

H 型高血压患者颈动脉粥样硬化相关危险因素分析

尚晖¹, 李勋²

(1. 无锡市第三人民医院心内科, 江苏省无锡市 214000; 2. 苏州大学附属第一医院心内科, 江苏省苏州市 215000)

[关键词] 同型半胱氨酸; H 型高血压; 危险因素; 颈动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨 H 型高血压患者发生颈动脉粥样硬化的相关危险因素。方法 纳入原发性高血压患者 240 例, 根据血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平是否 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, 分为 H 型高血压组(H 组)118 例和单纯高血压组(单纯组)122 例, 比较两组患者一般情况、生化指标、颈动脉血管壁内膜-中膜厚度(IMT)和颈动脉斑块数量。采用多因素 Logistic 回归分析 H 组患者发生颈动脉粥样硬化的相关危险因素。结果 H 型高血压患者在性别构成、冠心病病史、脑卒中病史、收缩压、脉压、Hcy、低密度脂蛋白(LDL)、尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)、尿酸(UA)、颈动脉斑块形成、斑块数、IMT、斑块数 ≥ 3 个、50% 狭窄的检出率等方面均高于单纯组($P < 0.05$)。Logistic 多元回归分析显示, H 型高血压患者颈动脉 IMT 与高龄、吸烟和高 LDL 显著相关($P < 0.05$), 危险度分别为 1.282 (95% CI 1.133 ~ 1.451)、6.663 (95% CI 1.200 ~ 20.669) 和 4.301 (95% CI 1.199 ~ 15.434); 斑块形成与高龄、男性和超重显著相关($P < 0.05$), 危险度分别为 1.150 (95% CI 1.069 ~ 1.238)、3.496 (95% CI 1.353 ~ 9.033) 和 1.244 (95% CI 1.014 ~ 1.526)。结论 H 型高血压患者颈动脉 IMT 与高龄、吸烟和高 LDL 显著相关; 斑块形成则与高龄、男性和超重显著相关。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

Risk factors of carotid atherosclerosis in patients with H-type hypertension

SHANG Hui¹, LI Xun²

(1. Department of Cardiology, the Third People's Hospital of Wuxi, Wuxi, Jiangsu 214000, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu 215000, China)

[KEY WORDS] homocysteine; H-type hypertension; risk factors; carotid atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the carotid atherosclerosis risk factors of H-type hypertension. **Methods** A total of 240 hospitalized patients with primary hypertension from January 2017 to January 2018 were selected. According to the plasma homocysteine (Hcy) level, participants were divided into H-type hypertension group (H-group, plasma Hcy $>10 \mu\text{mol/L}$) with 118 cases and simple group (plasma Hcy $\leq 10 \mu\text{mol/L}$) with 122 cases. Patients' general information, biochemical index, carotid intima-media thickness (IMT), carotid atherosclerotic plaques and the condition of carotid stenosis, were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of carotid atherosclerosis in H-group patients. **Results** Male composition, coronary heart disease history, stroke history, mean systolic blood pressure, pulse pressure, plasma Hcy, low density lipoprotein cholesterol (LDL), urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) and uric acid (UA) levels, the detection rate of the carotid IMT, plaque formation, IMT, the plaque number ≥ 3 , carotid stenosis $>50\%$ in H group were significantly different from simple group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis demonstrated that aged, smoking history, high LDL were significantly associated with carotid IMT in H-type hypertension patients, with OR values 1.282 (95% CI 1.133 ~ 1.451), 6.663 (95% CI 1.200 ~ 20.669), 4.301 (95% CI 1.199 ~ 15.434) respectively. Moreover, aged, overweight, high LDL with OR values 1.150 (95% CI 1.069 ~ 1.238), 3.496 (95% CI 1.353 ~ 9.033), 1.244 (95% CI 1.014 ~ 1.526) were significantly associated with plaque formation. **Conclusions** Aged, smoking history, high LDL were significantly associated with carotid IMT of H-type hypertension patients. Aged, overweight, high LDL had significant effect on the progression of plaque formation.

同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)于1932年首次被发现,1969年Mc Cully^[1]首次报道高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)可能是动脉粥样硬化(As)及其相关心脑血管事件的危险因素。随后的大量国内外研究证明HHcy是导致心脑血管事件,尤其是急性冠状动脉综合征及急性脑梗塞的独立危险因素^[2]。2008年中国研究人员提出原发性高血压合并HHcy(Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$)即为H型高血压的概念^[3],约占中国成年高血压患者的75%^[4],据此估算中国有1.5~2.0亿H型高血压患者。本研究选择原发性高血压患者,根据血浆同型半胱氨酸水平将患者分为H型高血压患者与非H型高血压患者并比较两者的一般临床资料,包括血脂、血尿素、肌酐和尿素氮等生化指标以及颈动脉超声结果,探讨H型高血压病患者的临床特点、颈动脉壁结构变化和颈动脉粥样硬化的危险因素。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年1月住院明确诊断为原发性高血压的患者共240例,诊断符合《中国高血压防治指南2010》^[5],在未使用降压药物的情况下,非同日3次测量血压,平均收缩压(systolic blood pressure, SBP) $\geq 140 \text{ mmHg}$ 和(或)平均舒张压(diastolic blood pressure, DBP) $\geq 90 \text{ mmHg}$;或者患者既往有高血压病史,目前正在使用降压药物。根据血浆Hcy水平是否 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$,分为H型高血压组(H组)和单纯高血压组(单纯组),分别为118例和122例。病例排除标准:(1)继发性高血压;(2)甲状腺功能异常、严重贫血、低蛋白血症、风湿性疾病、恶性肿瘤、严重的心肺、肝肾功能障碍;(3)近期(3个月内)服用过叶酸、苯妥因钠、B族维生素、卡马西平、环孢素、甲氨蝶呤、左旋多巴等影响Hcy水平的药物;(4)入院后未进行生化检查,颈动脉闭塞、颈动脉血管畸形、近期颈部手术不能行B超检查。

1.2 一般资料收集

详细记录患者的一般临床资料,包括年龄、性别、血压、吸烟史、冠心病史、糖尿病和脑卒中史、高血压病程、体质指数(BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 为超重)、吸烟(连续或累积吸烟6个月及以上者)等情况。

1.3 生化指标收集

搜集所有患者入院后24h内的生化检查结果,包括Hcy、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇

(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、尿素氮(urea nitrogen, BUM)、肌酐(creatinine, Cr)和血尿酸(uric acid, UA)。

生化指标的检测使用美国贝克库尔特公司生产的BECKMAN COULTER-AU5800自动化分析仪,其试剂、质控品、校准物及稀释液购自南京奥林生物科技有限公司。异常范围为:Hcy $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, TG $\geq 1.89 \text{ mmol/L}$, TC $\geq 5.7 \text{ mmol/L}$, LDLC $> 3.1 \text{ mmol/L}$, HDLC $< 0.78 \text{ mmol/L}$, BUM $\geq 105 \mu\text{mol/L}$, Cr $\geq 7.14 \text{ mmol/L}$, UA $\geq 450 \mu\text{mol/L}$ 。

1.4 颈动脉超声检查

搜集所有患者颈动脉B超测量值,包括颈动脉内膜-中膜厚度(intima-media thickness, IMT)、斑块数量、50%以上狭窄等。所有患者入院48h内由我院超声科专科医师使用德国西门子公司生产的西门子2000彩色多普勒超声诊断仪,探头频率12MHz,于颈总动脉膨大处近心端10~20mm处,左右各测量2次,测量4次的平均值为该患者的颈动脉内膜-中膜厚度(IMT)。

颈动脉IMT增厚及动脉粥样斑块的超声诊断标准:颈动脉IMT $\geq 0.8 \text{ mm}$ 为血管IMT增厚;血管横断面及纵断面扫描时可见局部隆起增厚突入管腔、突入管腔的血流缺损或IMT $\geq 1.2 \text{ mm}$ 为动脉粥样斑块形成。颈动脉狭窄率=(1-颈动脉最狭窄处血流宽度/颈动脉膨大处内径) $\times 100\%$;狭窄评估标准:1% $\leq$ 狭窄率 $< 50\%$ 为轻度狭窄,狭窄率 $\geq 50\%$ 为中重度狭窄,无血流信号为血管闭塞。

1.5 统计学方法

使用SPSS 23.0软件进行统计学分析。分类资料使用频数和百分位数表示,采用卡方检验进行组间比较;计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较使用独立样本 t 或卡方检验。使用Logistic二元回归分析IMT增厚和斑块形成的独立危险因素。本文中所用统计分析均为双侧检验, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较

H组在男性占比、冠心病病史、脑卒中病史、收缩压和脉压均明显高于单纯组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表1)。而在年龄构成、体质指数、吸烟史、糖尿病病史、舒张压和高血压病程等方面两组

间差异均无统计学意义。

表 1. 单纯组和 H 组高血压患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data in H-group and simple group

项目	单纯组 (n=122 例)	H 组 (n=118 例)	t/χ^2	P
年龄(岁)	60.88±7.11	61.03±7.14	0.160	0.873
<60 岁[例(%)]	57(46.7)	57(48.3)	0.014	0.907
≥60 岁[例(%)]	65(53.3)	61(51.7)		
男性[例(%)]	50(41.0)	65(55.1)	4.231	0.040
BMI(kg/m ²)	24.43±2.38	24.47±2.48	0.141	0.888
吸烟史[例(%)]	43(35.2)	40(33.9)	0.007	0.933
糖尿病病史[例(%)]	33(27.0)	35(29.7)	0.093	0.760
冠心病病史[例(%)]	9(7.4)	20(16.9)	4.312	0.038
脑卒中病史[例(%)]	13(10.7)	25(21.2)	4.233	0.040
收缩压(mmHg)	136.32±17.62	145.57±18.29	3.991	<0.001
舒张压(mmHg)	80.75±11.06	83.30±11.25	1.768	0.078
脉压(mmHg)	57.57±7.75	62.27±8.39	6.432	<0.001
高血压病程(年)	9.28±6.34	9.97±5.50	0.902	0.368

2.2 两组生化指标的比较

两组高血压患者 TG 和 TC 水平差异无统计学意义。H 组高血压患者的 Hcy、LDLC、HDL、BUN、Cr 和 UA 水平均显著高于单纯组($P<0.05$, 表 2)。

表 2. 单纯组和 H 组高血压患者的生化指标比较

Table 2. Comparison of biochemical indicators in H-group and simple group

项目	单纯组 (n=122 例)	H 组 (n=118 例)	t/χ^2	P
Hcy(μmol/L)	7.17±1.86	21.26±7.90	19.150	<0.001
TG(mmL/L)	1.84±1.02	1.87±1.03	0.249	0.803
TC(mmL/L)	4.77±1.10	4.87±1.13	0.740	0.460
LDLC(mmL/L)	2.43±0.30	2.87±0.50	8.357	<0.001
HDL(mmL/L)	1.29±0.38	1.16±0.37	-2.734	0.007
BUN(μmol/L)	5.53±1.55	6.54±1.67	4.859	<0.001
Cr(mmL/L)	72.39±19.13	90.35±23.80	6.454	<0.001
UA(μmol/L)	318±94.35	344.47±99.15	2.040	0.042

2.3 两组颈动脉超声资料的比较

H 组高血压患者颈动脉内膜增厚、斑块形成、IMT、斑块数量、斑块数≥3 个病例数和 50% 狭窄的检出率与单纯组高血压患者比较差异有显著性($P<0.05$, 表 3)。

表 3. 单纯组和 H 组高血压患者颈动脉硬化超声指标的比较

Table 3. Comparison of carotid ultrasound in H-group and simple group

项目	单纯组 (n=122 例)	H 组 (n=118 例)	t/χ^2	P
IMT 增厚[例(%)]	48(39.3)	89(75.4)	30.417	<0.001
斑块形成[例(%)]	15(12.3)	45(38.1)	20.006	<0.001
IMT(mm)	0.77±0.18	0.91±0.23	5.236	<0.001
斑块数[例(%)]			21.706	<0.001
1 个	6(4.9)	20(16.9)	7.786	0.005
2 个	5(4.1)	11(9.3)	1.858	0.173
≥3 个	4(3.3)	14(11.9)	5.196	0.023
50% 狭窄[例(%)]	2(1.6)	10(8.5)	4.549	0.033

2.4 颈动脉粥样硬化的多因素 Logistic 回归分析

通过建立回归方程,分别以 H 型高血压患者颈动脉 IMT 增厚和斑块形成成为因变量,以年龄、性别、吸烟、BMI、TG、LDL、HDL 和尿酸为自变量进行 Logistic 回归分析。IMT 增厚的 Logistic 回归分析发现高龄、吸烟和高 LDL 最终进入回归方程($P<0.05$, 表 4)。斑块形成的 Logistic 回归分析显示高龄、男性和 BMI 进入回归方程($P<0.05$, 表 5)。

表 4. IMT 增厚相关危险因素的 Logistic 多元回归分析

Table 4. Logistic multiple regression analysis of risk factors related to intima-media thickening

相关因素	Wald	P 值	OR	95% CI
年龄	15.534	<0.001	1.282	1.133 ~ 1.451
女性	0.881	0.348	0.563	0.170 ~ 1.868
吸烟	4.703	0.030	6.633	1.200 ~ 36.669
BMI	2.148	0.143	1.217	0.936 ~ 1.584
TG	3.593	0.058	2.182	0.974 ~ 4.891
LDL	5.008	0.025	4.301	1.199 ~ 15.434
HDL	0.240	0.624	0.671	0.136 ~ 3.318
尿酸	1.605	0.205	1.005	0.997 ~ 1.012

表 5. 粥样斑块形成相关危险因素的 Logistic 多元回归分析

Table 5. Logistic multiple regression analysis of risk factors related to plaque formation

相关因素	Wald	P 值	OR	95% CI
年龄	13.855	<0.001	1.150	1.069 ~ 1.238
男性	6.678	0.010	3.496	1.353 ~ 9.033
吸烟	1.598	0.206	1.873	0.708 ~ 4.954
BMI	4.390	0.036	1.244	1.014 ~ 1.526
TG	3.710	0.054	1.572	0.992 ~ 2.491
LDL	0.137	0.711	1.203	0.452 ~ 3.200
HDL	0.027	0.870	1.111	0.317 ~ 3.889
尿酸	0.515	0.473	1.002	0.997 ~ 1.006

3 讨论

3.1 H型高血压患者临床特点与颈动脉粥样硬化

本研究中,H组高血压患者中男性的比例高于单纯组,有报道显示男性高血压患者的血浆 Hcy 水平高于女性患者^[6],HHcy 在性别中的分布差异可能与 Hcy 代谢途径中的相关维生素的浓度有关:女性血浆叶酸、维生素 B6 和维生素 B12 水平高于男性^[7],且叶酸及维生素 B12 的水平增高将有助于 Hcy 的代谢^[8]。

本研究发现 H 组高血压患者收缩压和脉压均显著较单纯组升高,但二组舒张压差异无统计学意义,可能与入选患者的平均年龄大有关(老年高血压的特点是收缩压升高为主、脉压增大)。张铁梅等^[9]报道,血浆 Hcy 水平与血压波动相关,H 型高血压患者动态血压标准差及变异系数高于非 H 型高血压患者。此外,国外的一项荟萃分析认为 HHcy 通过抑制体内硫化氢的生成,促进血管紧张素转化为强烈的缩血管物质血管紧张素 II,导致血管平滑肌收缩及血压升高^[10]。也有学者报道 Hcy 能够使血管平滑肌细胞内钙离子聚集,动脉收缩和外周循环阻力增大,引发血压升高^[11]。提示 Hcy 水平的升高与高血压的发生、发展密切相关。

H 组高血压患者的 LDLC 水平较单纯组显著升高,而 HDLC 水平则较单纯组明显降低。Hcy 水平是否能导致脂代谢紊乱的机制并不明确,国外曾有报道认为 Hcy 可以促使胆固醇由肝内向肝外转移^[12]。高 LDLC 与低 HDLC 作为心脑血管事件的危险因素,常伴随发生。有研究对 6 013 例健康人群采用多元线性回归模型分析 Hcy 与血脂水平之间的关系,发现随着 Hcy 升高,HDLC 降低而 LDLC 升高,HHcy 是 LDLC 水平升高及 HDLC 水平降低的独立危险因素^[13]。

H 组高血压患者 BUN、Cr 和 UA 水平均明显高于单纯组。有研究提示高血压患者血清 Hcy 在高血压肾脏损伤中起重要作用,血清 Hcy 与肌酐、尿素氮及尿酸水平密切相关^[14]。在肾功能不全的患者中,血清 Hcy 水平随肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的降低而升高^[15]。Hcy 水平不仅仅与 GFR 相关,肾脏中含有相关 Hcy 的代谢酶,主要包括 BHMT、CBS 和 MTHFR,都是 Hcy 代谢的关键酶,肾脏也是 Hcy 代谢的重要器官之一^[16]。所以,肾功能障碍及结构损伤导致 Hcy 代谢酶的合成减少,引起 Hcy 的浓度升高,而不是由于滤过率下

降所致升高^[17]。Hcy 与慢性肾功能不全关系密切,终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)患者血浆 Hcy 水平是健康者的 3~5 倍,且 85%~100% ESRD 患者并发 HHcy^[18]。近年有学者证实,HHcy 对肾功能的损伤是通过作用于肾小球细胞,引起肾小球硬化及其功能障碍,进而发展为 ESRD^[19]。

H 组患者的尿酸水平高于单纯组。有最新研究可证实,补充叶酸同样可以降低体内尿酸水平,提示叶酸、Hcy 和尿酸三者可能相互影响^[20]。多元回归相关性分析 2 350 名高血压患者体内同型半胱氨酸和尿酸水平,结果发现尿酸每增加 1 $\mu\text{mol/L}$,同型半胱氨酸指数水平增加 0.0005 $\mu\text{mol/L}$ ^[21]。

目前研究已证实,颈动脉 IMT 及粥样斑块形成可以提示全身动脉粥样硬化病变程度^[22],也是近年来心脑血管疾病临床工作及研究间接了解全身血管情况的重要指标。本研究发现 H 组高血压患者的颈动脉 IMT 增厚比例、斑块形成比例、IMT、斑块数量、斑块数量 ≥ 3 个的病例比例和 50% 狭窄的检出率均明显高于单纯组,且其发生冠心病、脑卒中者明显高于单纯组。Hcy 水平的升高与动脉粥样硬化性缺血性疾病发病率和心脑血管事件死亡率呈正相关。美国医学会的一项荟萃分析表明血浆 Hcy 水平每升高 5 $\mu\text{mol/L}$,脑梗塞的风险增加 59%,冠心病的风险增加 32%;而 Hcy 每下降 3 $\mu\text{mol/L}$,脑梗塞的风险下降 19%,缺血性心脏病的风​​险下降 11%^[23]。

HHcy 通过加速动脉粥样硬化产生和发展从而使冠心病和脑梗塞等心脑血管疾病发生风险增加,目前国内外学者普遍认为其可能的发病机制主要有以下几方面^[24]:(1) Hcy 参与 LDLC 及内皮细胞过氧化,加重血管壁炎症反应,破坏血管内皮结构与功能;(2) Hcy 激活血管内金属蛋白酶,加快弹性蛋白等的降解,诱发血管内皮病理性增生;(3) HHcy 活化血小板黏附、聚集等功能,诱发凝血酶原的产生,易导致附壁血栓形成^[25];(4) 血清中升高的 Hcy 可能减少内皮源性一氧化氮(nitric oxide, NO)的浓度,降低内皮细胞骨架蛋白的含量,引起内皮细胞骨架重排,损伤内皮细胞的形态和功能^[26]。

3.2 H型高血压患者颈动脉粥样硬化的危险因素分析

本研究发现,年龄与 H 型高血压患者颈动脉粥样硬化及粥样斑块形成显著相关,增龄是其独立的危险因素;性别与 H 型高血压患者粥样斑块形成显著相关,男性是其独立的危险因素。年龄与性别是属于无法干预的危险因素,老年人心脏收缩时大动

脉储存心脏搏出血液能力下降,收缩压增高而舒张压降低致脉压增大。国内有研究表明脉压增大与动脉粥样硬化明显相关,即随着高血压病人脉压的增宽,其颈动脉 IMT 逐渐增加,颈动脉粥样硬化斑块检出率也逐渐增高^[27]。H 型高血压患者中,女性颈动脉粥样硬化发病率及严重程度低于男性,分析其原因,一方面可能与男性的性别角色要承受更多的负担和精神压力,且更多的男性可能存在有害的生活方式如吸烟和大量饮酒,另一方面可能与女性体内雌激素水平高,通过适量增加内皮细胞内一氧化氮水平和抑制平滑肌细胞凋亡并恢复其功能,达到保护内皮和舒张血管,延缓动脉 IMT 纤维化及减轻炎症反应,并通过调整脂代谢减少内皮细胞内外脂质沉积有关^[28]。性别并没有进入 H 型高血压患者颈动脉 IMT 增厚的回归方程,可能提示,男性在 H 型高血压患者颈动脉硬化至粥样斑块形成的变化过程中,对后者的产生作用更大。

本研究吸烟最终进入 H 型高血压患者颈动脉 IMT 增厚多因素回归方程,提示吸烟为其独立危险因素,且其 OR 为 6.663,危险程度最高。国内类似研究发现吸烟者患冠心病的风险是不吸烟者的 4.832 倍,HHcy 者患冠心病的风险是正常 Hcy 者的 1.019 倍,有 HHcy 且吸烟者患冠心病的风险是无 HHcy 且不吸烟者的 2.473 倍^[29]。吸烟没有成为粥样斑块形成的独立危险因素,考虑可能与部分吸烟的颈动脉斑块患者在发现动脉硬化的疾病初期已戒烟有一定关系。因本研究内容的局限性,针对吸烟者群体并没有细分,戒烟相对于继续吸烟者对 H 型高血压患者颈动脉粥样硬化的进程是否有正面影响,需要进一步研究证实。类似研究表明冠心病患者行经皮冠状动脉介入治疗后,戒烟者发生主要不良心脏事件(major adverse cardiovascular events, MACE)的风险与不吸烟组无明显差异,但未戒烟组发生 MACE 事件的风险分别是不吸烟组及戒烟者的 2.42 倍和 2.02 倍^[30]。吸烟在动脉粥样硬化发生发展中的危害毋庸置疑,其主要通过几个方面起作用^[31]:烟碱可增加心脏每分钟排出量,血流加快,升高血压;引发高浓度一氧化氮造成内皮损伤;增加血液粘稠度;烟雾中含有大量自由基,并可诱发多形核白细胞产生释放大量活性氧自由基,参与全身血管氧化应激反应;影响脂代谢,LDLC 水平尤其过氧化 LDLC 水平升高,HDLC 水平减低;一氧化碳降低红细胞氧合等。

超重和肥胖已经成为全球性的问题。关于证

实肥胖($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$)是动脉粥样硬化性疾病的独立危险因素的研究比较多^[32],对于儿童的肥胖与脂代谢异常以及 Hcy 水平的相关性研究亦有报道^[33]。本研究观察到,H 型高血压患者中超重($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$)人群颈动脉 IMT 增厚及粥样斑块形成较体质量正常者均有不同程度的增加,且超重最终进入 H 型高血压患者颈动脉粥样斑块形成的多因素回归方程,是其独立危险因素,提示超重在颈动脉粥样斑块形成过程中的风险越来越高,严格控制 H 型高血压患者体质量也同样应该得到足够重视。排除年龄、性别和脂代谢异常等影响,近来研究从分子机制探讨了超重和肥胖如何致动脉粥样硬化^[34]:(1)肥胖使超敏 C 反应蛋白分泌增多;(2)内脏脂肪组织中的单核细胞和脂肪细胞可以分泌肿瘤坏死因子、血管内皮生长因子、白介素和血管紧张素原等促炎因子;(3)脂肪细胞可以分泌特异性细胞因子诸如瘦素、脂连素、抵抗素和内脏脂肪素等,这些细胞因子水平的高低可以影响其他炎症因子、损伤血管内皮细胞、调节巨噬细胞活性、增加血小板聚集和动脉血栓形成的风险等。

2012 年的全国调查结果显示中国人群高脂血症主要是 TG 增高,中国成年人有 13.1% 患有高 TG 血症,而仅有 4.9% 患有高 TC 血症^[35]。目前研究提示高 TG 血症很可能通过影响 LDLC 及 HDLC 的水平及结构参与动脉粥样硬化过程^[36]。除此之外,游离脂肪酸同样也参与了动脉壁的炎症反应,游离脂肪酸中最丰富的饱和脂肪酸软脂酸能刺激相关炎症因子的释放和产生,活化吞噬细胞功能及促进单核细胞黏附等,加剧了动脉粥样硬化的进程^[37]。动脉粥样硬化的病变起始于 LDLC 及其氧化物等损伤血管内皮细胞,并沉积于动脉壁内,刺激炎症因子释放,诱发体液免疫和细胞免疫及组织因子表达,激活磷脂酶 A2,引起内膜早期炎症反应,逐渐形成脂质条纹和脂核,继而发展成粥样斑块及纤维粥样斑块甚至破溃流入血液形成栓子。HDLC 被视为抗动脉粥样硬化的脂蛋白,可以从泡沫细胞内转运胆固醇至肝脏进行代谢,目前已证明 HDLC 还有抗炎、消除氧自由基、抗血栓形成、加速纤维蛋白溶解及保护血管内皮细胞的作用。但是低 HDL 及高 TG 并没有成为 H 型高血压患者颈动脉粥样硬化及粥样斑块形成的独立危险因素,仅高 LDLC 进入 H 型高血压患者颈动脉 IMT 增厚回归方程,可能因样本收集并非患者首诊资料,斑块患者在病程进展中其血液生化等指标可能已经得到一定干预。但本研究仍能得出高 LDLC 与 H 型高血压患者 IMT 增厚

显著相关,可以预测 H 型高血压患者颈动脉粥样硬化的发生。

综上所述,与单纯原发性高血压病相比,H 型高血压患者中男性比例高,收缩压和脉压升高更明显,更容易合并冠心病、脑卒中和肾功能不全,体内脂代谢及尿酸代谢更容易紊乱,颈动脉硬化及粥样斑块形成更为严重。H 型高血压患者颈动脉 IMT 与高龄、吸烟和高 LDLC 显著相关;颈动脉斑块形成则与高龄、男性和超重显著相关。H 型高血压在临床上应常规筛查,并根据以上影响因素进行积极干预以改善预后。本研究为单中心小样本研究,且数据收集为住院资料并非患者首诊资料,H 型高血压患者颈动脉粥样硬化的危险因素仍需大样本多中心研究。

[参考文献]

- [1] Mc Cully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis [J]. *Am J Pathol*, 1969, 56(1): 111-128.
- [2] Refsum H, Ueland PM, Nygard O, et al. Homocysteine and cardiovascular disease [J]. *Annu Rev Med*, 1998, 49: 31-62.
- [3] 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.
- [4] 李建平,霍勇,刘平,等. 马来酸依那普利叶酸片降压降同型半胱氨酸的疗效和安全性[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2007, 39(6): 614-618.
- [5] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 19(8): 701-743.
- [6] 赵雪,辛建丽,孙海玉. 不同性别高血压患者血浆同型半胱氨酸水平的差别[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(4): 68-69.
- [7] González-Gross M, Benser J, Breidenassel C, et al. Gender and age influence blood folate, vitamin B12, vitamin B6, and homocysteine levels in European adolescents: the Helena Study[J]. *Nutr Res*, 2012, 32(11): 817-826.
- [8] 冯强. 叶酸及维生素 B(12)与 H 型高血压的相关性研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2012, 33(14): 1746-1747.
- [9] 张铁梅,樊昕,徐秀英. 血 Hcy 同型半胱氨酸水平对原发性高血压患者血压变异性 and 动脉硬化影响的研究[J]. *中国医药导刊*, 2015, 17(5): 445-446,448.
- [10] The homocysteine studies collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke; a metaanalysis [J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [11] 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.
- [12] OK, Lynn EG, Chung YH, et al. Homocysteine stimulates the production and secretion of cholesterol in hepatic cells [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1998, 1393 (2-3): 317.
- [13] 郝清清,周子逸,翁浩宇,等. 健康体检人群同型半胱氨酸与血脂相关性分析[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(1): 47-51.
- [14] 石晶晶,王欢,胡元会,等. 高血压病人血清同型半胱氨酸与肾功能指标的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(2): 140-142.
- [15] 战晓丽,金惠敏. 同型半胱氨酸与慢性肾脏病的研究进展[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(4): 357-359.
- [16] Schalinske KL, Smazal AL. Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker [J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(2): 755-762.
- [17] Yi F, Li PL. Mechanisms of homocysteine-induced glomerular injury and sclerosis[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28 (2): 254-264.
- [18] Long Y, Nie J. Homocysteine in renal injury [J]. *Kidney Dis(Basel)*, 2016, 2(2): 80-87.
- [19] Hwang SY, Woo CW, Auyeung KK, et al. Homocysteine stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in the kidney via nuclear factor-kappa B activation. [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(1): F236.
- [20] Qin X, Li Y, He M, et al. Folic acid therapy reduces serum uric acid in hypertensive patients: a substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT) [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105(4): 882.
- [21] 张涛,吕纯芳,刘琨,等. 高血压患者血浆同型半胱氨酸与年龄、性别、尿酸及血脂的相关性分析[J]. *实用预防医学*, 2013, 20(7): 786-788.
- [22] Bots ML, Sutton-Tyrrell K. Lessons from the past and promises for the future for carotid intima-media thickness [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(17): 1599-1604.
- [23] The Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [24] Sen U, Mishra PK, Tyagi N, et al. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2010, 57(2-3): 49-58.
- [25] Tayama J, Munakata M, Yoshinaga K, et al. Higher plasma Homocysteine concentration is associated with more advanced systemic arterial stiffness and greater blood pressure response to stress in hypertensive patients [J]. *Hypertension Res*, 2006, 25(6): 403-409.

(下转第 984 页)

- [8] Dong C, Nurieva RI, Prasad DV. Immune regulation by novel costimulatory molecules[J]. Immunol Res, 2003, 28(1): 39-48.
- [9] Pan XC, Li L, Mao JJ, et al. Synergistic effects of soluble PD-1 and IL-21 on antitumor immunity against H22 murine hepatocellular carcinoma[J]. Oncol Lett, 2013, 5(1): 90-96.
- [10] Song MY, Park SH, Nam HJ, et al. Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8⁺ T-cell responses by soluble PD-1[J]. J Immunother, 2011, 34(3): 297-306.
- [11] 王娟, 姚刚. PD-1 信号通路在疾病治疗方面的应用[J]. 生命的化学, 2014, 34(6): 765-773.
- [12] Ansari MJ, Salama AD, Chitnis T, et al. The programmed death-1 (PD-1) pathway regulated autoimmune diabetes in nonobese diabetic (NOD) mice[J]. J Exp Med, 2003, 198(1): 63-69.
- [13] Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharp AH. The B7 family revisited[J]. Annu Rev Immunol, 2005, 23(1): 515-548.
- [14] Lee YW, Hirani AA. Role of interleukin-4 in atherosclerosis[J]. Arch Pharm Res, 2006, 29(1): 11-15.
- [15] He YE, Zhang GM, Wang XH, et al. Blocking programmed death-1 ligand-PD-1 interactions by local gene therapy results in enhancement of antitumor effect of secondary lymphoid tissue chemokine[J]. J Immunol, 2004, 173(8): 4919-4928.
- [16] Geng H, Zhang GM, Xiao H, et al. HSP70 vaccine in combination with gene therapy with plasmid DNA encoding sPD-1 overcomes immune resistance and suppresses the progression of pulmonary metastatic melanoma[J]. Int J Cancer, 2006, 118(11): 2657-2664.
- [17] 周小莉, 林尤斌, 王斐, 等. 2 型糖尿病患者并发动脉粥样硬化的影响因素分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(2): 155-157.
- (此文编辑 曾学清)

(上接第 974 页)

- [26] 彭红艳. 同型半胱氨酸致血管内皮细胞骨架肌动蛋白损伤的实验研究[D]. 广州: 暨南大学, 2008: 24-27.
- [27] 李春亚, 任颜颜, 范永省. 脉压差与老年高血压病患者动脉硬化形成的关系研究[J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(1): 36-37.
- [28] 杨欣, 丁毅. 颈动脉粥样硬化危险因素及意义的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(2): 239-241.
- [29] 王广娟, 赵颖馨, 张慧, 等. 吸烟及高同型半胱氨酸血症对冠心病的交互作用[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(3): 468-471.
- [30] 庞阳. 吸烟与冠状动脉粥样硬化程度的相关性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2018: 17-20.
- [31] 张洁琼, 任力杰, 韩漫夫, 等. 吸烟与颈动脉斑块形成及其性质的相关性研究[J]. 中国医药导报, 2014, 11(30): 26-29.
- [32] 商鲁翔. 山东省中老年人颈动脉斑块的危险因素及聚集性分析[D]. 济南: 济南大学, 2017: 29-31.
- [33] 张丽娟. 肥胖儿童血浆同型半胱氨酸的变化及其相关因素的分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2010: 20-23.
- [34] 钟华荣, 吕安康, 沈卫峰. 从分子机制探讨肥胖致动脉粥样硬化[J]. 国际心血管病杂志, 2007, 34(5): 327-330.
- [35] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
- [36] 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(5): 390-419.
- [37] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(2): 141-152.
- (此文编辑 朱雯霞)