

H 型高血压的研究进展

陈文波(综述), 谭毅(审校)

作者单位: 415900 湖南, 汉寿县人民医院 ICU 科

作者简介: 陈文波(1974-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 重症医学临床。E-mail: ZCL040338@126.com

[摘要] 同型半胱氨酸(homocystein, HCY)是蛋氨酸脱甲基产生的中间代谢物, 通常血浆 HCY 水平在 $10 \mu\text{mol/L}$ 以上称为高同型半胱氨酸血症(HHCY)。H 型高血压是指血浆 HCY 水平在 $10 \mu\text{mol/L}$ 以上的原发性高血压。高血压、高 HCY 双重危险因素显著增加了心脑血管事件风险。该文综述了 H 型高血压的定义、HCY 的代谢途径、HCY 在血浆中的存在形式以及 H 型高血压的临床意义和防控策略的研究进展, 以期提高对 H 型高血压的关注, 并最终降低心脑血管事件风险。

[关键词] H 型高血压; 同型半胱氨酸; 高同型半胱氨酸血症; 控制策略

[中图分类号] R 544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)11-1117-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.11.33

Research advance of H-type hypertension CHEN Wen-bo, TAN Yi. Intensive Care Unit, the People's Hospital of Hanshou County, Hunan 415900, China

[Abstract] Homocystein(HCY) is the product of intermediary metabolism of methionine demethylation. Usually, the level of plasma HCY exceeding $10 \mu\text{mol/L}$ is called hyper-homocysteinemia(HHCY). The essential hypertension with HHCY is defined as H-type hypertension. Hypertension and HHCY as double risk factors significantly increased the risk of cardiovascular and cerebrovascular events. This paper provides an overview of the definition of H-type hypertension, the metabolic pathways of HCY, existence forms of HCY in the plasma, clinical significance and control strategy of H-type hypertension, in order to improve cognition and attention on H-type hypertension and eventually reduce the risks of cardiovascular and cerebrovascular events.

[Key words] H-type hypertension; Homocystein; Hyper-homocysteinemia; Control strategy

同型半胱氨酸(homocystein, HCY)是一种具有细胞毒性的含硫氨基酸, 系蛋氨酸脱甲基产生的中间代谢产物^[1]。业已证实, 高 HCY 水平与心脑血管疾病、糖尿病、外周血管病、神经系统退行性疾病等发病高度相关。HCY 已成为心脑血管疾病的危险因素及预测指标^[2]。高 HCY 与高血压双重危险因素显著增加了心脑血管事件风险, 大于两种因素的简单叠加^[3]。本文拟综述 H 型高血压的定义、HCY 的代谢途径、HCY 在血浆的存在形式以及 H 型高血压的临床意义与防控策略, 以期提高对 H 型高血压的关注。

1 H 型高血压的定义

血浆 HCY 水平在 $10 \mu\text{mol/L}$ 以上者, 称为高同型半胱氨酸血症(HHCY)^[4]。高血压伴 HCY 升高被定义为 H 型高血压^[5]。研究表明 HCY 水平 $>18 \mu\text{mol/L}$ 者, 患高血压的危险性几乎可增加 3 倍, HCY 每增

高 $5 \mu\text{mol/L}$, 男性和女性的收缩压和舒张压分别增加 0.5 mmHg 和 0.7 mmHg ^[5]。依据血浆 HCY 升高程度, 目前, 一般将 HHCY 分为三种: 轻度($16 \sim 30 \mu\text{mol/L}$)、中度($31 \sim 100 \mu\text{mol/L}$)及重度($>100 \mu\text{mol/L}$)。临床上, 重度常系遗传性酶缺陷的纯合子, 轻中度则较为多见。

2 HCY 的代谢与存在形式

2.1 HCY 的代谢途径 HCY 主要通过两种途径进行代谢, 即甲基化途径和转硫途径。甲基化途径: 约 50% 的 HCY 经此途径合成甲硫氨酸; 转硫途径: 另约 50% 的 HCY 经转硫途径不可逆生成半胱氨酸和 α -酮丁酸, 此过程需维生素 B6 依赖的胱硫醚 β 合成酶(CBS)的催化^[6]。此外, 释放到细胞外基质是处理细胞内 HCY 的途径之一, 与细胞内蛋氨酸途径密切相关, 其释放受蛋氨酸合成酶活性和 CBS 活性的影响。

2.2 HCY 在血浆中的存在形式 HCY 在血浆中有三种存在形式: HCY、双硫 HCY 和 HCY-半胱氨酸。在人体内游离型 HCY 很少, 约 75% ~ 90% 通过二硫键和白蛋白结合, 形成混合型的二硫化物, 游离型 HCY 和结合型合称总 HCY (THCY)。血浆 HCY 升高的原因有遗传性疾病和遗传因素、B 族维生素 (叶酸、B₆ 及 B₁₂) 缺乏、雌激素缺乏等^[6]。

3 H 型高血压的临床意义

3.1 H 型高血压与脑卒中 H 型高血压患者血中 HCY 升高可损伤大脑并引发精神、神经功能失常^[7]。Bos 等^[8]研究发现, HHCY 与颈动脉狭窄及血栓形成密切相关, 是脑缺血复发的一个重要的危险因素。Wald 等^[9]认为, 高血压和高 HCY 是脑卒中发生最重要的两个危险因素。荟萃分析显示 HCY 的高低对卒中发生风险的影响大于冠心病 (CHD)^[10]。金凤艳等^[11]研究表明, 高血压患者血浆 HCY 水平升高是卒中复发和脑血管事件再发风险增高的独立危险因素。近期, Towfighi 等^[12]在调整了多个协变量后发现, HHCY 者脑卒中高于 HCY 正常者 ($OR = 1.52, 95\% CI = 1.01 \sim 2.29, P = 0.045$), 同时, 高血压合并 HHCY 的患者脑卒中发生率高于无高血压或 HHCY 者。

3.2 H 型高血压与冠心病 Lümann 等^[1]对 11 项系统性评价进行分析, 结果仅 1 项评价支持 HCY 增高可能是 CHD 的危险因素, 其余 10 项评价均认为 HCY 可能是 CHD 的预测因子。Nilsson 等^[13]认为 HHCY 水平是 CHD 新的、重要的独立危险因素之一。Humphrey 等^[14]的荟萃分析表明, HCY 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$, 冠心病事件增加 20%, 且独立于 CHD 传统危险因素。Girelli 等^[15]的前瞻性研究报告冠状动脉旁路移植术患者 350 例, 随访 58 个月, 死亡 33 例, 其中 25 例死于心血管事件, 结果表明, HHCY 是冠状动脉旁路移植术患者死亡的独立预测因子 ($RR = 5.02, 95\% CI = 1.88 \sim 13.42, P = 0.001$)。新近对急性心肌梗死患者的研究^[16]表明, 血浆 HCY 与肌钙蛋白 I 水平呈正相关 ($r = 0.273, P < 0.001$)。Wan 等^[17]研究发现, HHCY 能抑制干细胞因子诱导的心脏干细胞的归巢而影响心肌梗死后心肌细胞的修复, 从而影响预后。Kirilov 等^[18]研究表明, 升高的 HCY 可通过一系列分子机制, 促进冠状动脉粥样硬化和血栓形成, 加重斑块的不稳定性并最终导致 CHD。

3.3 H 型高血压基因型 N5, 10-亚甲基四氢叶酸还原酶 (N5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) 是 HCY 代谢过程中的关键酶, 其基因多态

性与脑卒中风险密切相关。MTHFR 活性减弱或消失, 可导致血浆 HCY 代谢失常, 引起 HHCY。Toffoli 等^[19]认为, MTHFR 的基因多态性与多种疾病相关, 当 MTHFR677C→T 置换, 引起相应的氨基酸编码改变, 进而导致酶稳定性降低, 使 HCY 代谢受阻引起 HCY 升高, 故 TT 基因型患者血浆 HCY 水平显著升高, 其发生缺血性心脏病及缺血性脑卒中的风险较 CC 基因型者显著增加。我国人群的 TT 基因型的携带率约为 25%, 远高于西方国家 10% ~ 16%。TT 基因型与脑卒中的发生呈显著正相关^[20]。

4 H 型高血压的防控策略

现已证明, H 型高血压是心脑血管疾病的重要危险因素。高血压与 HHCY 在导致心脑血管事件上具有协同作用和双重危险。因此, 防控 H 型高血压对减少心脑血管疾病具有重要意义。

4.1 早期发现早期干预 在未发现高血压、HHCY 前, 重视“O 级预防”, 即更早期预防、更早期发现、更经济、有效、安全地用药^[20]。如坚持运动锻炼, 保持良好生活方式, 定期进行健康体检等。H 型高血压的预防和早诊早治是目前看来最具成本效益的防控策略。

4.2 进一步开展 H 型高血压和 TT 基因型筛查 目前, 我国高血压患者中合并 HHCY 的比例高达 75%^[20]。业已证实, TT 基因型发生缺血性心脏病和缺血性脑卒中的风险较高, 其血浆 HCY 水平高、叶酸水平低。我国北京市海淀区及深圳市南山区已率先开展了这方面的社区筛查, 从单一因素的和多重危险因素的发现和综合干预, 应是高血压防控的进步, 具有积极的临床意义。Holmes 等^[21]近期的研究肯定了叶酸可降低 HCY, 减少 MTHFR677C→T 基因变异导致卒中的危险。另一方面, 在临床工作中, 对高危人群进行常规或绑定健康体检项目进行血浆 HCY 水平的检测, 从而使 H 型高血压患者及早获益。

4.3 坚持开展综合干预 综合干预包括生活方式干预与药物干预。H 型高血压的药物干预重点关注降血压、降 HCY。我国学者研发的依那普利叶酸片 (依叶片) 复方制剂, 可同时降低血压和 HCY, 具有重要临床意义。Wang 等^[22]在荟萃分析中发现, 补充叶酸可使 HCY 下降超过 20%, 进而使脑卒中风险下降 25%。Albert 等^[23]的一项随机研究表明, 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 类降压药物和叶酸在减少心血管事件上具有明显的协同作用 ($P = 0.03$)。这为依叶片的临床应用和研究提供了新证据。Lonn

等^[24]在确认叶酸预防卒中有效的 ASHOPE-2 的研究中证实,65% 的患者使用 ACEI 类药物,卒中风险可显著下降 25%。进一步为依叶片综合干预 H 型高血压、降低脑卒中发病率提供了又一证据。陶国枢^[25]认为,脑卒中患者应用依叶片的控制目标:(1)控制血压,一般应该达到 $\leq 140/90$ mmHg;(2)控制 HCY 水平,应 ≤ 6.3 $\mu\text{mol/L}$ 。糖尿病患者应用依叶片的目的:(1)控制血压;(2)控制蛋白尿。肾病早期阶段(微量白蛋白尿期),不论有无高血压,依叶片属于减少尿白蛋白的首选药物。但是,近期的一些大型研究在有关冠状动脉终点事件、心血管死亡及全因死亡方面显示不同的结果,例如 2010 年,研究观察的 12 064 例,随访 6、7 年的 SEARCH 研究,其治疗组和对照组发生主要心血管事件分别为 25.5% 和 24.8%^[26]。Clarke 等^[27]入选 37 485 例、随访 5 年左右的荟萃分析显示,叶酸治疗不能减少主要冠状动脉事件[RR 及 95% CI 治疗组和对照组分别为 1.01(0.96~1.07)和 1.03(0.96~1.10)]。Zhou 等^[28]检索科学网数据库和 PubMed 数据库中的相关研究,对符合标准 47 921 例入选对象进行固定效应模型并作逐步多元回归模型分析,结果显示心血管死亡及全因死亡无明显降低。目前,这方面的研究尚在进行中,值得临床高度关注。

综上所述,H 型高血压是一类新型高血压,在我国成人高血压中占较高的比例,其与脑卒中、CHD 具有明显相关,并对其预后构成影响。在防控策略上,及早发现危险因素,及时采取综合干预措施是十分必要的。依叶片在降血压、降 HCY 上已取得初步循证医学证据和临床效果,值得进一步研究和关注,从而使广大 H 型高血压患者获益。

参考文献

- 1 Lühmann D, Schramm S, Raspe H. The role of Homocysteine as a predictor for coronary heart disease[J]. GMS Health Technol Assess, 2007,3:Doc11.
- 2 Yilmaz N, Cicek HK, Celik A, et al. Diagnostic value of homocysteine, C-reactive protein and bilirubin for coronary artery disease[J]. East Mediter Health J, 2007,13(3):522-535.
- 3 霍勇. H 型高血压转化医学实践[N]. 中国医学论坛报, 2012-09-20(C12 版).
- 4 Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association council on stroke; co-sponsored by the council on cardiovascular radiology and intervention; the American academy of neurology affirms the value of this guideline[J]. Circulation, 2006,113(10):e409-e449.
- 5 Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics-2006 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee[J]. Circulation, 2006, 113(6):e85-e151.
- 6 查锡良,周春燕,主编. 生物化学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:199-202.
- 7 Sachdev P. Homocysteine and neuropsychiatric disorders[J]. Rev Bras Psiquiatr, 2004,26(1):50-60.
- 8 Bos MJ, Van Goor ML, Koudstaal PJ, et al. Plasma homocysteine is a risk factor for recurrent vascular events in young patients with an ischaemic stroke or TIA[J]. J Neurol, 2005,252(3):332-337.
- 9 Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ, 2002,325(7374):1202-1206.
- 10 Wald DS, Wald NJ, Morris JK, et al. Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence[J]. BMJ, 2006, 333(12):1114-1117.
- 11 金凤艳,张哲成. “H”型高血压与脑卒中患者脑血管事件再发风险的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2010,27(11):976-979.
- 12 Towfighi A, Markovic D, Ovbiagele B. Pronounced association of elevated serum homocysteine with stroke in subgroups of individuals: a nationwide study[J]. J Neurol Sci, 2010,298(1-2):153-157.
- 13 Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Elevated plasma homocysteine concentration in presence of elderly patients with mental illness is mainly related to the presence of vascular disease and not the diagnosis[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2007,24(3):162-168.
- 14 Humphrey LL, Fu R, Rogers K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. Mayo Clin Proc, 2008,83(11):1203-1212.
- 15 Girelli D, Martinelli N, Olivi O, et al. Hyperhomocysteinemia and mortality after coronary artery bypass grafting[J]. Plos One, 2006, 1:e83.
- 16 Alam N, Khan HI, Chowdhury AW, et al. Elevated serum homocysteine level has a positive correlation with serum cardiac troponin I in patients with acute myocardial infarction[J]. Bangladesh Med Res Counc Bull, 2012,38(1):9-13.
- 17 Wan J, Deng Y, Guo J, et al. Hyperhomocysteinemia inhibited cardiac stem cell homing into the peri-infarcted area post myocardial infarction in rats[J]. Exp Mol Pathol, 2011,91(1):411-418.
- 18 Kirilov G, Zacharieva S, Alexandrov AS, et al. Increased plasma endothelin level as an endothelial marker of cardiovascular risk in patients with active acromegaly: a comparison with plasma homocysteine[J]. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2009,31(7):457-461.
- 19 Toffoli G, de Mattia E. Pharmacogenetic relevance of MTHFR polymorphisms[J]. Pharmacogenomics, 2008,9(9):1195-1206.
- 20 霍勇,徐希平. 加强 H 型高血压的防治[J]. 健康指南, 2012, (208):8-9.
- 21 Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR geno-

- type, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 378(9791):584-594.
- 22 Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis[J]. *Lancet*, 2007, 369(9576):1876-1882.
- 23 Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effect of folic acid and vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2008, 299(17):2027-2036.
- 24 Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15):1567-1577.
- 25 陶国枢. 高度重视 H 型高血压的防治[J]. *健康指南*, 2013, (217):58-60.
- 26 Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Armitage JM, Bowman L, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2010, 303(24):2486-2494.
- 27 Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(18):1622-1631.
- 28 Zhou C, Wu J, Fang S, et al. Meta-analysis of B vitamin supplementation on plasma homocysteine, cardiovascular and all-cause mortality[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(2):314.
- [收稿日期 2013-06-18][本文编辑 谭毅韦颖]

新进展综述

盆底功能障碍性疾病的研究进展

凌丹(综述), 赵仁峰(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇科

作者简介: 凌丹(1974-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤和盆底功能障碍性疾病的诊治。E-mail: lingdanm@126.com

[摘要] 随着社会人口的老龄化, 女性盆底功能障碍日益突出, 严重影响中老年妇女的健康和生活质量, 盆底功能障碍性疾病的早期诊断和及时治疗极为重要。近年来, 随着各种治疗手段尤其补片技术的发展, 盆底功能障碍性疾病的治疗有了新进展。该文就盆底功能障碍性疾病的发病原因、诊断、治疗方案的研究新进展进行综述。

[关键词] 盆底功能障碍; 研究进展

[中图分类号] R 711 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2013)11-1120-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.11.34

The research progress of pelvic floor dysfunction disease LING Dan, ZHAO Ren-feng. Department of Gynecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] With the aging of our population, the female pelvic floor dysfunction(PFD) have become increasingly prominent, seriously affecting middle-aged women's health and quality of life. Early diagnosis and prompt treatment is extremely important for PFD. In recent years, along with a variety of treatments, especially patch technology, treatment of PFD disease has been new progress. In this paper, new progress of etiology, diagnosis, treatment options in PFD disease are reviewed.

[Key words] Pelvic floor dysfunction(PFD); Research progress

女性盆底功能障碍(female pelvic floor dysfunction, FPFDD)是指各种病因导致的盆底支持薄弱, 进而盆腔脏器移位连锁引发其他盆腔器官的位置和功能异常。其中包括盆腔器官脱垂(pelvic organ pro-

lapsed, POP)、尿失禁、粪失禁、性功能障碍、慢性盆腔疼痛^[1]。FPFDD是影响人类生活质量的五大慢性疾病之一, 亦称为社交癌。FPFDD是一个在全球范围内日益受到重视的社会卫生问题, 随着社会人口