

各基因型 H 型高血压病患者血清鸱尾素水平分析

贾红红¹ 刘奇英²

(临汾市人民医院全科医学科 041000)

摘要:目的:分析 H 型高血压病各基因型患者血清鸱尾素的水平。方法 将 160 例 H 型高血压病患者按 MTHFR677C/T 基因型分为 TT 组、CT 组、CC 组。检测各组患者血清鸱尾素水平。结果 各组鸱尾素差异有显著性。TT 型 H 型高血压病患者血清鸱尾素水平显著降低。结论 血清鸱尾素与 H 型高血压病患者预后相关,提高体内鸱尾素水平可望改善 H 型高血压病患者预后。

关键词: H 型高血压; MTHFR677C/T 基因型; 鸱尾素

心脑血管并发症是 H 型高血压致残、致死的重要原因,尤其 TT 型 H 型高血压病患者血管并发症更加严重^[1],预后差。内皮损伤则是血管并发症最早出现的病理改变^[2-3]。鸱尾素是一种新发现的肽类激素,研究结果证实了鸱尾素可以大幅改善血管内皮功能障碍,降低血中炎症因子水平^[4]。本文观察各基因型 H 型高血压病患者的鸱尾素水平,提高 H 型高血压病心脑血管并发症的发生机制及其防治的新途径。

1. 资料与方法

1.1 临床资料:2020 年 6 月-2021 年 3 月就诊的 H 型高血压病患者 160 例,根据 MTHFR677T 基因检测结果分为三组,TT 组 68 例,男 39 例,女 29 例,年龄(56±5);CT 组 50 例,男 29 例,女 21 例,年龄(59±4);CC 组 42 例,男 24 例,女 18 例,年龄(62±2),分别检测三组患者鸱尾素水平。H 型高血压诊断标准:伴血浆 Hcy 水平≥10μmol/L 的历史性高血压病;高血压参照《中国高血压防治指南 2010》的诊断标准,非同日 3 次测定收缩压≥140mmHg 和(或)舒张压≥90mmHg。排除标准:冠心病、糖尿病、心功能不全、心律失常、严重肝肾功能异常、恶性肿瘤、急性感染免疫性疾病等。

1.2 方法

1.2.1 依照中国高血压防治指南袖带血压测定。

1.2.2 生化指标测定:晨起空腹采取静脉血,应用美国 BeckmanLX-20 全自动生化仪测定血液生化指标:空腹血糖(FBG)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.2.3 Hcy 测定:晨起空腹抽取静脉血,用美国 BeckmanLX-20 全自动生化分析仪测定,采用循环酶法,试剂购自上海申能徐赛公司,批号 34028-943028。

1.2.4 基因检测:晨起空腹抽取静脉血,EDTA 抗凝管保存,室温保存和运输,不能冰冻,由广东金域医学检验中心采用单碱基延伸法进行 MTHFR677T 基因检测,基因表型为 TT、CT、CC 型。

1.2.5 鸱尾素测定:清晨空腹采取静脉血,3000r/min,离心 5min,离心半径 7.25cm,将血清提取于 1.5mlEP 管内,置于-70℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附法测定,鸱尾素试剂盒购自北京冬歌博业生物科技有限公司。

1.3 统计学处理:

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,数据均首先进行正态及方差齐性检验,计量资料中符合正态分布者采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布者用中位数(上下四分位数)表示。正态分布资料各组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 LSD-t 检验,非正态分布资料组间比较采用非参数检验。血清鸱尾素与各指标间的相关性分析应用 Spearman 相关分析,各因素分析采用二元 Logistic 回归分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 三组患者一般资料比较(见表 1)

与 CC 组相比,TT 组、CT 组的 SBP、DBP、Hcy 均显著增高,与 CT 组相比,TT 组 SBP、DBP、Hcy 显著增高。

2.2 三组间鸱尾素水平比较(见表 1)

与 CC 组相比,TT 组、CT 组鸱尾素水平明显降低;与 CT 组相比,TT 组鸱尾素水平显著降低。

2.3 鸱尾素与各指标的相关性分析

Spearman 相关分析表明,鸱尾素与 Hcy、DBP、SBP 呈负相关($r=-0.312, P=0.011; r=-0.291, P=0.025; r=-0.273, P=0.045$)。鸱尾素与年龄、FBG、TC、TG、LDL-C 无明显相关性(见表 2)。

以鸱尾素为因变量,以 FPG、SBP、DBP、Hcy、TC、TG、LDL-C、HDL-C 为自变量,SBP、DBP、Hcy 与鸱尾素呈负相关。

表 1 三组间临床资料比较($\bar{x} \pm s$ 成中位数)

组别	TC	TG	HDL	LDL	FBG	Hcy	irisin
	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	ng/ml
TT 组	4.72 ± 1.32	1.72 ± 0.89	131 ± 0.35	2.82 ± 0.61	4.58 ± 0.53	14.86 ± 2.98 ^{ab}	292.80 ± 76.53 ^b
	4.91 ± 0.98	1.62 ± 1.31	1.33 ± 0.30	2.91 ± 0.52	4.65 ± 0.31	18.69 ± 4.38 ^a	223.32 ± 45.46 ^a
CT 组	4.79 ± 1.09	1.45 ± 0.98	1.35 ± 0.38	2.79 ± 0.71	4.79 ± 0.51	33.9 ± 3.98	220.18 ± 38.26
	4.162 ± 0.05	3.216 ± 0.05	2.162 ± 0.05	3.162 ± 0.05	2.323 ± 0.05	27.193 ± 0.05	33.162 ± 0.05

注: a 与 CC 组 P<0.01 b 与 TC 组 P<0.01

表 2 血清鸱尾素与各指标相关性分析

指标	相关系数	P 值
年龄	-0.169	>0.05
SBP	-0.29	<0.05
DBP	-0.312	<0.05
Hcy	-0.273	<0.05
FBG	-0.111	>0.05
TC	-0.192	>0.05
TG	-0.212	>0.05
HDL-C	-0.321	<0.05
LDL-C	-0.186	>0.05

3. 讨论

H 型高血压是指伴 Hcy 升高(血清 Hcy ≥ 10μmol/L)的原发性高血压病。叶酸的缺乏和(或)Hcy 代谢中关键酶 MTHFR 的缺陷和基因突变是导致血浆 Hcy 升高的主要原因。亚甲基四氢叶酸还原酶 Methylene tetrahy drofolate reductases MTHFR)是 Hcy 代谢过程中的关键酶。MTHFR 编码基因上存在着一个单核苷酸基因多态性-C677T,可表现为 TT 型、CT 型和 CC 型,其中 TT 型在中国人人群中频率高于其他国家人群^[5]。本人研究发现三组 H 型高血压病患者,CC 型占 21%,CT 型占 26%,TT 型占比最高,可达 53%。MTHFR 基因 677 位 C 突变为 T,其产物蛋白分子第 233 位丙氨酸转变为缬氨酸,可使 MTHFR 酶活性下降达 5.65%,酶活性降低影响了 Hcy 的再甲基化,导致血 Hcy 水平升高。本研究可见三组患者 Hcy 水平差异有显著性,且 TT 组升高最显著。Hcy 通过降低一氧化氮利用率,增加内皮细胞对循环相关单核细胞的聚集等机制,导致血管内皮功能障碍^[6],促进动脉粥样硬化的发生。高血压和高 Hcy 均是动脉粥样硬化的危险因素,两者协同^[7]。心血管病患病风险显著增加了 12.1 倍,显著高于单纯高血压患者的 3.6 倍和高 Hcy 血症患者的 8.2 倍^[8]。Hou 等^[9]研究发现, MTHFR TT 型患者血管病发生率较对照组升高 3 倍。2016 年 H 型高血压诊断和治疗专家共识将 TT 型 H 型高血压病分为极高危层。补充叶酸后,CC 型患者 Hcy 降低效果是 TT 型的 2.977 倍^[10]。提示单纯补叶酸不能有效改善 TT 型 H 型高血压病患者预后,从保护内皮角度来改善 TT 型高血压病患者有重要意义。

Irisin 是一种新发现的肽类激素,可通过减轻氧化应激而发挥保护内皮作用。一方面鸱尾素通过内皮型一氧化氮合酶(eNOS)——一氧化氮(NO)——活性氧(ROS)信号通路改善内皮功能障碍,并减少内皮细胞凋亡。另一方面,鸱尾素可通过蛋白激酶——磷脂酰肌醇 3 激酶

——蛋白激酶 B——内皮型一氧化氮合酶信号通路保护内皮细胞。本文观察鸢尾素与血压、Hcy 的关系,结果显示:H 型高血压病患者 TT 型组 irisin 水平显著低于 TC 组和 CC 组。sepeaman 相关分析表明,鸢尾素与 DBP、SBP、Hcy 呈显著负相关,提示增加 irisin 水平降低 SBP、DBP、Hcy 水平。鸢尾素与血压、Hcy 相互影响的机制尚不清楚,可能与内皮保护后内皮功能改善有关。运动锻炼可明显增加血浆 irisin 水平, irisin 水平升高可改善 TT 型 H 型高血压患者内皮功能。推测通过运动诱导体内 irisin 的生成有望成为改善 TT 型 H 型高血压病患者预后的重要经验。

参考文献:

[1]Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(3): 339-343.

[2] Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction—a major mediator of diabetic vascular disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(12): 2216 - 2231.

[3] Paneni F, Beckman JA, Creager MA, et al. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(31): 2436 - 2443.

[4]Lu JY (卢俊颜), Xiang GD, Mei W, Liu M, Xiang L, Dong J.

Irisin improving atherosclerosis condition in apoE^{-/-} diabetes mellitus mice. *Chin Circ J (中国循环杂志)* 2015; 30(5): 492 - 497 (in Chinese with English abstract).

[5]Tofler GH, Dagostino RB, Jacques PF, et al. Association between increased homocysteine levels and impaired fibrinolytic potential: mechanism for cardiovascular risk[J]. *Thromb Haemost*, 2002, 88(5): 799-804.

[6]赵宝华, 张硕锐, 李长明, 等. 叶酸辅助治疗对 H 型高血压患者同型半胱氨酸水平及脑卒中发病率的影响[J]. *中国药业*, 2018, 27(5): 39 - 41.

[7]陈磊. 青海地区汉族 H 型高血压人群与 MTHFR C677T 基因多态性的相关性研究[D]. 青海: 宁夏医科大学, 2016.

[8]张岩, 霍勇. 伴同型半胱氨酸升高的高血压——“H 型”高血压[J]. *心血管病学进展*, 2011, 32(1): 3-6.

[9]Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 83(3): 339-343.

[10]张云飞, 徐炳欣, 赵艳, 吴帆, 杨琼琼. MTHFR C677T 基因多态性对 H 型高血压患者叶酸降低同型半胱氨酸治疗的影响[J]. *河南医学研究*, 2020, 29(12): 2135-2138.