

# 超敏 C 反应蛋白与维吾尔族老年单纯收缩期高血压患者 血管内皮功能的相关性

刘忠玉<sup>1</sup> 李 辰<sup>2</sup> 黄 榕<sup>3</sup> 周亚丽<sup>3</sup> 张艳君<sup>4</sup> 赵宗峰<sup>4</sup>

**摘要** 目的 探讨超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与维吾尔族老年单纯收缩期高血压(ISH)患者血管内皮功能之间的关系。方法 选取维吾尔族老年 ISH 患者 100 例作为 ISH 组,维吾尔族老年原发性高血压(EH)患者 100 例作为 EH 组,并选择年龄与之相匹配的维吾尔族血压正常人群(NT)80 例作为 NT 组。采用免疫透射比浊法测定血清 hs-CRP 水平、ELISA 法测定血清内皮素 1(ET-1)浓度, Griess 法测定血清一氧化氮(NO)含量;运用超声技术测定血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(FMD),动脉硬化检测仪测定颈-股动脉脉搏波传导速度(cfPWV)。采用直线相关分析及多元线性逐步回归分析法分析 hs-CRP 与 ET-1、cfPWV、NO、FMD 的相关性。结果 与 NT 组比较,ISH 组、EH 组 hs-CRP、cfPWV、ET-1 明显升高( $P < 0.01$ ),而 NO、FMD 明显降低( $P < 0.01$ );ISH 组 hs-CRP、cfPWV、ET-1 高于 EH 组( $P < 0.01$ );ISH、EH 两组间的 NO、FMD 差异无统计学意义。相关性分析表明,hs-CRP 与 ET-1、cfPWV 呈正相关( $P < 0.01$ ),与 NO、FMD 呈负相关( $P < 0.01$ )。多元线性逐步回归分析显示 hs-CRP、NO、ET-1、cfPWV 是影响 FMD 的主要因素( $P < 0.05$ )。结论 维吾尔族老年 ISH 患者血清 hs-CRP 水平明显升高,且与 FMD 呈负相关。

**关键词** 维吾尔族;单纯收缩期高血压;超敏 C 反应蛋白;血流介导的内皮依赖性血管舒张功能;脉搏波传导速度

中图分类号 R 544.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)03-0338-05

超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)是白细胞介素 6(IL-6)诱导肝脏合成的急性时相蛋白,hs-CRP 通过引起内皮功能损伤、促进动脉硬化等形式,在心脑血管疾病的发生与发展过程中发挥重要作用,是心脑血管疾病的独立危险因素<sup>[1-4]</sup>。近年来研究<sup>[5-6]</sup>表明,老年原发性高血压(essential hypertension, EH)患者的血清 hs-CRP 水平明显升高,提示 hs-CRP 与老年 EH 的发病密切相关。内皮细胞功能障碍和动脉硬化被认为是老年单纯收缩期高血压(isolated systolic hypertension, ISH)的重要发病机制,但 hs-CRP 与维吾尔族老年 ISH 内皮细胞功能及动脉硬化之间的关系鲜有报道。既往研究<sup>[7]</sup>证实,血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(flow-mediated endothelium-dependent vasodilation function, FMD)、内皮素 1(endothelin-1, ET-1)及一氧化氮(nitric oxide, NO)是反映血管内皮功能的重要指标,而颈-股动脉脉搏波传导速度(carotid-femoral pulse wave conduction velocity, cfPWV)则是反映动脉硬化的敏感指标。该研究拟以维吾尔族老年 ISH 为研究对象,探讨 hs-CRP 与 FMD、cfPWV、ET-1 及 NO 之间的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象与分组

连续收集 2011 年 7 月 ~

2013-09-29 接收

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(编号:2011211A053);  
新疆维吾尔自治区人民医院院内资助项目(编号:  
20090108)

作者单位:<sup>1</sup> 安徽医科大学新疆临床学院,乌鲁木齐 830001

<sup>2</sup> 石河子大学医学院,石河子 832000

新疆维吾尔自治区人民医院<sup>3</sup> 干部保健二科、<sup>4</sup> 临床中心  
实验室,乌鲁木齐 830001

作者简介:刘忠玉,男,硕士研究生;

周亚丽,女,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: zhouyalii11@163.com

tumor differentiation, TNM stages and vascular invasion ( $P < 0.05$ ). ROC curve analyses revealed that the area under the curve (AUC) of serum miR-106b was 0.868 in discriminating HCC from healthy controls with a sensitivity of 87.2% and a specificity of 74.2%, while the AUC was 0.791 in discriminating HCC from chronic hepatitis or cirrhosis with a sensitivity of 72.3% and a specificity of 77.3%. **Conclusion** The expression level of serum miR-106b in HCC patients was significantly up-regulated, and it might be a useful diagnostic and prognostic biomarker for HCC.

**Key words** hepatocellular carcinoma; serum; miRNA; diagnosis; prognosis

2012年7月入住新疆维吾尔自治区人民医院干部保健二科治疗的维吾尔族老年ISH患者100例作为ISH组,其中男51例,女49例,年龄65~95(74.24±7.31)岁;维吾尔族老年EH患者100例作为EH组(排除ISH),其中男52例,女48例,年龄65~94(72.32±7.31)岁;并选择年龄配对的维吾尔族血压正常人群(normotension,NT)80例作为NT组,其中男45例,女35例,年龄65~92(73.31±5.47)岁。根据《中国高血压防治指南2010年》诊断标准<sup>[8]</sup>,研究对象入选标准:①年龄≥65岁;②ISH诊断标准:收缩压≥18.62 kPa且舒张压<11.97 kPa;③EH诊断标准:收缩压≥18.62 kPa和(或)舒张压≥11.97 kPa;④正常血压诊断标准:收缩压<15.96 kPa且舒张压<10.64 kPa;⑤近2个月内未使用过降压药物。排除标准:①年龄<65岁;②近2个月内使用过降压药物;③经询问病史、体检和实验室检查除外糖尿病、冠状动脉性心脏病(冠心病)、急性脑血管病、继发性高血压、肿瘤、严重肝肾疾病等。本研究经新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会讨论通过,所有受试对象均签署知情同意书。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 测量血压** 受试者休息15 min后,采用标准袖带式水银血压计测量右上臂坐位血压,收缩压和舒张压分别取柯氏音第1和第5音时的血压读数,间隔1 min测量1次,测3次取平均值。

**1.2.2 收集血样** 清晨在肘静脉处抽取空腹静脉血3 ml置于含EDTA的抗凝试管中,2 h内3 500 r/min离心10 min,吸取上清液,注入冻存管中,置于-80℃冰箱冻存待检。

**1.2.3 测定血清hs-CRP、ET-1、NO水平** 运用免疫透射比浊法检测hs-CRP水平,试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供;采用美国R&D公司ET-1人ELISA试剂盒测定ET-1浓度;采用Griess法测定血清NO含量,试剂盒由上海碧云天公司提供。

**1.2.4 检测肱动脉血流介导的FMD** 所有受试者检查前1 d及检查当天禁止饮酒、咖啡及浓茶,并禁止吸烟,要求空腹。检查前患者取平卧位,安静状态下休息15 min后开始检测。双臂置于身体两侧,选择右侧上臂肱动脉为受检动脉,该侧手臂轻度外展15°,手心向上(前),保持该侧上臂肌肉放松。采用

日本东芝350超声仪,715 MHz线阵探头,测量肱动脉血管舒张末期内径(D1)。给血压计充气使压力>33.25 kPa阻断肱动脉血流,维持充气状态5 min后彻底放气。记录放气后1 min的肱动脉内径(D2)。每次记录3个心动周期,取其平均值。FMD计算方法: $\Delta D1 = (D2 - D1) / D1 \times 100\%$ 。

**1.2.5 测定cfPWV** 取仰卧位,休息5 min后,应用法国Complior自动脉搏波传导速度分析仪进行测量,将相应压力感受器探头置于右侧颈动脉、股动脉搏动的最明显部位,测量这两点间的体表距离并输入计算机,PWV根据两个脉搏波之间的距离比脉搏波传导的时间计算。连续记录16个压力波形,去除3个最大值和3个最小值,取剩余10个数值的平均值为cfPWV的测定值。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 17.0统计软件进行分析。经正态性检验主要观察指标均符合正态分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析法,组间比较采用Bonferroni方法,因素间相关性采用直线相关以及多元线性逐步回归分析。

## 2 结果

**2.1 一般临床资料** ISH组、EH组收缩压、舒张压均高于NT组( $P < 0.05$ ),EH组舒张压高于ISH组( $P < 0.01$ );而3组间的年龄、心率、总胆固醇、三酰甘油、肌酐、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)比较差异无统计学意义,见表1。

**2.2 3组间hs-CRP、ET-1、NO、FMD、cfPWV比较** ISH组、EH组hs-CRP、ET-1、cfPWV均高于NT组( $P < 0.01$ ),NO、FMD均低于NT组( $P < 0.01$ );ISH组hs-CRP、ET-1及cfPWV均高于EH组( $P < 0.01$ );ISH、EH两组间的NO、FMD差异无统计学意义,见表2。

**2.3 hs-CRP与ET-1、cfPWV、NO及FMD的相关性分析** hs-CRP与ET-1、cfPWV呈正相关( $r$ 分别为0.899、0.901, $P < 0.01$ );hs-CRP与NO、FMD呈负相关( $r$ 分别为-0.740、-0.602, $P < 0.01$ ),见图1。

**2.4 FMD与hs-CRP、ET-1、cfPWV及NO的多元线性逐步回归分析** 以FMD为因变量,以年龄、收缩压、舒张压、LDL-C、HDL-C、hs-CRP、ET-1、cfPWV

表1 3组间一般临床资料( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目            | ISH组           | EH组             | NT组          | $F/\chi^2$ 值 | P值    |
|---------------|----------------|-----------------|--------------|--------------|-------|
| n(男/女)        | 100(51/49)     | 100(52/48)      | 80(45/35)    | 0.339        | 0.529 |
| 年龄(岁)         | 74.24 ± 7.31   | 72.32 ± 7.31    | 73.31 ± 5.47 | 2.140        | 0.119 |
| 收缩压(kPa)      | 22.13 ± 1.81** | 21.96 ± 1.80*** | 15.89 ± 0.82 | 432.720      | 0.000 |
| 舒张压(kPa)      | 10.77 ± 0.80** | 13.20 ± 0.98    | 8.95 ± 0.89  | 536.550      | 0.000 |
| 心率(次/min)     | 74.3 ± 8.23    | 74.1 ± 7.81     | 74.6 ± 8.15  | 0.140        | 0.868 |
| 总胆固醇(mmol/L)  | 5.23 ± 1.37    | 5.24 ± 1.08     | 5.48 ± 1.190 | 1.190        | 0.305 |
| 三酰甘油(mmol/L)  | 1.31 ± 0.76    | 1.29 ± 0.93     | 1.37 ± 0.81  | 0.203        | 0.817 |
| 肌酐(μmol/L)    | 0.67 ± 0.06    | 0.67 ± 0.61     | 0.67 ± 0.06  | 0.451        | 0.637 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.88 ± 1.62    | 1.65 ± 0.45     | 1.78 ± 1.41  | 0.929        | 0.396 |
| LDL-C(mmol/L) | 3.13 ± 1.02    | 3.02 ± 0.93     | 3.21 ± 0.91  | 1.403        | 0.354 |

与 NT 组比较: \*\*  $P < 0.01$ ; 与 ISH 组比较: ##  $P < 0.01$

表2 3组间的 hs-CRP、ET-1、NO、FMD、cfPWV 比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目           | ISH组               | EH组                  | NT组             | $F/\chi^2$ 值 | P值    |
|--------------|--------------------|----------------------|-----------------|--------------|-------|
| n(男/女)       | 100(51/49)         | 100(52/48)           | 80(45/35)       | 0.339        | 0.529 |
| hs-CRP(mg/L) | 6.21 ± 0.47**      | 4.70 ± 0.47***       | 1.79 ± 0.85     | 1 270.850    | 0.000 |
| ET-1(pg/L)   | 22.90 ± 2.61**     | 14.71 ± 1.95***      | 5.12 ± 1.90     | 1 512.850    | 0.000 |
| NO(μmol/L)   | 7.30 ± 1.78**      | 8.45 ± 2.75**        | 16.04 ± 2.70    | 337.000      | 0.000 |
| FMD(%)       | 11.95 ± 5.07**     | 12.25 ± 3.34**       | 21.40 ± 6.32    | 104.810      | 0.000 |
| cfPWV(cm/s)  | 1 798.26 ± 58.40** | 1 548.78 ± 105.24*** | 975.45 ± 101.55 | 1 985.990    | 0.000 |

与 NT 组比较: \*\*  $P < 0.01$ ; 与 ISH 组比较: ##  $P < 0.01$

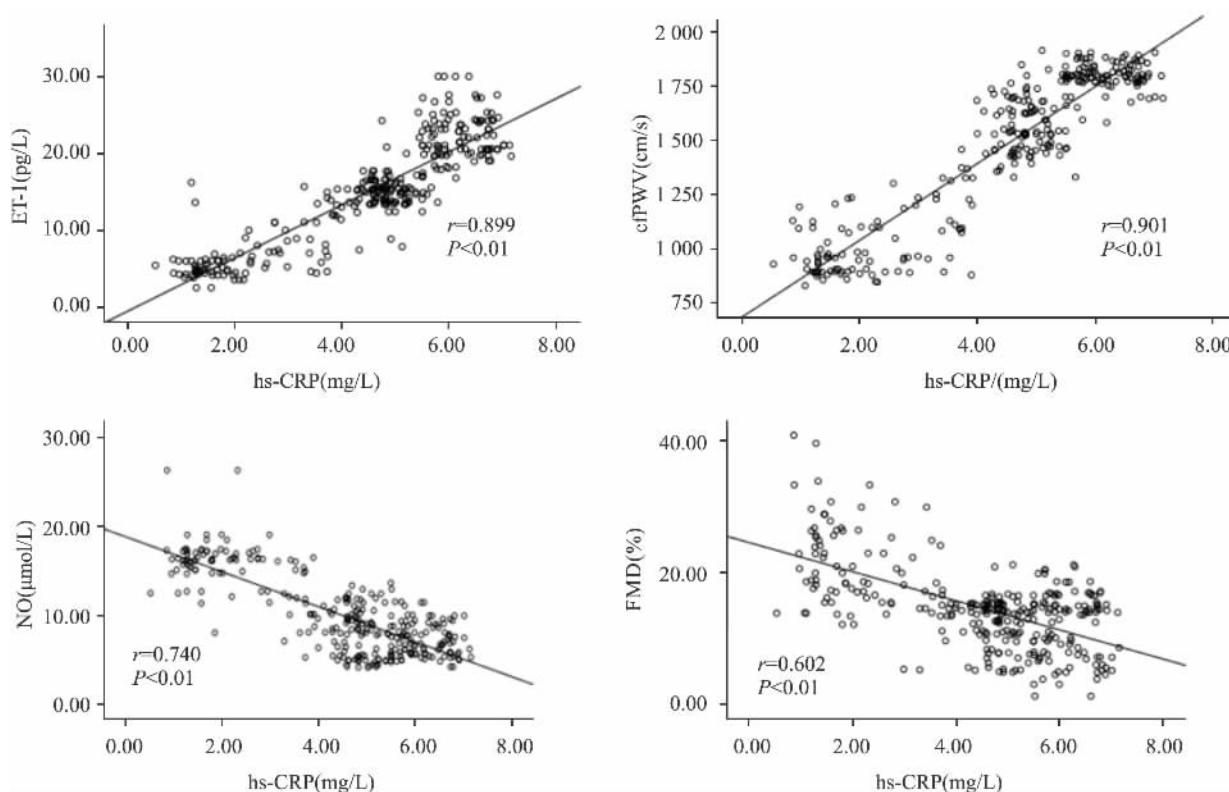


图1 hs-CRP与ET-1、cfPWV、NO及FMD的相关性

及 NO 为自变量,对回归方程进行检验时,若  $P < 0.05$  则该变量被选入方程,若  $P \geq 0.10$  则该变量被

剔除出方程。结果显示 hs-CRP、NO、ET-1 及 cfPWV 对 FMD 均有明显影响,多元逐步回归方程为: FMD

$= 11.05 - 0.773 \times \text{hs-CRP} + 0.761 \times \text{NO} - 0.673 \times \text{ET-1} - 0.004 \times \text{cfPWV}$ ; 见表 3。

表 3 FMD 与相关指标的多元线性逐步回归

| 相关因素   | B 值    | 标准误   | $\beta$ 值 | t 值    | P 值   | B(95% CI) |       |
|--------|--------|-------|-----------|--------|-------|-----------|-------|
|        |        |       |           |        |       | Lower     | Upper |
| hs-CRP | -0.773 | 0.402 | -0.223    | -1.921 | 0.036 | -1.565    | 0.019 |
| NO     | 0.761  | 0.107 | 0.520     | 7.104  | 0.000 | 0.550     | 0.971 |
| ET-1   | -0.673 | 0.293 | -0.782    | -1.726 | 0.027 | -0.073    | 0.285 |
| cfPWV  | -0.004 | 0.002 | -0.186    | -2.097 | 0.037 | -0.006    | 0.003 |

B(95% CI): B 值的 95% 置信区间; Lower: 下限; Upper: 上限

### 3 讨论

老年 ISH 具有收缩压升高、舒张压不升高甚而降低、脉压差增大的显著特点,血管内皮功能障碍以及动脉硬化被认为在其发生发展过程中起重要作用。hs-CRP 是一个明确的炎症反应标记物,通过诱导内皮功能不全、促进动脉硬化等,在高血压等心脑血管疾病的发生、发展过程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。本研究显示:维吾尔族老年 ISH、EH 患者血清 hs-CRP 浓度明显高于 NT 组,与既往研究<sup>[5-6]</sup>结果一致;老年 ISH 患者的 hs-CRP 水平显著高于老年 EH 患者,说明 hs-CRP 在维吾尔族老年 ISH 的发生和发展中具有重要意义。通过相关性分析显示 hs-CRP 与 cfPWV 呈正相关,从而证实了 hs-CRP 与动脉硬化之间的密切关系,同时也说明了 hs-CRP 可能通过导致动脉硬化从而在维吾尔族老年 ISH 的发生发展过程中发挥重要作用。

血管内皮功能失调是动脉粥样硬化病理过程的早期改变<sup>[10]</sup>,EH 患者内皮依赖性舒张功能障碍是早期动脉粥样硬化的一个标志<sup>[11]</sup>。NO 是血管内皮细胞产生和释放的血管舒张因子,是血管内皮舒张功能的重要决定因子。当血管内皮损伤,NO 的合成和释放便减少,内皮收缩因子如 ET-1 增多,引起血管舒张功能受损,血管痉挛,促进动脉粥样硬化的发展<sup>[12-13]</sup>。本研究显示维吾尔族老年 ISH、EH 患者 FMD、NO 水平明显低于老年 NT 组,而 ET-1 水平则明显高于老年 NT 组,说明随着血压水平的升高,血管内皮功能逐渐减退。相关分析显示:hs-CRP 与 FMD、NO 呈负相关,与 ET-1 呈正相关,说明随着 hs-CRP 水平的逐渐升高,血管内皮舒张功能损伤更明显。多元线性逐步回归方程亦显示以 FMD 为因变量,自变量贡献率依次为 hs-CRP、NO、ET-1、cfPWV 等,更证实了 hs-CRP 通过损伤血管内皮功能而在高

血压的发病机制中发挥重要作用。

研究<sup>[14-15]</sup>表明,hs-CRP 作为一种防御性抗损伤因子可以增强炎症反应,hs-CRP 通过内皮细胞抑制 NO 的生成,反过来促进血管收缩、白细胞黏附、血小板激活氧化作用和血栓形成,而且,高水平的 hs-CRP 可上调血管紧张素受体并通过内皮细胞促进纤溶酶原激活抑制剂 1 的表达,后两者的变化可升高血压并促进动脉粥样硬化形成。另一方面,老年 ISH 患者大动脉顺应性和弹性降低,血管内皮功能失调,在高循环动力、高剪切力状态下,内皮受损,NO 合成释放不能相应增多,甚至减少,血管收缩与舒张的动态平衡被打破。而炎症细胞因子则可能通过以下作用影响 ISH 的发生发展<sup>[7]</sup>:① 血管平滑肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度快速升高引起血管收缩,导致血压升高;② 白细胞流变学特性发生改变使其易黏附于血管内皮细胞,增加血管阻力,并造成血管损伤;③ 促进平滑肌细胞和成纤维细胞增殖,导致产生大量的血小板源生长因子,造成周围血管阻力增高;④ 上调血管紧张素 II 受体,增强血管紧张素 II 的作用引起外周血管收缩。

综上所述,hs-CRP 可能通过引起内皮功能损伤,NO 合成释放不能相应增多,甚至减少,ET-1 的合成相应增加,导致血管收缩与舒张的动态平衡被打破,以及促进动脉粥样硬化形成等而促进维吾尔族老年 ISH 的发生发展。

### 参考文献

- [1] 王红卫,杨潮武,李行勇,等.原发性高血压患者合并代谢综合征加重血管内皮功能损害[J].中华高血压杂志,2008,16(8):742-4.
- [2] Deng L, Huang R, Chen Z, et al. A study on polymorphisms of elastin gene in Chinese Han patients with isolated systolic hypertension[J]. Am J Hypertens, 2009, 22(6): 656-62.
- [3] Celik A, Koç F, Kadi H, et al. Inflammation is related to unbalanced cardiac autonomic functions in hypertension: an observational study[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2012, 12(3): 233-40.
- [4] Devara J S, Xu D Y, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis[J]. Circulation, 2003, 107(5): 398-400.
- [5] 王刚,王云超,潘侃达,等.老年高血压前期合并糖耐量异常患者颈动脉内中膜的厚度[J].中国老年学杂志,2012,32(22):4908-10.
- [6] 钟森,蒋宜,史若飞.老年高血压病患者颈动脉粥样硬化与血清高敏 C 反应蛋白、脂蛋白(a)及尿酸关系[J].重庆医学,2010,39(14):1891-3.

- [7] 黄榕, 邓烈华, 沈安娜, 等. 单纯收缩期高血压患者血清晚期糖基化终产物与血管功能的关系[J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(2): 148-52.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-43.
- [9] 苏津自, 薛艳, 蔡文钦, 高敏. C 反应蛋白水平与阿托伐他汀对急性冠状动脉综合征患者对比剂所致肾功能损害影响的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(9): 807-11.
- [10] Haarala A, Kähönen M, Lehtimäki T, et al. Relation of high cytomegalovirus antibody titres to blood pressure and brachial artery flow-mediated dilation in young men: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study [J]. *Clin Exp Immunol* 2012, 167(2): 309-16.
- [11] Iiyama K, Nagano M, Yo Y, et al. Impaired endothelial function with essential hypertension assessed by ultrasonography [J]. *Am Heart J*, 1996, 132(4): 779-82.
- [12] 曹军, 彭德熹. 厄贝沙坦对高血压患者疗效观察及对血管内皮舒张功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(21): 108-9.
- [13] Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(1): 23-37.
- [14] 谢建洪, 黄惠玲, 张丽, 等. 老年原发性高血压患者高敏 C 反应蛋白与胰岛素抵抗[J]. 中华高血压杂志, 2008, 16(7): 643-5.
- [15] Gearing A J, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease [J]. *Immunol Today*, 1993, 14(10): 506-12.

## Correlation between high-sensitivity C-reactive protein and vascular endothelial function in Uygur elderly patients with isolated systolic hypertension

Liu Zhongyu<sup>1</sup>, Li Chen<sup>2</sup>, Huang Rong<sup>3</sup>, et al

(<sup>1</sup>Xinjiang Clinical College of Anhui Medical University, Urumqi 830001; <sup>2</sup>Medical College of Shihezi University, Shihezi 832000; <sup>3</sup>Cadre Health Care Department 2 of People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001)

**Abstract Objective** To investigate the relationship between high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and vascular endothelial function of Uygur elderly patients with isolated systolic hypertension (ISH). **Methods** 100 Uygur old patients with isolated systolic hypertension (ISH) were enrolled as ISH group, recruited pairs of essential hypertension (EH) 100 cases as the EH group, another 80 age-matched normotension (NT) people were chosen as NT group. Serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and endothelin-1 (ET-1) concentration were measured by turbidimetric immunoassay and ELISA method respectively. Nitric oxide (NO) was determined by Griess method, the flow-mediated endothelium-dependent vasodilation function (FMD) was detected through ultrasound technology, and carotid-femoral pulse wave conduction velocity (cfPWV) was measured by automatic arteriosclerosis detector. The association between hs-CRP and ET-1, cf-PWV, NO, FMD was described by linear correlation analysis and multiple linear stepwise regression analysis. **Results** Compared with those of NT group, hs-CRP, cf-PWV, ET-1 in ISH and EH groups were higher ( $P < 0.01$ ), while the NO, FMD were lower ( $P < 0.01$ ); hs-CRP, cf-PWV, ET-1 in ISH groups were higher than EH group ( $P < 0.01$ ); the difference of NO, FMD between ISH and EH groups was not significant statistically. hs-CRP was positively correlated with ET-1 and cfPWV ( $P < 0.01$ ), but was negatively correlated with NO and FMD ( $P < 0.01$ ). Multiple linear stepwise regression analysis showed that hs-CRP, NO, ET-1, cfPWV were the main influencing factors of FMD ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** hs-CRP level is significantly elevated in Uygur elderly patients with isolated systolic hypertension and negatively correlated with FMD.

**Key words** Uygur; isolated systolic hypertension; high-sensitivity C-reactive protein; flow-mediated endothelium-dependent vasodilation function; pulse wave velocity