

血浆同型半胱氨酸水平与高血压患者 血压变异性的相关性分析^{*}

海口市人民医院 陈海荣^{*} 李名兰 潘碧云 陈训春 陆士娟 王燕英,海口 570100

摘要 目的:探讨血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平与高血压患者 24 h 血压变异性(BPV)的相关性。方法:连续纳入 136 例原发性高血压患者,均接受 24 h 动态血压监测,以确定 24 h 收缩压和舒张压的变异性,同时检测血浆 Hcy 水平,分析其与收缩压和舒张压实际变异指数(ARV)之间的关系。结果:136 例患者血 Hcy 平均水平为 $(15.78 \pm 3.78) \mu\text{mol/L}$ 。身体质量指数、高血压病程、肾小球滤过率(GFR)、血 Hcy、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇与收缩压和舒张压的 ARV 均相关(均 $P < 0.05$)。肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断剂的使用、血甘油三酯水平与舒张压 ARV 密切相关(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析表明:血 Hcy 水平与 24 h 收缩压 ARV($P < 0.001$)和舒张压 ARV($P = 0.014$)密切相关。结论:血浆 Hcy 水平是 BPV 的独立预测因子。

关键词 高血压; 血浆同型半胱氨酸; 血压变异性

中图分类号 R544 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz2020405

Association between plasma homocysteine level and blood pressure variability in patients with hypertension CHEN Hai-rong^{*}, LI Ming-lan, PAN Bi-yun, CHEN Xun-chun, LU Shi-juan, Wang Yan-ying. Haikou People's Hospital, Haikou 570100, China.

Abstract Objective: To investigate the correlation between plasma homocysteine (Hcy) level and 24-h blood pressure variability (BPV) in patients with hypertension. Methods: 136 patients with essential hypertension were enrolled in this study. All patients received 24-h ambulatory blood pressure monitoring to determine the variability of 24-h systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), as well as the plasma Hcy level and its relationship with average real variability (ARV) of SBP and DBP. Results: The mean level of Hcy in all subjects was $(15.78 \pm 3.78) \mu\text{mol/L}$. Body mass index (BMI), course of hypertension, GFR, Hcy, TC, and LDL-C were all correlated with ARV of SBP and DBP ($P < 0.05$). The use of Renin angiotensin system blocker and the level of triglyceride were closely related to the ARV of DBP ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that Hcy level was closely related to ARV of 24-h SBP ($P < 0.001$) and DBP ($P = 0.014$). Conclusion: Plasma Hcy level is an independent predictor of BPV.

Key words Hypertension; Plasma homocysteine; Blood pressure variability

血浆同型半胱氨酸(Hcy)浓度异常升高($> 15 \mu\text{mol/L}$),可导致内皮细胞损伤、血管炎症和动脉粥样硬化^[1,2],可以显著增加卒中风险,尤其是高血压患者^[3,4]。研究发现,叶酸治疗能降低合并高同型半胱氨酸血症的高血压患者的卒中发生率^[5]。血压变异性(blood pressure variability, BPV)是高血压患者原发性卒中的独立预测因子^[6]。BPV 可引起血管功能障碍、动脉硬化和动脉粥样硬化,这与高同型半胱氨酸的病理生理机制相似^[7]。本文探究高血压患者血浆同型半胱氨酸水平对 BPV 的影响。

资料与方法

一般资料 选取 2017 年 1 月~2018 年 1 月海口市人民医院心血管内科及全科医学科初诊未经治疗的原发性高血压住院患者 136 例。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②诊断为原发性高血压,根据 3 次单独的门诊随诊中 2 次或 2 次以上的平均读数,休息时收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg 和/或舒张压(DBP) ≥ 90 mmHg;③未使用抗高血压药物;④入组前未测试血同型半胱氨酸水平。排除标准:继发性高血压、急性或慢性传染病、心力衰竭、急性心脑血管事件、甲状腺疾病、贫血、精神疾病或恶性肿瘤。本研究通过医院医学伦理委员会批准,且患者均知晓研究方案,并签署知情同意书。

^{*}基金项目:2018 年度海南省医药卫生科研项目(No: 1801320241A2007)

^{*}通信作者:陈海荣, E-mail: rhaichen@163.com

数据采集和血样检测 收集受试者的基本临床信息,包括年龄、性别、体重指数、吸烟状况和糖尿病病史。入院后 24 h 内,将空腹静脉血样本收集到无添加剂的真空管中(用于制备血清),或含有乙二胺四乙酸(EDTA)作为抗凝剂(用于制备血浆)。低温保存($<4^{\circ}\text{C}$),1 h 内离心分离。将血清和血浆上清液转移到新的小瓶中, -20°C 储存,待用。血浆 Hcy、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、尿酸(UA)、血肌酐(SCr)均在雅培全自动生化分析仪(C16000)上检测。用高铁血红蛋白法测定血红蛋白。采用高效液相色谱法进行糖化血红蛋白(HbA1c)分析。

动态血压监测及其变异性 在采集血液样本当天,所有受试者进行 24 h 动态血压监测。将动态血压变异性(ABPM)装置设置为在 08.00 ~ 23.00 (白天)每 20 min 测量 1 次,在 23.00 ~ 08.00 (夜间)每 30 min 测量 1 次。患者均正常生活,在测量时不要弯曲手臂。采用以下公式计算 24 h 收缩压和舒张压的实际变异(ARV)指数:

$$\text{ARV} = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |\text{BP}_{k+1} - \text{BP}_k|$$

统计学处理 使用 SPSS 22.0 统计软件包。使用 Kolmogorov-Smirnov 检验分析数据分布的正态性,正态分布的连续变量以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的连续变量以中位数(四分位数范围)表示,通过独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验进行比较。分类变量以数字和百分数(%)表示,使用 χ^2 检验。使用 Logistic 回归分析对 24 h 收缩压 ARV 和舒张压 ARV 的相关因素进行分析,有统计学意义的变量纳入到多因素分析模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 共入组 136 例患者(男 92,44 女),平均年龄(50.78 ± 11.1)岁,血浆 Hcy 平均水平为(15.78 ± 3.78) $\mu\text{mol/L}$ 。患者基本特征、实验室和血压变异性的结果,见表 1。

24 h 收缩压 ARV 和舒张压 ARV 的单因素相关性分析 将表 1 中的相关变量作为因变量,将 24 h 收缩压 ARV 和舒张压 ARV 作为自变量,进行相关性分析,结果发现,身体质量指数、高血压病程、肾小球滤过率(GFR)、血浆 Hcy、TC、LDL 与收缩压和舒张压的 ARV 均相关($P < 0.05$)。肾素-血管紧张

表 1 所有患者的人口统计学、实验室特征和血压变异性的结果

变量	数值
年龄(岁)	50.78 ± 11.1
男性[例(%)]	92 (67.6)
女性[例(%)]	44 (32.4)
身体质量指数(kg/m^2)	29.16 ± 4.53
高血压病程(年)	3 (1 ~ 20)
抗高血压药物[例(%)]	
RAS 阻断剂	66 (48.5)
β 受体阻滞剂	24 (17.6)
钙通道阻滞剂	72 (52.9)
GFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	97.57 ± 10.23
血浆 Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	15.78 ± 3.78
TG (mmol/L)	$1.32 (0.92 \sim 2.04)$
TC (mmol/L)	4.83 ± 1.35
LDL (mmol/L)	3.15 ± 0.91
HDL (mmol/L)	1.19 ± 0.32
24h 收缩压 ARV	12.33 ± 3.43
24h 舒张压 ARV	9.77 ± 2.62
24h 平均收缩压(mmHg)	122.48 ± 13.26
24h 平均舒张压(mmHg)	76.29 ± 8.50

素系统(RAS)阻断剂的使用、血 TC 水平仅与舒张压 ARV 密切相关(均 $P < 0.05$),见表 2。

24 h 收缩压 ARV 和舒张压 ARV 的多因素相关性分析 将表 1 中有统计学意义的变量作为因变量纳入到多因素分析中,结果发现,血浆 Hcy 水平与 24 h 收缩压 ARV ($P < 0.001$) 和舒张压 ARV ($P = 0.014$) 密切相关,见表 3。

讨 论

本研究发现血浆 Hcy 水平与 24 h 收缩压、舒张压 ARV 之间存在正相关。流行病学筛查研究、临床队列研究和动物实验中已经观察了血浆 Hcy 水平对血压的影响^[8]。

高同型半胱氨酸(h-Hcy)和 BPV 水平均被证明是卒中的独立预测因子^[9],本研究证实未经治疗的高血压患者 Hcy 和 BPV 之间的关系,并建议高血压患者早期检测 h-Hcy 和 BPV 水平。此外,高血压病患者应该以降低血浆 Hcy 和 BPV 水平为目标^[10]。研究表明,与单独使用依那普利相比,联合使用叶酸和依那普利可显著降低高血压患者发生首次卒中的风险^[11]。然而,叶酸对 BPV 的影响没有被评估,叶酸能预防卒中的作用是否由于其能降低 BPV 水平,有待进一步证实。研究发现,Hcy 浓度升高可降低高血压患者血管紧张素转换酶抑制剂的降压作用^[12]。

表 2 24h 收缩压 ARV 和舒张压 ARV 的单因素相关性分析

变量	收缩压 ARV			舒张压 ARV		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄	1.627	0.742 ~ 3.571	0.098	1.489	0.729 ~ 3.039	0.287
男性	1.018	0.519 ~ 1.998	0.087	1.289	0.735 ~ 2.263	0.115
女性	1.079	0.963 ~ 1.209	0.102	1.438	1.261 ~ 1.639	0.096
身体质量指数	1.093	0.938 ~ 1.274	0.042	1.160	0.995 ~ 1.351	0.039
高血压病程	1.007	0.876 ~ 1.157	0.036	1.292	1.124 ~ 1.485	0.014
RAS 阻断剂	1.015	0.919 ~ 1.122	0.096	1.384	1.252 ~ 1.530	0.041
β 受体阻滞剂	1.379	1.183 ~ 1.606	0.142	1.511	1.360 ~ 1.680	0.089
钙通道阻滞剂	1.799	1.565 ~ 2.067	0.253	1.332	1.192 ~ 1.490	0.154
GFR	1.581	1.431 ~ 1.747	0.012	1.429	1.248 ~ 1.636	0.006
血同型半胱氨酸浆 Hcy	1.293	1.163 ~ 1.437	0.003	1.752	1.564 ~ 1.963	0.002
TG	1.758	0.246 ~ 12.577	0.057	1.443	1.198 ~ 1.739	0.019
TC	1.260	0.206 ~ 7.706	0.019	1.332	0.653 ~ 2.719	0.003
LDL	1.158	0.235 ~ 5.711	0.031	1.435	0.817 ~ 2.518	0.022
HDL	1.294	0.184 ~ 9.099	0.110	1.581	1.386 ~ 1.803	0.107

表 3 24 h 收缩压 ARV 和舒张压 ARV 的多因素相关性分析

变量	24h 收缩压 ARV			24h 舒张压 ARV		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
身体质量指数	1.398	0.685 ~ 2.831	0.287	1.160	0.995 ~ 1.351	0.501
高血压病程	1.335	0.761 ~ 2.343	0.306	1.292	1.124 ~ 1.485	0.026
GFR	1.842	1.616 ~ 2.101	0.032	1.429	1.248 ~ 1.636	0.053
血浆 Hcy	1.775	1.524 ~ 2.069	<0.001	1.752	1.564 ~ 1.963	0.014
TC	1.672	1.455 ~ 1.922	0.147	1.332	0.653 ~ 2.719	0.413
LDL	1.520	1.376 ~ 1.680	0.208	1.435	0.817 ~ 2.518	0.202

本研究中,h-Hcy 与 24 h 收缩压和舒张压 ARV 密切相关,可能是由于其对动脉系统的影响。研究表明,血压动态变异性与自主神经系统有关^[13],交感神经系统被过度激活,副交感神经系统被抑制^[14]。这些发现与实验动物研究一致。在实验动物研究中发现,BPV 与心脏压力反射降低有关,大鼠的血压在交感电流阻断或交感神经切断后降低^[15]。一项关于正常血压个体中 BPV 与血浆 Hcy 水平之间关系的研究报告称,饮食盐摄入量对中枢介导的心血管反射有负面影响,导致 BPV 增加^[16]。Singh 等^[17]发现,BPV 是由交感神经平衡和动脉扩张性调节的,其升高可能部分是由于压力反射功能减弱导致大弹性动脉僵硬和顺应性降低。根据这些发现,几种机制可能都参与了高血压合并血浆 Hcy 水平升高患者的 BPV 增加。

综上所述,血浆 Hcy 水平升高的原发性高血压患者具有较高的 BPV。血浆 Hcy 水平升高与 BPV 升高之间的关系与血压水平无关。由于 BPV 对心血管系统的不良影响,高 Hcy 血症患者可能患心血管疾病的风险增加。

参考文献

- 程海涛,胡文辉.急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血 hs-CRP、FIB 及 HCY 的关系[J]. 内科急危重症杂志. 2018,24(4): 306-308.
- Roigé-Castellví J, Murphy M, Fernández-Ballart J, et al. Moderately elevated preconception fasting plasma total homocysteine is a risk factor for psychological problems in childhood[J]. Public Health Nutr. 2019;14(7):1-9.
- Wang YC, Ma DF, Jiang P, et al. Serum levels of homocysteine and circulating antioxidants associated with heart rate variability in patients with unstable angina pectoris[J]. Chin Med J (Engl). 2019; 132(1):96-99.
- Wang N, Chen M, Gao J, et al. A series of BODIPY-based probes for the detection of cysteine and homocysteine in living cells[J]. Talanta. 2019;195(4):281-289.
- Chen TY, Winkelman JW, Mao WC, et al. Short Sleep Duration Is Associated With Increased Serum Homocysteine: Insights From a National Survey[J]. J Clin Sleep Med. 2019;15(1):139-148.
- Eguchi K. Regarding the article Clinical implication of visit-to-visit blood pressure variability[J]. Hypertens Res, 2019,17(9):79-83.
- Chang JY, Jeon SB, Lee JH, et al. The Relationship between Blood Pressure Variability, Recanalization Degree, and Clinical Outcome in Large Vessel Occlusive Stroke after an Intra-Arterial Thrombectomy [J]. Cerebrovasc Dis. 2019 ;46(5-6):279-286.

(下转第 324 页)

- translational research committee of the heart failure association of the european society of cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*,2009,11(1):119-129.
- 6 Bourdillon PD, Broderick TM, Sawada SG, et al. Regional wall motion index for infarct and noninfarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: comparison with global wall motion index[J]. *J Am Soc Echocardiogr*,1989,2(6):398-407.
 - 7 沈卫峰,张奇,张瑞岩. 2015 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南解析[J]. *国际心血管病杂志*,2015,42(4):217-219.
 - 8 Ritschel V N, Seljeflot I, Arnesen H, et al. Circulating Levels of IL-6 Receptor and gp130 and Long-Term Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction[J]. *J Am Heart Assoc*,2016,5(6):e003014.
 - 9 Solheim S, Grøgaard HK, Hoffmann P, et al. Inflammatory responses after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris[J]. *Scand J Clin Lab Invest*,2008,68(7):555-562.
 - 10 Roomi MW, Kalinovsky T, Rath M, et al. Modulation of MMP-2 and MMP-9 secretion by cytokines, inducers and inhibitors in human glioblastoma T-98G cells[J]. *Oncology Reports*,2017,37(3):1907-1913.
 - 11 Selejan SR, Hewera L, Hohl M, et al. Suppressed MMP-9 activity in myocardial infarction-related cardiogenic shock implies diminished rage degradation[J]. *Shock*,2017,48(1):18-28.
 - 12 Özzhiçer S, Uluçam ZM. Association between interleukin-18 level and left ventricular mass index in hypertensive patients[J]. *Korean Circ J*,2017,47(2):238-244.
 - 13 Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*,2009,54(4):281-292.
 - 14 Bazgir A, Farazmandfar T, Salehi A, et al. Association of interleukin-18 gene promoter polymorphisms with coronary artery disease in northern Iranian population[J]. *Meta Gene*,2018,16(1):1-4.
 - 15 Jadranko S, Tokmadzic VS, Danijel K, et al. Endothelial dysfunction mediated by interleukin-18 in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting surgery[J]. *Med Hypotheses*,2017,104(1):20-24.
 - 16 Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis[J]. *Immunol Rev*,2018,281(1):138-153.
 - 17 Garg P, Kidambi A, Swoboda PP, et al. The role of left ventricular deformation in the assessment of microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*,2017,33(3):361-370.
 - 18 De SW, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials[J]. *Eur Heart J*,2017,38(47):3502-3510.
 - 19 Zhang L, Mandry D, Chen B, et al. Impact of microvascular obstruction on left ventricular local remodeling after reperfused myocardial infarction[J]. *J Magn Reson Imaging*,2017,47(2):499-510.

(2019-07-05 收稿 2020-03-23 修回)

(上接第 282 页)

- 8 Lu SS, Xie J, Su CQ, et al. Plasma homocysteine levels and intracranial plaque characteristics: association and clinical relevance in ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*,2018,18(1):200.
- 9 Qin WW, Xin ZL, Wang HQ, et al. The intervention of enalapril maleate and folic acid tablet on the expressions of the GRP78 and CHOP and vascular remodeling in the vascular smooth muscle cells of H-hypertensive rats with homocysteine[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2018,22(22):7985-7993.
- 10 Foscolou A, Rallidis LS, Tsirebolos G, et al. The association between homocysteine levels mediterranean diet and cardiovascular disease: a case-control study[J]. *Int J Food Sci Nutr*,2018,14(2):1-8.
- 11 Jungert A, Neuhauser-Berthold M. Predictors of serum cobalamin and its association with homocysteine in community-dwelling older adults[J]. *Eur J Clin Nutr*,2018,21(4):741-747.
- 12 Altun H, Kurutas EB, Sahin N, et al. The levels of vitamin D, Vitamin D Receptor, Homocysteine and complex B vitamin in children with autism spectrum disorders[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*,2018,16(4):383-390.
- 13 Yang J, Li H, Deng H, et al. Association of One-Carbon Metabolism-Related Vitamins (Folate, B6, B12), Homocysteine and Methionine With the Risk of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Oncol*,2018,31(8):493-497.
- 14 Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease[J]. *Physiol Rev*,2019,99(1):555-604.
- 15 Kaur L, Garg PR, Ghosh PK, et al. Impaired Homocysteine Metabolism Associated with High Plasma Interleukin-17A Levels a Pro-Atherogenic Marker, in an Endogamous Population of North India[J]. *Ethn Dis*,2018,28(4):525-530.
- 16 Borowczyk K, Wróblewski J, Suliburska J, et al. Mutations in Homocysteine Metabolism Genes Increase Keratin N-Homocysteinylolation and Damage in Mice[J]. *Int J Genomics*,2018,23(14):258-264.
- 17 Singh M, George AK, Homme RP, et al. Expression Analysis of the Circular RNA Molecules in the Human Retinal Cells Treated with Homocysteine[J]. *Curr Eye Res*,2018,27(21):331-337.

(2019-04-18 收稿 2020-01-21 修回)