

铁蛋白、尿酸、同型半胱氨酸、超敏C反应蛋白对原发性高血压患者颈动脉内膜中层厚度增厚的预测价值

林梓波, 陈华健, 李立硕, 陈华涛 (广东省雷州市人民医院检验科, 广东雷州 524200)

摘要: 目的 探讨铁蛋白、尿酸、同型半胱氨酸(Hcy)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)对原发性高血压患者颈动脉内膜中层厚度(CIMT)增厚的预测价值。方法 106例原发性高血压患者分为CIMT增厚组(55例)和正常组(51例),比较两组铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP水平,采用logistic回归分析,并以ROC曲线评价CIMT增厚的预测价值。结果 增厚组的铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP水平均明显高于正常组($P<0.01$)。logistic回归分析显示铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP均是CIMT增厚的独立危险因素($P<0.05$)。铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP单独检测的AUC分别为0.735、0.802、0.818、0.778,4项指标联合检测的AUC为0.939($P<0.01$)。结论 铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP在CIMT增厚预测中具有一定价值,但4种指标联合检测的预测效能最高。

关键词: 铁蛋白; 尿酸; 同型半胱氨酸; 超敏C反应蛋白; 原发性高血压; 颈动脉内膜中层厚度

中图分类号: R 544.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2024)03-0281-04

Predictive value of ferritin, uric acid, homocysteine, and hypersensitive C-reactive protein for carotid intima-media thickening in primary hypertension

LIN Zi-bo, CHEN Hua-jian, LI Li-shuo, CHEN Hua-tao (Department of Laboratory, Leizhou People's Hospital, Leizhou 524200, China)

Abstract: Objective To investigate the predictive value of ferritin, uric acid, homocysteine (Hcy), and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) for carotid intima-media thickening (CIMT) in primary hypertension. Methods A total of 106 patients with primary hypertension were divided into thickening group (55 cases) and normal group (51 cases). Ferritin, uric acid, Hcy, and hs-CRP levels were compared between 2 groups and analyzed Logistic regression analysis. Their predictive value for CIMT was evaluated using ROC curve. Results Ferritin, uric acid, Hcy, and hs-CRP levels were higher in thickening group than in normal group ($P<0.01$). Logistic regression analysis showed that they were independent risk factors for CIMT ($P<0.05$). The AUC of ferritin, uric acid, Hcy, hs-CRP, and their combination were 0.735, 0.802, 0.818, 0.778, and 0.939 ($P<0.01$), respectively. Conclusion There may be some predictive value of ferritin, uric acid, Hcy, and hs-CRP for CIMT in primary hypertension, with the highest of their combined detection.

Key words: ferritin; uric acid; homocysteine; hypersensitivity C-reactive protein; primary hypertension; carotid artery intima-media thickness

原发性高血压的发病率在饮食习惯改变人口老龄化等因素的作用下逐年攀升^[1]。原发性高血压可导致动脉粥样硬化(AS),而AS是各种心血管疾病的病理基础。AS常最早出现在颈动脉,颈动脉内膜中层厚度(CIMT)增厚是反映早期AS的重要指标^[2],也是全身AS超声检查的重要“窗口”^[3],因此寻找与CIMT关系紧密的标志物具有重要的临床意义。近年来,CIMT与紧密标志物的相关性研究主要集中在血糖等指标

上^[4],对铁蛋白、尿酸、同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)与CIMT增厚的关系研究较少。本研究通过探讨铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP对CIMT增厚的意义,从而为CIMT增厚的评估等提供依据。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

本研究得到本院医学伦理委员会的批准(编号:

收稿日期: 2023-10-28

基金项目: 湛江市科技计划项目(2021B01383)

作者简介: 林梓波(1986-),男,本科,副主任技师, E-mail: 18900839561@163.com

2022LY032)。2022年1月至2023年9月在我院医治的106例原发性高血压患者,均符合本研究的纳入及排除标准。纳入标准:(1)原发性高血压的诊断符合《中国高血压防治指南(2018年修订版)》中的诊断标准^[5];(2)年龄>18岁;(3)接受规范降压治疗;(4)临床资料完整。排除标准:(1)肾实质性高血压等继发性高血压患者;(2)合并有严重心、肝、肺等重要器官功能不全者;(3)合并恶性肿瘤、结缔组织疾病、糖尿病、甲状腺功能异常者;(4)近半年服用过可影响铁蛋白、球蛋白、Hcy、hs-CRP者;(5)妊娠或哺乳期妇女。入组研究对象均签署知情同意书。采用彩色多普勒超声(Phillip公司,SD800型)检测患者两侧颈内动脉起始端颈动脉、颈动脉窦部、颈总动脉分叉远端1 cm处,检测3次后计算平均值,当1.0 mm≤厚度≤1.2 mm定义为CIMT增厚。根据CIMT是否增厚将入选患者分为增厚组(55例)和正常组(51例)。增厚组中,男32例,年龄(60.4±8.1)岁,身体质量指数(23.5±4.7) kg/m²,高血压病程(8.1±1.5) a;治疗后收缩压为(132.5±16.7) mmHg,舒张压为(81.2±10.5) mmHg;糖尿病患者34例,饮酒者28例,服用β受体阻滞剂者20例,服用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂者15例。正常组中,男27例,年龄(58.5±7.4)岁,身体质量指数(24.2±4.2) kg/m²,高血压病程(7.3±1.9) a;治疗后收缩压(129.4±14.2) mmHg,舒张压(79.6±8.8) mmHg;糖尿病患者28例,饮酒者24例,服用β受体阻滞剂者22例,服用血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂者19例。两组患者的一般情况差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。

1.2 铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP的检测

采集两组患者空腹外周血5 mL,2~8℃条件下3 000 r/min离心15 min,取上清液。用全自动化学发光分析仪(德国西门子公司,型号:centaur XP)及配套试剂检测两组患者的血清铁蛋白水平。用生化自动分析仪(日本日立股份公司,型号:008AS)及配套试剂检测两组患者的血清尿酸和Hcy。采用全自动血细胞分析仪(迈瑞生物公司,型号:CaL8000)及配套试剂检测两组患者的hs-CRP。

1.3 铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP对CIMT增厚的预测价值分析

对比铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP水平在两组间的差异,然后先以CIMT增厚为因变量,以两组间差异有统计学意义的铁蛋白等指标为自变量进行多因素分

析,再计算铁蛋白等指标预测CIMT增厚的价值。预测价值的标准:(1)无预测价值:曲线下面积(AUC)≤0.5;(2)预测准确性较低:0.5<AUC≤0.7;(3)预测准确性较高:0.7<AUC≤0.9;(4)预测准确性高:AUC>0.9^[6]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。多因素分析采用二元logistic回归分析。采用ROC曲线分析预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP水平的比较

增厚组的铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP水平均明显高于正常组($P<0.01$),见表1。

表1 两组铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	铁蛋白/ (μg/L)	尿酸/ (μmol/L)	Hcy/ (μmol/L)	hs-CRP/ (mg/L)
正常组	51	190.4±20.2	328.1±30.0	14.0±1.6	3.2±1.0
增厚组	55	209.6±24.7 ^a	365.9±32.6 ^a	16.3±1.9 ^a	4.1±1.1 ^a

与正常组比较:^a $P<0.01$

2.2 多因素logistic回归分析结果

铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP均是CIMT增厚的独立危险因素($P<0.05$),见表2。

表2 多因素logistic回归分析结果

因素	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
铁蛋白	0.032	0.016	3.959	0.047	1.032	1.000~1.065
尿酸	0.045	0.012	14.122	0.000	1.046	1.022~1.071
Hcy	0.660	0.222	8.818	0.003	1.935	1.252~2.991
Hs-CRP	0.920	0.339	7.362	0.007	2.510	1.291~4.881

2.3 铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP对CIMT增厚的预测价值

铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP单独检测的AUC分别为0.735、0.802、0.818、0.778($P<0.01$);将指标两两联合(铁蛋白联合尿酸、铁蛋白联合Hcy、铁蛋白联合hs-CRP、尿酸联合Hcy、尿酸联合hs-CRP、Hcy联合hs-CRP)进行预测的AUC分别为0.864、0.852、0.849、0.909、0.874、0.857($P<0.01$),3项指标(铁蛋白、尿酸和Hcy联合;铁蛋白、尿酸和hs-CRP联合;尿酸、Hcy和hs-CRP联合;铁蛋白、Hcy和hs-CRP联合)联合进行预测的AUC为0.914、0.915、0.929、0.887($P<0.01$)。4项指标联合进行预测的AUC为0.939($P<0.01$)。见表3和图1。

表3 4项指标单独及联合检测对CIMT增厚的预测结果

项 目	AUC	95% CI		P
		下限	上限	
铁蛋白	0.735	0.641	0.829	<0.001
尿酸	0.802	0.719	0.885	<0.001
Hcy	0.818	0.739	0.897	<0.001
hs-CRP	0.778	0.690	0.865	<0.001
铁蛋白联合尿酸	0.864	0.794	0.935	<0.001
铁蛋白联合Hcy	0.852	0.781	0.923	<0.001
铁蛋白联合hs-CRP	0.849	0.775	0.923	<0.001
尿酸联合Hcy	0.909	0.854	0.965	<0.001
尿酸联合hs-CRP	0.874	0.809	0.939	<0.001
Hcy联合hs-CRP	0.857	0.785	0.929	<0.001
铁蛋白、尿酸和Hcy联合	0.914	0.858	0.970	<0.001
铁蛋白、尿酸和hs-CRP联合	0.915	0.860	0.970	<0.001
尿酸、Hcy和hs-CRP联合	0.929	0.882	0.977	<0.001
铁蛋白、Hcy和hs-CRP联合	0.887	0.826	0.948	<0.001
铁蛋白、尿酸Hcy和hs-CRP联合	0.939	0.894	0.983	<0.001

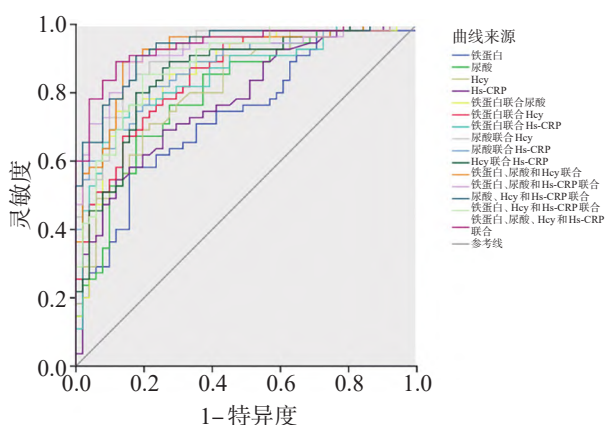


图1 铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP对CIMT增厚预测价值的ROC曲线

3 讨论

CIMT厚度是评估颈动脉病变程度和不良心脑血管事件的灵敏指标^[7],因此寻找与CIMT厚度密切相关的标志物并将其应用于CIMT增厚预测具有重要的临床价值。本研究中,增厚组的铁蛋白水平明显高于正常组,进一步通过二元logistic回归分析发现,铁蛋白是CIMT增厚的独立危险因素,究其原因可能如下:(1)铁蛋白是 Fe^{3+} 和去铁蛋白结合的复合物,可维持体内铁的供应,是机体铁储存量的敏感指标,如铁蛋白水平增高则说明机体铁储备过多,可导致机体总胆固醇和三酰甘油的水平升高^[8];(2)铁蛋白的水平增高可催化哈伯·韦斯反应,从而使氧自由基在平滑肌细胞和内皮细胞等细胞中合成增加,使低密度脂蛋白胆固醇转变成氧化型,进而被巨噬细胞上的清除受体识别,最后氧化型低密度脂蛋白胆固醇转化成泡沫细胞,使CIMT增厚^[9];当尿酸增高到一定程度时,可导致黄嘌呤氧化酶上调,激活肾素-血管紧张素系统,促进氧自由基等促炎性细胞因子的表达,从而损伤血管内皮,刺激平滑肌增生和导致血管内皮功能紊乱,进而提高炎症反应和氧化应激的程度,使CIMT增厚^[10-11];此外,尿酸水平升高可增加巨噬细胞浸润,也可提高炎症反应的程度^[12],这可能是尿酸在增厚组的水平明显高于正常组,而且是CIMT增厚独立危险因素的原因。

本研究中,Hcy在增厚组的水平明显高于正常组,而且是CIMT增厚的独立危险因素,原因可能如下:(1)Hcy会促进平滑肌细胞内原癌基因(例如C-fos)的表达和使静止期细胞步入分裂期,从而导致平滑肌细胞增殖,促使CIMT增厚^[13];(2)Hcy可降低谷胱甘肽过氧化物酶的活性,增加活性氧(例如羟自由基)的浓度,启动低密度脂蛋白自身氧化修饰,从而导致CIMT增厚,与此同时,Hcy可降低NO合成酶的活性,从而减少NO的合成,导致血管内皮细胞的功能障碍,最后促进CIMT增厚^[14];(3)Hcy可抑制蛋白C激活,干扰其灭活凝血酶及凝血因子Va、VIIIa,促进血栓素A2合成和血小板聚集,从而导致血栓和CIMT增厚^[15];(4)Hcy可减少抗炎因子的分泌(如缓激肽),促进炎症因子的释放^[14]。原发性高血压是一种低度炎症相关性疾病,CIMT增厚与炎症性病变关系密切^[16]。目前研究表明,hs-CRP是全身性炎症反应的敏感标志物,其参与动脉粥样硬化的各个阶段,可增加原发高血压患者内皮细胞的氧化应激程度。此外,hs-CRP与脂蛋白结合后可激活补体系统,进而损伤原发高血压患者的血管内膜,导致血管平滑肌细胞增生、肥大以及结缔组织增加,最后促使CIMT增厚^[7],这可能就是hs-CRP在增厚组的水平明显高于正常组,而且是CIMT增厚的独立危险因素的原因。

铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP单独检测的AUC均大于0.7,提示这4种指标对CIMT增厚的预测均有一定的临床价值。将上述4种指标进行联合后的AUC有进一步提高的趋势,其中以4种指标联合检测的AUC最高(0.939),原因可能是铁蛋白、尿酸、Hcy、hs-CRP对CIMT增厚的作用除了各有其着力点,还相互涵盖(例如尿酸、Hcy、hs-CRP均涉及到炎症方面的内容),因而4项指标同时检测的预测效能得到进一步提升。本研究也有一定的局限性,收集的样本量偏小,相关结论还需进一步增大样本量以及多中心的研究结果加以证实。

参考文献:

- [1] 林桐梅, 高笛. 原发性高血压患者血清纤维蛋白胶凝素 3 水平与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(6): 600-604.
- [2] 张志良, 张玉鑫, 崔文. 高血压患者血清对氧磷酶 1、中性粒细胞与淋巴细胞比值和颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(3): 264-267.
- [3] ZHENG H, LI H, WANG Y, et al. Rosuvastatin slows progression of carotid intima-media thickness: The METEOR-China randomized controlled study [J]. *Stroke*, 2022, 53(10): 3004-3013.
- [4] BISWAS M, SABA L, OMERZU T, et al. A review on joint carotid intima-media thickness and plaque area measurement in ultrasound for cardiovascular/stroke risk monitoring: Artificial intelligence framework[J]. *J Digit Imaging*, 2021, 34(3): 581-604.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国, 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会). 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [6] 安铁峰, 谢苗荣, 王文科, 等. 血清肾上腺髓质素原、降钙素原、D-二聚体水平对急诊慢性阻塞性肺疾病急性加重并Ⅱ型呼吸衰竭患者预后的预测价值[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(6): 62-67.
- [7] 李宁, 陈晓杰, 黄超联, 等. 高龄原发性高血压患者血清白细胞介素 6 和高敏 C 反应蛋白水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2022, 30(9): 871-874.
- [8] 吕卫萍. 原发性高血压患者颈动脉粥样硬化与血清铁蛋白、同型半胱氨酸水平及氧化应激的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2089-2091.
- [9] KOPPENOL W H. A resurrection of the Haber-Weiss reaction[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 396-396.
- [10] 诸国华, 唐桦, 孙希鹏, 等. 老年女性原发性高血压患者尿酸与冠心病和脑卒中的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(5): 465-469.
- [11] MA M, WANG L, ZHONG X, et al. Age and gender differences between carotid intima-media thickness and serum uric acid[J]. *Am J Cardiol*, 2022, 172(56): 137-143.
- [12] MANNARINO M R, PIRRO M, GIGANTE B, et al. Association between uric acid, carotid intima-media thickness, and cardiovascular events: Prospective results from the IMPROVE study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(11): e020419.
- [13] 冯六六, 黄红漫, 刘新兵, 等. 高血压合并冠心病患者血浆中同型半胱氨酸水平与颈动脉硬化化的相关性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 3055-3059.
- [14] ANGHEL D, SiRBU C A, HOINOIU E M, et al. Influence of anti-TNF therapy and homocysteine level on carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis patients[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(1): 59-68.
- [15] CHEN Q, FAN L, XU Y. Efficacy of metoprolol plus atorvastatin for carotid atherosclerosis and its influence on carotid intima-media thickness and homocysteine level[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(8): 5511-5519.
- [16] 梁伟, 田书雅, 苏征佳, 等. 补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1 与老年原发性高血压患者微量白蛋白尿相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(1): 8-11.

(责任编辑: 刘建滔)