

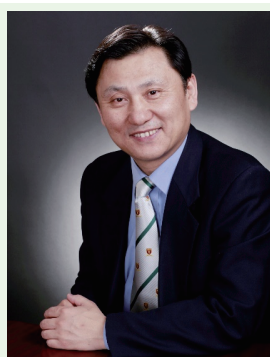
述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.04.001

H型高血压：我国脑卒中一级预防的关键

欢迎扫码观看
文章视频简介

范芳芳 霍勇



通信作者简介：霍勇，北京大学第一医院主任医师、教授、心内科首席专家。心血管学科带头人，推动中国心血管病介入诊疗技术的普及、规范和发展，主持全国心血管疾病质量控制和专科医师培训和认证体系建设，主导建立中国胸痛中心认证体系，促进全国AMI救治网络体系建设。长期专注于H型高血压理论和补充叶酸预防脑卒中策略研究，相关领域处于领先地位。现任世界华人心血管医师协会会长、亚洲心脏学会主席、世界华人医师协会副会长、中国胸痛中心认证工作委员会主任委员、中国医师协会胸痛专业委员会主任委员、中国医院协会心脏康复专委会主任委员、中国医师协会心血管医师分会副会长、国家卫健委心血管介入管理专家组组长，国家冠心病介入治疗质控中心主任等。连续15年牵头国家科技支撑/重点研发计划，在JAMA、JACC等杂志以第一/通信作者发表SCI文章147篇，发表中文文章613篇。获国家科技进步奖二等奖3项。牵头制定国内外临床指南/共识44部，主编学术专著88部。

【摘要】 H型高血压是伴有血中同型半胱氨酸(Hcy)升高(血清Hcy浓度 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$)的高血压。Hcy与高血压协同增加心脑血管疾病尤其是脑卒中的风险。我国高血压患者中约75%是H型高血压，与我国人群特点密切相关，早期筛查并诊断H型高血压患者，并开展精准防治对降低高血压患者脑卒中风险至关重要。降压基础上补充叶酸可有效降低高血压患者脑卒中风险，不同人群补充叶酸预防脑卒中的效果并不相同，筛查成本获益比更高的人群可明显提高防治效率。随着H型高血压概念的提出，越来越多的学者针对其开展研究，为理解相关机制提供了有价值的线索，有必要开展进一步的深入研究，拓展和补充H型高血压相关理论。

【关键词】 H型高血压；同型半胱氨酸；高血压；脑卒中

H-type hypertension: a key point for primary stroke prevention in China Fan Fangfang, Huo Yong. Department of Cardiovascular Disease, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Huo Yong, E-mail: huoyong@263.net.cn

【Abstract】 H-type hypertension is accompanied by elevated homocysteine(Hcy)($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) in the blood, which synergistically increases the risk of cardiovascular diseases with hypertension, especially stroke. Approximately 75% of hypertensive patients in China are H-type, which is closely associated with the characteristics of Chinese population. Early screening and diagnosis of H-type hypertension and accurate prevention and treatment are of significance. Folic acid supplementation based on blood pressure reduction can effectively reduce the risk of stroke in hypertensive patients. The effects of folic acid supplementation on stroke prevention vary among different populations. Screening patients with a higher cost-benefit ratio can significantly improve prevention and treatment efficiency. With the proposal of H-type hypertension concept, more and more related studies have been conducted, which provides valuable clues for elucidating relevant mechanisms. It is necessary to carry out further in-depth research to expand and supplement related theories of H-type hypertension.

【Key words】 H-type hypertension; Homocysteine; Hypertension; Stroke

同型半胱氨酸(Hcy)升高(血清Hcy浓度 $\geq 10 \mu\text{mol/L}$)已被证实是心脑血管疾病尤其是脑卒中新的危险因素，并且和高血压在导致脑卒中

风险增加方面上具有协同作用。因此，《中国高血压防治指南2010》将Hcy升高作为影响高血压患者心血管预后的重要危险因素^[1]；2016年《H

基金项目：国家重点研发计划(2016YFC0903100)；国家自然科学基金(81703288)

作者单位：100034 北京，北京大学第一医院心内科

通信作者：霍勇，E-mail: huoyong@263.net.cn

型高血压诊断与治疗专家共识》定义H型高血压为伴有Hcy升高的高血压,我国高血压人群中H型高血压占的比例为75%左右^[2],疾病负担巨大,以H型高血压为关键,将有效降低我国人群整体脑卒中疾病负担。

一、H型高血压概念的由来

H型高血压中“H型”即高同型半胱氨酸血症(HHcy),是指血中Hcy浓度升高至 $10\ \mu\text{mol/L}$ 及以上。多种因素包括年龄、种族、生活习惯(如吸烟、饮酒、高蛋白食物等)、药物和疾病因素如肾功能不全、营养素如维生素B₆、B₁₂和叶酸的缺乏等可以不同程度地影响血浆Hcy水平^[34],其中高龄、男性人群Hcy相对偏高,吸烟、饮酒、蛋氨酸饮食、肾功能不全和B族维生素缺乏均可影响Hcy水平,不同药物的影响效果不一。

同时,遗传因素也是影响Hcy代谢的关键,Hcy代谢过程中相关酶的基因突变均不同程度影响Hcy水平。Hcy代谢关键酶亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因677位点C到T的变化可导致MTHFR耐热特性的下降,从而导致与CC基因型人群相比,TT型Hcy水平升高25%左右^[5]。

国内外流行病学研究及相关荟萃分析显示:Hcy每升高 $5\ \mu\text{mol/L}$,缺血性心脏病风险升高约33%;脑卒中风险增加约59%,而Hcy每降低 $3\ \mu\text{mol/L}$,两者风险分别降低约11%~16%和9%~24%^[67];中国人群前瞻性研究中血清中Hcy浓度 $>9.47\ \mu\text{mol/L}$ 者心脑血管事件风险增加2.3倍,血清中Hcy浓度 $>11.84\ \mu\text{mol/L}$ 者死亡风险增加2.4倍^[8],均证明HHcy与心脑血管疾病尤其是脑卒中的发生呈正相关。因此,Hcy被誉为“21世纪的胆固醇”,是心脑血管疾病尤其是脑卒中新的独立危险因素。基础研究亦证实,Hcy可以通过多种途径包括损害内皮细胞、引起氧化应激、改变脂质代谢及促进血栓形成等作用于心脑血管疾病发生发展的多个环节^[9,12]。

导致心脑血管疾病的传统危险因素如高胆固醇、吸烟、高血压等中,仅有高血压表现出与HHcy的协同作用^[13]。美国1999至2004年纳入12 683例的研究显示:高血压合并HHcy明显增加脑卒中的风险,男性增至12.0倍,女性增至17.3倍,而高胆固醇血症、吸烟合并HHcy者风

险仅增至5.4倍以下^[14]。我国安庆慢病防治队列研究中对39 165例研究对象平均随访6.2年,采用巢式病例对照研究发现,当高血压患者同时合并高Hcy时,脑卒中的发生和死亡风险分别增至正常人群的12.7倍和11.7倍^[15]。

而对比国内外数据发现,我国高血压患者中约75%~80%存在HHcy^[16],约25%为MTHFR 677TT基因型^[17],这两者比例远高于欧美人群(约8%~18%)^[18],是中国脑卒中高发的重要原因。因此,我国学者提出H型高血压相关理论,对叶酸缺乏的我国人群尤其意义重大。

二、H型高血压的诊断和治疗

根据H型高血压的定义,高血压患者应该检测血中Hcy的水平,如果合并Hcy $\geq 10\ \mu\text{mol/L}$ 即可诊断H型高血压,同时建议针对Hcy水平中重度升高(血清Hcy浓度 $\geq 15\ \mu\text{mol/L}$)的患者应该检测MTHFR C677T基因型,如Hcy水平在 $100\ \mu\text{mol/L}$ 以上,则有必要检测其他影响Hcy代谢的遗传突变,包括蛋氨酸合成酶和 β -胱硫醚合成酶等,明确病因及评估脏器功能,更有针对性进行个体化精准治疗^[2,19]。

在针对H型高血压患者治疗方面,共识推荐尽可能多地摄入富含叶酸的食物,如绿叶蔬菜、豆制品、动物肝脏、瘦肉、蛋类、柑橘类水果、谷类等是叶酸良好的食物来源^[2,19]。但由于天然叶酸的结构不稳定,而我国居民常用的煎炒烹炸等烹饪方式会造成叶酸的较大损失,正常膳食很难摄入每天需要的叶酸含量,仅仅强调膳食补充叶酸是不够的,因此建议服用叶酸增补剂改善叶酸不足等状况。

一般人群有效且安全的叶酸补充量是 $0.4\sim 1.0\ \text{mg/d}$ ^[20]。一项荟萃分析纳入25项随机对照临床研究^[19],考察不同剂量的叶酸以及合用维生素B₁₂和维生素B₆对血Hcy水平的影响,叶酸剂量为 0.2 、 0.4 、 0.8 、 2.0 和 $5.0\ \text{mg/d}$ 时,Hcy水平分别下降13%、20%、23%、23%和25%。同时加服维生素B₁₂仅可使Hcy进一步下降7%,而加服维生素B₆对降低Hcy无进一步作用^[21]。我国学者设计和实施的迄今世界上最大规模的针对脑卒中一级预防的随机双盲研究(CSPPT)纳入20 702例高血压患者,随机分配至单纯降压和降压合并补充叶酸($0.8\ \text{mg/d}$)组,随访达4.5年,与仅降

压组相比, 降压联合补充叶酸使脑卒中发病降低了21%, 并未增加不良事件风险, 从而确证对我国高血压患者补充叶酸预防脑卒中的防治策略安全、有效^[22]。随后的多项国际大型荟萃研究纳入并验证了 CSPPT 的研究结果, 也即在叶酸缺乏的地区补充叶酸可有效预防脑卒中。因此, 共识对于高血压患者不论无或有心脑血管病均推荐服用含有 0.8 mg 叶酸的固定复方制剂降压药物; 如果固定复方制剂使用后血压不能达标, 可以联合使用其他种类降压药物, 直至血压达标^[22]。

三、H 型高血压人群脑卒中的精准防治体系

随着人类基因组及近期多组学研究的普遍开展, 精准化或者个体化的理念也逐渐深入临床实践。CSPPT 研究在证明补充叶酸有效性的基础上, 还证实不同人群补充叶酸预防脑卒中的效果并不相同, 在 H 型高血压患者中可下降 23%, 尤其在合并 MTHFR 677TT 基因型或低叶酸的高血压人群中, 脑卒中风险可分别下降 28% 和 39%^[22]。

基于 CSPPT 数据的后续深入分析进一步发现, 补充叶酸预防脑卒中的效果受许多因素的影响, 主要包含: ①基于 Hcy、叶酸和 MTHFR 677TT 基因型三项关键指标的精准治疗, CC/CT 基因型高血压患者基线 Hcy 水平越高和 (或) 叶酸水平越低, 脑卒中风险也越高, 相应的叶酸治疗获益越大, Hcy 水平最高组 (血清中 Hcy 浓度 ≥ 13.5 mol/L) 在降压基础上补充叶酸可使脑卒中风险降低 27%; 而 TT 基因型高血压患者由于存在基因缺陷, 反而是在叶酸较充足的 Hcy 水平最低组 (血清中 Hcy 浓度 <12.8 mol/L) 疗效最好, 脑卒中风险降低达 56%, 提示 TT 基因型高血压患者需要更高水平的叶酸来达到最大获益^[23]。②基于血小板计数的精准治疗, 降压基础上补充叶酸可降低血小板四等分最低组高血压患者 58% 首发脑卒中风险; 进一步合并血清中 Hcy 浓度 ≥ 15 μ mol/L 后脑卒中风险下降最多, 可达 73%^[24]。③基于传统危险因素精准治疗的精准治疗, 降压基础上补充叶酸较单纯降压的获益在胆固醇水平较高 (血清总胆固醇浓度 ≥ 5.18 mmol/L) 人群中更明显, 可以降低 31% 脑卒中风险^[25]; 而在高血糖人群中, 可以降低 34% 脑卒中风险^[26]; 吸烟状况也可以影响补充叶酸降低脑卒中风险的效果, 对于不吸烟患者, 获益体现在低叶酸人群; 而吸烟伴有基线高叶酸者获益

更大^[27]。基于上述研究, 我国学者建立了补充叶酸的精准治疗理论体系, 对于 H 型高血压患者同样适用, 有助于发现成本获益比更高的人群, 提高防治效率。

四、H 型高血压的最新研究成果

随着 H 型高血压概念的提出, 越来越多的国内外研究聚焦于 H 型高血压, 探讨其与早期靶器官损害和心血管疾病之间的关系, 为理解 H 型高血压风险的相关机制提供了有价值的线索。

多项横断面研究发现, H 型高血压与多种靶器官损害和脑血管病相关。应用超声造影半定量测量斑块内新生血管形成情况来评估斑块不稳定程度, 结果显示 H 型高血压与斑块增强程度独立相关^[28]。持续 3 个月以上的冠状动脉完全闭塞、视网膜血管异常包括视网膜动脉变细和动静脉直径比值下降也被发现与 H 型高血压密切相关^[29,30]。还有研究探讨 H 型高血压和脑小血管病的关系, H 型高血压患者其脑小血管病患病风险显著增加, 并且 H 型高血压与各种类型脑小血管病如微出血、白质高信号和外周血管间隙严重程度有关, 高血压和 HHcy 协同增加脑小血管病总负担^[31]。多个人群队列研究的相关证据也显示 H 型高血压与脑血管病之间存在相关性, 基于 2 330 名受试者 2 年随访发现, H 型高血压是无症状颅外动脉狭窄的独立危险因素, 证明 H 型高血压在颅外动脉早期病变发展中的重要性, 支持其可作为颈动脉粥样硬化的潜在治疗靶点^[32]。

机制方面, He 等^[33]在哈萨克族 H 型高血压患者中发现, 血清 miR-21、miR-29 和 miR-199 与 H 型高血压有关, 可作为生物标志物为 H 型高血压的潜在发病机制提供线索。Liang 等^[34]探讨了 MTHFR 基因 rs1801133 突变和转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 $-\gamma$ (PPAR- γ) 与 H 型高血压的关系, 通路分析显示, rs1801133 的 T 等位基因可通过下调叶酸水平和上调 Hcy 水平抑制 PPAR- γ 的表达, 从而增加高血压和 HHcy 的风险。高 Hcy 伴随血小板活化增强, 然而其潜在机制尚不清楚, 血小板是源自巨核细胞的无核细胞质碎片, 是血栓性疾病的关键角色。近期 Lei 等^[35]首先在 CSPPT 人群数据中发现高血小板与高 Hcy 呈正相关, 进一步在小鼠和斑马鱼中证实高 Hcy 促进血小板生成, 并证实 Hcy 通过增强

GH-PI3K-AKT轴促进巨核细胞分化,而褪黑素可以阻断上述过程,为HHcy增加血栓形成风险的机制提供了新的见解。

五、小结

H型高血压并不是一种新的高血压类型,而是强调高血压合并HHcy的状态,是基于我国不同于欧美人群的营养和遗传特征提出的重要理念,是我国脑卒中防治的重要关键。有效防治H型高血压,主要是从管理高血压和HHcy两方面入手,同时应根据Hcy和叶酸水平,必要时结合MTHFR C677T基因型进行具体评估,进行精准防治,提高防治效率,有效降低高血压人群远期心脑血管疾病尤其是脑卒中风险。同时,关于H型高血压的具体机制还需要深入开展相关基础和临床研究,进一步拓展和补充H型高血压相关理论。

参 考 文 献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
Writing Group of 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension[J]. Chin J Hypertens, 2011, 19(8): 701-743.
- [2] 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(2): 123-127.
Li J P, Lu X Z, Huo Y, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of H type hypertension[J]. Chin J Pract Intern Med, 2016, 36(2): 123-127.
- [3] Jacques P F, Bostom A G, Wilson P W, et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort[J]. Am J Clin Nutr, 2001, 73(3): 613-621.
- [4] Hao L, Ma J, Zhu J, et al. High prevalence of hyperhomocysteinemia in Chinese adults is associated with low folate, vitamin B-12, and vitamin B-6 status[J]. J Nutr, 2007, 137(2): 407-413.
- [5] Frosst P, Blom H J, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase[J]. Nat Genet, 1995, 10(1): 111-113.
- [6] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis[J]. JAMA, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [7] Wald D S, Law M, Morris J K. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ, 2002, 325(7374): 1202.
- [8] Sun Y, Chien K L, Hsu H C, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study[J]. Circ J, 2009, 73(8): 1423-1430.
- [9] Upchurch G R Jr, Welch G N, Loscalzo J. Homocysteine, EDRF, and endothelial function[J]. J Nutr, 1996, 126(4 Suppl): 1290S-1294S.
- [10] Stamler J S, Osborne J A, Jaraki O, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen[J]. J Clin Invest, 1993, 91(1): 308-318.
- [11] Woo C W, Siow Y L, Pierce G N, et al. Hyperhomocysteinemia induces hepatic cholesterol biosynthesis and lipid accumulation via activation of transcription factors[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 288(5): E1002-E1010.
- [12] Undas A, Stepień E, Plicner D, et al. Elevated total homocysteine is associated with increased platelet activation at the site of microvascular injury: effects of folic acid administration[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(5): 1070-1072.
- [13] Graham I M, Daly L E, Refsum H M, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project[J]. JAMA, 1997, 277(22): 1775-1781.
- [14] 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.
- [15] Li J, Jiang S, Zhang Y, et al. H-type hypertension and risk of stroke in Chinese adults: a prospective, nested case-control study[J]. J Transl Int Med, 2015, 3(4): 171-178.
- [16] Qian X L, Cao H, Zhang J, et al. The prevalence, relative risk factors and MTHFR C677T genotype of H type hypertension of the elderly hypertensives in Shanghai, China: a cross-section study: prevalence of H type hypertension[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 376.
- [17] Qin X, Li J, Cui Y, et al. MTHFR C677T and MTR A2756G polymorphisms and the homocysteine lowering efficacy of different doses of folic acid in hypertensive Chinese adults[J]. Nutr J, 2012, 11: 2.
- [18] Botto L D, Yang Q. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review[J]. Am J Epidemiol, 2000, 151(9): 862-877.
- [19] 中国营养学会骨健康与营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国老年医学学会北方慢性病防治分会. 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(3): 283-288.
Bone Health and Nutrition Branch of Chinese Nutrition Society; Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition; North Chronic Disease Prevention and Treatment Branch of Chinese Geriatric Society. Expert consensus on hyperhomocysteinemia[J]. Electron J Metab Nutr Cancer, 2020, 7(3): 283-288.
- [20] 中国医药教育协会临床合理用药专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国妇幼保健协会围产营养与

- 代谢专业委员会, 等. 中国临床合理补充叶酸多学科专家共识 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2020, 12 (11): 19-37.
- The Clinical Rational Use of Drugs Committee of China Medical Education Association; The Hypertension Branch of China Association for International Exchange and Promotion of Health Care; The Expert Committee of Perinatal Nutrition and Metabolism of China Maternal and Child Health Association, et al. Multidisciplinary expert consensus on rational supplementation of folic acid in clinical practice in China [J]. Chin J Front Med Sci Electron Version, 2020, 12 (11): 19-37.
- [21] Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82 (4): 806-812.
- [22] 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.
- [23] Zhao M, Wang X, He M, et al. Homocysteine and stroke risk: modifying effect of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and folic acid intervention [J]. Stroke, 2017, 48 (5): 1183-1190.
- [24] Kong X, Huang X, Zhao M, et al. Platelet count affects efficacy of Folic Acid in preventing first stroke [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71 (19): 2136-2146.
- [25] Qin X, Li J, Spence J D, et al. Folic acid therapy reduces the first stroke risk associated with hypercholesterolemia among hypertensive patients [J]. Stroke, 2016, 47 (11): 2805-2812.
- [26] Xu R B, Kong X, Xu B P, et al. Longitudinal association between fasting blood glucose concentrations and first stroke in hypertensive adults in China: effect of folic acid intervention [J]. Am J Clin Nutr, 2017, 105 (3): 564-570.
- [27] Zhou Z, Li J, Yu Y, et al. Effect of smoking and folate levels on the efficacy of folic acid therapy in prevention of stroke in hypertensive men [J]. Stroke, 2018, 49 (1): 114-120.
- [28] Tan Y, Nie F, Wu G, et al. Impact of H-type hypertension on intraplaque neovascularization assessed by contrast-enhanced ultrasound [J]. J Atheroscler Thromb, 2022, 29 (4): 492-501.
- [29] Xiao K, Xv Z, Xv Y, et al. H-type hypertension is a risk factor for chronic total coronary artery occlusion: a cross-sectional study from southwest China [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2023, 23 (1): 301.
- [30] Huang K, Zhang Z, Huang S, et al. The association between retinal vessel abnormalities and H-type hypertension [J]. BMC Neurol, 2021, 21 (1): 6.
- [31] Li T, Liu X, Diao S, et al. H-type hypertension is a risk factor for cerebral small-vessel disease [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 6498903.
- [32] Zhang J, Liu Y, Wang A, et al. Association between H-type hypertension and asymptomatic extracranial artery stenosis [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 1328.
- [33] He X, Ma R, Li Y, et al. Association of H-type hypertension with miR-21, miR-29, and miR-199 in Kazahks of Xinjiang, China [J]. Int J Hypertens, 2022, 2022: 4632087.
- [34] Liang X, He T, Gao L, et al. Explore the role of the rs1801133-PPARG pathway in the H-type hypertension [J]. PPAR Res, 2022, 2022: 2054876.
- [35] Lei W, Liu Z, Su Z, et al. Hyperhomocysteinemia potentiates megakaryocyte differentiation and thrombopoiesis via GH-PI3K-Akt axis [J]. J Hematol Oncol, 2023, 16 (1): 84.

(收稿日期: 2023-10-25)

(责任编辑: 杨江瑜)