

• 临床检验研究论著 •

原发性高血压患者血清 HCY、U II、ACE 及 NT-proBNP 的表达变化

陈 彬,许永志,陈燕红,林淳峥,冯嘉莉

(中国人民解放军第一七五医院/厦门大学附属东南医院检验科,福建漳州 363000)

摘 要:目的 探讨原发性高血压与血清同型半胱氨酸(HCY)、尾加压素 II(U II)、血管紧张素转化酶(ACE)及 B 型钠尿肽前体 N 端(NT-proBNP)之间的相关性。方法 通过临床病例的收集,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定 U II,同时测定血清中 HCY、ACE 及 NT-proBNP 水平,并对高血压患者与健康人群之间 4 项检测指标进行分析比较。结果 血清 HCY、U II、ACE 及 NT-proBNP 水平与对照组相比,原发性高血压(EH)组患者血清中 HCY、U II、ACE 及 NT-proBNP 水平均有显著性升高。EH 组患者血清中 HCY、U II、ACE 及 NT-proBNP 在 ROC 曲线中的曲线下面积(AUC)分别为 0.93、0.765、0.792、0.972,均具有临床诊断意义。结论 原发性高血压患者血清中 HCY、U II、ACE 及 BNP 高表达,与健康人群之间有显著性差异,对于原发性高血压具有诊断价值。

关键词:同型半胱氨酸; 血管紧张素转化酶; B 型钠尿肽前体 N 端;尾加压素 II; 原发性高血压

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.20.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)20-2741-03

Expression change of serum HCY, U II, ACE and NT-proBNP in essential hypertension patients

Chen Bin, Xu Yongzhi, Chen Yanhong, Lin Chunzheng, Feng Jiali

(Department of Clinical Laboratory, 175th Hospital of PLA/Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

Abstract: **Objective** To study the relationship between essential hypertension(EH) with serum homocysteine(HCY), urotensin II(U II), angiotensin converting enzyme(ACE) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide(NT-proBNP). **Methods** By collecting the clinical cases, U II was determined by ELISA and HCY, ACE and NT-proBNP were simultaneously detected by ELISA. The detection results were analyzed and compared between the patients with essential hypertension(EH group) and the healthy controls. **Results** The levels of serum HCY, U II, ACE and NT-proBNP in the EH group were significantly increased compared with the healthy control group; the area under curve (AUC) of serum HCY, U II, ACE and NT-proBNP in the ROC curve in the EH group were 0.93, 0.765, 0.792 and 0.972 respectively, which showed clinical diagnostic significance. **Conclusion** The levels of HCY, U II, ACE and NT-proBNP are highly expressed in EH and have significant differences compared with the healthy population, which has the diagnostic value to EH.

Key words: homocysteine; angiotensin converting enzyme; N-terminal pro-brain natriuretic peptide; urotensin II; elementary hypertension

原发性高血压(EH)是以动脉血压升高为主要临床表现的综合征,它是多种心、脑血管疾病的重要病因和危险因素,影响重要脏器例如心、脑、肾的结构与功能,最终导致这些器官的功能衰竭。同型半胱氨酸(HCY)、尾加压素 II(U II)、血管紧张素转化酶(ACE)及 B 型钠尿肽前体 N 端(NT-proBNP)与高血压的发病机制及引起的机体病理生理改变密切相关,且其血清中的水平与原发性高血压具有一定的相关性。因此,通过收集临床确诊病例,检测 HCY、U II、ACE 及 NT-proBNP 水平,探讨原发性高血压发病过程中机体多项指标的变化情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 8 月至 2013 年 6 月之间心血管内科已确诊的 78 例(男性 46 例,女性 32 例)原发性高血压患者作为高血压组(EH 组),平均(56.9±10.7)岁,所选取的患者均符合 1999 年 WHO/ISH 高血压诊断标准:收缩压大于等于 140 mm Hg 和(或)舒张压大于等于 90 mm Hg,并随机选取 80 例(男性 51 例,女性 39 例)同一时期内健康体检中心进行体检的健康者作为对照组,平均(54.3±9.5)岁,无高血压和其他心脑血管疾病治疗史,无糖尿病史,无高血压家族史。两

组资料之间具有可比性。

1.2 仪器与试剂 ADVIA2400 全自动生化分析仪由西门子公司提供,COBAS e601 电化学发光仪与 BIO-RAD680 酶免分析仪由罗氏公司提供,同型半胱氨酸(HCY)、血管紧张素转化酶(ACE)体外诊断试剂盒由浙江康特公司提供,尾加压素 II(U II)ELISA 检测试剂盒由美国 Cloud-Clone 公司生产。

1.3 方法 采集所有研究对象空腹静脉血,严格按照 SOP 与试剂说明书操作检测。分别收集 EH 组与对照组的混合血清,分装成 20 份,进行精密度试验,将 20 份标本在同一天同时检测后,计算批内精密度,然后将分装血清-20℃保存,每天取 5 份 EH 组与对照组混合血清进行检测,4 d 后将测得的 20 个结果数据计算批间精密度。参考试剂盒说明书,取对照组混合血清按不同程度稀释检测,直至检测结果低于说明书界定的 cut-off 值,则确定出上一个浓度为 U II 试剂盒的检出限。使用试剂盒内的标准品(H 值),以配制的最低稀释浓度为低值(L),分别按 L、8L+2H、6L+4H、4L+6H、2L+8H、H 不同比例配置后进行线性范围验证试验。

1.4 统计学处理 使用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分

析,组间比较采用独立样本 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 U II 测定结果 U II 使用 ELISA 检测方法,由于是手工方法,存在较多的影响因素,包括温育的温度、时间、洗板、标本试剂及人员操作的差异等,这些因素都能对检测结果存在较大的影响,所以需要进行方法学评价 U II。对照组与 EH 组的批内精密密度分别为 7.64%、6.60%,批间精密密度分别为 9.71%、8.76%,见表 1。通过取对照组混合血清不同程度的稀释,在稀释度为 1 : 5 时,确定 U II 的最低检出限为 6.93 pg/mL,线性范围为 7.19~972.24 pg/mL,见图 1。

2.2 EH 组和对照组 HCY、U II、ACE 及 NT-proBNP 水平 结果如表 2 所示,与对照组比较,EH 组外周血中的 HCY、U II、ACE 及 NT-proBNP 的水平明显升高,差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。

2.3 EH 组血清中 HCY、U II、ACE 及 NT-proBNP 的药时曲线下面积 (AUC) HCY、U II、ACE 及 NT-proBNP 的 AUC 均大于 0.5,其中以 HCY 与 NT-proBNP 最大,均大于 0.9。

表 1 U II 测定方法精密密度评价			
项目	组别	U II ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	CV(%)
批内精密密度	对照组	31.55 ± 2.41	7.64
	EH 组	67.13 ± 4.42	6.60
批间精密密度	对照组	28.29 ± 2.75	9.71
	EH 组	66.88 ± 5.86	8.76

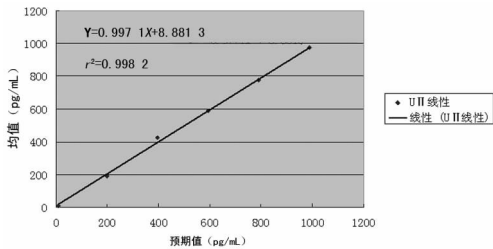


图 1 U II 测定方法线性评价

表 2 HCY、U II、ACE 及 NT-proBNP 水平测定

组别	<i>n</i>	HCY (μmol/L)	U II (pg/mL)	ACE (U/L)	NT-proBNP (pg/mL)
对照组	80	7.31 ± 2.36	32.73 ± 11.84	104.40 ± 26.00	179.00 ± 88.00
EH 组	78	17.92 ± 6.82 *	62.63 ± 29.46 *	136.50 ± 19.50 *	1 052.00 ± 591.00 *

* : *P* < 0.05,与对照组比较。

3 讨 论

试验结果显示 U II 的精密密度、检出限及线性范围均能符合试剂说明书的性能说明,U II 的检测结果准确可信。

HCY 即 2-氨基-4-羟基丁酸,参与甲硫氨酸的代谢过程,是 S-甲基甲硫氨酸代谢过程中的重要中间产物,当体内 HCY 出现代谢紊乱浓度升高时,就会形成同型半胱氨酸巯基内酯,它可以与低密度脂蛋白形成复合体,当被巨噬细胞发现后,巨噬细胞就会吞噬该复合体,形成动脉粥样硬化斑块上的泡沫细胞,促进斑块钙化而形成动脉粥样硬化的形成^[1-3],而动脉硬化可导致肾动脉硬化和肾功能受损,从而血压升高。同时,随着血浆 HCY 浓度的升高或作用时间延长,血管内皮细胞凋亡数量明显增加,细胞损伤程度也明显增强,诱导内溶能力破坏机体凝血和纤溶之间的平衡,引起血管内皮功能紊乱,导致血管病变和血栓形成^[4]。HCY 通过多种途径损伤血管,血管内皮不仅可分泌血管舒张因子一氧化氮(NO)、前列环素(PG12),还可分泌血管收缩因子(EDCF)和内皮素。生理情况下,两类物质保持动态平衡。内皮损伤可致失衡,NO 减少,血管收缩反应增强,血压增高,HCY 在损伤内皮细胞的同时,还刺激血管平滑肌细胞生长导致血流通路受阻,使外周阻力增加。血浆总 HCY 水平升高是外周血管动脉硬化、心脑血管疾病及动静脉血栓栓塞最广泛、最强的危险因素。从试验结果可见,EH 组与对照组比较血清 HCY 水平显著增高,表明由 HCY 代谢异常导致的高 HCY 血症是引起高血压的主要危险因素,对于原发性高血压的诊断具有重要的临床意义。

U II 是迄今发现的最强的缩血管物质,U II 水平与心血管疾病密切相关^[5]。在细胞分子水平上它能促进细胞增生,抑制凋亡^[6],加速泡沫细胞形成^[7],促进内皮成纤维细胞分泌 I 型胶原,降低基质金属蛋白酶 MMP-1 的活性。彭旭等^[8]研究认

为,通过免疫组化及原位杂交法检测动脉粥样硬化患者的血管病变节段,患者的血管内皮、泡沫、肌内膜、血管平滑肌细胞中 U II 表达水平均增加^[9]。因此,U II 可能协同低密度脂蛋白(LDL)共同促氧化,诱导血管平滑肌增殖^[10],并使细胞内游离胆固醇迅速转变成胆固醇脂,促进脂滴的积聚及单核细胞源性的泡沫细胞形成,从而促进动脉粥样斑块的形成,导致动脉管壁变硬,管腔狭窄,总外周阻力增加,血压增高。

肾素-血管紧张素系统(RAS)在人体内的血压调节系统中意义重大。肾小球入球动脉的球旁细胞可分泌肾素,后者可作用于肝合成的血管紧张素原而生成血管紧张素 I,然后经血管紧张素转换酶(ACE)的作用转变为血管紧张素 II(AT II)。AT II 可通过其效应受体使小动脉平滑肌收缩,外周血管阻力增加,并可刺激肾上腺皮质球状带分泌醛固酮,使水钠潴留,继而引起血容量增加;此外,AT II 还可通过交感神经末梢突触前膜的正反馈使去甲肾上腺素分泌增加。以上作用均可使血压升高,是参与高血压发病并使之持续的重要机制。然而,在高血压患者中,血浆肾素水平测定显示增高的仅为少数。近年来发现。很多组织,例如血管壁、心脏、中枢神经、肾脏及肾上腺中均有 RAS 各成分的 mRNA 表达,并有 AT II 受体存在。因此,组织中 RAS 自成系统,在高血压形成中可能具有更大作用。ACE 作为 RAS 的关键酶在高血压患者血管重构中发挥重要作用,ACE 水平升高可引起 AT II 活性增加,缓激肽失活,使血管平滑肌细胞及内膜增生、重构,促进动脉硬化的发生发展^[11]。

B 型钠尿肽前体(proBNP)由心肌细胞分泌产生,该物质降解可产生脑钠肽(BNP)及无活性的 NT-proBNP,NT-proBNP 的产生与心室壁压力及牵张刺激有密切关系,可作为心功能损伤的血清学标志物^[12]。高血压时,长期周围血管阻

力升高,使左心室肥厚扩大。高血压发病过程中的儿茶酚胺、ATⅡ等物质也可刺激心肌细胞肥大,导致左心功能障碍及心力衰竭的发生。高血压患者的左室舒张功能障碍可在左室收缩功能及心脏结构未见异常时出现^[13],而当左室舒张功能减退时,可因心室壁压力及牵张刺激导致 proBNP 分泌增多,从而可在血液中检测到较高水平的 NT-proBNP。

从试验结果可以发现,在原发性高血压患者的血清中 HCY、UⅡ、ACE 及 NT-proBNP 的水平较健康者均有显著性升高,且 AUC 均大于 0.5,对于 EH 患者的诊断,病情评估及治疗均具有临床意义,其中 HCY 与 NT-proBNP 的 AUC 大于 0.9,表明其具有较高的诊断价值。联合检测患者血清中 HCY、UⅡ、ACE 及 NT-proBNP 的水平并给合动态血压值,有利于更完善了解原发性高血压患者的病情,为高血压病的发现、诊断及治疗提供依据。

参考文献

- [1] 周志兰,刘超英,李晓轶,等. 血浆 Hcy 水平与冠状动脉病变程度的相关性[J]. 中国老年学杂志,2013,33(3):659-660.
- [2] Hill CH, Mecham R, Starcher B. Fibrillin-2 defects impair elastic fiber assembly in a homocysteinemic chick model[J]. J Nutr, 2002,132(8):2143-2150.
- [3] 侯振江,张宗英,安国瑞. 血浆高半胱氨酸与心血管疾病[J]. 国外医学:临床生物化学与检验学分册,2001,22(2):65-66.
- [4] 李慧忠. 同型半胱氨酸对内皮细胞凋亡的诱导、对 TAFI 和 TFPI 基因表达的影响及其影响的蛋白质组学研究[D]. 福州:福建医科大学,2004.

(上接第 2740 页)

血清中。HBsAg 阴性不能说明 HBV DNA 被彻底清除,可能是机体响应 HBcAg 的免疫应答的结果。机体感染了 HBV 病毒后,通过细胞免疫应答产生 HBcAg,HBcAb 由随后的体液免疫应答产生。本研究中 HBcAb 水平与 HBV DNA 载量的相关系数($r = -0.062$, $P = 0.366$),差异无统计学意义($P > 0.05$),即两者无明显相关。最新研究资料表明,高水平的 HBcAb 可能会伴随出现 HBV DNA 阳性,目前其发生机制和原因尚不明确。因此,推测 HBV DNA 复制有可能会导致 HBcAb 的水平显著升高。对于这一结果的证实有待于研究者尽快开展这方面大规模的验证试验。

综上所述,慢性 HBV 感染者 HBV-M 与 HBV DNA 之间互有联系但又有所不同,前者能反映机体对 HBV 的免疫应答状况,提示疾病的转归趋势,但后者是检测病毒的拷贝数,灵敏度高,特异性强,更能直接真实地反映病毒的感染和复制情况。由此可见,在 HBV 的诊疗中,对 HBV 患者进行多项指标的联合检测,对于临床判断其传染性治疗效果非常必要,既能了解病毒感染状态,又能观察机体免疫水平,更为指导临床治疗提供客观依据。

参考文献

- [1] 郭纯. 肝纤维化患者临床检验血清学检测指标分析[J]. 中国当代医药,2011,18(27):75.
- [2] 曾钢,吴斌,李彩东,等. 308 例慢性乙肝患者血清 HBV DNA 载量与肝功能及 HBV-M 检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志,

- [5] Kato T, Mori T, Niibori K. A case of gastropericardial fistula of a gastric tube after esophagectomy: a case report and review[J]. World J Emerg Surg, 2010,5(5):20.
- [6] Yoshimoto T, Matsushita M, Hirata Y. Role of urotensin Ⅱ in peripheral tissue as an autocrine/paracrine growth factor[J]. Peptides, 2004,25(10):1775-1781.
- [7] Watanabe T, Suguro T, Kanome T, et al. Human urotensin Ⅱ accelerates foam cell formation in human monocyte-derived macrophages[J]. Hypertension, 2005,46(4):738-744.
- [8] 彭旭,尹航,汪丽惠,等. 尾加压素增加血管平滑肌细胞粘着斑激酶的含量和活力[J]. 生理学报,2000,52(6):455-458.
- [9] Zhang LF, Ding WH, Shi LB, et al. Effects of exogenous urotensin Ⅱ on vascular remodelling after balloon injury[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010,37(4):477-481.
- [10] Xu SB. Urotensin Ⅱ induces migration of endothelial progenitor cells via activation of the RhoA/Rho kinase pathway[J]. Tohoku J Exp Med, 2009,219(4):283-288.
- [11] 唐康庭,门琛,贾坚,等. ACE 基因多态性与原发性高血压患者动脉硬化的相关性[J]. 江苏医药,2012,38(13):1526-1528.
- [12] Furumoto T, Fujii S, Mikami T, et al. Increased plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide reflect the presence of mildly reduced left ventricular diastolic function in hypertension[J]. Coron Artery Dis, 2006,17(1):45-50.
- [13] 洪冰,林祥灿. 原发性高血压患者血浆 NT-proBNP 的检测[J]. 中国老年学杂志,2013,33(2):298-299.

(收稿日期:2014-03-28)

2013,34(14):1908-1910.

- [3] 唐长华. 乙型肝炎肝硬化患者 HBcAg 与血清 HBV DNA 定量分析[J]. 实用肝脏病杂志,2009,12(4):277-278.
- [4] 中华医学会肝病学分会、感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志,2011,19(1):13-24.
- [5] 裴元元,张旋,魏凤香. 乙型肝炎病毒血清标志物不同模式的血清蛋白检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(20):2756-2757.
- [6] 胡慧梅,赵克斌. HBV-M 量化指标 HBV DNA 及 PreS₁ 抗原相关性分析及临床意义[J]. 中国药物与临床,2005,11(11):37-39.
- [7] 孙亚琴,李东红,张崇芳,等. 病毒性肝炎患者血清中肝纤维化标志物的联合测定[J]. 中国实验诊断学,2008,12(8):1022-1023.
- [8] 诸兴桂. 乙肝病毒标志物和肝功能损伤的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(19):2623-2624.
- [9] 陈光辉,孙长义,赵静,等. HBV 血清学标志物与 HBV DNA 荧光定量相关性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(2):181-182.
- [10] 谢建红,肖奇志,田芬,等. HBV 血清学标志物结合 HBV DNA 定量检测的临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(3):192-193.
- [11] 李云,夏正武,瞿良. 乙型肝炎血清学标志物与 HBV DNA 的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(4):442-443.
- [12] 户小均. HBV DNA 定量与 HBV 模式及肝功损害指标定量关系研究[J]. 健康必读:下旬刊,2013,3(3):480-480.

(收稿日期:2014-03-18)