

H 型高血压的研究现状及其进展

胡晓婷¹ 何燕^{2*}

1. 昆明市官渡区人民医院 云南 昆明 650200

2. 昆明医科大学附属延安医院, 云南省 昆明 650000

摘要: 高血压是我国常见慢性疾病之一。与西方国家相比,我国超 70% 的高血压患者同时存在高同型半胱氨酸水平和低叶酸水平。2008 年,我国提出了“H 型高血压”的概念,指同型半胱氨酸浓度 $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 的原发性高血压患者。2016 年,《H 型高血压诊断与治疗专家共识》将其定义为:原发性高血压伴随血中 Hcy 浓度 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$,高同型半胱氨酸(Hcy)是动脉粥样硬化发生、发展的一个独立危险因素。研究表明,当高血压患者伴有高 Hcy 时,心脑血管疾病的风险可能会增加。通过早期筛查、预防、早期诊断、治疗等措施,有助于降低高血压患者的心脑血管事件发生率、死亡率。本文将从疾病现状、发病机制、诊断与治疗多方面阐述 H 型高血压,旨在为临床医师诊治 H 型高血压提供参考。

关键词: H 型高血压; 高血压; 同型半胱氨酸; 研究现状

2008 年的第三次全国死因调查报告提示,心脑血管病已经成为我国首要死因。高血压作为心脑血管的首要可控因素,血压控制已成为我国防治心脑血管疾病的首要任务。脑卒中作为心血管疾病最严重的并发症,不仅对患者生命构成威胁,还可能导致身体残疾,给家庭、社会带来巨大的经济压力和心理负担。因此,高血压的筛查显得尤为重要。有学者在对高血压研究发现,我国伴高 Hcy 血症的高血压患者超 70%,且 Hcy 每升高 $5 \mu\text{mol/L}$,缺血性心肌病风险升高约 33%,脑卒中风险增加约 59%,异常增加的 Hcy 水平与心脑血管疾病的预后也有相关性^[1-3]。

同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)作为蛋氨酸和半胱氨酸的中间代谢物,相关基因异常、同型半胱氨酸代谢障碍,两者可协同促进高同型半胱氨酸血症形成,高水平同型半胱氨酸可通过氧化应激、炎症反应、内质网应激途径,抑制(NO)释放等,直接或间接对血管内皮造成损伤、内皮细胞凋亡,血管顺应性下降,促进血压升高,最终导致脑卒中等不良预后的发生^[6-8]。

综上,鉴于我国 H 型高血压患者的普遍性,本文将系统性叙述 H 型高血压的诊疗进展,为临床诊治提供参考。

1 H 型高血压的基本概念及流行病学

1.1 基本概念

2016 年《H 型高血压诊断与治疗专家共识》中将 H 型高血压定义为伴有 Hcy 升高的高血压(Hcy 浓度 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$)^[4]。多种因素与高同型半胱氨酸血症形成相关,如遗传(如 Hcy 代谢关键酶亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因突变对 Hcy 水平的影响^[5])、年龄(老年患者更易引起高 Hcy 血症)、性别(研究及临床均提示男性患者伴高 Hcy 血症的人数比女性患者更多)、生活习惯(如吸烟、饮酒、高蛋氨酸饮食)、肾功能不全、营养素缺乏等。

1.2 流行病学

2017 年中国脑卒中一级预防研究(China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT)的基线数据表明,H 型高血压在高血压患者中占比达 79.68%^[5]。2022 年的一项研究中,中国高血压患者中 H 型高血压的比例为 73.1%。普通人群中,H 型高血压的总体患病率为 26.9%。H 型高血压在超过 65 岁的老年人和男性中更常见,少数民族人群中的患病率高于汉族人群。中国西部和北部地区的 H 型高血压患病率较高^[6]。

2 H 型高血压的发病机制

2.1 H 型高血压与内皮损伤

内皮细胞位于血液、周围组织交界处,负责维持组织稳态、调节宿主免疫防御、炎症反应、血管张力与重塑以及血管生成等。它们通过分泌生物活性介质,帮助血管适应直径和壁厚,从而调节血流。高 Hcy 和高血压可能通过刺激过氧化物应激反应(ROS)的过度产生,影响线粒体功能。ROS 过度生成会导致线粒体 DNA、蛋白质、脂质氧化损伤,引发内皮细胞稳态紊乱^[7];此外,Hcy 能激活金属蛋白酶,

促进胶原蛋白的合成, 导致弹性蛋白与胶原蛋白比例失衡, 影响血管弹性, 引发血管结构重塑^[8]; Hcy 还通过内皮型 NO 失活抑制血管内皮依赖性血管舒张功能, 损害血管扩张剂对内皮来源舒张因子的反应, 导致内皮功能障碍、血管痉挛^[9]。

2.2 H 型高血压与炎症反应

研究发现炎症因子在高血压的发病、进展中扮演重要角色, 高 Hcy 能使 ROS 过度增加, 而 ROS 的主要作用就是促进炎症。高 Hcy 使 ROS 过度表达, 导致 NF- κ B 被激活, 上调基因编码促炎细胞因子 VCAM-1、ICAM-1 等表达, 通过炎症小体激活物凋亡来引起内皮损伤^[10]。Lang 等人研究发现, 使用一种 ICAM-1 中和抗体能明显降低 Ang II 灌注小鼠的高血压, 改善血管功能, 减少血管肥厚, 使血管炎症减轻^[11]。Hcy 还能促进超敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎性介质的表达, 并参与局部和全身的炎症反应。这些反应会加重血管内皮细胞损伤, 降低血管对内皮依赖性舒张物质的反应性, 增加血管阻力, 加重了血管损伤, 也提高了心脑血管疾病的发生风险^[12]。

2.3 H 型高血压与血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 主要功能是维持血管的稳定性、收缩功能, 正常情况下不会增殖, 当 Hcy 浓度过高时, 会诱导 VSMC 增殖。Hcy 通过 ERK1/2 (MAPK) 信号通路诱导金属蛋白酶 (MMP-9) 表达, 促进 VSMC 的增殖、迁移。这一过程可能导致血管的重塑, 使动脉失去弹性并增加僵硬度^[13]。Hcy 还可诱导 VSMC 中细胞内 Ca 释放, 增加胶原蛋白表达, 诱导血管反应性变化^[14]。此外, Hcy 通过降低 DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 的表达, 诱导 DNA 的低甲基化, 导致内皮细胞 (EC) 中血小板衍生生长因子 (PDGF) 的上调和旁分泌增加。这进一步促进了 VSMC 的增殖和迁移^[15]。

2.4 H 型高血压与脂质代谢异常

大部分研究认为高血压与脂质代谢异常存在联系, 当机体的脂蛋白和 Hcy 水平同时升高时, 动脉粥样硬化的风险会显著增加。Hcy 增加可能加重脂质代谢异常。Hcy 会引发机体载脂蛋白的游离氨基巯基化, LDL 大量降解, 细胞内胆固醇积累, 促使 Hcy 大量释放, 产生自由基和脂质过氧化物, 这加重了体内脂蛋白的含量^[16]。Hcy 通过抑制肝 X 受体 α 基因介导的三磷酸腺苷结合 A1/G1, 降低胆固醇外流, 促使

巨噬细胞内脂质堆积, 加速动脉粥样硬化的发生^[17]。

2.5 H 型高血压与凝血功能紊乱、血小板活化

体内凝血、抗凝机制以及纤维蛋白形成、纤溶系统之间的动态平衡, 是维持血液流通顺畅的关键。Hcy 升高会破坏机体止血、凝血和抗凝方面的动态平衡。研究表明, Hcy 可减少 NO 生成, 降低前列环素的合成, 抑制纤溶酶原激活物合成, 促进血小板聚集并抑制纤溶系统功能^[18]。Hcy 还能抑制蛋白 C 活化, 增加凝血因子 V 的活性, 或激活凝血因子 XII、V 和 X, 导致凝血功能紊乱^[19]。

3 H 型高血压的诊断及治疗

3.1 H 型高血压的诊断

建议对所有高血压患者进行 Hcy 水平的血液检查, 如果 Hcy 浓度 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$, 则可作出诊断; Hcy 浓度 $\geq 15 \mu\text{mol/L}$ 的患者, 建议进一步检测 MTHFR C677T 基因型; Hcy 水平 $> 100 \mu\text{mol/L}$, 有必要检测其他影响 Hcy 代谢的遗传突变, 如蛋氨酸合成酶和 β -胱硫醚合成酶等。H 型高血压患者, 应评估其他危险因素、靶器官损伤情况以及相关临床表现。以便制定个体化治疗方案^[4,20]。

3.2 H 型高血压治疗

3.2.1 一般治疗

生活方式: 指导患者养成健康、规律的生活习惯, 规律睡眠、确保充足的睡眠时间, 注意劳逸结合, 保持心理平衡。

饮食习惯: 保障每日盐、脂肪、蛋白质摄入均衡, 戒烟, 限饮酒, 除 外一般高血压的饮食干预方式, H 型高血压患者应增加摄入富含叶酸的食物, 例如绿叶蔬菜、豆类制品、肝脏、瘦肉、蛋类以及谷类食品^[21]。

3.2.2 药物治疗

叶酸: 天然叶酸容易因煎炒炸等烹饪方式流失损伤, 正常膳食很难 摄取 $> 0.4\text{mg/d}$ 的叶酸水平, 建议 H 型高血压患者在降压治疗基础上联合叶酸增补剂。我国一般人群补充叶酸的有效安全剂量为每天 $0.4\text{--}1.0\text{mg}$ ^[22]。专家共识推荐 H 型高血压患者应该每天补充 0.8mg , 研究表明, 0.8mg/d 降低 Hcy 的效果最佳^[23]。我国一项大规模的卒中中一级预防随机双盲对照研究显示, 依那普利 10mg 联合叶酸 0.8mg 与单独使用依那普利相比, 显著降低了首次中风的风险^[24]。此外, 在 Hcy 代谢过程中, 除叶酸外, 维生素 B6、B12 也是重要的辅助因子。这些微量元素含量降低, 可能导致 Hcy 代谢过程中酶活性下降, Hcy 水平上升, 血管内皮的损伤、

过氧化损伤,通过补充叶酸、维生素 B 群,能阻断恶性循环的启动点,利于血管内皮细胞的生长、修复,逆转因高 Hcy 引起的损害^{[25][26]}。某研究发现,叶酸联合维生素 B6 或者 B12 可以明显降低 H 型高血压患者的 Hcy、血压水平^[27]。还有研究提示在降压基础上补充维生素组 Hcy 水平显著低于未补充维生素组的 Hcy 水平^[28]。

降压药物:依那普利是治疗 H 型高血压的一线药物。依那普利叶酸片复合制剂比单独使用依那普利或依那普利与叶酸片联合使用,能够显著降低患者首次中风的发生率,约 21%^[29]。在 CSPPT 研究中,患者连续服用依那普利叶酸片 4.5 年,结果显示其疗效和安全性均较为优异。如果使用复合制剂后血压未能达标,我们仍可考虑与其他类降压药物联合使用,以确保患者血压控制到理想水平。

中医治疗:中医认为应在整体观念和辨证论治的基础上,从虚、痰浊和痰 瘀论治,能够缓解患者的临床症状、提升生存质量,降低血压、血脂、Hcy 水平并延缓病情进展。从虚论治,研究发现六味地黄丸合丹栀逍遥散^[30]、益气通脉汤^[31]、潜阳熄风汤^[32]等治疗 H 型高血压均有疗效。从痰论治,半夏白术天麻汤^[33]、健脾化痰方^[34]、复方芪麻胶囊^[35]均能有效降低血压、Hcy 水平。从痰瘀论治,研究提示,加服加味黄连温胆汤^[36]、苓芪半夏汤^[37]能够改善临床症状、降脂、降压。但对于本病的临床辨证目前仍缺乏统一、客观的证型,因此在本病的中药治疗方面无具体推荐。相关研究发现运用针灸^[38]、穴位贴敷^[39]和中医功法^[40]等,达到有效稳定血压、防止靶器官受损的目的。

H 型高血压在我国的发病率较高,虽已有大量研究对其发病机制进行了探索,但目前仍存在许多未解之谜。为了更精准地防治和降低 H 型高血压的发病率及致死率,需要更深入的研究。通过这些努力,我们有望揭示 H 型高血压的更多隐秘面,为其有效防治提供科学依据和策略。

参考文献:

[1] 李辉,肖嫦娥,游涛.缺血性脑卒中患者血清 LncRNA TSPOAP1-AS1 表达水平及临床意义[J].热带医学杂志,2022,22(04):540-543.

[2] Hua C U I, Fan W, Li F, et al. Association factors of target organ damage: analysis of 17 682 elderly hypertensive patients in China[J]. Chinese medical journal, 2011, 124(22): 3676-3681.

[3] 郝玲,田熠华,谭明,等.我国部分地区 35 ~ 64 岁

人群血浆叶酸水平与年龄性别差异比较[J].营养学报,2002,(04):352-356.

[4] 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(02):123-127

[5] Qin X, Li Y, Sun N, et al. Elevated homocysteine concentrations decrease the antihypertensive effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertensive patients[J]. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2017, 37(1): 166- 172.

[6] 梁喆,范芳芳,张岩,等.中国高血压人群中 H 型高血压的比率 and 特征及 与美国人群的比较[J].北京大学学报(医学版),2022,54(05):1028-1037.

[7] Salvio G, Ciarloni A, Cutini M, et al. Hyperhomocysteinemia: Focus on endothelial damage as a cause of erectile dysfunction[J].International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(1): 418-421.

[8] Kumar M, Tyagi N, Moshal K S, et al. GABAA receptor agonist mitigates homocysteine-induced cerebrovascular remodeling in knockout mice[J]. Brain research, 2008, 1221(7): 147-153.

[9] Toda N, Okamura T. Hyperhomocysteinemia impairs regional blood flow: involvements of endothelial and neuronal nitric oxide[J]. Pfl ü gers Archiv-European Journal of Physiology, 2016, 468(9): 1517-1525.

[10] Jakubowski H. Homocysteine modification in protein structure/function and human disease[J]. Physiological reviews, 2019, 99(1): 555-604.

[11] Lang P P, Bai J, Zhang Y L, et al. Blockade of intercellular adhesion molecule-1 prevents angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction[J]. Laboratory investigation, 2020, 100(3): 378- 386.

[12] 李寅珍,张晶文,郑永强.血清 Hcy、hs-CRP、CysC 水平在缺血性脑卒中患者脑微出血发生及预后中的应用[J].中国老年学杂志,2023,43(04):798- 802.

[13] Moshal K S, Sen U, Tyagi N, et al. Regulation of homocysteine-induced MMP-9 by ERK1/2 pathway[J]. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2006, 290(3): C883-C891.

[14] Mujumdar V S, Hayden M R, Tyagi S C. Homocyst (e)

ine induces calcium second messenger in vascular smooth muscle cells[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2000, 183(1): 28–36.

[15] Zhang D, Chen Y, Ye X, et al. Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells[J]. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2012, 53(4): 487–496.

[16] 杨萍, 刘爽, 王文霞, 等. 血液透析和血液灌流治疗药物中毒患者的临床护理观察[J]. *医学食疗与健康*, 2020, 18(13): 107–108.

[17] Bian Y, Wang K, et al. Homocysteine accelerates atherosclerosis via inhibiting LXR α - mediated ABCA1/ABCG1 - dependent cholesterol efflux from macrophages[J]. *Life sciences*, 2018, 214: 41–50.

[18] Naseri M, Sarvari G R, Esmaeeli M, et al. High doses of oral folate and sublingual vitamin B12 in dialysis patients with hyperhomocysteinemia[J]. *Journal of Renal Injury Prevention*, 2016, 5(3): 134–136.

[19] Siennicka A, Zuchowski M, Chełstowski K, et al. Homocysteine - Enhanced Proteolytic and Fibrinolytic Processes in Thin Intraluminal Thrombus and Adjacent Wall of Abdominal Aortic Aneurysm: Study In Vitro[J]. *BioMed Research International*, 2018, 2018(1): 320–324.

[20] 范芳芳, 霍勇. H 型高血压: 我国脑卒中一级预防的关键[J]. *新医学*, 2024, 55(04): 243–247.

[21] 孔娟. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(03): 283–288.

[22] Bhowmick A K, Bhattacharya M, Mitra S, et al. Morphology - property relationship in rubber-based nanocomposites: some recent developments[J]. *Advanced Rubber Composites*, 2011(1): 1–83.

[23] Wald D S, Bishop L, Wald N J, et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels[J]. *Archives of internal medicine*, 2001, 161(5): 695–700.

[24] Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. *Jama*, 2015, 313(13): 1325–1335.

[25] 李娜娜, 霍晶. 叶酸联合维生素 B₁₂ 辅助治疗对

H 型高血压的临床疗效及血管内皮功能的影响[J]. *中国食物与营养*, 2023, 29(12): 52–55.

[26] 王永, 王金福, 陈洋. 叶酸和维生素 B₁₂ 对高 Hcy 急性脑梗死患者血 Hcy 水平及神经功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(21): 21–23.

[27] 曾华钰琪, 丁妮娜, 王洪东, 等. 叶酸联合维生素 B6 或 B12 治疗 H 型高血压患者疗效的 Meta 分析[J]. *农垦医学*, 2022, 44(04): 294–301+305.

[28] 王蓉, 孙洁, 范文辉, 等. 不同时间服用阿利沙坦酯和维生素 B₆ 对高龄男性非杓型 H 型高血压患者动态血压、昼夜节律及血管内皮功能的影响研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(01): 11–16+21.

[29] 孙宁玲, 秦献辉, 李建平, 等. 依那普利叶酸片固定复方与依那普利和叶酸自由联合在 H 型高血压人群中降低同型半胱氨酸的疗效比较[J]. *中国新药杂志*, 2009, 18(17): 1635–1640.

[30] 王雁, 苏春燕, 许慧荣. 六味地黄丸合丹栀逍遥散加减及辨证施护对 H 型高血压阴虚阳亢证患者血压水平及综合疗效的影响[J]. *大医生*, 2023, 8(02): 96–99.

[31] 沈昕, 杜晓马, 华仙. 益气通脉汤联合常规西药治疗 H 型高血压患者的疗效及对血清 Hcy、Ang II 水平的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(11): 151–154.

[32] 吴允章, 李燕贞. 潜阳熄风汤联合马来酸依那普利片治疗 H 型高血压的临床研究[J]. *中国医学创新*, 2022, 19(35): 96–100.

[33] 杜郁. 半夏白术天麻汤加减治疗 H 型高血压的临床疗效[J]. *内蒙古中医药*, 2022, 41(12): 12–13.

[34] 赵璐, 闫玉琴. 健脾化痰方治疗社区 H 型高血压痰浊内蕴证临床观察[J]. *中医药临床杂志*, 2022, 34(05): 953–957.

[35] 李莹鸿, 靳利利, 黄培红, 等. 复方芪麻胶囊干预治疗对 H 型高血压患者同型半胱氨酸、瘦素水平的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(06): 676–679.

[36] 李佳奇, 刘莉, 韩宇博, 等. 加味黄连温胆汤治疗 H 型高血压痰瘀互结证患者临床疗效及对 LVMI 的影响[J]. *天津中医药*, 2023, 40(01): 14–19.

[37] 志江, 王朝阳, 汪志强. 苓芪半夏汤治疗 H 型高血压(痰瘀互结证)疗效评价[J]. *临床医药实践*, 2022, 31(09): 652–655.

[38] 刘海燕,祛浊通络法联合电针对 H 型高血压患者治疗的影响.黑龙江省,大庆 龙南康复医院,2021-08-28.

[39] 江钰,王洪霞.中药穴位贴敷治疗老年高血压病 100 例临床疗效分析 [J].新疆中医药,2019,37(05):20-22.

[40] 张婷,于涛,薛亚楠,等.养生功法防治高血压的研

究和应用 [J].辽宁中医药大学学报,2023,25(08):149-152.

作者简介:胡晓婷(1979—),女,汉族,本科,学士,研究方向:心血管内科疾病(高血压方向)、慢性疾病管理。

通讯作者:何燕(1980—),女,汉族,博士,研究方向:高血压临床和基础研究。