

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170447

# 高血压患者血浆同型半胱氨酸与血压变异的相关性

何菁, 蒋利\*, 顾北音, 徐颖杰

上海交通大学医学院附属同仁医院心内科, 上海 200336

**[摘要]** **目的:**探讨原发性高血压患者血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平与血压变异的相关性。**方法:**选择原发性高血压患者 110 例作为研究对象。测量所有患者血生化指标及动态血压水平。将入选患者按血浆 Hcy 水平分为正常 Hcy 组( $n=56$ )和高 Hcy 组( $n=54$ ),对两组患者的年龄、性别、血生化、动态血压各参数进行比较。将入选患者按照血压不同昼夜节律分为非杓型组( $n=45$ )、杓型组( $n=40$ )、极度杓型组( $n=10$ )、反杓型组( $n=15$ ),对 4 组患者的年龄、性别、血浆 Hcy、血生化进行比较。对患者血浆 Hcy 与动态血压各参数进行相关性分析。**结果:**高 Hcy 组男性比例较正常 Hcy 组高( $P<0.001$ );高 Hcy 组患者白昼、夜间、24 h 平均收缩压及平均舒张压较正常 Hcy 组高( $P<0.05$ );高 Hcy 组高密度脂蛋白较正常 Hcy 组低( $P=0.036$ ),高 Hcy 组血肌酐水平较正常 Hcy 组高( $P=0.001$ )。反杓型组患者血浆 Hcy 较其他 3 组高( $P=0.001$ )。患者血浆 Hcy 与白昼、夜间、24 h 平均收缩压及平均舒张压线性相关( $P<0.05$ );血浆 Hcy 与血压变异、变异系数不存在线性相关。**结论:**血浆 Hcy 水平可能与高血压及异常血压昼夜节律有关,在治疗高血压的同时应积极降低血浆 Hcy 水平。

**[关键词]** 同型半胱氨酸;动态血压;血压变异;昼夜节律

**[中图分类号]** R 544.1 **[文献标志码]** A

## Correlation between plasma homocysteine and blood pressure variability in hypertensive patients

HE Jing, JIANG Li\*, GU Bei-yin, XU Ying-jie

Department of Cardiology, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the correlation between plasma homocysteine (Hcy) level and blood pressure variability in patients with essential hypertension. **Methods:** 110 patients with essential hypertension were selected as the subjects. Blood biochemical indexes and ambulatory blood pressure were measured in all patients. The patients were divided into two groups according to the level of plasma Hcy: normal Hcy group ( $n=56$ ) and high Hcy group ( $n=54$ ). The parameters of age, sex, blood biochemistry and ambulatory blood pressure of the two groups were compared. The patients were divided into 4 groups according to different circadian rhythms: non-dipper group ( $n=45$ ), dipper group ( $n=40$ ), extreme dipper group ( $n=10$ ), and anti-dipper group ( $n=15$ ). The age, sex, plasma Hcy and blood biochemistry of the 4 groups were compared. The correlation between Hcy and ambulatory blood pressure parameters was analyzed. **Results:** The percentage of men was higher in the high Hcy group than that in the normal Hcy group ( $P<0.001$ ). The mean systolic blood pressure and mean diastolic blood pressure during the day, the night and 24 h in the high Hcy group were higher than those in the normal Hcy group ( $P<0.05$ ). The HDL was lower in the high Hcy group than in the normal Hcy group ( $P=0.036$ ). The serum creatinine was higher in the high Hcy group than in the normal Hcy group ( $P=0.001$ ). The Hcy concentration was significantly higher in the anti-dipper group than in the other three groups ( $P=0.001$ ). Correlation analysis showed that there was a linear correlation between Hcy and daytime, nighttime, 24h mean systolic blood pressure and mean diastolic blood pressure ( $P<0.05$ ), and there was no linear correlation between plasma Hcy and blood pressure variability or coefficient of variation. **Conclusions:** Plasma Hcy levels may be related to target organ damage caused by hypertension and abnormal circadian rhythm. Hcy may be a mediator for the link between BP variability and target damage, and plasma Hcy levels should be actively lowered in the treatment of hypertension.

**[Key Words]** homocysteine; ambulatory blood pressure; blood pressure variability; circadian rhythm

**[收稿日期]** 2017-05-27

**[接受日期]** 2017-09-04

**[作者简介]** 何菁,主治医师. E-mail: HJ1994@shtrhospital.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-52039999-76413, E-mail: jfriend@yeah.net

我国约 75% 的高血压患者合并血浆同型半胱氨酸(Hcy)升高,且两者对靶器官的损伤特别是心脑血管事件发生具有高度的协同作用。因此,我国提出了 H 型高血压的新概念,即合并有血浆 Hcy 水平升高的原发性高血压<sup>[1]</sup>。24 h 动态血压对高血压引起的器官损害和心脑血管损害的评价优于诊室血压。文献<sup>[2]</sup>报道,在高血压患者中,血压变异与靶器官损害程度与心脑血管病死率正相关。但血浆 Hcy 升高与动态血压长时变异及血压昼夜节律的相关性鲜有报道。因此,本研究通过观察 H 型高血压的动态血压变异特点,探讨 Hcy 水平与动态血压变异、变异系数、昼夜节律的相关性,为预防高血压相关心脑血管事件的发生提供新思路。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 5 月至 2013 年 3 月我院心血管门诊及住院病例中选取原发性高血压初发患者或轻中度原发性高血压停用降压药 5 个半衰期的患者共 110 例。其中,男性 66 例,女性 44 例,年龄 29~71 岁,平均(56.96±7.98)岁。高血压诊断标准:诊室收缩压≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥90 mmHg<sup>[3]</sup>。患者入选前需排除继发性高血压,排除合并糖尿病、冠心病、心房纤颤、心衰、脑血管疾病、周围动脉病、肾功能不全、血液病、晕厥史及夜班工作人员。收集所有入选患者年龄、性别、诊室血压、空腹血糖、三酰甘油、胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血肌酐、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、C 反应蛋白、同型半胱氨酸(Hcy),并进行动态血压监测。本研究通过医院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 患者分组 入选对象根据血浆 Hcy 水平分为两组:正常 Hcy 组(血浆 Hcy 5~15.1 μmol/L),高 Hcy 组(血浆 Hcy>15.1 μmol/L)。根据动态血压昼夜节律,即(白昼值-夜间值)/白昼值×100%,分为:非杓型组(<10%),杓型组(10%~20%),极度杓型组(>20%),反杓型组(<0)。

1.3 血生化指标的测定 研究对象空腹 12 h 后抽肘静脉血 8 mL,常规分离血清及血浆。置-80℃保存备检。取 5 mL 非抗凝血分别测量血清中的血糖、三酰甘油、胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血肌酐、ALT、C 反应蛋白。采用免疫比浊法测定血浆 Hcy 水平。

1.4 动态血压的监测 采用 AND 公司 TM-2430 动态血压监护仪(日本)。由有经验的医师将动态

血压袖带缚于患者非优势手臂(左上臂),嘱患者在检测期间日常活动照常,测量时放松手臂。若 24 h 缺失值或不正确值>15%,则排除此患者。白昼(06:00~22:00)血压每 30 min 自动充气测量,夜间(22:00~06:00)血压每 1 h 自动充气测量。动态血压变异采用标准差(SD)表示,变异系数(CV)=SD/均值×100%。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示。Hcy 两组比较采用成组  $t$  检验。昼夜节律各组不同参数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),两两比较用最小二乘法(LSD)。各组男性比例比较采用 R×C 表资料的卡方检验。Hcy 值与动态血压各参数相关性采用线性相关分析。检验水准( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 两组患者动态血压及血生化指标比较 110 例患者诊室平均收缩压与舒张压分别为(142.42±4.17) mmHg 和(86.62±4.63) mmHg。结果(表 1)表明:高 Hcy 组患者男性比例高于正常 Hcy 组,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。高 Hcy 组患者白昼、夜间、24 h 动态血压的收缩压、舒张压均值高于正常 Hcy 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。高 Hcy 组高密度脂蛋白胆固醇较正常 Hcy 组低( $P=0.036$ ),高 Hcy 组血肌酐较正常 Hcy 组高( $P=0.001$ )。两组间诊室收缩压、舒张压、年龄、血糖、三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、ALT、C 反应蛋白差异无统计学意义。

2.2 不同血压昼夜节律组血浆 Hcy 及血生化指标比较 结果(表 2)表明:反杓型组患者血浆 Hcy 值高于其他各组( $P=0.001$ )。不同昼夜节律 4 组间年龄、性别、血糖、三酰甘油、胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血肌酐、ALT、C 反应蛋白差异无统计学意义。

2.3 血浆 Hcy 与动态血压各参数相关性分析 结果(表 3)表明:血浆 Hcy 水平与白昼、夜间、24 h 动态血压的收缩压、舒张压均值线性相关( $P<0.05$ ),与血压变异和 CV 无相关性。

## 3 讨论

Hcy 是蛋氨酸代谢中重要的中间产物<sup>[4]</sup>。研究<sup>[5]</sup>表明,高血压与高 Hcy 可能是导致我国脑卒中高发的两个重要危险因素。高 Hcy 通过多种途径促进高血压的发生发展,如导致血管内皮细胞功能障碍、促血管平滑肌细胞增殖、增加血管僵硬等<sup>[6]</sup>。

| 表 1 不同血浆 Hcy 水平组患者年龄、性别、血生化指标、动态血压各参数的比较  |                |               |  |
|-------------------------------------------|----------------|---------------|--|
| 指 标                                       | 正常 Hcy 组(N=56) | 高 Hcy 组(N=54) |  |
| 年龄/岁                                      | 57.21±8.31     | 56.70±7.69    |  |
| 男性 n(%)                                   | 24(36.4)       | 42(63.6)*     |  |
| 空腹血糖 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$            | 5.27±0.66      | 5.11±0.55     |  |
| 三酰甘油 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$            | 1.65±0.64      | 1.74±0.89     |  |
| 胆固醇 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$             | 5.06±1.05      | 5.14±1.01     |  |
| 高密度脂蛋白胆固醇 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$       | 1.20±0.27      | 1.08±0.33*    |  |
| 低密度脂蛋白胆固醇 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$       | 3.09±0.92      | 3.25±0.90     |  |
| 血肌酐 $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$          | 60.16±14.11    | 71.70±21.52*  |  |
| 谷氨酸氨基转移酶 $\varepsilon_B/(U \cdot L^{-1})$ | 19.70±9.51     | 17.56±5.08    |  |
| C 反应蛋白 $\rho_B/(mg \cdot L^{-1})$         | 1.00±1.55      | 1.31±4.48     |  |
| 诊室 SBP $p/mmHg$                           | 141.93±4.56    | 142.92±3.78   |  |
| 诊室 DBP $p/mmHg$                           | 85.92±5.01     | 87.32±4.25    |  |
| 白昼血压                                      |                |               |  |
| SBP $p/mmHg$                              | 133.77±14.90   | 140.52±19.85* |  |
| DBP $p/mmHg$                              | 79.78±9.06     | 84.33±11.87*  |  |
| SD-SBP $p/mmHg$                           | 17.58±4.94     | 18.49±5.77    |  |
| CV-SBP $p/mmHg$                           | 13.29±3.67     | 13.66±4.86    |  |
| SD-DBP $p/mmHg$                           | 14.70±4.49     | 15.20±4.29    |  |
| CV-DBP $p/mmHg$                           | 18.65±5.65     | 18.14±5.20    |  |
| 夜间血压                                      |                |               |  |
| SBP $p/mmHg$                              | 119.16±18.14   | 130.44±21.53* |  |
| DBP $p/mmHg$                              | 71.50±10.62    | 79.52±14.54*  |  |
| SD-SBP $p/mmHg$                           | 13.38±5.12     | 14.02±5.31    |  |
| CV-SBP $p/mmHg$                           | 11.33±4.05     | 10.88±4.00    |  |
| SD-DBP $p/mmHg$                           | 9.5±4.21       | 10.26±4.71    |  |
| CV-DBP $p/mmHg$                           | 13.68±5.87     | 13.03±5.75    |  |
| 24 h 血压                                   |                |               |  |
| SBP $p/mmHg$                              | 130.71±14.97   | 138.48±19.56* |  |
| DBP $p/mmHg$                              | 78.09±8.90     | 83.83±11.85*  |  |
| SD-SBP $p/mmHg$                           | 17.79±5.08     | 18.56±5.21    |  |
| CV-SBP $p/mmHg$                           | 14.12±3.90     | 13.64±4.41    |  |
| SD-DBP $p/mmHg$                           | 14.53±4.20     | 14.95±3.94    |  |
| CV-DBP $p/mmHg$                           | 18.64±5.51     | 17.85±4.82    |  |

SBP:收缩压;DBP:舒张压;SD:标准差;CV:变异系数;正常 Hcy 组:血浆 Hcy 5~15.1  $\mu mol/L$ ;高 Hcy 组:血浆 Hcy>15.1  $\mu mol/L$ ; CV:变异系数. 1 mmHg=0.133 kPa. \*  $P<0.05$  与正常 Hcy 组相比

| 表 2 不同血压昼夜节律组患者年龄、性别、Hcy、血生化指标的比较         |             |             |             |             |
|-------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 指 标                                       | 非杓型组(N=45)  | 杓型组(N=40)   | 极度杓型组(N=10) | 反杓型组(N=15)  |
| 年龄/岁                                      | 57.40±7.19  | 55.75±9.21  | 56.60±6.47  | 59.13±7.76  |
| 男性 n(%)                                   | 25(37.9)    | 26(39.4)    | 5(7.6)      | 10(15.2)    |
| 同型半胱氨酸 $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$       | 16.43±7.42* | 14.09±7.11* | 11.61±4.35* | 23.81±12.88 |
| 空腹血糖 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$            | 5.12±0.73   | 5.20±0.52   | 5.18±0.60   | 5.39±0.47   |
| 三酰甘油 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$            | 1.67±0.60   | 1.72±0.68   | 1.55±0.64   | 1.82±0.81   |
| 胆固醇 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$             | 5.12±1.09   | 4.95±0.90   | 5.00±0.89   | 5.51±1.23   |
| 高密度脂蛋白胆固醇 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$       | 1.11±0.31   | 1.16±0.32   | 1.26±0.30   | 1.11±0.27   |
| 低密度脂蛋白胆固醇 $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$       | 3.23±0.99   | 2.95±0.75   | 3.13±0.68   | 3.30±1.11   |
| 血肌酐 $c_B/(\mu mol \cdot L^{-1})$          | 64.36±18.87 | 67.82±20.03 | 71.00±19.25 | 61.47±16.27 |
| 谷氨酸氨基转移酶 $\varepsilon_B/(U \cdot L^{-1})$ | 17.36±6.34  | 20.55±8.37  | 17.30±8.04  | 18.33±9.04  |
| C 反应蛋白 $\rho_B/(mg \cdot L^{-1})$         | 0.59±0.68   | 0.91±1.32   | 1.83±2.38   | 3.01±8.40   |

昼夜节律=(白昼值-夜间值)/白昼值×100%. \*  $P<0.05$  与反杓型组相比

| 表3 血浆Hcy与动态血压各参数的相关性 |           |       |
|----------------------|-----------|-------|
| 参 数                  | Pearson 值 | P 值   |
| 24 h 血压              |           |       |
| SBP                  | 0.265     | 0.002 |
| DBP                  | 0.250     | 0.003 |
| Day-SBP              | 0.255     | 0.002 |
| Day-DBP              | 0.221     | 0.009 |
| Night-SBP            | 0.244     | 0.004 |
| Night-DBP            | 0.267     | 0.001 |
| 血压变异                 |           |       |
| SD-SBP               | 0.261     | 0.361 |
| SD-DBP               | 0.212     | 0.213 |
| SD-Day-SBP           | 0.252     | 0.091 |
| SD-Day-DBP           | 0.181     | 0.131 |
| SD-Night-SBP         | 0.149     | 0.154 |
| SD-Night-DBP         | 0.178     | 0.221 |
| 血压 CV                |           |       |
| CV-SBP               | 0.148     | 0.441 |
| CV-DBP               | 0.125     | 0.171 |
| CV-Day-SBP           | 0.157     | 0.162 |
| CV-Day-DBP           | 0.117     | 0.152 |
| CV-Night-SBP         | 0.066     | 0.123 |
| CV-Night-DBP         | 0.119     | 0.213 |

SBP:收缩压;DBP:舒张压;Day:白昼;Night:夜间;SD:平均值;CV:变异系数

血压变异是血压在一段时间内波动程度的量化指标。影响血压变异的因素很多,有生理因素:如外界刺激因素、心血管调节机制等;有病理因素:如压力反射敏感性减弱、神经体液异常、血管内皮功能受损、盐敏感性等<sup>[7]</sup>。血压变异与靶器官损害也密切相关。文献<sup>[8]</sup>报道显示:血压水平相同的几组高血压患者中,血压变异性高者靶器官损伤严重。另有研究<sup>[9]</sup>结果显示:血压变异是独立于血压平均值之外的脑卒中和冠状动脉事件风险强预测因子。本研究发现,虽然血浆Hcy水平与血压变异和CV不存在线性相关,但是血浆Hcy水平低,血压变异性小,提示降低血浆Hcy水平有助于降低血压变异性,从而减少靶器官损伤,预防心脑血管事件的发生。

血压昼夜变化节律也是血压变异的一项指标,典型的血压节律变化为双峰一谷的杓型。这种昼夜节律变化对机体活动,保护心血管结构和功能是有益的。其节律变化受自主神经功能和各种体液因素(肾素、血管紧张素、儿茶酚胺、生长激素、内皮素)的调节,受睡眠、觉醒周期、日常活动及外部事

件的影响。重复性的、持续时间较长的非杓型动态血压节律是加重心脏及大血管损害的重要因素<sup>[10]</sup>。本研究显示,反杓型高血压患者血浆Hcy水平明显高于杓型、非杓型、极度杓型高血压患者。这可能与Hcy升高引起血管顺应性减低有关,也可能与高Hcy可引起交感-迷走神经调节功能受损有关,提示在治疗H型高血压过程中,需调整血压昼夜变化节律,同时需降低血浆Hcy水平。

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] HANSEN T W, THIJS L, LI Y, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations[J]. Hypertension, 2010, 55(4):1049-1057.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会.中国高血压防治指南(2005年修订版)[J].高血压杂志,2005,13(增刊1):241.

[4] 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.

[5] STANKOVIC S, MAJKIC-SINGH N. Genetic aspects of ischemic stroke: coagulation, homocysteine, and lipoprotein metabolism as potential risk factors[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2010,47(2):72-123.

[6] HANSRANI M, STANSBY G. The use of an *in vivo* model to study the effects of hyperhomocysteinaemia on vascular function[J]. J Surg Res, 2008,145(1):13-18.

[7] SACHDEVA A, WEDER A B. Nocturnal sodium excretion, blood pressure dipping, and sodium sensitivity [J]. Hypertension, 2006,48(4):527-533.

[8] TATASCIORE A, RENDA G, ZIMARINO M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects[J]. Hypertension, 2007,50(2):325-332.

[9] MIAO C Y, XIE H H, ZHAN L S, et al. Blood pressure variability is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rats[J]. J Hypertens, 2006,24(6):1125-1135.

[10] KARIO K. Blood pressure variability in hypertension: a possible cardiovascular risk factor[J]. Am J Hypertens, 2004, 17(11 Pt 1):1075-1076.

[本文编辑] 廖晓瑜,贾泽军