

· 论 著 ·

# 高同型半胱氨酸血症对原发性高血压患者左室重构的影响

李 萍, 裴颖皓, 宫剑滨

**[摘要]** **目的** 评价血清同型半胱氨酸(Hcy)与高血压病患者左心室重构的相关性。**方法** 选取原发性高血压 200 例(其中合并高 Hcy 患者 90 例),无高血压病史的高同型半胱氨酸血症 60 例,以及健康对照志愿者 40 名。收集患者基本信息,血清 Hcy 水平,并完善血脂代谢及肝功能测定。采用美国超声心动图协会(ASE)推荐的标准方法测量相关心脏结构及功能指标(LVDd, LVSD, IVS, LVPW, LVEF, LVFS, LVM, LVMI 等)。**结果** 高血压合并高 Hcy 组 LVM 和 LVMI 水平明显升高( $P < 0.05$ ),所有纳入对象血清 Hcy 水平与 LVM( $r = 0.401, P = 0.047$ )及 LVMI( $r = 0.422, P = 0.041$ )呈正相关,剔除非高血压病患者后这种相关更加明显( $r_{LVM} = 0.441, P = 0.033; r_{LVMI} = 0.462, P = 0.039$ )。**结论** 血清 Hcy 水平与左室质量(LVM)和左室质量指数(LVMI)呈正相关,并且在高血压病患者中更加明显,是影响心血管结构的一个重要危险因素。

**[关键词]** 高血压病;同型半胱氨酸;左室重构

**[中图分类号]** R544.11;R749.4 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.03.009

## The influence of serum homocysteine on the remodeling of left ventricle in patients with essential hypertension

LI Ping, PEI Ying-hao, GONG Jian-bin. Department of Cardiology, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the correlation between the serum homocysteine (Hcy) and ventricular remodeling in patients with hypertension. **Methods** 200 patients with essential hypertension (including 90 hyperhomocysteinemia patients), 60 hyperhomocysteinemia patients without hypertension and 40 healthy controls were selected in our study. The basic information, serum homocysteine and biochemical indicator were also collected. We measured the cardiac structure and function index (LVDd, LVSD, IVS and LVPW, LVEF, LVFS, LVM, LVMI etc) based on the American association of ultrasound cardiogram (ASE) recommended standard. **Results** The levels of LVM and LVMI increased in hypertension + HHcy group significantly ( $P < 0.05$ ). The levels of Hcy were positively correlated with LVM ( $r = 0.401, P = 0.047$ ) and LVMI ( $r = 0.422, P = 0.041$ ) in all objects enrolled the study, and more positive only in hypertension patients ( $r_{LVM} = 0.441, P = 0.033; r_{LVMI} = 0.462, P = 0.039$ ). **Conclusion** The levels of Hcy were positively correlated with LVM and LVMI, and more obvious in hypertension patients. Hcy is an important risk factor for cardiovascular structures.

**[Key words]** hypertension; homocysteine; left ventricular remodeling

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是甲硫氨酸代谢过程中产生的一种含硫氨基酸。左心室肥厚是高血压病最特征性的心脏改变,目前认为主要与神经内分泌的激活相关<sup>[1]</sup>,有文献报道血清 Hcy 水平和左心室结构密切相关<sup>[2-4]</sup>。本研究通过对比分析高血压病患者血清 Hcy 水平与心室结构功能的关系,探讨高血压病患者中 Hcy 与心室重构的相关性。

### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 2013 年 4-8 月就诊于我院心内科收治的 200 例原发性高血压患者(其中 90 例合并 Hcy),参照“中国高血压防治指南”中高血压诊断标准<sup>[5]</sup>确诊。另纳入 60 例无高血压病史的高同型半

胱氨酸血症患者,以及 40 名健康对照志愿者。所有入院患者均排除肝肾疾病、肿瘤、营养不良,未服用维生素、叶酸类药物及卡马西平、苯妥英钠等影响 Hcy 的药物。根据相关文献,以血 Hcy 水平(正常:  $Hcy \leq 15 \mu\text{mol/L}$ ; 高同型半胱氨酸血症:  $Hcy > 15 \mu\text{mol/L}$ )将所有纳入对象分组:①单纯高血压组为 A 组,110 例;②高血压伴高 Hcy 组为 B 组,90 例;③单纯高 Hcy 组为 C 组,60 例;④健康对照组为 D 组,40 例。

### 1.2 方法

**1.2.1 一般资料记录** 入院后详细记录患者年龄、性别、高血压、冠心病及糖尿病等慢性病病史,高血压病程及近半年来血压控制达标率,并完善血脂代谢及肝功能测定。

**1.2.2 血浆 Hcy 测定** 入选者抽取静脉血,使用

IMX 型自动分析仪及配套 Hcy 试剂盒( abbot 公司),采用荧光偏振免疫分析法( FPLA)测定 Hcy 浓度(正常值为 5~15 μmol/L)。

**1.2.3 左心室结构及功能指标测定** 采用 GE Vivid E9 型彩色多普勒超声心动图仪,并根据美国超声心动图协会的标准获得左心室舒张末期室间隔厚度(IVST)、后壁厚度(LVPWT)、舒张末期左室内径(LVDd)、收缩末期左室内径(LVSd)、左室质量(LVM)、左室射血分数(LVEF)、左室缩短分数(LVFS)。其中,根据 Dervereux 校正公式<sup>[6]</sup>:LVM(g)=0.8×1.04×[(LVDd+IVST+LVPWT)<sup>3</sup>-LVDd<sup>3</sup>]+0.6;左室质量指数(LVMI)=LVM/身高<sup>2.7</sup>。男性 LVMI≥50 g/m<sup>2.7</sup>,女性 LVMI≥47 g/m<sup>2.7</sup>定义为左室肥厚。

**1.3 统计学处理** 使用 SPSS 19.0 软件包进行统计学分析,计数资料采用 χ<sup>2</sup> 检验,计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组样本的均数比较采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis H 秩和检验。应用 Pearson 线性相关和 Logistic 回归分析 Hcy 与心脏结构功能各指标间的关系; $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

**2.1 各组一般临床资料比较** 由表 1 可知,单纯高血压组、高血压合并高 Hcy 组、单纯高 Hcy 组和健

康对照组间相比,年龄、性别没有显著差异( $P > 0.05$ ),但冠心病方面对照组明显少于其他三组( $P < 0.05$ )。而单纯高血压组、高血压合并高 Hcy 组及单纯高 Hcy 组间在冠心病、肝功能[天冬氨酸氨基转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)]、肾功能[血清尿素氮(BUN)和肌酐(SCr)]及血脂(TC、TG、HDL 和 LDL)方面没有差异( $P > 0.05$ )。在高血压病程以及近半年来血压控制达标率方面,单纯高血压组和高血压合并高 HCY 组间未见明显差异( $P > 0.05$ )。

**2.2 各组左室结构及功能超声指标比较** 由表 2 所示,LVSd、IVS、LVPW、LVEF、LVFS 在单纯高血压组、高血压合并高 Hcy 组、单纯高 Hcy 组和对照组四组间并没有明显差异( $P > 0.05$ )。单纯高血压组和高血压合并高 Hcy 组患者的 LVDd 明显高于对照组( $P < 0.05$ )。单纯高血压组、高血压合并高 Hcy 组、单纯高 Hcy 组在 LVM 和 LVMI 上明显高于对照组( $P < 0.05$ ),其中高血压合并高 Hcy 组升高更明显( $P < 0.05$ )。

**2.3 相关回归分析** 通过 Pearson 线性相关分析血清 Hcy 和心脏结构及功能的相关性,见表 3。在所有纳入研究的 300 例中,血清 Hcy 水平与 IVS、LVM 及 LVMI 正相关( $P < 0.05$ ),同时所有纳入的高血压患者中这种正相关性更加明显,另外 LVDd 也表现出与血清 Hcy 水平显著正相关( $P < 0.05$ )。

表 1 各组一般临床资料比较

临床资料	A 组	B 组	C 组	D 组
例数	110	90	60	40
年龄(岁)	52.2±12.1	49.2±10.8	44.2±7.7	40.2±8.4
性别(男/女)	55/55	40/50	32/28	20/20
冠心病(%)	37(33.6%)*	27(30%)*	15(25%)*	0
糖尿病(%)	11(10%)*	15(16.7%)*	4(13.3%)*	0
高血压病程(年)	7.1±2.2	5.9±3.1	—	—
血压控制达标率(%)	106(96.4%)	84(93.3%)	—	—
收缩压(mmHg)	157±12*#	160±14*#	126±9	121±6
舒张压(mmHg)	95±7*#	91±10*#	83±6	80±5
ALT(U/L)	15.8±1.4	14.1±2.1	9.2±2.3	8.7±3.1
AST(U/L)	19.9±2.2	16.2±3.1	14.5±2.5	18.2±3.2
BUN(mmol/L)	5.9±1.1	5.8±0.9	6.2±1.1	4.2±1.2
SCr(mmol/L)	76.1±10.2	98.4±13.5	95.2±12.5	79.3±11.9
TC(mmol/L)	3.6±0.4	3.6±0.2	3.7±0.8	4.3±0.6
TG(mmol/L)	1.5±0.2	1.3±0.1	1.6±0.2	0.9±0.2
HDL(mmol/L)	0.9±0.2	1.0±0.1	1.1±0.3	1.5±0.4
LDL(mmol/L)	2.4±0.6	2.2±0.3	2.4±0.6	2.3±0.4
Hcy(μmol/L)	11.3±2.1*#	19.2±3.3*	17.1±1.6*	8.7±4.7

注:与 D 组比较,\* $P < 0.05$ ;与 C 组比较,# $P < 0.05$

表 2 各组左室结构及功能超声指标

指标	A 组	B 组	C 组	D 组
LVDd (mm)	54.9 ± 3.1 *	56.7 ± 2.9 *	53.1 ± 3.3	51.3 ± 3.4
LVSD (mm)	34.4 ± 1.3	37.0 ± 2.1	35.1 ± 1.6	33.0 ± 1.2
IVS (mm)	10.6 ± 0.9	11.7 ± 0.6	9.8 ± 0.2	8.8 ± 1.1
LVPW (mm)	10.1 ± 1.2	10.8 ± 0.5	9.2 ± 1.1	8.7 ± 0.4
LVEF (%)	62.5 ± 5.4	61.8 ± 7.1	62.2 ± 4.1	62.8 ± 1.6
LVFS (%)	32.9 ± 1.6	32.5 ± 1.2	33.2 ± 1.7	34.23 ± 2.1
LV Mass (g)	230.8 ± 10.6 * <sup>#</sup>	246.5 ± 21.2 * <sup>#ψ</sup>	211.2 ± 5.2 *	190.3 ± 7.8
LVMI (g/m <sup>2.7</sup> )	54.3 ± 4.4 * <sup>#</sup>	56.9 ± 7.5 * <sup>#ψ</sup>	50.6 ± 3.4 *	46.6 ± 2.4

注:与 D 组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与 C 组比较, <sup>#</sup>  $P < 0.05$ ; 与 A 组比较, <sup>ψ</sup>  $P < 0.05$

通过多元逐步回归分析表明,血清 Hcy 水平作为自变量能分别进入 LVM ( $P = 0.0037$ ) 和 LVMI ( $P = 0.0030$ ) 为因变量的线性回归模型方程(表 4),说明血清 Hcy 水平可以作为一个独立的因素对心室结构产生影响。

表 3 血清 Hcy 水平与心脏结构功能各项指标的相关性

指标	血清 Hcy		血清 Hcy	
	相关系数 $r$	$P$ 值	相关系数 $r$	$P$ 值
	(所有入选患者 $n = 300$ )		(高血压患者 $n = 200$ )	
LVDd	0.317	0.061	0.334	0.041
LVSD	0.209	0.292	0.229	0.201
IVS	0.338	0.020	0.391	0.011
LVPW	0.128	0.196	0.136	0.155
LVEF	-0.089	0.312	-0.049	0.355
LVFS	-0.101	0.427	-0.051	0.462
LV Mass	0.401	0.047	0.441	0.033
LVMI	0.422	0.041	0.462	0.039

表 4 血清 Hcy 与心脏结构功能各项指标的多元回归分析表

因变量	血清 Hcy			
	偏回归系数 $\beta$	决定系数 $R^2$	$F$ 值	$P$ 值
LVDd	0.251	0.051	0.704	0.417
LVSD	0.157	0.12	0.156	0.699
IVS	0.008	0.024	0.111	0.744
LVPW	0.009	0.001	0.017	0.897
LVEF	-0.082	0.001	0.015	0.905
LVFS	-0.043	0.001	0.011	0.917
LV Mass	5.090	0.021	8.953	0.0037
LVMI	1.198	0.023	9.292	0.0030

3 讨 论

Hcy 是一种含硫 4 碳  $\alpha$ -氨基酸,是蛋氨酸代谢

过程中的中间产物,为损害性氨基酸,其本身不参与蛋白质的合成,但可以直接造成血管内皮细胞的损耗及平滑肌细胞的增生<sup>[7]</sup>。Hcy 的代谢途径包括重甲基化途径,甲基化的替代途径,与丝氨酸缩合反应等释放到细胞外液。近年来,大量的研究资料表明,血清 Hcy 水平的升高与动脉粥样硬化、心肌重构等密切相关<sup>[8-10]</sup>。

一些研究发现部分高血压病患者存在 Hcy 代谢异常,其血清 Hcy 明显升高,称之为“H 型高血压”<sup>[11]</sup>。Sutton 等<sup>[12]</sup>对 179 例老年高血压病患者的血清 Hcy 水平进行分析后发现,Hcy 在高血压病患者血清中明显升高,并且与动脉粥样硬化的形成密切相关。Sundstrom 等<sup>[4]</sup>在 2697 例患者中发现女性血清 Hcy 浓度与 LVMI 呈正相关,但这种关系在男性中并未观察到。左心室肥厚是高血压病最特征性的心脏改变,Hcy 对心肌重构的影像也是研究热点。本研究共连续性纳入 60 例单纯高 Hcy 患者,结果发现无论是 LVM 还是 LVMI 均高于正常对照组,与之前报道<sup>[6]</sup>相吻合。

本研究连续性纳入 200 例高血压患者(其中 90 例合并高 Hcy),60 例单纯高 Hcy 患者以及 40 例健康对照志愿者。通过心脏超声检查发现 LVSD、IVS、LVPW、LVEF、LVFS 等心脏结构指标在单纯高血压组,高血压合并高 Hcy 组,单纯高 Hcy 组和对照组四组间均没有明显差异( $P > 0.05$ )。单纯高血压组和高血压合并高 Hcy 组患者的 LVDd 明显高于对照组( $P < 0.05$ )。单纯高血压组、高血压合并高 Hcy 组、单纯高 Hcy 组在 LVM 和 LVMI 上明显高于对照组( $P < 0.05$ ),其中在高血压合并高 Hcy 的患者中 LVM 和 LVMI 升高最为明显( $P < 0.05$ )。这可能与 Hcy 参与心肌细胞增殖,促进心肌细胞外胶原增加以及促心肌纤维化有关。Joseph 等<sup>[13]</sup>通过体外实验发现 Hcy 可导致肥大细胞和成纤维细胞在心肌聚集表达增多,分泌多种介质,进而引起心肌重构。

Hcy 可以通过自身氧化应激以及脂质过氧化反应,破坏体内一氧化氮系统,Hcy 的硫内酯沉着于血管床,促进内皮细胞表达促凝因子,并抑制抗凝因子的表达,同时 Hcy 通过释放 NF- $\kappa$ B、IL-6 等炎性介质增加心肌细胞内的氧自由基产生,引起氧化应激等,介导心肌细胞的慢性进行性损伤<sup>[14]</sup>。心肌细胞外基质中的胶原数量、组分和结构的变化也是心室重构形成的关键组成部分。基质金属蛋白酶(MMP)是人体内重要的降解细胞外基质的蛋白酶,其中 MMP-1 可以降解 I 和 III 型胶原纤维,是对抗心室肌重构及维持心肌胶原代谢平衡的重要因子。研究发现 Hcy 可以降低大鼠心肌 MMP-1 的活性和数量,导致大鼠心室壁张力减低、变薄,心肌间质和血管壁周围 I 型胶原纤维增多,使得心肌僵硬程度增大<sup>[15]</sup>。

通过 Pearson 线性相关分析发现,在所有纳入研究的 300 例对象中,血清 Hcy 水平与 IVS、LVM 及 LVMI 正相关( $P < 0.05$ );而 LADd、LASd、LVPW 等指标与血清 Hcy 水平并无明显相关性,这点与之前相关报道略有出入<sup>[16]</sup>。剔除非高血压患者(共 100 例)后,这种正相关性更加明显。再通过多元逐步回归分析表明,血清 Hcy 水平作为自变量能分别进入 LVM 和 LVMI 为因变量的线性回归模型方程。这些都说明血清 Hcy 水平对心肌重塑有密切影响。

综上所述,本研究发现血清 Hcy 水平与左室质量(LVM)和左室质量指数(LVMI)呈正相关,并且在高血压病患者中更加明显,是影响心血管结构的一个重要危险因素。这进一步证明 Hcy 与心室重构相关,在高血压病患者尤其是 H 型高血压病患者中,Hcy 与心室重构关系尤为密切。具体的内在机制研究和药物干预效果研究有待日后进一步完成。

## 【参考文献】

- [1] Antonello Ganau, Devereux, Richard B, Roman, Mary J, De Simone, Giovanni, Pickering, Thomas G, Saba, Pier Sergio, Vargiu, Paolo, Simongini, Isabella, Laragh, John H. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension [J]. J Amer Coll Cardiol, 1992, 19(7): 1550-1558.
- [2] Jacques Blacher, Demuth, Karine, Guerin, Alain P, Vadez, Chantal, Moatti, Nicole, Safar, Michel E, London, Gérard M. Association between plasma homocysteine concentrations and cardiac hypertrophy in end-stage renal disease[J]. J Nephrol, 1999, 12(4): 248.
- [3] Uv Kharlamova, Ilyicheva, Oe. Effect of homocysteine on left ventricular structural and functional parameters in patients on programmed hemodialysis [J]. TERAPEVTICHESKII ARKHIV, 2013, 85(3): 90-93.
- [4] Johan Sundström, Sullivan, Lisa, Selhub, Jacob, Benjamin, Emelia

- J, D'agostino, Ralph B, Jacques, Paul F, Rosenberg, Irwin H, Levy, Daniel, Wilson, Peter Wf, Vasan, Ramachandran S. Relations of plasma homocysteine to left ventricular structure and function; the Framingham Heart Study [J]. Europ Heart J, 2004, 25(6): 523-530.
- [5] 刘力生, 王文, 姚崇华. 中国高血压防治指南(2009 年基层版) [J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(1): 11-30.
- [6] Richard B Devereux, Alonso, Daniel R, Lutas, Elizabeth M, Gottlieb, Geoffrey J, Campo, Emilio, Sachs, Irene, Reichel, Nathaniel. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings [J]. Amer J Cardiol, 1986, 57(6): 450-458.
- [7] 吴平, 全亚萍, 陈顺中. 2 型糖尿病患者脑梗死与同型半胱氨酸的相关性研究 [J]. 东南国防医药, 2013, 15(6): 559, 591.
- [8] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke [J]. JAMA, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [9] Naveed S Iqbal, Wu, Yuping, Hazen, Stanley, Tang, Wh. Elevated Plasma Homocysteine Identifies Patients With Chronic Heart Failure at Increased Cardiovascular Risk [J]. J Card Fail, 2012, 18(8): S87.
- [10] Ian McDonald, Connolly, Maureen, Tobin, Anne-Marie. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism [J]. J Nutrit Metabol, 2012, 2012.
- [11] Regina Kahleová, Palyzová, Daniela, Zvára, Karel, Zvárová, Jana, Hrach, Karel, Nováková, Iva, Hyánek, Josef, Kočí, Viktor. Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of homocysteine and vitamins [J]. Amer J Hypertension, 2002, 15(10): 857-864.
- [12] Kim Sutton-Tyrrell, Bostom, Andrew, Selhub, Jacob, Zeigler-Johnson, Charnita. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults [J]. Circulation, 1997, 96(6): 1745-1749.
- [13] Jacob Joseph, Washington, Abeer, Joseph, Lija, Koehler, Laura, Fink, Louis M, Hauer-Jensen, Martin, Kennedy, Richard H. Hyperhomocysteinemia leads to adverse cardiac remodeling in hypertensive rats [J]. Amer J Physiology-HeartCirculat Physiol, 2002, 283(6): H2567-H2574.
- [14] 瞿国英, 林炜炜, 戴越刚. 同型半胱氨酸水平与脑梗死患者传统危险因素的相关性分析 [J]. 检验医学, 2013, 28(2): 102-105.
- [15] Karni S Moshal, Singh, Mahavir, Sen, Utpal, Rosenberger, Dorothea Susanne E, Henderson, Brooke, Tyagi, Neetu, Zhang, Hong, Tyagi, Suresh C. Homocysteine-mediated activation and mitochondrial translocation of calpain regulates MMP-9 in MVEC [J]. Amer J Physiology-HeartCirculat Physiol, 2006, 291(6): H2825-H2835.
- [16] 李秀昌, 胡燕燕, 张运, 等. 血清同型半胱氨酸对心脏结构和功能影响的研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2001, 17(2): 103-105.

(收稿日期: 2013-12-14; 修回日期: 2014-02-14)

(本文编辑: 潘雪飞; 英文编辑: 王建东)