

H 型高血压与脑卒中相关性的研究进展

邱学荣 于丽君

摘要 根据大量文献报道,脑卒中患者大多伴有血浆同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)升高的情况。同型半胱氨酸是甲硫氨酸的中间代谢产物,不仅会使血管内皮功能紊乱,还可导致脂质过氧化,使血管内壁厚度增加,与脑卒中的发病有着直接的关系。随着对 H 型高血压认识的逐步加深,如何有效控制 H 型高血压,已经成为预防脑卒中的一个重要切入点。本文围绕 H 型高血压与脑卒中的相关性研究进行了总结分析,以期对 H 型高血压的治疗及脑卒中的预防提供可靠的科学依据。

关键词 H 型高血压 脑卒中 同型半胱氨酸

中图分类号 R544

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.01.047

在我国患高血压的人口众多,H 型高血压占原发性高血压的比例较高。美国脑卒中协会(ASA)2006 年发布了对缺血性脑卒中和短暂脑缺血发作患者的二级预防指南,定义 $\text{Hcy} > 10 \mu\text{mol/L}$ 即为高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinaemia, HHcy),伴有 HHcy 的原发性高血压则称为 H 型高血压。H 型高血压是目前临床上导致脑卒中高发的主要危险因素^[1,2]。脑卒中是世界第 2 死亡原因,也是中国居民死亡的最主要原因^[3]。因此要想降低脑卒中的发生率、复发率,就要首先了解 H 型高血压的发病机制,从根本上控制 H 型高血压,这对于缓解我国脑卒中高发的大国现状起着关键性作用。近年来,针对 H 型高血压与脑卒中的相关性国内外展开了系列的研究,本文就该领域的研究进展进行了综述。

一、Hcy 与 H 型高血压

1. Hcy 及其代谢机制: Hcy 是含有 1 个巯基(SH)的氨基酸,为甲硫氨酸的中间代谢产物,不能从食物中直接获得。Hcy 的代谢主要由以下几种 B 族维生素控制:叶酸、 B_{12} 、 B_6 和 B_2 。其代谢分为再甲基化途径和转硫途径两个。再甲基化途径是指约有 50% 同型半胱氨酸在甲硫氨酸合成酶的作用下,以维生素 B_{12} 为辅酶因子,以 N-5-甲基四氢叶酸为甲基供体,发生再甲基化,重新合成甲硫氨酸。转硫途径是指另外约有 50% 同型半胱氨酸在维生素 B_6 为辅酶,胱硫醚(合成酶催化下形成胱硫醚,再在胱硫醚裂解酶的作用下形成半胱氨酸。由于基因因素、叶酸

缺乏、外源性甲硫氨酸摄入过量或者患者肾功能障碍等因素影响下,会造成人体 Hcy 水平升高。其中,对于我国而言,基因因素是值得引起关注的。相关研究发现,中国人群中亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因的 677TT 基因型的频率高于其他国家人群。MTHFR 是叶酸代谢过程中的一种关键的调节酶,携带 TT 基因型的个体其 MTHFR 活性会降低 60%,这也使得我国人口叶酸水平普遍偏低,且高血压人群大多伴有 Hcy 水平升高^[4]。

2. H 型高血压发病机制: H 型高血压的发病机制与人体 Hcy 水平升高密不可分,归结为以下几个原因:(1) Hcy 升高后会在血管内皮细胞内过分堆积,可直接和间接导致血管内皮的损伤,还可以增加内皮素、氧自由基和过氧化氢的生成。氧自由基和过氧化氢可以氧化脂质形成低密度脂蛋白,使其形成泡沫细胞,使血管内壁厚度增加,缩小管腔体积^[5]。(2) Hcy 可以抑制一氧化氮的产生,造成血中内皮素与 NO 水平的失调,使血管舒缩反应异常,扩血管物质减少,缩血管物质增加,进而使外周血管阻力增加^[6]。(3) Hcy 升高还可促进胶原纤维的合成,改变血管弹性纤维比例,致使血管重构平滑肌增殖,使血管壁僵硬增加^[7]。(4) Hcy 升高可促进血管平滑肌细胞合成作用,能够引发细胞进入细胞周期,造成血管平滑肌胶原的合成,促进血管平滑肌细胞增殖,造成血管壁顺应性下降^[8]。

二、H 型高血压与脑卒中关系的循证医学证据

脑卒中具有高发生率、高病死率、高致残率、高复发率,而且每年发病人数以惊人的速度递增。H 型高血压是脑卒中的重要危险因素。

1. Hcy 升高对脑卒中的影响: 近几年, Hcy 水平

与脑卒中的相关性研究备受关注,Hcy 升高是心脑血管病的独立危险因素。研究表明,Hcy 每升高 $5\mu\text{mol/L}$,即可导致脑卒中的发病风险增加 59%,而 Hcy 每降低 $3\mu\text{mol/L}$,即可使脑卒中的发病风险下降 24%,Hcy 水平与心血管事件风险呈正相关^[9]。我国一项探讨 Hcy 升高与急性缺血性脑卒中复发关系的研究结果显示,高 Hcy 血症患者 1 年急性脑卒中复发率(11.68%)高于非高 Hcy 血症患者的复发率(5.15%, $P < 0.05$);复发患者血浆 Hcy 水平($18.75 \pm 10.27\mu\text{mol/L}$)高于无复发患者 Hcy 水平($14.57 \pm 8.50\mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$)^[10]。表明缺血性脑卒中 1 年复发率与血浆 Hcy 升高有关,并且 Hcy 升高是缺血性脑卒中复发的独立危险因素。

2. 高血压伴有 HHcy 对脑卒中的影响:研究表明,高血压与 HHcy 在导致脑卒中发病风险升高方面,具有显著的协同作用。北京大学第一医院与安徽医科大学安徽省生物医学研究所联合开展的一项纳入 4 万人的前瞻性研究表明,单独存在高血压或 HHcy 的患者,脑卒中发病的风险分别是正常人群的 3.6 倍和 8.2 倍,而高血压伴有 HHcy 即 H 型高血压患者心脑血管事件发生风险增加至 12.1 倍^[11]。类似地,Graham 等^[12]的流行病学研究证实,HHcy 与高血压两者共存时对心脑血管事件的发生有着显著协同作用,比单独存在高血压的患者心脑血管事件发生风险增加约 5 倍,比正常人群增加 25~30 倍。除此之外,美国临床流行病学资料再次证实 H 型高血压与脑卒中的关系,发现高血压同时合并 HHcy 的男性其脑卒中发病的风险增加 12 倍,女性则增加 17 倍。这些研究都充分证实了高血压与 HHcy 对脑卒中发病的协同作用。

三、H 型高血压的治疗与预防

H 型高血压是脑卒中发病的重要危险因素已得到了多方面的证实,积极防治 H 型高血压,降低人体 Hcy 水平,是预防脑卒中的有效途径。临床上治疗 H 型高血压主要以补充叶酸或叶酸联合依那普利治疗这两种方式为主。在欧洲、美国以及加拿大等国家居民食物中补充有叶酸,而中国的饮食无强化叶酸的措施,导致我国成为一个低叶酸国家,所以在我国推行补充叶酸是一项十分紧迫的任务。2007 年,中美学者联合发表文章指出,补充叶酸可降低 Hcy 水平 20% 以上,进而使脑卒中风险降低 25%,脑卒中发生率降低 18%^[13]。孙宁玲等^[14]和王福军^[15]的研究也证实,强化补充叶酸可使 Hcy 水平降低 23%,合用维生素

B_{12} 可以使 Hcy 降低 30%。尽管如此,补充叶酸降低 Hcy 对脑卒中的二级预防是无效的^[16]。

H 型高血压包括的高血压和 HHcy 分别都是可控的危险因素,补充叶酸可以降低 Hcy,血管紧张素转换酶抑制剂(angiotension converting enzyme inhibitor,ACEI)类药物依那普利可以降低血压,所以临床上叶酸与依那普利合用治疗 H 型高血压协同作用较明显。Albert 等^[17]进行的一项大型临床研究也表明,ACEI 类药物和叶酸在降低心血管事件上具有协同作用。中国脑卒中一级预防试验(CSPPT)^[18]是 H 型高血压精准医疗里程碑,是针对国人的脑卒中一级预防研究,旨在探讨依那普利叶酸片(简称依叶片)在 H 型高血压人群中应用对初发脑卒中的影响^[19]。该项研究历时 5 年,纳入了 20702 例受试者。结果显示,依那普利联合叶酸组 2.7% 的患者出现了首次脑卒中,依那普利组 3.4% 的患者出现了首次脑卒中,脑卒中绝对风险下降了 0.7%,相对风险下降了 21%。CSPPT 研究得出的结论如下:①依那普利叶酸片预防脑卒中的疗效显著优于单独的依那普利;②以依那普利叶酸片为基础的治疗方案较单纯降压更显著降低首发脑卒中风险;③在男性低叶酸水平高同型半胱氨酸水平的患者中,依那普利叶酸片的疗效更为突出。

四、展 望

脑卒中的发生率在我国一直高居不下,给患者、家庭及社会造成了巨大的影响,一旦发病致残、致死率极高,所以对于脑卒中预防比治疗更重要。大量的研究已经证实,H 型高血压与脑卒中的发病有着直接的关系,Hcy 水平更是与脑卒中发病风险呈正相关。降低 Hcy,治疗 H 型高血压,是预防脑卒中的一个有力手段。控制 Hcy 水平的关键在于补充叶酸,由于我国的饮食特点及独特的遗传背景,导致我国居民叶酸水平普遍偏低,应大力推行强化叶酸饮食,除此之外临床研究表明依那普利叶酸片对于治疗 H 型高血压安全有效,应在临床推广。但是更大剂量的叶酸长期服用是否能进一步提高疗效,目前尚没有明确的临床证据,针对此项空白需要在我国开展更大规模的循证医学研究予以证实。

参考文献

- 1 Newman GC, Bang H, Hussain SI, *et al.* Association of diabetes, homocysteine, and HDL with cognition and disability after stroke[J]. *Neurology*, 2007,69:2054-2062
- 2 Huo Y, Qin X, Wang J, *et al.* Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: new insight from a meta-analysis[J]. *Int J Clin Pract*, 2012,66(6):544-551

(转第 150 页)

分、柔软度评分等与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),均获得显著的效果,与文献记载相符合。进一步说明脱细胞异种真皮作为植皮创面覆盖物,不仅能够为肢体微型皮的生长融合提供理想条件,同时对保护创面,防止病原菌及微生物的侵入,减少营养物质的丢失也具有重要的作用。另一方面也说明应用微创皮移植覆盖脱细胞异种真皮修复,不仅可减少创面感染的机会,同时也可减少皮瓣坏死而进行二次植皮。但是采用此方案治疗中应注意以下几点:①脱细胞异种真皮移植覆盖实施前应保证创面清洁干燥,对于烧伤创面患者应首先给予磺胺嘧啶银霜进行涂抹;②应选择较厚的脱细胞异种真皮,以保持湿润,为微粒皮的生长提供适宜的条件;③由于脱细胞异种真皮硬度相对较大,因此在操作中应贴附紧密,最大限度减少与创面形成间隙,否者将会形成积液,最终造成异种皮出现早期脱落,影响微粒皮的生长;④术后应避免移植皮长时间受压以及包扎压力大,而影响术后效果。

综上所述,脱细胞异种真皮移植覆盖技术能有效缓解异体皮源紧张的情况,减轻患者经济负担,值得在临床中推广应用。

参考文献

- 何蓉,何春梅.大面积烧伤患者的治疗和护理[J].现代医药卫生,2012,28(17):2619-2620
- 占卫兵.改良式异体皮加自体微粒皮移植治疗大面积烧伤的研究
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859):2095-2128
- Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, *et al.* Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials[J]. *Lancet*, 2011, 378(9791):584-594
- 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(9):153-157
- Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, *et al.* Effects of Vitamin D and omega-3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomized placebo controlled trial[J]. *BMJ*, 2010, 341(4):6273
- 于慧会,张文良,时景璞.亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与缺血性脑卒中关系的荟萃分析[J].中华医学杂志,2011,9(1):2060-2064
- 柴文,吴晓牧,曹文锋,等.血浆同型半胱氨酸与脑梗死的相关性[J].中华脑血管病杂志,2011,5(5):362-366
- 王拥军,刘力生,饶克勤,等.我国脑卒中预防策略思考:同时控制高血压和高同型半胱氨酸水平[J].中华医学杂志,2008,88(4):3316-3318
- 陆敏,赵红东,唐冰.高 Hcy 血症与急性缺血性脑卒中复发相关性研究[J].脑与神经疾病杂志,2012,20(3):217-220
- 张岩,霍勇.伴同型半胱氨酸升高的高血压——H 型高血压[J].

- [J].中华全科医学,2015,13(4):581-583
- 陈意生.现代烧伤病理学[M].北京:化学工业出版社,2008:25-27
- 常致德,张明良,孙永华,等.烧伤创面修复与全身治疗[M].北京:北京出版社,1993:50-51
- Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver scar scale: an administration tool and its interrater reliability[J]. *J Burn Care Rehabil*, 1995, 16(5):538-538
- Parikh TJ. Acute concentrated phenol dermal burns: Complications and management[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2015, 19(5):280-282
- Fiandeiro D, Govindsamy J, Maharaj RC. Prehospital cooling of severe burns: experience of the emergency department at edendale hospital, KwaZulu-Natal, South Africa[J]. *S Afr Med J*, 2015, 105(6):457-460
- 谢卫国.大面积深度烧伤的创面修复[J].临床外科杂志,2004,12(12):733-734
- 尹湘毅,徐晓莉,聂牛燕,等.同时入院 9 例大面积烧伤患者感染病原菌及其耐药性变迁[J].中国感染控制杂志,2015,14(5):298-301
- 张宜澜,彭代智,段小冬,等.自体微粒皮移植术修复深度烧伤创面的临床分析[J].第三军医大学学报,2015,37(9):916-920
- 徐祥.脱细胞真皮基质临床研究及应用进展[J].临床医学工程,2014,21(3):396-398
- 曲淑娟.脱细胞异种皮在大面积烧伤二度创面的应用[J].中国冶金工业医学杂志,2015,32(4):387-388
- 易朝阳,肖艳梅,郑军.脱细胞猪皮作为微粒皮移植覆盖物治疗大面积烧伤的 16 例临床观察及护理[J].当代医学,2012,18(15):77-78
- 李武全,邱啸臣,刘军,等.大面积烧伤微粒皮移植应用脱细胞猪皮与异体皮作为覆盖物的对比研究[J].第二军医大学学报,2012,33(11):1207-1211
- 彭炳生,柳晖.异体脱细胞真皮和异种脱细胞真皮在烧伤创面治疗中的应用效果比较[J].中国医药导报,2015,12(20):121-124
(收稿日期:2016-03-17)
(修回日期:2016-05-25)

(接第 179 页)

- 心血管病学进展,2011,32(1):3-6
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, *et al.* Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project [J]. *JAMA*, 1997, 277(22):1775-1781
- Wang X, Qin X, Demirtas H, *et al.* Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis [J]. *Lancet*, 2007, 369:1876-1882
- 孙宁玲,范芳芳,赵连友.高同型半胱氨酸——高血压综合干预的新重点[J].中国医学前沿,2011,3(3):18-22
- 王福军. H 型高血压——证据充分吗? [J]. 中华高血压杂志, 2012, 20(10):911
- Weber R, Weimar C, Diener HC. Medical prevention of stroke and stroke recurrence in patients with TIA and minor stroke [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2009, 10(12):1883-1894
- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, *et al.* Effect of folic acid and vitamin B12 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
- Huo Y, Li J, Qin X, *et al.* CSPPT Investigators. 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
- 葛均波. 2015 年心血管领域大事记[J]. 心脑血管病防治, 2016, 16(1):1-4
(收稿日期:2016-06-02)
(修回日期:2016-06-20)