

# 老年杓型高血压晨峰早期肾损害及 Hcy、hs-CRP 的检测价值

周茂松 祖俊

**摘要** 目的 探讨老年杓型高血压患者血压晨峰( MBPS) 现象早期肾功能损害及同型半胱氨酸( Hcy) 、超敏 C 反应蛋白( hs-CRP) 在高血压早期肾功能损害中的检测价值。方法 168 例老年高血压杓型患者 , 依据动态血压结果有无 MBPS 现象分为晨峰组(  $n=73$  ) 和非晨峰组(  $n=95$  ) , 均进行胱抑素 C ( Cys C) 、尿微量白蛋白( U-mAlb) 、尿转铁蛋白( U-TRF) 、Hcy 、 hs-CRP 监测 , 并常规监测血肌酐( SCr) 、血尿素氮( BUN) 、血糖( GLU) 、胆固醇( TCH) 、三酰甘油( TG) 、高密度脂蛋白胆固醇( HDL-C) 、低密度脂蛋白胆固醇( LDL-C) , 分析两组间 Cys C 、 Hcy 、 hs-CRP 值和 U-mAlb 、 U-TRF 阳性率差异。结果 两组患者 SCr 、 BUN 、 GLU 、 TCH 、 TG 、 HDL-C 、 LDL-C 比较差异均无统计学意义 ; 晨峰组 MBPS 变异幅度、 Cys C 值、 Hcy 值、 hs-CRP 值均显著高于非晨峰组(  $P=0.000$  ) ; 晨峰组 U-mAlb 阳性率高于非晨峰组(  $\chi^2=18.014$  ,  $P=0.000$  ) ; 晨峰组 U-TRF 阳性率高于非晨峰组(  $\chi^2=19.694$  ,  $P=0.000$  ) 。结论 老年杓型高血压 MBPS 现象对 Cys C 、 U-mAlb 、 U-TRF 、 Hcy 、 hs-CRP 有显著影响 , MBPS 较非 MBPS 更容易引起早期肾功能损害 , Hcy 、 hs-CRP 对高血压

早期肾功能损害有检测价值。

**关键词** 高血压 ; 胱抑素 C ; 尿微量白蛋白 ; 尿转铁蛋白 ; 同型半胱氨酸 ; 超敏 C 反应蛋白

**中图分类号** R 544.1

**文献标志码** A 文章编号 1000-1492(2015)01-0094-04

高血压的肾功能损害是导致慢性肾功能衰竭的主要原因之一<sup>[1]</sup> , 严重威胁患者的生存和生活质量 , 且其早期常缺乏明显临床表现。传统习惯把血尿素氮( blood urea nitrogen ,BUN) 、血肌酐( serum creatinine ,SCr) 作为评价肾功能的指标 , 但 BUN 和 SCr 受年龄、性别、肌肉活动等因素的影响难以准确反映肾功能<sup>[2]</sup> , 患者经常因 BUN 、 SCr 异常而就诊时病情已属中、晚期。所以预防和发现高血压患者的早期肾功能损害是临床迫切的需要。目前国内外针对血压晨峰( morning blood pressure surge ,MBPS) 对老年高血压患者早期肾功能损害的研究不多 , 关于同型半胱氨酸( homocysteine ,Hcy) 、血清超敏 C 反应蛋白( high-sensitivity C reactive protein ,hs-CRP) 与早期肾功能改变的报道亦较少。该研究以胱抑素 C ( cystatin C ,Cys C) 、尿微量白蛋白( urinary microalbumin ,U-mAlb) 、尿转铁蛋白( urinary transferring ,U-TRF) 为检测指标 , 探讨杓型高血压节律、传

2014-09-24 收稿

基金项目: 安徽省卫生厅课题项目( 编号: 13ZC006)

作者单位: 安徽医科大学附属省立医院心血管内科 , 合肥 230001

作者简介: 周茂松 男 , 硕士研究生 , 主治医师;

祖俊 , 男 , 主任医师 , 教授 , 硕士生导师 , 责任作者 , E-mail: 13505516189@163.com

relationship with abdominal aortic calcification ( AAC) . **Methods** Eighty-six patients with CKD 3-5D were recruited in the study. The level of serum OPG was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. AAC score was assessed by abdominal lateral X-ray examination. **Results** According to the presence of AAC , the patients with CKD3-5D were divided into two groups , AAC group (  $n=51$  ) and non-AAC group (  $n=35$  ) . Serum OPG in group AAC was relatively higher than that in non-AAC group (  $P=0.004$  ) , serum OPG (  $13.41 \pm 2.46$  ) ng/ml versus OPG (  $11.04 \pm 2.75$  ) ng/ml. The level of serum OPG in CKD5 patients was higher than in CKD3-4 patients (  $P < 0.05$  ) , serum OPG (  $11.75 \pm 2.85$  ) ng/ml versus OPG (  $10.39 \pm 2.78$  ) ng/ml. But there was no difference between predialysis CKD5 and CKD5D patients. The level of serum OPG was significantly associated with eGFR(  $r=-0.357$  ,  $P=0.011$  ) , AAC degree(  $r=0.258$  ,  $P=0.017$  ) . Logistic analysis showed that male (  $\beta=2.568$  ,  $P=0.048$  ) , smoking habits(  $\beta=4.337$  ,  $P=0.013$  ) and OPG (  $\beta=1.273$  ,  $P=0.003$  ) were associated with moderate to severe AAC. **Conclusion** The level of serum OPG is higher in patients with CKD5 than that of CKD3-4. The results suggest that higher OPG maybe play an important role in AAC progression.

**Key words** osteoprotegerin; chronic renal disease; abdominal aortic calcification

统习惯检查肾功能正常的老年患者 MBPS 现象对早期肾功能的影响 ,并探讨 Hcy、hs-CRP 对高血压早期肾功能减退的检测价值 ,为防治高血压患者的肾功能损害提高帮助。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 随机选取 2012 年 4 月 ~ 2014 年 2 月安徽医科大学附属省立医院心血管内科门诊及住院原发性高血压患者 168 例 ,其中男 72 例 ,女 96 例 ,年龄  $60 \sim 91$  ( $74.78 \pm 7.09$ ) 岁。纳入标准: 均符合《2010 年中国高血压防治指南》中高血压诊断标准 ,即在非同日测量血压 3 次 ,收缩压  $\geq 18.6$  kPa 和(或)舒张压  $\geq 12.0$  kPa。排除标准: 无明显心、脑损害症状(心功能 3 级以下)及肝、肾疾患 ,尿常规测尿蛋白阴性 ,BUN 和 SCr 正常(  $BUN < 6.4$  mmol/L ,  $SCr$  男  $< 114.9$  mmol/L ,女  $< 97.2$  mmol/L )、红细胞沉降率正常 ,及近期无肾毒性药物使用史并排除继发性高血压、糖尿病、痛风、类风湿、泌尿系统与其他系统感染和损伤、严重失眠患者及不能配合检查者。入选患者均经过动态血压监测为杓型节律 ,并根据血压监测结果分为晨峰组( MBPS 组)和非晨峰组( 非 MBPS 组)。两组患者在性别构成、年龄、高血压病程、降压药物治疗方案、心功能、心律改变、心脏结构改变方面均差异无统计学意义 ,具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者病例资料比较

项目	非 MBPS 组 (n=95)	MBPS 组 (n=73)	$\chi^2$ (t) 值	P 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	$74.5 \pm 7.29$	$75.1 \pm 6.85$	0.525	0.600
病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)	$9.8 \pm 3.5$	$10.4 \pm 3.2$	1.755	0.081
性别( n )				
男	40	32	0.208	0.649
女	55	41		
用药方案( n )				
1 种	46	38		
2 种	40	29	0.239	0.888
3 种及以上	9	6		
心功能( n )				
1 级	63	40	2.31	0.129
2 级	32	33		
心律改变( n )				
有房颤	82	64	0.067	0.796
无房颤	13	9		
心脏结构改变( n )				
有	70	52	0.125	0.724
无	25	21		

**1.2 血压监测** 采用日本 AND 动态血压记录仪及 ABPM 分析系统 ,无创携带式袖带缚于左上臂 ,设置白昼为 6 : 00 ~ 22 : 00 ,每 30 min 血压自动测量并记录储存 1 次; 夜间为 22 : 00 ~ 次日 6 : 00 ,每 60 min 血压自动测量并记录储存 1 次 连续监测 24 h ,每天有效血压读数  $> 85\%$  ,否则隔日重测。根据夜间血压下降率判断血压昼夜节律改变 ,夜间血压下降率 = ( 日间血压均值 - 夜间血压均值 ) / 日间血压均值  $\times 100\%$  ,夜间血压下降率 10% ~ 20% 为杓型血压组。根据《2010 年中国高血压防治指南》,血压晨峰( MBPS ) = 起床后 2 h 内的收缩压平均值 - 夜间睡眠时的收缩压最低值( 包括最低值在内 1 h 的平均值 ) , $\geq 4.67$  kPa 为晨峰血压增高( MBPS 组) ,余为非晨峰现象( 非 MBPS 组)。

**1.3 相关数据监测** Cys C 测定: 晨起空腹抽取静脉血 ,采用西门子 Dimension RxL Max 全自动生化分析仪、重庆中元生物技术有限公司检测试剂严格按试剂盒的操作方法和注意事项进行操作 ,质控合格。正常值为  $0.51 \sim 1.50$  ng/L。Hcy 测定: 晨起空腹抽取静脉血 ,采用西门子 Dimension RxL Max 全自动生化分析仪、上海执诚生物有限公司检测试剂严格按试剂盒的操作方法和注意事项进行操作 ,质控合格。正常值为  $5 \sim 15$   $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。hs-CRP 测定: 晨起空腹抽取静脉血 ,采用西门子 BN prospect 全自动特定蛋白分析仪 ,试剂选用西门子德灵生化制剂 ,质控合格。正常值为  $0 \sim 2$  mg/L。U-mAlb、U-TRF 测定: 嘱所有受试者检测前一夜 8 点后禁食 不做重体力活动 ,晨起排空膀胱留尿液后收集清洁中段尿  $5 \sim 10$  ml , $3000 \text{ r}/\text{min}$  离心 10 min ,取上清液立即测定。使用散射比浊法 ,采用西门子 BN prospect 全自动特定蛋白分析仪 ,试剂选用西门子德灵生化制剂 ,质控合格并清晨抽取空腹肘静脉血在 Dimension RxL Max 全自动生化分析仪上常规进行血糖( blood glucose , GLU)、胆固醇( cholesterol , TCH)、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( triglyceride , TG)、BUN、SCr 等检查 ,质控合格。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析 ,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示 ,计数比较以 n 描述 ,两组间均数比较用 t 检验 ,计数资料用  $\chi^2$  检验进行数据分析。此外 MBPS 组 Cys C 与 Hcy、hs-CRP 的关系采用 Pearson 线性相关分析。

## 2 结果

**2.1 两组患者 Cys C、Hcy、hs-CRP 及相关数据比较** 两组患者 GLU、TCH、HDL-C、LDL-C、TG、BUN、SCr 比较差异均无统计学意义；两组患者血压晨峰值比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )，MBPS 组高于非 MBPS 组；两组患者 Cys C、Hcy、hs-CRP 比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )，MBPS 组均高于非 MBPS 组，见表 2。

表 2 两组患者资料及晨峰值、Cys C、Hcy、hs-CRP 比较( $n \bar{x} \pm s$ )

项目	非 MBPS 组 (n = 95)	MBPS 组 (n = 73)	t 值	P 值
HDL-C (mmol/L)	1.33 ± 0.15	1.37 ± 0.13	1.755	0.081
LDL-C (mmol/L)	3.57 ± 1.39	3.64 ± 1.00	0.406	0.885
TG (mmol/L)	1.62 ± 0.54	1.65 ± 0.39	0.363	0.717
TCH (mmol/L)	4.94 ± 0.92	4.98 ± 1.08	0.243	0.808
BUN (mmol/L)	5.36 ± 0.83	5.55 ± 0.73	1.533	0.127
SCr (mmol/L)	75.90 ± 15.60	79.50 ± 17.00	1.445	0.150
GLU (mmol/L)	5.58 ± 0.70	5.68 ± 0.65	1.961	0.052
Cys C (mg/L)	1.18 ± 0.29	1.55 ± 0.35	7.472	0.000
BP 晨峰值(kPa)	1.89 ± 0.67	4.24 ± 0.82	20.368	0.000
Hcy(μmol/L)	12.82 ± 3.24	15.69 ± 2.62	6.170	0.000
hs-CRP (mg/L)	2.18 ± 1.20	4.44 ± 2.12	8.747	0.000

## 2.2 MBPS 组 Cys C 与 Hcy、hs-CRP 的相关性

Pearson 线性相关分析显示 MBPS 组患者 Cys C 与 Hcy、hs-CRP 呈正相关性( $r = 0.641, P < 0.01$ ； $r = 0.627, P < 0.01$ )。

**2.3 两组患者 U-mAlb 阳性率、U-TRF 阳性率比较** MBPS 组 U-mAlb 阳性率(69.9%)高于非 MBPS 组(36.8%)；MBPS 组 U-TRF 阳性率(75.3%)高于非 MBPS 组(41.1%)； $\chi^2$  检验显示两组患者 U-mAlb 阳性率、U-TRF 阳性率比较差异均有统计学意义( $\chi^2 = 18.014, P < 0.01$ ； $\chi^2 = 19.694, P < 0.01$ )。

## 3 讨论

MBPS 指清晨血压快速上升，即短时间内(2~3 h)从相对较低水平迅速上升，达到 1 d 内最高水平的现象<sup>[3]</sup>。原因可能有体位改变、开始日间活动、交感神经系统的激活、血浆皮质醇增加、颈动脉压力感受器敏感性降低、相对性纤维蛋白溶解不足等。本研究显示 MBPS 组患者 Cys C 值和 U-mAlb、U-TRF 阳性率均显著高于非 MBPS 组。鉴于检测 Cys C 可发现原发性高血压的早期肾损害<sup>[4]</sup>，U-mAlb 与 U-TRF 均是评价原发性高血压早期肾损害的有效指

标<sup>[5]</sup>，故可推断 MBPS 更容易引起早期肾损害，与康玉华等<sup>[6]</sup>研究一致；原因可能系 MBPS 患者血压晨峰值加大，促使交感活性和肾素-血管紧张素系统活性增加，肾上腺皮质激素水平升高，导致血压升高使肾脏损伤加重。另外研究<sup>[7]</sup>表明 MBPS 可促进颈动脉粥样硬化的发生发展。因颈动脉粥样硬化程度可间接反映肾动脉硬化程度，故 MBPS 致肾功能损害亦可能与肾动脉粥样硬化相关。MBPS 加剧肾动脉粥样硬化，导致肾动脉狭窄加重，进而引起肾血流重新分布使肾小球缺血最终导致肾损害。所以临床注意 24 h 动态血压监测以筛查 MBPS 并实施针对性治疗，有利于预防高血压患者早期肾功能损伤。

另 MBPS 组 Hcy、hs-CRP 值显著高于非 MBPS 组，且线性相关分析显示 Cys C 与 Hcy、hs-CRP 呈正相关。结合 MBPS 更容易引起早期肾功能损害，可推断 Hcy、hs-CRP 升高与早期肾功能损害有关联，Hcy、hs-CRP 亦是高血压早期肾功能损害的有效监测指标。Hcy 一直被认为是心脑血管等疾病的独立危险因素之一，本研究显示其升高与早期肾功能损害有关联，与文献<sup>[8]</sup>报道结果具有一致性，原因可能系 Hcy 是一种来源于蛋氨酸代谢的血管损伤性氨基酸，主要在肾脏进行合成代谢，肾小球滤过率改变或肾小管功能异常均可影响其在血中的浓度。Hcy 升高可损伤肾血管内皮细胞，促进平滑肌细胞的增生，诱导肾血管重构，减少肾小球滤过率和肾血流灌注，损害肾小球和肾小管。同时肾功能受损时，Hcy 代谢率下降，也促使了血清 Hcy 升高。hs-CRP 目前已被作为非特异性炎性标志物<sup>[9]</sup>，本研究提示其对高血压早期肾功能损害有检验价值，与沈恒山等<sup>[10]</sup>研究结果一致。考虑可能是因肾动脉粥样硬化是一种慢性低程度的炎性过程，高血压肾损伤也有炎症因子、炎症细胞的参与。炎症反应引发的氧化应激可以直接使肾小球内皮细胞受损；同时炎症反应还可以使肾动脉血管壁增厚，加速肾动脉粥样硬化的发展，使患者肾脏受损。特别是在肾脏损伤早期引起的炎症与急性炎症比较接近，会导致 hs-CRP 不同程度的上升。所以临床监测高血压早期肾功能损害指标时，Hcy、hs-CRP 具有积极的检测价值。

综上所述，老年杓型高血压 MBPS 患者更易出现早期肾功能损害，Hcy、hs-CRP 对于早期肾损害有积极的检测价值。目前高血压所致的终末期肾病呈上升趋势，故注意筛查 MBPS 并实施个体化治疗，及

加强相关指标监测具有重要临床意义。

## 参考文献

- [1] Pierdomenico S D ,Di Nicola M ,Esposito A L ,et al. Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients [J]. *Am J Hypertens* 2009, 22(8) : 842 - 7.
- [2] Meltzer A C ,Pierce R ,Cummings D A ,et al. Rapid 13C urea breath test to identify *Helicobacter pylori* infection in emergency department patients with upper abdominal pain [J]. *West J Emerg Med* 2013, 14(3) : 278 - 82.
- [3] Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk : evidence and perspectives [J]. *Hypertension* 2010, 56(5) : 765 - 73.
- [4] 李梅. 血清胱抑素C测定的临床应用进展 [J]. 检验医学与临床 2009, 6(22) : 1966 - 8.
- [5] 曹彤,武尚文,刘雪梅. 尿微量蛋白联合检测诊断高血压早期肾损害的价值 [J]. 河北医药 2010, 32(1) : 72 - 3.
- [6] 康玉华,王瑞英,冯品等. 高血压患者血压晨峰与早期肾功能损害的相关性 [J]. 中华高血压杂志 2011, 19(2) : 182 - 5.
- [7] 陈坚. 老年晨峰高血压与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. 中国临床实用医学 2010, 4(4) : 196 - 7.
- [8] 李锦,李鹏虹,林风辉等. 老年高血压患者血清胱抑素C与尿 $\beta_2$ -微球蛋白血同型半胱氨酸年龄相关性分析 [J]. 心血管健康医学杂志 2013, 22(1) : 26 - 30.
- [9] Tousoulis D ,Kampoli A M ,Stefanadi E ,et al. New biochemical markers in acute coronary syndromes [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15 (13) : 1288 - 96.
- [10] 沈恒山,高纯. 血清胱抑素C、超敏C反应蛋白和尿微量白蛋白对高血压患者早期肾功能损伤的诊断价值 [J]. 山东医药 2012, 52(1) : 57 - 8.

## Early lesion of renal function in elderly patients with dipper essential hypertension and MBPS and the value in detection of Hcy and hs-CRP

Zhou Maosong , Chu Jun

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

**Abstract Objective** To find out early lesion of renal function in elderly patients with dipper essential hypertension and morning blood pressure surge( MBPS) , and to find out the value of homocysteine( Hcy) with high-sensitivity C reactive protein ( hs-CRP) in detecting early lesion of renal function in hypertensive patients. **Methods** Totally 168 elderly patients with dipper essential hypertension were divided into MBPS group( observation group , $n = 73$ ) and non-MBPS group ( control group , $n = 95$ ) according to the accompanying MBPS or not. The cystatin C ( Cys C) ,urinary microalbumin ( U-mAlb) urinary transferring( U-TRF) ,Hcy ,hs-CRP ,serum creatinine( SCr) ,blood urea nitrogen( BUN) ,blood glucose( Glu) ,cholesterol( TCH) ,triglyceride( TG) ,high density lipoprotein cholesterol( HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol( LDL-C) were tested. The differences in Cys C ,Hcy ,hs-CRP ,the U-mAlb positive incidence and the U-TRF positive incidence between the two groups were analyzed. **Results** There were no statistical differences in SCr ,BUN ,GLu ,TCH ,TG ,HDL-C ,and LDL-C between the two groups. The amplitude of variation in morning systolic pressure peak was higher in MBPS group than in non-MBPS group(  $P = 0.000$  ) . The obvious varieties in the Cys C ,Hcy ,and hs-CRP were higher in MBPS group than in non-MBPS group(  $P = 0.000$  ) . The U-mAlb positive incidence was higher in MBPS group than in non-MBPS group(  $\chi^2 = 18.014$  , $P = 0.000$  ) . The U-TRF positive incidence was higher in MBPS group than in non-MBPS group(  $\chi^2 = 19.694$  , $P = 0.000$  ) . **Conclusion** MBPS has a great effect on Cys C ,U-mAlb ,U-TRF ,Hcy and hs-CRP. MBPS is apt to cause early lesion of renal function in elderly patients with dipper essential hypertension. And Hcy and hs-CRP can be used to diagnose the early renal insufficiency.

**Key words** hypertension; cystatin C; urinary microalbumin; urinary transferring; homocysteine; high-sensitivity C reactive protein