

高血压并发动脉粥样硬化患者血清同型半胱氨酸水平与凝血功能的相关性研究

罗星星, 郑雪莲, 张瑞娴, 李炜焯 (广东省佛山市第一人民医院检验科, 广东佛山 528000)

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与凝血功能联合检测对高血压并发动脉粥样硬化的临床诊治意义。方法 选取2018年7月~2019年6月佛山市第一人民医院收治的208例高血压患者作为研究对象,其中103例患者并发有动脉粥样硬化(AS)作为高血压并发AS组,其余105例患者作为单纯高血压组,另选同期的100例健康体检者作为对照组。所有研究对象均检测血脂、血糖、Hcy和凝血功能。结果 高血压并发AS组的Hcy、D-二聚体(D-Dimer)、纤维蛋白原(FIB)水平 $[26.02 \pm 7.44 \mu\text{mol/L}, 0.90(0.80, 1.25) \mu\text{g/ml}, 2.64 \pm 0.48\text{g/L}]$ 均高于单纯高血压组 $[15.18 \pm 1.85 \mu\text{mol/L}, 0.70(0.60, 0.80) \mu\text{g/ml}, 2.57 \pm 0.42\text{g/L}]$ ($t=2.733\sim 3.979$, 均 $P < 0.05$)和对照组 $[11.43 \pm 2.14 \mu\text{mol/L}, 0.60(0.50, 0.75) \mu\text{g/ml}, 2.66 \pm 0.45\text{g/L}]$ ($t=2.458\sim 3.805$, $P=0.022$);单纯高血压组血小板(PLT)水平 $[(241.79 \pm 56.05) \times 10^9/\text{L}]$ 高于高血压并发AS组 $[(218.89 \pm 54.18) \times 10^9/\text{L}]$ ($t=2.665$, $P=0.008$)和对照组 $[(226.84 \pm 55.62) \times 10^9/\text{L}]$ ($t=2.442$, $P=0.017$)。血清Hcy与FIB($r=0.226$, $P=0.000$), D-Dimer($r=0.201$, $P=0.002$)呈正相关。多因素Logistic回归分析提示AS为总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和D-Dimer的影响因素;Hcy水平为FIB、D-Dimer和PLT的影响因素。结论 高血压并发AS患者易发生高Hcy血症,Hcy在AS发生过程中有重要作用,同时通过影响D-Dimer、FIB、PLT水平,造成机体凝血和纤溶系统功能紊乱,进而影响高血压疾病的进展。

关键词: 动脉粥样硬化; 高血压; 同型半胱氨酸; 凝血功能

中图分类号: R544.1; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2021)03-144-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.033

Correlation between Serum Homocysteine Level and Coagulation Function in Patients with Hypertension Complicated with Atherosclerosis

LUO Xing-xing, ZHENG Xue-lian, ZHANG Rui-xian, LI Wei-xuan[△]

(Department of Clinical Laboratory, the First People's Hospital of Foshan, Guangdong Foshan 528000, China)

Abstract : Objective To explore the clinical significance of combined detection of homocysteine (Hcy) and coagulation function in the diagnosis and treatment of hypertension with atherosclerosis. **Methods** 208 patients with hypertension admitted to the First People's Hospital of Foshan from July 2018 to June 2019 were selected as the subjects of study. 103 patients with hypertension and atherosclerosis (AS) were treated as hypertension with AS group, and the rest were treated as simple hypertension group. Another 100 cases of health examination in the same period were selected as control group, and blood glucose, Hcy and coagulation function were detected in all subjects. **Results** Hcy, D-dimer and FIB levels in hypertension complicated with AS group $[26.02 \pm 7.44 \mu\text{mol/L}, 0.90(0.80, 1.25) \mu\text{g/ml}, 2.64 \pm 0.48\text{g/L}]$ were higher than those in simple hypertension group $[15.18 \pm 1.85 \mu\text{mol/L}, 0.70(0.60, 0.80) \mu\text{g/ml}, 2.57 \pm 0.42\text{g/L}]$ ($t=2.733\sim 3.979$, $P < 0.05$) and control group $[11.43 \pm 2.14 \mu\text{mol/L}, 0.60(0.50, 0.75) \mu\text{g/ml}, 2.66 \pm 0.45\text{g/L}]$ ($t=2.458\sim 3.805$, $P=0.022$). PLT level in hypertension group $[(241.79 \pm 56.05) \times 10^9/\text{L}]$ was higher than that in hypertension complicated with AS group $[(218.89 \pm 54.18) \times 10^9/\text{L}]$ ($t=2.665$, $P=0.008$) and control group $[(226.84 \pm 55.62) \times 10^9/\text{L}]$ ($t=2.442$, $P=0.017$). Serum Hcy was positively correlated with FIB ($r=0.226$, $P=0.000$) and D-Dimer ($r=0.201$, $P=0.002$). Multivariate logistic regression analysis showed that AS was the influencing factor of TC, LDL-C and D-dimer, and Hcy level was the influencing factor of FIB, D-dimer and PLT. **Conclusion** Hypertensive patients with atherosclerosis are prone to hyper-Hcyemia. Hcy plays an important role in the process of atherosclerosis and affects the level of D-Dimer and PLT which cause the dysfunction of coagulation and fibrinolysis system and the progress of hypertension further.

Keywords: atherosclerosis; hypertension; homocysteine; coagulation function

随着现代社会人们的遗传、生活饮食习惯、精神压力等因素的共同作用下,高血压患者数量呈现

作者简介: 罗星星(1981-),女,本科学历,副主任技师,主要从事临床生化与分子诊断学研究, E-mail: 826632913@qq.com。

通讯作者: 李炜焯, E-mail: lwx21cn@163.com。

逐年增多的现象。在临床上,高血压是较为常见的一种慢性疾病,起病隐匿,进展缓慢,多见于中老年人^[1],多并发心、脑血管病变,相关研究表明长期患有高血压极有可能促进动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)形成^[2],而同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)不仅参与高血压的发生发展过程中,还与AS及斑块的形成发展有密切关系^[3],被认为是动脉粥样硬化性心脑血管疾病的一个独立危险因素^[4]。Hcy与高血压并发AS患者的凝血系统功能方面鲜有研究,本研究通过检测高血压并发AS患者Hcy与凝血功能的水平,探讨其联合检测对高血压并发AS的临床诊治意义,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2018年7月~2019年6月到广东省佛山市第一人民医院(以下简称“我院”)就诊的208例高血压患者作为研究对象,其中103例患者并发有AS作为高血压并发AS组,其余105例患者作为单纯高血压组。入选标准:①所有患者符合《高血压防治指南》中高血压病相关诊断标准^[5],其中高血压并发AS组患者符合美国心脏学会(American Heart Association, AHA)2012年关于动脉粥样硬化的诊断标准^[6];②患者及其家属对本研究知情并同意。排除标准:①并发有严重器质性疾病如肝、肾功能不全者;②有其他可能干扰本研究的疾病。另选同期到我院体检的100例健康体检者作为对照组。对照组男性37例,女性63例,平均年龄 61.54 ± 8.52 岁;高血压并发AS组男性42例,女性61例,平均年龄 60.85 ± 8.84 岁;单纯高血压组男性49例,女性56例,平均年龄 61.22 ± 8.63 岁。三组研究对象的年龄、性别等一般资料经比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。

1.2 仪器与试剂 本研究中血脂、血糖、Hcy使用德国西门子公司提供的全自动生化分析仪(ADVIA 2400)及其配套试剂盒进行检测,凝血功能用德国西门子公司提供的全自动凝血仪

(CS5100)及其配套试剂盒进行检测,所有检测项目均严格按照试剂盒说明书操作方法进行检测,保证使用同批次试剂,排除非特异性干扰,确保结果的准确性。

1.3 方法 两组研究对象分别于清晨或体检当日,在患者禁止摄入食物12h后进行检测,分别采集静脉血3ml经促凝和2ml经枸橼酸钠抗凝处理,静止15min后以3000r/min离心15min,分别用于检测血脂、血糖、Hcy和凝血功能。凝血功能检测标本必须严格控制标本量 2.0 ± 0.2 ml,采集后2h内进行检测,拒收脂浊、溶血血样以免对结果造成严重影响。所有检验项目均严格按照试剂盒说明书操作方法进行,并采用同一批号的试剂检测,排除非特异性干扰,以保证检测结果的稳定性和可比性。

1.4 统计学分析 采用SPSS22.0统计学软件进行分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;多因素Logistic回归分析比较AS疾病的影响因素;通过绘制ROC曲线,计算各指标的ROC曲线下面积(AUC),比较不同指标的灵敏度、特异度、诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血脂、血糖水平的比较 见表1。各组各血脂指标包括三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和葡萄糖(GLU),三组血清TC和LDL-C水平比较,差异有统计学意义($F=7.920, 4.019$, 均 $P < 0.01$),其中单纯高血压组的TC水平明显高于对照组($t=2.475, P=0.013$)和高血压并发AS组($t=2.663, P=0.011$);高血压并发AS组的LDL-C水平明显高于对照组($t=2.779, P=0.009$)和单纯高血压组($t=3.317, P=0.003$)。三组血清TG, HDL-C和GLU水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 三组血脂、血糖水平的比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

项目	对照组 ($n=100$)	单纯高血压组 ($n=105$)	高血压并发AS组 ($n=103$)	F值	P值
TG	1.47 ± 0.68	1.72 ± 0.83	2.25 ± 1.19	0.332	0.684
TC	4.36 ± 0.91	5.39 ± 1.12	5.14 ± 1.03	7.920	0.001
HDL-C	1.12 ± 0.28	1.14 ± 0.30	1.13 ± 0.33	0.192	0.759
LDL-C	2.47 ± 0.74	2.62 ± 0.83	3.06 ± 0.65	4.019	0.008
GLU	5.08 ± 0.55	5.01 ± 0.89	5.11 ± 0.54	0.077	0.986

2.2 三组Hcy与凝血指标水平的比较 见表2。比较各组Hcy水平和凝血指标包括凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、凝血

酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(D-Dimer)和血小板(PLT),高血压并发AS组的Hcy, D-Dimer, FIB水平均高于单纯高血

压组 ($t=2.733 \sim 3.979$, 均 $P < 0.05$) 和对照组 ($t=2.458 \sim 3.805$, $P=0.022$); 单纯高血压组 PLT 水平高于高血压并发 AS 组 ($t=2.665$, $P=0.008$) 和对

照组 ($t=2.442$, $P=0.017$)。其它指标差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

表2 三组 Hcy 与凝血指标水平比较

项目	对照组 ($n=100$)	单纯高血压组 ($n=105$)	高血压并发 AS 组 ($n=103$)	F 值	P 值
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	11.43 \pm 2.14	15.18 \pm 1.85	26.02 \pm 7.44	4.110	0.017
PT (s)	10.79 \pm 1.56	10.47 \pm 0.72	10.48 \pm 0.81	0.089	0.780
APTT (s)	25.42 \pm 3.89	25.50 \pm 2.90	25.22 \pm 2.73	0.574	0.518
TT (s)	19.47 \pm 1.72	19.51 \pm 1.65	18.92 \pm 1.76	0.142	0.829
FIB (g/L)	2.66 \pm 0.45	2.57 \pm 0.42	2.64 \pm 0.48	6.552	0.001
D-Dimer ($\mu\text{g/ml}$)	0.60(0.50,0.75)	0.70(0.60,0.80)	0.90(0.80,1.25)	3.795	0.004
PLT ($10^9/\text{L}$)	226.84 \pm 55.62	241.79 \pm 56.05	218.89 \pm 54.18	10.612	0.000

2.3 高血压并发 AS 患者各指标相关性分析 以血清 Hcy 为因变量, PT, APTT, TT, FIB, D-Dimer 和 PLT 为自变量, Pearson 相关性分析显示, 血清 Hcy 与 FIB ($r=0.226$, $P=0.000$), D-Dimer ($r=0.201$, $P=0.002$) 呈正相关。而 Hcy 与其它指标均无明显相关性 (均 $P > 0.05$)。

2.4 高血压并发 AS 患者 Hcy 与凝血指标的多因素 Logistic 回归分析 以 AS, Hcy 和年龄为自变量, 各检测指标为因变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果提示: AS 为 TC, LDL-C, D-Dimer 的影响因素; Hcy 水平为 FIB, D-Dimer, PLT 的影响因素; 年龄为 TC, PLT 的影响因素。

表3 高血压并发 AS 患者各指标 Logistic 回归分析

类别	TC			LDL-C			FIB			D-Dimer			PLT		
	β	S.E.	P	β	S.E.	P	β	S.E.	P	β	S.E.	P	β	S.E.	P
Hcy	0.014	0.019	0.941	0.031	0.013	0.072	0.021	0.027	0.013	0.036	0.012	0.029	-0.176	0.078	0.023
AS	0.153	0.062	0.001	0.232	0.091	0.006	3.389	2.352	0.022	5.495	2.156	0.019	-4.335	9.346	0.673
年龄	0.017	0.006	0.001	0.053	0.97	0.515	0.018	0.031	0.778	0.012	0.022	0.853	-1.157	0.313	0.038

3 讨论

高血压是指动脉血压持续升高, 可导致心、脑、肾等器官损害的一种临床综合征, 能够引发严重并发症, 严重威胁人体健康^[7,8]。随着我国社会人口年龄层次的变化, 老年人口比例增加, 高血压患者比例也在不断增加, 高血压是造成 AS 的主要因素, 其与心脑血管疾病的发生有密切关系, 有研究显示我国每年死于高血压带来的心脑血管疾病人数高达 600 万^[9-11]。随着对 Hcy 越来越深入的研究发现, Hcy 不仅参与到高血压的发生发展过程中, 还与 AS 及斑块的形成发展有密切关系^[3]。目前对于 Hcy 在内皮细胞、肾脏等损伤中的作用已有较多研究, 但对于高血压并发 AS 患者的凝血系统功能是否有所影响研究较少。因此本研究着重对于高血压并发 AS 患者中 Hcy 与凝血功能的相关性进行研究分析。

Hcy 是一种蛋氨酸代谢产物, 主要来源于食物吸收, 其在健康人体内含量较少^[12]。目前 Hcy 对 AS 的作用机制主要有: ① Hcy 氧化损伤内皮细胞; ②影响血管平滑肌细胞的分裂增殖; ③促进氧自由

基形成, 使低密度脂蛋白氧化加强, 影响一氧化氮形成, 从而影响凝血功能, 促进凝血^[13]。本研究中 Hcy 水平在对照组、单纯高血压组、高血压并发 AS 组中依次升高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 提示 Hcy 在心血管疾病患者中水平高于正常人, Hcy 水平升高与高血压有协同促进 AS 作用, 随着 Hcy 水平升高, 高血压并发 AS 的严重程度增加, 与研究^[14-15]结论相符。Hcy 可以促进 LDL 氧化和平滑肌细胞分裂增殖的作用, 在 AS 形成过程中均起到重要的作用^[16]。Hcy 升高可导致机体血小板功能紊乱, 促进血小板聚集及形成血栓。本研究中高血压并发 AS 患者 PLT 水平较单纯高血压患者组降低, 可能是 Hcy 升高导致机体血小板聚集以及引发机体血栓形成有关。

众多研究表明 FIB 和 D-Dimer 是监测机体凝血和纤溶系统的重要指标^[17]。FIB 是由肝脏合成的一种凝血因子, 主要通过介导炎症反应损伤血管内皮从而改变其通透性, 最终导致斑块形成。D-Dimer 是一种具有高特异性和高稳定性的纤溶降解产物,

能够反映机体高凝状态和继发纤溶活性。D-Dimer 主要是在发生 AS 的动脉内膜内的交联纤维蛋白降解产生,具有致 AS 的作用。本研究中对各组凝血指标进行对比分析,发现高血压并发 AS 组 D-Dimer 和 FIB 水平高于单纯高血压组和对照组,且提示 FIB 和 D-Dimer 与高血压并发 AS 关系密切。同时血清 Hcy 水平与 FIB, D-Dimer 呈正相关,而在多因素 Logistic 回归分析中 Hcy 水平为 FIB, D-Dimer 的影响因素,说明了在高血压并发 AS 患者中,随着 Hcy 水平的升高,能够引起机体凝血纤溶系统的紊乱,进一步促进体内的高凝状态。

综上所述,高血压并发 AS 患者血清 Hcy 水平升高,使体内 FIB, D-Dimer 和 PLT 等凝血指标改变,造成机体凝血纤溶功能紊乱和血小板异常,进一步影响机体高血压以及 AS 的发生发展。因此,在高血压并发 AS 患者中检测血清 Hcy 及凝血指标,在临床诊治和预后判断中有一定的指导作用。

参考文献:

- [1] 王艳华. 彩超评价高血压患者颈动脉粥样硬化的临床价值[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(32):109.
WANG Yanhua. Clinical value of color doppler ultrasound in evaluation of carotid atherosclerosis in patients with hypertension [J]. Cardiovascular Disease Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine(Electronic), 2017, 5 (32): 109.
- [2] 潘海彦. 高血压与颈动脉粥样硬化的关系探讨[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(23): 4423-4424, 4441.
PAN Haiyan. Study on the relationship between hypertension and carotid atherosclerosis [J]. Modern Diagnosis & Treatment, 2016, 27 (23): 4423-4424, 4441.
- [3] 杨英, 杨俊. 同型半胱氨酸与心血管疾病关系的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2017,33 (2): 106-109.
YANG Ying, YANG Jun. Progress in the relationship between homocysteine and cardiovascular disease [J]. Journal of Clinical Cardiology, 2017,33 (2): 106-109.
- [4] 赵佳, 左林, 姜小建, 等. 动脉粥样硬化患者高同型半胱氨酸血症与胆固醇逆向转运的关系[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34 (6): 47-49, 53.
ZHAO Jia, ZUO Lin, JIANG Xiaojian, et al. Relationship between hyperhomocysteinemia and reverse cholesterol transport in patients with atherosclerosis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34 (6): 47-49, 53.
- [5] 吴晓宇. 血浆 HCY 水平与高血压患者血压分级及早期肾功能损伤的关系分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25 (6): 795-799, 811.
WU Xiaoyu. The relationship between the plasma HCY level and blood pressure classification and early renal function damage in patients with hypertension [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2018, 25 (6): 795-799, 811.
- [6] 秦明明, 朱文娇, 吴晓燕, 等. sdLDL 水平预测动脉粥样硬化的临床价值[J]. 皖南医学院学报, 2018, 37 (2): 123-126.
QIN Mingming, ZHU Wenjiao, WU Xiaoyan, et al. Clinical value of sd-LDL in atherosclerosis [J]. Acta Academiae Medicinae Wannan, 2018, 37 (2): 123-126.
- [7] 王立杰, 张文雯, 马克涛, 等. KCNJ11 基因多态性与新疆哈萨克族原发性高血压的相关性[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36 (6): 792-795.
WANG Lijie, ZHANG Wenwen, MA Ketao, et al. Association between KCNJ11 polymorphism and essential hypertension in Xinjiang Kazak population [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences), 2015, 36 (6): 792-795.
- [8] CHEN Ying, JIANG Shan, WU Yong. Effect of 2 different anesthesia methods on stress response in neurosurgical patients with hypertension or normal: A prospective clinical trial [J]. Medicine, 2016, 95(35): e4769.
- [9] TSUDA K. Associations between inflammation and endothelial dysfunction in resistant hypertension[J]. American Journal of Hypertension, 2016, 29(11): e4.
- [10] 王旭东, 赵晓艳, 苗碧川, 等. 血浆 Hcy, hs-CRP 与老年高血压相关性分析[J]. 河北医学, 2015, 21 (5): 799-802.
WANG Xudong, ZHAO Xiaoyan, MIAO Bichuan, et al. Correlation analysis of plasma Hcy, hs-CRP and elderly hypertension [J]. Hebei Medicine, 2015, 21 (5): 799-802.
- [11] CUSPIDI C, SALA C, TADIC M, et al. Untreated masked hypertension and carotid atherosclerosis: a meta-analysis[J]. Blood Pressure, 2015, 24(2): 65-71.
- [12] 曲歌乐, 钱玉英, 周英智, 等. 2 型糖尿病患者血清同型半胱氨酸与凝血指标致动脉粥样硬化的作用[J]. 山西医科大学学报, 2017,48 (1): 34-39.
QU Gele, QIAN Yuying, ZHOU Yingzhi, et al. Influences of homocysteine and coagulation index on carotid artery atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2017,48 (1): 34-39.
- [13] 何秉贤. 同型半胱氨酸及其在心血管病中的意义和防治现状[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(4):317-319.
HE Bingxian. Homocysteine and its significance in cardiovascular disease, prevention and treatment status [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2016,24 (4): 317-319.
- [14] 杨玲, 牛国敏, 曹晓欣, 等. 高同型半胱氨酸血症对原发性高血压患者动脉粥样硬化的影响[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(6):286-288, 292.
YANG Ling, NIU Guomin, CAO Xiaoxin, et al. Effects of hyperhomocysteinemia on primary atherosclerosis in patients with essential hypertension [J]. Chinese Journal of Thrombosis and Hemostasis 2014,20 (6): 286-288, 292.
- [15] 刘迎春, 吴德云, 高宗恩, 等. 高血压患者颈动脉粥样硬化与同型半胱氨酸的相关性研究[J]. 中国循证医学杂志, 2015,15 (5): 503-507.
LIU Yingchun, WU Deyun, GAO Zongen, et al. Correlation between carotid atherosclerosis and homocysteine levels in patients with hypertension: a cross-sectional study [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2015,15 (5): 503-507. (下转第 150 页)