· 论著-高血压专栏 ·

H 型高血压合并冠心病患者血浆非对称性二甲基精氨酸与同型半胱氨酸的相关性

刘美玲[1] 崔建国[1] 王树娟[1] 黄丽[1]
杨倩倩[1] 齐洁[1] 徐文文[1] 张清潭[1]

［摘要］ 目的:探讨 H 型高血压合并冠心病患者血浆非对称性二甲基精氨酸(ADMA)水平与血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平的相关性。方法:选择 2016-01－2016-11 于我院住院的原发性高血压病患者 222 例(其中单纯高血压病组 66 例,高血压合并冠心病组 156 例),采用酶联免疫吸附法检测血浆 ADMA、Hcy 水平。根据血浆 Hcy 水平,将单纯高血压组分为 H 型高血压亚组 46 例和非 H 型高血压亚组 20 例;将高血压合并冠心病组进一步分为 H 型高血压合并冠心病亚组 104 例、非 H 型高血压合并冠心病亚组 52 例。比较各组血浆 ADMA 水平,分析血浆 ADMA 与 Hcy 的相关性。结果:高血压合并冠心病组血浆 ADMA、Hcy 水平均高于单纯高血压组。H 型高血压亚组血浆 ADMA、Hcy 水平高于非 H 型高血压亚组,H 型高血压合并冠心病亚组血浆 ADMA、Hcy 水平高于非 H 型高血压合并冠心病亚组,差异有统计学意义($P<0.05$);线性相关分析显示,高血压合并冠心病患者血浆 ADMA 与 Hcy 水平有相关性($r=0.76$,$P<0.01$);进一步多元逐步回归分析显示,血浆 Hcy 是 ADMA 的影响因素。结论:H 型高血压患者及 H 型高血压合并冠心病患者血浆 Hcy、ADMA 水平均高于非 H 型高血压患者及非 H 型高血压合并冠心病患者,高血压合并冠心病患者血浆 ADMA 水平与 Hcy 水平呈正相关。

［关键词］ 高血压;冠心病;同型半胱氨酸;非对称性二甲基精氨酸
doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.08.005
［中图分类号］ R544.1 ［文献标志码］ A

Association between plasma homocysteine level and plasma asymmetric dimethylarginine level in H-type hypertension patients with coronary heart disease

LIU Meiling CUI Jianguo WANG Shujuan HUANG Li
YANG Qianqian QI Jie XU Wenwen ZHANG Qingtan
(Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou, Shandong, 256600, China)
Corresponding author: ZHANG Qingtan, E-mail: qtzhangby@126.com

Abstract **Objective**: To study the association between plasma homocysteine(Hcy) level and plasma asymmetric dimethylarginine(ADMA) in H-type hypertension patients with coronary heart disease. **Method**: Two hundred and twenty-two primary hypertensive patients admitted to our hospital from January 2016 to November 2016 were divided into hypertensive group($n=66$) and hypertension with coronary heart disease group($n=156$). The plasma ADMA and Hcy levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. According to plasma homocysteine level, hypertension with coronary heart disease group was then divided into H-type hypertension with coronary heart disease group($n=104$) and non H-type hypertension with coronary heart disease group($n=52$). Their plasma ADMA levels were compared. The association between plasma Hcy level and plasma ADMA level was analyzed. **Result**: The plasma ADMA and Hcy levels were significantly higher in hypertension with coronary heart disease group than in hypertensive group and the plasma ADMA and Hcy levels was significantly higher in H-type hypertension group and H-type hypertension with coronary heart disease group than in non H-type hypertensive group and non H-type hypertension with coronary heart disease group($P<0.05$). Linear correlation analysis showed that the plasma ADMA level was associated with the plasma Hcy level in hypertension with coronary heart disease group($r=0.76$, $P<0.01$). Further multiple stepwise regression analysis showed that the plasma Hcy level influenced the plasma ADMA level. **Conclusion**: The plasma Hcy and ADMA levels were higher in H-type hypertensive patients and H-type hypertension patients with coronary heart disease than in non H-type hypertensive patients and non H-type hypertension patients with coronary heart disease. Plasma ADMA levels are positively correlated with Hcy levels in hypertension patients with coronary heart disease.

Key words Hypertension; Coronary heart disease; Homocysteine; Asymmetric dimethylarginine

[1]滨州医学院附属医院老年医学科(山东滨州,256600)
通信作者:张清潭,E-mail:qtzhangby@126.com

H 型高血压是指伴有血浆同型半胱氨酸（Homocysteine，Hcy）水平升高（Hcy≥10 μmol/L）的原发性高血压[1]。冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）是临床常见的心血管疾病，是全球范围内严重威胁人类健康与生命的最主要疾病之一。目前，血浆 Hcy 水平增高作为心血管疾病的危险因素受到越来越多的关注。血管内皮功能紊乱作为心脑血管病发病的始动因素和中心环节亦日益成为医学界关注的热点。非对称性二甲基精氨酸（Asymmetric dimethylarginine，ADMA）可通过减少一氧化氮在血管内皮细胞的合成引起血管内皮功能紊乱，是反映血管内皮功能的良好指标[2]。本研究通过分析高血压合并冠心病患者血浆 Hcy 和 ADMA 水平的变化及相关性，旨在探讨高 Hcy 血症对高血压合并冠心病患者血管内皮功能的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2016-01－2016-11 于我院住院的原发性高血压病患者 222 例，平均年龄为（59.71±9.33）岁。根据临床诊断是否合并冠心病，将患者分为单纯高血压组 66 例，高血压合并冠心病组 156 例。根据血浆 Hcy 水平，将单纯高血压组分为 H 型高血压亚组 46 例和非 H 型高血压亚组 20 例；将高血压合并冠心病组患者进一步分为 H 型高血压合并冠心病亚组 104 例和非 H 型高血压合并冠心病组 52 例。

纳入标准：根据 2010 年《中国高血压防治指南》推荐的高血压病诊断标准，非同日 3 次静息状态下测量血压，收缩压≥140 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa）和（或）舒张压≥90 mmHg，或正在服用降压药物[3]。按照 2007 年中华医学会心血管病分会制定的冠心病诊断标准，根据患者年龄、性别、心血管危险因素及患病特点估计冠心病可能性，并依据病史、体格检查、相关的无创检查（包括基本实验室检查、心电图检查等）及有创检查（冠状动脉造影术）结果作出冠心病的诊断。

排除标准：继发性高血压、糖尿病、心肌炎及其他心血管疾病、肝肾功能不全、合并感染、甲状腺功能异常、血液系统疾病、结缔组织病、恶性肿瘤及半年内服用叶酸、B 族维生素等抗氧化药物者。

1.2 实验室指标的采集与测定

所有研究对象均于入院次日清晨空腹安静状态下采集肘正中静脉血 5 ml，用肝素抗凝，并于 1 h 内离心（3 000×g，15 min），吸取抗凝管中的血浆置于－80℃冰箱保存。使用全自动生化分析仪测定总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、肌酐、尿素氮等。采用酶联免疫吸附法检测血浆 Hcy、ADMA 水平，具体操作过程严格按照 ELISA 试剂盒的使用说明书进行。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 t 检验、方差分析；计数资料以频数和百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验；相关性分析采用 Pearson 相关分析，多因素分析采用多元线性回归分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料的比较

单纯高血压病组与高血压合并冠心病组患者的年龄、性别构成比、TC、TG、LDL-C、尿酸、肌酐、尿素氮水平比较，差异无统计学意义；两组患者在吸烟比例、HDL-C、血糖水平方面比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

表 1 2 组患者一般临床资料的比较

Table 1 The comparison of general clinical data

$\bar{x}\pm s$

项目	单纯高血压组	高血压合并冠心病组
例数	66	156
年龄/岁	58.36±8.49	60.28±9.63
男性/例（%）	31(47.00)	80(51.30)
吸烟/例（%）	15(22.70)	79(50.60)[1)]
TC/(mmol·L^{-1})	4.87±0.93	4.79±1.02
TG/(mmol·L^{-1})	1.63±1.08	1.65±1.06
LDL-C/(mmol·L^{-1})	2.63±0.68	2.68±0.78
HDL-C/(mmol·L^{-1})	1.34±0.40	1.23±0.31[1)]
血糖/(mmol·L^{-1})	5.36±0.68	5.69±1.51[1)]
尿酸/(μmol·L^{-1})	323.45±81.56	338.19±177.83
尿素氮/(mmol·L^{-1})	5.31±1.31	7.91±29.86
肌酐/(μmol·L^{-1})	69.48±14.52	73.69±20.77

与单纯高血压组比较，1) $P<0.05$。

2.2 血浆 Hcy、ADMA 水平的比较

高血压合并冠心病组血浆 Hcy 及 ADMA 水平均高于单纯高血压病组[分别为（13.47±4.18）μmol/L：（11.73±2.48）μmol/L；（12.01±2.32）μmol/L：（8.78±1.55）μmol/L，$P<0.05$]。各亚组血浆 Hcy 与 ADMA 的比较见表 2。

进一步根据血浆 Hcy 水平分组后，对各组患者的血浆 Hcy 及 ADMA 水平进行比较，结果显示，血浆 Hcy 在非 H 型高血压组与 H 型高血压组、非 H 型高血压组与非 H 型高血压合并冠心病组、非 H 型高血压组与 H 型高血压合并冠心病组、H 型高血压组与非 H 型高血压合并冠心病组、H 型高血压组与 H 型高血压合并冠心病组、非 H 型高血压合并冠心病组与 H 型高血压合并冠心病组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。血浆

ADMA 水平在非 H 型高血压组、H 型高血压组、非 H 型高血压合并冠心病组、H 型高血压合并冠心病组呈逐渐升高趋势，且各组间血浆 ADMA 水平进行两两比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 2　各亚组血浆 Hcy 与 ADMA 的比较

Table 2　The comparison of plasma Hcy and ADMA in each subgroup　　μmol/L，$\bar{x}\pm s$

组别	例数	ADAM	Hcy
非 H 型高血压亚组	20	7.75±1.67	8.85±0.56
H 型高血压亚组	46	9.22±1.28[1)]	12.98±1.87[1)]
非 H 型高血压合并冠心病亚组	52	10.15±1.30[1)2)]	8.21±0.78[1)2)]
H 型高血压合并冠心病亚组	104	12.94±2.16[1)2)3)]	16.10±2.24[1)2)3)]

与非 H 型高血压亚组比较，[1)] $P<0.05$；与 H 型高血压亚组比较，[2)] $P<0.05$；与非 H 型高血压合并冠心病亚组比较，[3)] $P<0.05$。

2.3　相关性分析

Pearson 相关分析显示，高血压合并冠心病组血浆 ADMA 水平与患者性别、年龄、吸烟、Hcy 水平均存在相关性（r 分别为 −0.20、0.34、0.22、0.76，均 $P<0.05$），在控制性别、年龄及吸烟后，血浆 ADMA 与 Hcy 水平仍存在相关性（$r=0.74$，$P<0.01$）。进一步行多元逐步回归分析发现，血浆 ADMA 水平与患者年龄、血浆 Hcy 水平有线性回归关系，回归系数、标准化回归系数分别为 0.07，0.02，$P<0.01$；0.27，0.43，$P<0.01$。提示血浆 Hcy 水平对血浆 ADMA 水平影响略大。

3　讨论

动脉粥样硬化是一种发生在全身动脉系统的常见疾病，是由于脂质、巨噬细胞和平滑肌细胞的积聚导致动脉壁增厚，最终导致动脉血流受阻，是冠状动脉疾病和脑血管疾病分别导致心脏病发作和脑卒中的主要病理生理基础。动脉粥样硬化性心脑血管疾病是全球死亡和残疾的主要原因之一，严重威胁人类健康与生命。近年来，越来越多的国内外研究表明，血浆 Hcy 是多种动脉粥样硬化性心血管疾病的一个独立危险因子[4-5]。有文献指出，高 Hcy 与高血压对促进心脑血管疾病的发病具有协同作用，使心脑血管疾病发生的风险明显增加[6-7]。本研究发现，高血压合并冠心病患者血浆 Hcy 水平高于单纯高血压病组，提示血浆 Hcy 可能参与冠心病的发生发展过程。然而，高 Hcy 在动脉粥样硬化性心血管疾病的病理生理学中的潜在作用机制尚不明确。目前认为 Hcy 在心脑血管疾病病理生理中的作用机制主要有：促进超氧化物及过氧化物的产生，激活氧化应激反应；损伤血管内皮细胞，诱发小动脉血管栓塞；刺激血管平滑肌细胞增殖，参与动脉粥样硬化过程；影响脂质代谢，导致脂肪在血管壁沉积，进一步加重动脉粥样硬化形成；抑制抗凝，促进血栓形成等[8]。

血管内皮被视为各种危险因素和血管疾病之间的第一道防线[9-10]。血管内皮功能紊乱可发生在多种心血管系统疾病及人体的正常老化过程中，是动脉粥样硬化早期形成的始动环节，在动脉粥样硬化的发生、发展及转归中扮演着重要角色。而一氧化氮是内皮细胞产生的最重要的血管活性物质，不仅是左旋精氨酸在一氧化氮合酶的催化作用下氧化生成的一种强有力的血管舒张因子，还可通过减少促炎性因子的表达抑制血管内的炎症反应，在维持血管内稳态及机体的抗动脉粥样硬化过程中扮演着重要角色[11-12]。ADMA 是人体细胞内蛋白质代谢过程的产物之一，其与左旋精氨酸的结构非常相似，可通过竞争性抑制一氧化氮合酶的活性，减少一氧化氮在血管内皮细胞的合成，进而引起血管内皮功能紊乱，被认为是最具吸引力的反映血管内皮功能的生化指标[13-14]。有研究表明血浆 ADMA 水平与动脉粥样硬化性心脑血管疾病的发生、发展有关，在疾病严重程度的评估及预后预测中也有一定的指导价值[15-16]。本研究发现，血浆 ADMA 水平在非 H 型高血压组、H 型高血压组、非 H 型高血压合并冠心病组、H 型高血压合并冠心病组呈逐渐升高趋势，对各组的 ADMA 水平进行两两比较发现各组间存在明显差异，差异均有统计学意义，提示各组患者的内皮功能损伤逐渐加重。而研究同时发现血浆 Hcy 水平在非 H 型高血压亚组与 H 型高血压亚组、非 H 型高血压合并冠心病亚组与 H 型高血压合并冠心病亚组比较明显升高，差异均有统计学意义，提示在原发性高血压病患者及高血压合并冠心病患者中血浆 Hcy 可能为血浆 ADMA 水平升高的影响因素，损伤血管内皮功能。

Hcy 与 ADMA 因甲基的转移作用在机体代谢过程中有一定的联系。Hcy 来源于必需氨基酸甲硫氨酸，是由精氨酸甲基转移酶介导的 S-腺苷甲硫氨酸转甲基化反应中的一个主要产物。而 ADMA 主要是以特异性 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体，在精氨酸甲基转移酶的作用下，蛋白或多肽中的精氨酸

残基甲基化后由蛋白水解酶分解而来，大部分经二甲基精氨酸二甲胺水解酶（DDAHs）分解生成二甲胺和瓜氨酸[17-18]。ADMA 的生成增加和代谢减少均可使血浆 ADMA 水平升高。有证据表明，血浆 ADMA 水平升高与多种传统心脑血管疾病的危险因素相关，如性别、年龄、吸烟、高血压、血脂异常、糖尿病、高同型半胱氨酸血症等，可能参与多种危险因素致动脉硬化的过程[19-20]。本研究根据原发性高血压合并冠心病组患者的血浆 Hcy 水平将其分为 H 型高血压合并冠心病亚组与非 H 型高血压合并冠心病亚组，发现 H 型高血压合并冠心病亚组患者的血浆 ADMA 水平高于非 H 型高血压合并冠心病亚组（$P<0.05$），相关性分析发现，血浆 ADMA 水平与患者性别、年龄、吸烟、Hcy 水平均存在相关性，在控制性别、年龄及吸烟等心血管病危险因素后，血浆 Hcy 仍可影响血浆 ADMA 水平，这与 Islar 等[21]的研究结果类似。

综上所述，本研究发现 H 型高血压患者及 H 型高血压合并冠心病患者血浆 ADMA 水平明显升高，且与血浆 Hcy 水平呈正相关，提示高 Hcy 血症可能通过加重血管内皮损伤参与冠心病的发生、发展过程。因此，在临床工作中加强对高血压合并冠心病患者血浆 Hcy 水平的监测，对于评估患者的血管内皮损伤程度有一定的指导价值，降低血浆 Hcy 水平可能有益于减轻血管内皮损伤，从而延缓疾病进展。目前应用于临床的治疗心脑血管疾病的药物如他汀类药物对血浆 ADMA 水平的影响尚无一致结论，本研究未对药物治疗相关资料进行统计分析，故无法排除应用药物不同所致的差异，在下一步的临床研究中可增加治疗药物相关资料以排除药物干预对结果造成的影响。另外，由于本研究样本量有限，上述结果还需大规模的相关研究进一步验证。

参考文献

[1] 胡大一，徐希平. 有效控制“H 型”高血压--预防卒中的新思路[J]. 中华内科杂志，2008，47(12)：976－977.

[2] GKALIAGKOUSI E, GAVRIILAKI E, TRIANTAFYLLOU A, et al. Clinical significance of endothelial dysfunction in essential hypertension[J]. Curr Hypertens Rep，2015，17：85－86.

[3] 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(7)：701－743.

[4] COHEN E, LEVI A, VECHT-LIFSHITZ S E, et al. Assessment of a possible link between hyperhomocysteinemia and hyperuricemia [J]. J Investig Med, 2015，63：534－538.

[5] VERDOIA M, SCHAFFER A, BARBIER L, et al. Homocysteine and risk of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary stenting[J]. J Cardiovasc Med(Hagerstown), 2015, 16：100－105.

[6] ARDUINO A, RICHARD J. Homocysteine and cardiovascular risk[J]. JACC, 2011, 58：1034－1035.

[7] 李建平，卢新政，霍勇，等. H 型高血压诊断与治疗专家共识[J]. 中华高血压杂志，2016，24(2)：123－127.

[8] SANTILLI F, DAVIÌG, PATRONO C. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase, folate status and atherothrombosis: A mechanistic and clinical perspective[J]. Vascul Pharmacol, 2016，78：1－9.

[9] GIMBRONE M A JR, GARCÍA-CARDEÑA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118：620－636.

[10] CAHILL P A, REDMOND E M. Vascular endothelium-Gatekeeper of vessel health[J]. Atherosclerosis, 2016, 248：97－109.

[11] BLACKWELL S. The biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine[J]. Ann Clin Biochem, 2010, 47(Pt 1)：17－28.

[12] MARGARITIS M, CHANNON K M, ANTONIADES C. Statins as regulators of redox state in the vascular endothelium: beyond lipidlowering[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20：1198－1215.

[13] PERTICONE F, SCIACQUA A, MAIO R, et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46：518－523.

[14] JUONALA M，VIIKARI J S, ALFTHAN G, et al. Brachial artery flow-mediated dilation and asymmetrical dimethylarginine in the cardiovascular risk in young Finns study[J]. Circulation, 2007, 116：1367－1373.

[15] BOGER R H, SULLIVAN L M, SCHWEDHELM E, et al. Plasma Asymmetric Dimethylarginine and Incidence of Cardiovascular Disease and Death in the Community[J]. Circulation, 2009, 119：1592－1600.

[16] JUNG C S, WISPEL C, ZWECKBERGER K, et al. Endogenous nitric-oxide synthase inhibitor ADMA after acute brain injury[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15：4088－4103.

[17] MORETTIN A, BALDWIN R M, COTE J. Arginine methyltransferases as novel therapeutic targets for breast cancer[J]. Mutagenesis, 2015, 30：177－189.

[18] LIU X, HOU L, XU D, et al. Effect of asymmetric dimethylarginine (ADMA) on heart failure development [J]. Nitric Oxide, 2016, 54：73－81.

[19] LEIPER J, NANDI M. The therapeutic potential of targeting endogenous inhibitors of nitric oxide synthesis[J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10：277－291.

[20] RICCIONI G, SCOTTI L, D'ORAZIO N, et al. ADMA/SDMA in elderly subjects with asymptomatic carotid atherosclerosis: values and site-specific association [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15：6391－6398.

[21] ISLAR O O, BARUTCUOGLU B, KABAROGLU C, et al. Do cardiac risk factors affect the homocysteine and asymmetric dimethylarginine relationship in patients with coronary artery diseases? [J]. Clin Biochem, 2012, 45：1325－1330.

（收稿日期：2017-03-08）