1.28	3.37 ± 0.28	1.643	0.693
HDL-C(mmol/L)	1.33 ± 0.30	1.16 ± 0.51	1.01 ± 0.75*	3.412	0.039
TG(mmol/L)	1.73 ± 1.04	2.01 ± 1.16	2.40 ± 0.86	1.286	0.461
HOMA-IR	2.178 ± 0.52	2.88 ± 1.43**	3.63 ± 1.58***	8.012	0.001
Hcy(mmol/L)	9.1 ± 1.4	17.1 ± 1.8**	24.3 ± 2.1***	18.009	<0.001
UA(mmol/L)	276.47 ± 30.89	389.46 ± 41.83**	464.29 ± 25.95***	21.006	<0.001
IMT(mm)	0.99 ± 0.13	1.14 ± 0.12**	1.23 ± 0.15***	21.504	<0.001

与 HP 组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 Hcy + HP 组比较: *** $P < 0.01$

计量资料正态分布均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间差异采用 ANOVA 方法比较。采用 Pearson 相关分析两变量相关性,多元线性回归分析运用 Stepwise 模型选择法。

2 结果

2.1 不同高血压患者组间各项代谢指标的比较

各组间收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、三酰甘油(total triglyceride, TG)、血糖(fasting blood glucose, FBG)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR) 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组间血尿酸(uric acid, UA) 水平比较 结果显示, H 型高血压合并高尿酸血症组、单纯 H 型高血压组、单纯原发性高血压组差异有统计学意义, 后两组 UA 差异亦显著; IMT 值在各组间比较显示, H 型高血压合并高尿酸血症组高于其他两组。见表 1。

2.3 IMT 与多个变量的相关分析显示 IMT 与年龄、高血压病程、SBP、HOMA-IR、UA、Hcy、FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C 相关(表 2)。运用 Stepwise 模型选择法, 将所有可能的影响因素引入回归方程, 各变量与因变量 IMT 的关系有统计学意义($F = 103.306$, $P = 0.007$)。结果显示除 TC 和 HOMA-IR、SBP 外, UA、Hcy 也进入回归方程, 为 IMT 的独立相关因素。回归方程如下: $IMT = 0.316 + 0.016$

$\times TC + 0.007 \times HOMA-IR + 0.003 \times SBP + 0.002 \times UA + 0.026 \times Hcy$ (表 3)。

表2 IMT 与多个变量的相关分析

项目	r 值	P 值
年龄	0.425	0.000
高血压病程	0.231	0.030
BMI	0.128	0.178
SBP	0.703	0.000
DBP	0.125	0.047
FBG	0.134	0.053
TC	0.213	0.029
LDL-C	0.241	0.619
HDL-C	-0.188	0.067
TG	0.060	0.061
HOMA-IR	0.465	0.000
Hcy	0.534	0.021
UA	0.560	0.034

表3 IMT 与各代谢指标的回归方程系数

模型		未标准化系数		标准化 系数 β	t 值	P 值	95% CI
		系数 b	标准误				
5	常数	0.316	0.972	-	6.550	<0.001	0.377 ~ 0.710
	TC	0.016	0.011	0.544	8.194	<0.001	0.066 ~ 0.109
	HOMA-IR	0.007	0.114	0.288	3.302	0.001	0.023 ~ 0.081
	Hcy	0.026	0.009	0.462	5.003	<0.001	0.024 ~ 0.375
	UA	0.002	0.000	0.370	2.080	<0.001	0.012 ~ 0.098
	SBP	0.003	0.001	0.140	2.080	0.041	0.002 ~ 0.043

95% CI: 95% 置信区间

3 讨论

颈动脉粥样硬化是目前公认的体现个体全身动脉硬化状况的可靠指标, 其与心血管及代谢性疾病的关系关注甚多。多项研究^[2-4]表明, 高血压合并

高尿酸血症与 IMT 相关,但对 H 型高血压合并高尿酸血症的研究相对较少。高血压常与代谢性疾病合并存在,有共同的病理生理机制:胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[7]。本研究显示高尿酸血症与 IR 密切相关,提示高尿酸血症不仅加重了高血压患者的炎症反应,且可能参与了 IR 的发生。由于血尿酸浓度增高,直接损伤胰腺 β 细胞胰岛素合成减少、受体的敏感性降低,出现 IR,同时机体代偿性地使胰岛素分泌增多,刺激主动脉内皮细胞合成和分泌内皮素,该血管收缩剂不仅引起外周血管阻力增加,并可致肾小管水钠重吸收增加,还可促进平滑肌及心肌增殖,诱发心血管重塑,最终导致血压升高^[8]。IR 进一步激活 α 肾上腺能受体,交感神经系统功能随之失衡,产生血管收缩进而血压增高。本研究结果显示,在中老年男性原发性高血压组中,随着高尿酸血症、IR 等代谢紊乱程度加重,动脉内膜有增厚趋势;而 H 型高血压人群,与单纯高血压人群比较,IMT 亦有增厚表现,并且随着 UA 的增高,H 型高血压其 IMT 也有增厚趋势。高 Hcy 血症抑制 S 腺苷半胱氨酸分解后, S 腺苷半胱氨酸水平升高,细胞内腺苷浓度下降,二者均促进动脉粥样硬化的发生^[9];同时 IR 致使血浆胰岛素水平增高,使得 Hcy 代谢中的胱硫醚 β 合成酶活性受到影响,导致 Hcy 水平进一步升高^[10]。而高 Hcy 血症使葡萄糖氧化修饰作用增强,产生更多氧自由基,加重对血管内皮细胞损伤^[11]。因此高 Hcy 血症可与 IR 互为因果,产生过量的氧自由基,进一步加重动脉硬化程度。本研究进一步显示,IMT 水平与 TG、HOMA-IR、SBP 及 UA、Hcy 均相关。这与国内外相关研究^[12-13]报道结果一致。多元逐步回归显示,在中老年男性 H 型高血压患者中 UA 升高为动脉硬化的独立危险因素。因此,在临床上应对中老年男性 H 型高血压患者监测 UA 的动态变化,以更好地预防和早期发现动脉硬化。鉴于此研究仅为横断面研究,均为男性患者,且样本量较小,因此本结果有待更大规模、前瞻性研究的进一步证实。

参考文献

- [1] 胡大一,徐希平.有效控制“H 型”高血压—预防卒中的新思路[J].中华内科杂志,2008,47(12):976-7.
- [2] Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A, et al. Association between serum uric acid levels/hyperuricemia and hypertension among 85 286 Japanese workers [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2016, 18(1):53-9.
- [3] Franse L V, Pahor M, Di Bari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) [J]. J Hypertens, 2000, 18(8):1149-54.
- [4] Nieto F J, Iribarren C, Gross M D, et al. Uric acid and serum antioxidant capacity: a reaction to atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2000, 148(1):131-9.
- [5] 叶任高,陆再英.内科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2005:356-8.
- [6] Beach K W, Bergelin R O, Leotta D F, et al. Standardized ultrasound evaluation of carotid stenosis for clinical trials: University of Washington Ultrasound Reading Center [J]. Cardiovasc Ultrasound, 2010, 8:39.
- [7] Mercurio V, Carlomagno G, Fazio V, et al. Insulin resistance: Is it time for primary prevention? [J]. World J Cardiol, 2012, 4(1):1-7.
- [8] Li C, Hsieh M C, Chang S J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia [J]. Curr Opin Rheumatol, 2013, 25(2):210-6.
- [9] Selley M L. Homocysteine increases the production of asymmetric dimethylarginine in cultured neurons [J]. J Neurosci Res, 2004, 77(1):90-3.
- [10] Kim J, Park M H, Kim E, et al. Plasma homocysteine is associated with the risk of mild cognitive impairment in an elderly Korean population [J]. J Nutr, 2007, 137(9):2093-7.
- [11] Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R, et al. Homocysteine and B vitamins in mild cognitive impairment and dementia [J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(10):1096-100.
- [12] Mallamaci F, Testa A, Leonardi D, et al. A genetic marker of uric acid level, carotid atherosclerosis, and arterial stiffness: a family-based study [J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(2):294-302.
- [13] Rashid S A, Mahmud S A. Correlation between carotid artery intima-media thickness and luminal diameter with body mass index and other cardiovascular risk factors in adults [J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2015, 15(3):e344-50.

The correlation study of hyperuricemia and early atherosclerosis with H type hypertension

Ge Yuhao¹, Yan Guang¹, Liu Liping², et al

(¹Dept of Geriatrics, ²Dept of Medical Imaging,

The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001)

Abstract Seventy male patients in health care for cadres were enrolled and divided into three groups according to

网络出版时间: 2016-5-9 15:43:11 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160509.1543.066.html>

改进的流式细胞积分对骨髓增生异常综合征诊断价值的研究

郭进京^{1,2,3}, 王会平^{1,2}, 熊术道^{1,2}, 孙磊^{1,2}, 翟志敏^{1,2}

摘要 筛选 94 例患者评价改进的流式细胞术(FCM)积分在骨髓增生异常综合征(MDS)中的诊断效能。用抗体组合 CD34/CD19/CD33/CD45 分析四参数流式积分,通过 CD19 和 CD33 将 B 系和髓系前体细胞分离。对疑为 MDS 的患者行流式积分,评价两种方法的诊断参数。改进的积分有更高的诊断参数。11 例通过改进的方案改变积分,其中 5 例因积分改变获得正确诊断。改进积分实用方便,更好地分离 B 系和髓系前体细胞。

关键词 骨髓增生异常综合征; 流式细胞术; 免疫表型
中图分类号 R 551.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2016)06-0903-04

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是一组克隆性源于造血干细胞的髓样肿瘤^[1]。有较高的风险演变为急性髓系白血病^[2]。其年发病率每 10 万人口约为 5 例,60 岁后年发病率增至每 10 万人口约 20~50 例^[3]。MDS 诊断主要依靠骨髓形态学检测病态造血和细胞遗传学克隆性改变及其他的异常,如骨髓铁染色环形铁粒幼细胞 $\geq 15\%$ ^[4],但低危 MDS 患者半数初诊时无上述异常。流式细胞术(flow cytometry, FCM)分析细胞免疫表型的异常可弥补形态学和遗传学的不足,多个

研究^[5]组织标准化操作流程用 FCM 对 MDS 进行诊断,表明 FCM 检测细胞发育不良比形态学更敏感。Della Porta et al^[6]整合多中心实验室数据制定了 FCM 积分四参数评分 MDS,具有很高的诊断效能。该研究通过一组抗体组合,改进设门方案来评估 FCM 积分四参数,并评估改进方案的临床诊断效能。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集安徽医科大学第二附属医院血液科因外周血一系或多系减少而就诊的患者 108 例,行细胞形态学、染色体以及铁染色等检查,同时行 FCM 积分方案分析。参照维也纳最低诊断标准和 2008 年 WHO 分型^[4,7]对疑为 MDS 的患者进行诊断和分类。首次检测 47 例符合 MDS 确定标准,30 例为非克隆性血细胞减少,31 例为意义未明的特发性血细胞减少症(idiopathic cytopenia of uncertain significance, ICUS)。31 例 ICUS 患者随访 6 个月,其中 7 例诊断为 MDS; 10 例失访; 11 例为非 MDS,其中 1 例因 CD34⁺ 细胞过少而剔除; 3 例为慢性单核细胞白血病。最终确诊 54 例 MDS 患者和 40 例非 MDS 患者,并纳入研究,其中 MDS 患者男 33 例,女 21 例;年龄 20~86 岁,中位年龄 66 岁。非 MDS 患者男 25 例,女 15 例;年龄 22~81 岁,中位年龄 64 岁。MDS 和非 MDS 组患者年龄差异无统计学意义($t=1.557$, $P=0.123$)。诊断资料见表 1。

1.2 FCM 积分方案的流式分析

1.2.1 样本制备 抽取新鲜骨髓,肝素抗凝,加入抗体组合,避光孵育,氯化铵溶血,上机测试。所用的抗体组合为 CD34-FITC、CD19-PE、CD33-APC、

2016-03-08 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81141104); 安徽省高校省级自然科学基金研究项目(编号: KJ2014Z017)

作者单位: ¹安徽医科大学第二附属医院血液内科,合肥 230601

²安徽医科大学血液病研究中心,合肥 230061

³安徽医科大学附属阜阳市人民医院检验科,阜阳 230601

作者简介: 郭进京,男,硕士研究生;

翟志敏,女,主任医师,教授,博士生导师,责任作者, E-mail: zzzm889@163.com

the levels of serum uric acid and homocysteine: H type hypertension and hyperuricemia group($n=30$); H type hypertension($n=20$); simple hypertension($n=20$). The differences of blood pressure, blood glucose, blood lipid and intima-media thickness among groups were analyzed. IMT was significantly higher in H type hypertension and hyperuricemia group compared with the other two groups($P<0.05$). Hyperuricemia was the independent risk factor for IMT($P<0.05$) and more prone to atherosclerosis in H type hypertension.

Key words serum uric acid; hypertension; atherosclerosis